

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 23 septembre 2015 à Poitiers
par **Madame Edith Durand**

Evaluation de la prévention de l'ostéoporose cortisonique chez les patients ayant reçu une corticothérapie au long cours dans les services de Rhumatologie, de Médecine interne et de Dermatologie au CHU de Poitiers.

Composition du Jury

Président : Madame le Professeur Françoise DEBIAIS

Membres : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT
Madame le Professeur Elisabeth SOLAU-GERVAIS
Madame le Docteur Ewa WIERZBICKA-HAINAUT

Directeur de thèse : Madame le Professeur Françoise DEBIAIS



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maitres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère
SASU Elena, enseignant contractuel

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A mon jury,

A Madame le Professeur Françoise Debiais,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de diriger ce travail.
Je vous remercie pour votre implication et vos conseils tout au long de sa rédaction. Je vous témoigne de ma reconnaissance pour votre soutien dans mes projets professionnels.
Soyez assurée de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pascal Roblot,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma soutenance de thèse et de l'intérêt que vous avez pu porter à mon travail. Je suis également reconnaissante de la qualité de la formation reçue lors de mon stage dans votre service.
Je vous fais part de mon profond respect.

A Madame le Professeur Elisabeth Solau-Gervais,

Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de mon internat. J'ai l'honneur de vous compter parmi mon jury.
Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Ewa Wierzbicka-Hainaut,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Ingrand,
Je vous remercie pour avoir réalisé l'analyse statistique de mes résultats.
Je vous fais part de mon profond respect.

A Madame le Docteur Isabelle Azaïs,
Je vous remercie de m'avoir fait bénéficier de votre enseignement et de votre pédagogie.
Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame le Docteur Rachel Brault,
Merci pour ta disponibilité et ton énergie.
Reçois toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Géraldine Durand,
Merci pour toutes les connaissances enseignées et pour ta bienveillance.
Sois assurée de ma profonde reconnaissance.

A Anne, Anne-Lise, Aurélie et Timothée,
Merci pour votre gentillesse, votre bonne humeur et votre soutien.
Avec toute mon amitié.

A mes amis,

Aux pétillantes Sophie et Marie. Merci pour cette belle amitié qui a marqué ces quatre années.

A Maider, Guillaume, Julie, Etienne, Matthieu L, Bénédicte, Lucile, Mélanie, Astrid, Louise, merci à chacun et chacune d'entre vous pour tous ces merveilleux moments de complicité et de bonheur passés ensemble.

A Anna-Chloé, Matthieu F, Emilie, Germain, Caroline, Morgane, et Hélène, rencontrés pendant mes stages hospitaliers, avec qui je partage de très bons souvenirs.

A Sophie A, pour notre amitié née sur les bancs de la faculté de Bordeaux.

A Sarah et Emmanuelle, avant tout des amies de longue date. Vous avez rendues mes semaines de DU à Paris chaleureuses.

A mes co-internes de Rhumatologie,

Antoine, Chloé, Laurie, Servane, Justine LG et Justine V.

Je vous remercie pour tous les bons moments partagés en Rhumatologie.

A l'ensemble du service de Rhumatologie

Merci à Ghislaine pour m'avoir accordé de ton temps pour apprendre à réaliser les ostéodensitométries.

A ma famille,

A mes parents,
Merci pour votre soutien sans faille, vos encouragements, et votre confiance.

A Murielle ma sœur,
Merci pour tes précieux conseils et pour avoir toujours cru en moi.

A Pauline, Evelyne et Matthieu LR.
A Joël, qui nous manque tant.

A la famille Le Nouaille.

A Bastien,

Merci de m'avoir toujours soutenue, de me faire rire en toutes circonstances et me rendre heureuse chaque jour.

INTRODUCTION : 12

I) Généralités sur l'ostéoporose : 14

- 1) Définition : 14
- 2) Epidémiologie : 14
 - a) Ostéoporose : 14
 - b) Fractures ostéoporotiques : 15
 - c) Mortalité: 18
 - d) Morbidité : 20
 - e) Retentissement économique et avenir: 21
- 3) Etiologies : 22
- 4) Bilan initial : 23
 - a) Recherche des facteurs de risques de fractures ostéoporotiques : 23
 - b) Bilan biologique : 24
 - c) Densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X : 24
 - d) Radiographies du rachis et VFA : 25

II) La corticothérapie : 25

- 1) Définition: 25
- 2) Histoire : 25
- 3) Relation structure activité des glucocorticoïdes : 26
- 4) Mécanisme d'action : 27
 - a) Récepteur aux glucocorticoïdes : 27
 - b) Régulation génomique : 27
 - c) Régulation non génomique : 28
- 5) Propriétés pharmacodynamiques : 28
 - a) Propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives : 28
 - b) Propriétés anti-allergéniques : 28
 - c) Action sur les molécules d'adhésion : 28
 - d) Autres: 28
- 6) Pharmacocinétique : 29
- 7) Indications : 29
- 8) Effets indésirables : 30

III) Ostéoporose cortico-induite : 31

- 1) Epidémiologie de la corticothérapie et importance de la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite: 31
 - a) Fréquence de prescription des glucocorticoïdes: 31
 - b) Principales pathologies requérant des glucocorticoïdes : 32
 - c) Prise en charge insuffisante de l'ostéoporose cortico-induite : 33
- 2) Physiopathologie : 34
 - a) Généralités: 34
 - b) Effets directs des corticostéroïdes sur les cellules osseuses: 35
 - c) Effet tissulaire des corticostéroïdes : 37
 - d) Effets osseux indirects: 38
 - e) Relation entre inflammation et métabolisme osseux : 38
- 3) Retentissement osseux et fractures : 39
 - a) Perte osseuse : 39
 - b) Risque de fracture : 40
 - c) Hypercorticisme endogène : 41
- 4) Traitements de l'ostéoporose cortico-induite : 42
 - a) La supplémentation en calcium et en vitamine D: 42
 - b) Les bisphosphonates : 42
 - c) Le téraparotide : 46
 - d) Autres traitements : 48
- 5) Prévention et traitement de l'ostéoporose cortico-induite : 48
 - a) Evaluation du risque de fracture associé à l'usage des glucocorticoïdes : 49

b) Stratégies thérapeutiques :	51
c) Durée de traitement :	54
d) Suivi des patients :	55
ETUDE :	57
I) Objectifs :	57
1) Critère de jugement principal :	57
2) Critères de jugement secondaires :	57
II) Matériels et méthodes :	58
1) Population :	58
2) Méthodes :	58
3) Analyses statistiques :	59
III) Résultats :	60
1) Nombre de patients inclus en fonction des pathologies et des services:	60
2) Caractéristiques de la population :	61
3) Caractéristiques et évolution des prescriptions de corticothérapie :	64
4) Ostéodensitométrie :	65
5) Traitements :	66
a) Supplémentation vitamino calcique :	66
b) Traitement anti-ostéoporotique :	67
6) Comparaison des prescriptions d'ostéodensitométrie et des traitements entre 2006 et 2014 :	68
a) Ostéodensitométrie :	68
b) Supplémentation vitamino calcique :	69
c) Traitement anti-ostéoporotique :	69
7) Recommandations de bonnes pratiques :	70
a) Adhésion aux recommandations de bonnes pratiques 2003 de l'AFSSAPS concernant la prescription de traitements anti-ostéoporotiques:	70
b) Nombre de patients ayant une indication à un traitement anti-ostéoporotique selon les recommandations 2014 :	72
8) Facteurs associés à une meilleure prise en charge :	73
IV) Discussion :	75
1) Gestion de la prévention de l'ostéoporose cortico-induite : ostéodensitométrie, supplémentation vitamino calcique et traitement anti-ostéoporotique :	75
a) Analyse globale des résultats :	75
b) Résultats dans le sous groupe des patients suivis en Rhumatologie :	78
c) Résultats chez les patients suivis en Dermatologie et Médecine interne:	79
d) Fractures ostéoporotiques :	80
e) Impact clinique de l'amélioration de la prévention de l'ostéoporose cortico-induite :	81
2) Evolution entre 2006 et 2014 :	81
3) Application des recommandations de bonnes pratiques concernant les prescriptions de traitements:	83
4) Facteurs prédictifs d'une bonne prise en charge de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :	86
5) Evolution de la prescription de glucocorticoïdes entre 2006 et 2014:	87
6) Comment améliorer la prise en charge de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :	88
7) Les limites de l'étude :	89
V) Conclusion :	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	96
RESUME :	104
SERMENT	105

ABREVIATIONS :

ACR : American College of Rheumatology
ADN : acide désoxyribonucléique
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMP cyclique : adénosine monophosphate cyclique
ARNm : acide ribonucléique messenger
BMI : body mass index
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CTX : télopeptide C terminal du collagène de type I
DCI : détermination commune internationale
DIM : Département d'Information Médicale
DMARD : disease-modifying antirheumatic drug
DMO : densité minérale osseuse
DKK 1 : dickkopf-1
FESF : fracture de l'extrémité supérieure du fémur
FRAX : fracture risk assessment tool
GIOP : ostéoporose induite par les glucocorticoïdes
GM-CSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GREs : glucocorticoid-response elements
GSK-3 β : glycogen-synthase kinase-3 β
HAS : Haute Autorité de Santé
Inserm : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IC : intervalle de confiance
IL : interleukine
IMC : indice de masse corporelle
LRP5/6 : low density lipoprotein receptor related proteins 5/6
MI : médecine interne
M-CSF : macrophage colony stimulating factor
mg : milligrammes
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : oto-rhino-laryngologiste
PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélique
PTH : parathormone 1-34
QCT : quantitative computed tomography
RANK-L : receptor activator of NF- κ B ligand
SERM : selective estrogen receptor modulators
THS : traitement hormonal substitutif
TNF α : tumour necrosis factor α
VFA : vertebral fracture assessment
11 β -HSD1 : 11 bêta-hydroxysteroid deshydrogenase

Introduction :

Les glucocorticoïdes ont révolutionné la prise en charge de nombreuses pathologies en raison de leurs propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et immunosuppressives. Utilisés dans la plupart des spécialités médicales, ils comportent, en contre partie, de nombreux effets indésirables. Ils sont la première cause d'ostéoporose secondaire. L'ostéoporose cortico-induite représente un problème de santé publique majeur, car elle est responsable de fractures associées à une importante morbidité et mortalité, et d'une diminution de la qualité de vie des malades.

Il existe des recommandations de bonnes pratiques afin de prévenir et de traiter l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Cependant, la prise en charge reste insuffisante.

Malgré la mise à disposition de thérapeutiques efficaces, une minorité de patients reçoit une prévention (1). Le nombre d'ostéodensitométries réalisées chez les utilisateurs de corticoïdes au long cours varie de 0 à 60 % en fonction des études. Les prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques dans ces mêmes études, varient de 0 à 78%. Plus de 80% des publications montrent qu'une ostéodensitométrie ou un traitement anti-ostéoporotique ne sont effectués que dans moins de 40% des cas (2).

Bien que la prise en charge reste insuffisante, une étude hollandaise a montré une augmentation de la fréquence de prescription de traitements anti-ostéoporotiques de la classe des bisphosphonates, entre 2001 et 2005, chez les utilisateurs de corticostéroïdes au long cours (3).

En France, des recommandations de bonnes pratiques ont été publiées en 2003 par l'AFSSAPS. Une actualisation a été réalisée en 2014 sous l'égide de la section Os de la Société française de rhumatologie (SFR), et du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) en collaboration avec d'autres sociétés savantes (Collège national des généralistes enseignants généralistes, Société nationale française de gastroentérologie, Société nationale française de médecine interne, Société de néphrologie). Au CHU de Poitiers, des réunions d'information et de sensibilisation ont été effectuées par le service de Rhumatologie entre mai et juillet 2005 pour les services de Médecine interne, Dermatologie, Neurologie et Pneumologie. L'objectif était de favoriser la réalisation d'une ostéodensitométrie lors de la

prescription d'une corticothérapie au long cours chez les patients hospitalisés et la prise en charge de ces patients si besoin.

Notre objectif était d'étudier la prévention de l'ostéoporose cortico-induite chez les patients ayant une corticothérapie au long cours dans les services de Rhumatologie, de Médecine interne et de Dermatologie du CHU de Poitiers, chez des patients ayant une pathologie fréquemment associée à la prise d'un tel traitement, en 2006 et en 2014.

I) Généralités sur l'ostéoporose :

1) Définition :

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture (4).

En 1994, l'OMS propose une définition, fondée sur la mesure de la densité minérale osseuse par absorptiométrie biphotonique aux rayons X. Son résultat, chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans, est exprimé par le T-score, écart entre la densité minérale osseuse mesurée et la densité minérale osseuse de la population des adultes jeunes, au même site osseux.

- densité normale : T-score $> - 1$
- ostéopénie : $- 2,5 < \text{T-score} \leq - 1$
- ostéoporose : T-score $\leq - 2,5$
- ostéoporose dite sévère : T-score $\leq - 2,5$; associé à une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse (5).

2) Epidémiologie :

a) Ostéoporose :

Dans l'étude INSTANT réalisée en 2008 en France, Lespailles estimait la prévalence globale de l'ostéoporose à 9,7 % chez les femmes de plus de 45 ans. Elle augmentait de façon linéaire en fonction de l'âge, de 1,6 % pour le groupe 45–50 ans à 17,2 % pour le groupe 70–74 ans, au-delà duquel le taux de prévalence restait relativement stable, avec peut-être une légère baisse dans le groupe de plus de 85 ans (pouvant être liée à l'exclusion des sujets institutionnalisés dans cette étude) (figure 1) (6). Chez la femme ménopausée, une étude française montrait que la prévalence augmentait avec l'âge : 14 % dans la tranche d'âge de 50 à 70 ans ; 31 % entre 70 et 80 ans et 51 % chez les femmes âgées de 80 ans ou plus (7).

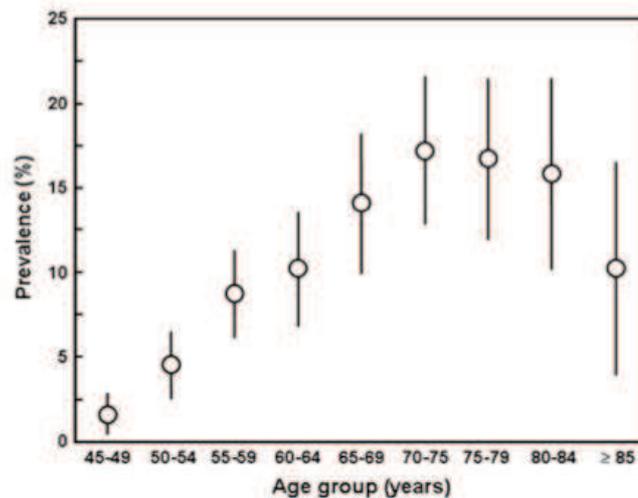


Figure 1 : pourcentage de prévalence d'ostéoporose en fonction de l'âge, dans l'étude INSTANT (6).

En Europe, la prévalence de l'ostéoporose était estimée à 27,6 millions en 2010 : 22 millions de femmes, et 5,5 millions d'hommes (8).

Aux Etats Unis, Wright et al. estimaient en 2010 que 10,3% d'adultes âgés d'au moins 50 ans, soit 10,2 millions de personnes, présentaient une ostéoporose (T-score $\leq -2,5$) au col fémoral ou au rachis lombaire. Une densité minérale osseuse basse (T-score compris entre -1 et -2,5) était retrouvée chez 43,9 %, soit 43,4 millions de patients, quel que soit le site de mesure. Au total, 54% des adultes, de 50 ans ou plus, avaient soit une ostéoporose densitométrique, soit une diminution de la densité minérale osseuse (9).

b) Fractures ostéoporotiques :

L'ostéoporose est une maladie silencieuse, jusqu'à ce qu'elle entraîne une ou plusieurs fractures (10). Dans le monde, 1 femme sur 3 et 1 homme sur 5, de 50 ans et plus, auront une fracture ostéoporotique au cours de leur vie (11). Les fractures ostéoporotiques sont une cause majeure de mortalité et de morbidité dans la population âgée. Elles représentent un problème de santé publique et économique majeur pour la société (8).

L'ostéoporose peut être responsable de fractures à tous les sites osseux, pour des traumatismes de faible énergie ; sauf au niveau du crâne, du rachis cervical, du rachis thoracique jusqu'en T4, des orteils et des doigts. Trois sites ont été particulièrement étudiés : la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, la fracture vertébrale et la fracture du poignet (12).

Des études récentes ont montré que les taux de fractures ostéoporotiques pourraient décliner ou se stabiliser en fonction de l'âge; cependant, en raison du vieillissement de la population, on s'attend toujours à une augmentation du nombre absolu de fractures (13).

En France, en 2010, le nombre de nouvelles fractures ostéoporotiques était estimé à 377000 : 74 000 fractures de hanches, 56 000 fractures vertébrales, 56 000 fractures du poignet, et 191 000 autres types de fractures (11).

En Europe en 2010, on dénombrait 3,5 millions nouvelles fractures de fragilité comprenant 620 000 fractures de hanches, 520 000 fractures vertébrales, 560 000 fractures du poignet et 1800 000 fractures autres (pelvis, humérus, côtes, tibia, fibula, clavicule scapula, sternum fémur) (8).

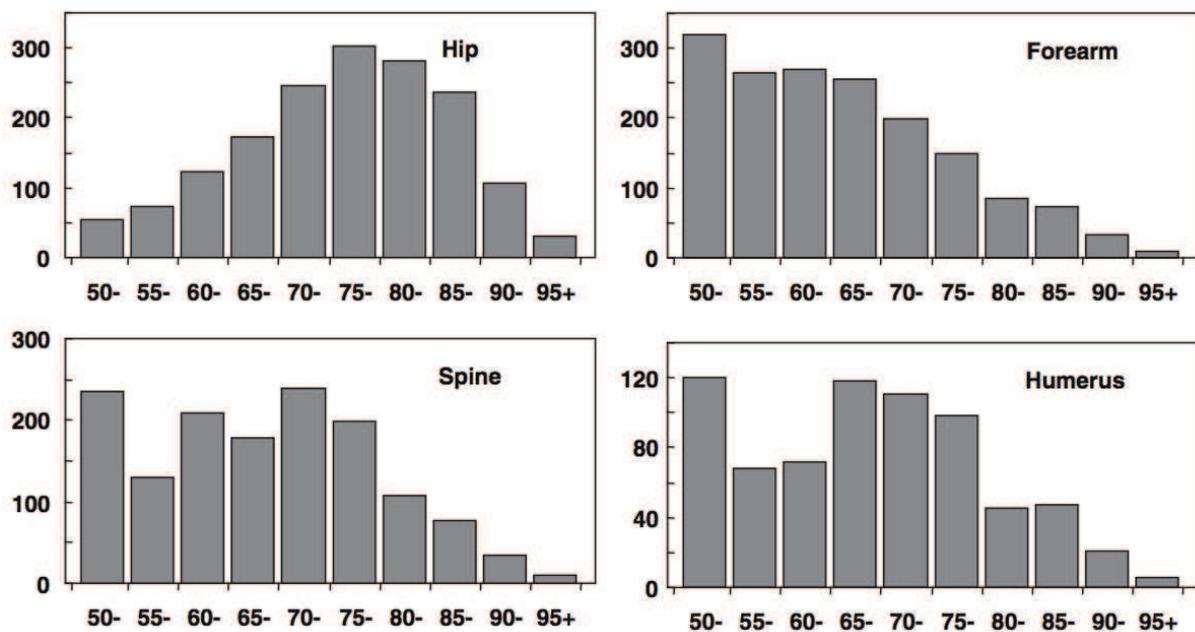


Figure 2 : nombre de fractures ostéoporotiques (en milliers) en fonction de l'âge dans le monde en 2010 (hanche, avant bras, rachis, humérus) (14).

- Fracture du col du fémur :

La fracture du col du fémur est devenue le « baromètre mondial » de l'ostéoporose depuis que son association à une diminution de la densité minérale osseuse est prouvée. Menant systématiquement à une hospitalisation, les fractures du col du fémur sont plus faciles à dénombrer et permettent de comparer les taux entre pays. Elle devient fréquente du fait du

vieillesse de la population, et augmente de 1 à 3% par an dans plusieurs régions du monde (15).

Les études réalisées en France ont montré que l'incidence des fractures du col du fémur était plus élevée chez les femmes ayant une ostéoporose, qu'elle augmentait de façon exponentielle avec l'âge et qu'elle était plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes (13).

En France, entre 2002 et 2008, l'incidence des fractures du col du fémur chez les plus de 39 ans a diminué de 8% chez les femmes et augmenté de 4% chez les hommes. Une diminution de l'incidence de ces fractures était observée pour les deux sexes chez les patients âgés (74-84 et ≥ 85 ans) (16). Entre 2002 et 2013, chez les hommes et les femmes d'au moins 60 ans, le nombre de fractures du col du fémur a augmenté de 5% chez les femmes et de 22% chez les hommes. Mais compte tenu de l'augmentation de la population de 21% chez les femmes et de 29% chez les hommes, sur la même période, l'incidence a diminué de 14% chez les femmes et de 1% chez les hommes. La diminution de l'incidence se confirmait également chez les patients âgés ≥ 85 ans : - 29% chez les femmes et - 24% chez les hommes (17).

- Fractures vertébrales :

Une fracture vertébrale sur 2 est asymptomatique (18). Un quart des fractures vertébrales est consécutif à une chute (19).

L'étude européenne EVOS, réalisée dans 36 centres de 19 pays, a évalué la prévalence des fractures vertébrales en réalisant de façon systématique des radiographies du rachis à un échantillon aléatoire de 600 sujets par centre, recrutés à partir de bases de données de sondages (registres électoraux, et registres de santé). Chez les patients de 50 à 79 ans, 12% des femmes et 12% des hommes présentaient au moins une fracture vertébrale. La prévalence augmentait avec l'âge dans les 2 sexes, mais l'augmentation était plus marquée chez les femmes (20).

- Fractures du poignet :

Maravic et al. rapportaient 33 633 cas de fractures distales du radius ou de l'ulna parmi les adultes de plus de 45 ans en 2001 en France. L'incidence des fractures augmentait

linéairement avec l'âge puis diminuait chez les patients les plus âgés (de 86 ans et plus). Elle était plus élevée que celle des fractures du col du fémur chez les femmes jeunes, mais similaire chez les femmes plus âgées (21) (13).

c) Mortalité:

Plusieurs études ont évalué le risque de mortalité lié à des fractures ostéoporotiques. Ces résultats suggèrent une augmentation de la mortalité dans les suites d'une fracture ostéoporotique dite majeure : fracture du col du fémur, vertébrale, du bassin, du fémur distal, du tibia proximal, de l'humérus et de plus de 3 côtes (figure 2) (22).

Bliuc et al. ont effectué un suivi prospectif de 18 ans pour étudier la mortalité après une fracture, quelle qu'elle soit. Le risque absolu de fracture était plus important dans les 5 ans suivant une fracture (par rapport au reste de la population): 8,9 % pour les femmes et 14,5 % pour les hommes. Les décès se produisaient dans les 5 ans suivant la fracture pour 66% des femmes et 78% des hommes. Ce taux déclinait ensuite vers les taux de mortalités attendus. Bien que les fractures ostéoporotiques étaient moins fréquentes chez les hommes, le taux de mortalité secondaire à une fracture ostéoporotique était plus fréquent chez eux que chez les femmes (15)(18).

- Fractures de l'extrémité supérieure du fémur :

Le risque de mortalité après une fracture de l'extrémité supérieure du fémur est élevé, surtout les premiers mois suivant la fracture, puis diminue progressivement, tout en restant significativement supérieur à la population générale pendant 2 ans (23). Dans l'étude de Bliuc et al, le risque de mortalité après une fracture du col du fémur restait plus élevé que dans la population générale pendant 10 ans (18).

Baudoin et al. ont étudié les fractures de l'extrémité supérieure du fémur en Picardie. Ils ont constaté que la durée d'hospitalisation moyenne était de 21,6 +/- 16 jours. Le taux de mortalité était de 8,7%. Il augmentait avec l'âge, était plus élevé chez les hommes, quel que soit leur âge. Vingt-et-un pour cent des patients décédaient dans les 3 mois suivant la fracture (24).

- Fractures vertébrales :

Elles constituent le 2^{ème} groupe de fractures le plus à risque de mortalité (23). Le taux de mortalité est élevé, surtout dans les suites immédiates. On dénombre 1/3 de décès dans les 5 ans. Il reste significativement plus élevé que dans la population générale plusieurs années après la fracture (23). Cinq ans après le diagnostic le taux de survie était estimé à 61% pour une valeur attendue à 76% dans l'étude de C. Cooper et al. (25). La mortalité est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (23), et reste augmentée que la fracture soit symptomatique ou non (18).

- Fractures majeures :

Toutes fractures majeures confondues (pelvis, fémur distal, tibia proximal, au moins 3 côtes consécutives, et l'humérus proximal), le taux de mortalité pour cent personnes était de 7,78 pour les femmes et de 10,12 pour les hommes, dans l'étude de Bliuc et al. (18).

Dans les suites d'une fracture de l'humérus, la mortalité est également plus élevée dans les suites immédiates, diminuant les années suivantes, mais rejoignant les taux de mortalité de la population générale à 5 ans (22).

- Fractures du poignet et autres fractures mineures (toutes les autres localisations de fractures ostéoporotiques) :

Les fractures du poignet ne sont pas associées à une augmentation de la mortalité (25).

Les fractures mineures n'induisent pas d'augmentation de la mortalité sauf chez les patients âgés de plus de 75 ans. Dans l'étude de Bliuc et al., le taux de mortalité pour cent personnes après une fracture mineure était de 4,95 chez les femmes et de 5,96 chez les hommes (18).

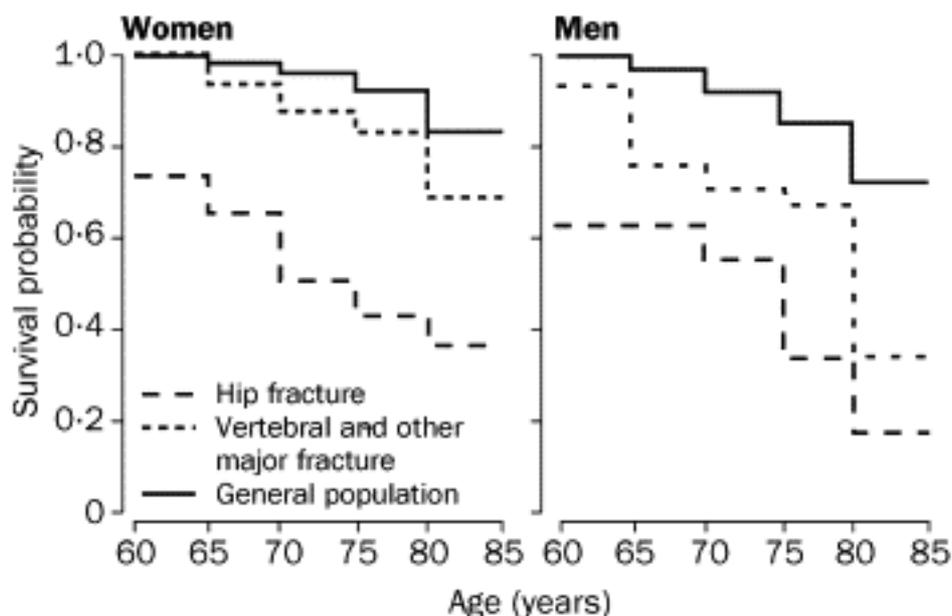


Figure 2 : probabilité de survie en fonction du sexe et du type de fracture (26)

d) Morbidité :

Suite à une fracture de la hanche, vertébrale ou du poignet, environ 7% des femmes deviennent dépendantes dans les activités de la vie quotidienne. Elles nécessitent des soins infirmiers à domicile dans 8% des cas (27).

Les fractures ostéoporotiques sont associées à une diminution de la qualité de vie (28).

- Fractures du col du fémur :

Parmi les femmes qui vivaient à domicile de manière indépendante, avant leur fracture, la moitié reste en soins de longue durée ou nécessite des aides pour les activités de la vie quotidienne un an après l'accident. Jusqu'à un tiers des individus ayant une fracture du col du fémur peut devenir dépendant, et le risque d'institutionnalisation est important (15).

Un an après la fracture, 60% des patients ont retrouvé leur capacité initiale de déplacement, 10 à 15 % ne peuvent plus se déplacer à l'extérieur, et près de 20 % perdent toute autonomie (29).

En 2008 en France, on comptabilisait 73 500 hospitalisations motivées par une fracture du col du fémur dans la population des 65 ans et plus. Dans 8 cas sur 10 il s'agit de femmes (30).

- Fractures vertébrales :

Les principales conséquences des fractures vertébrales sont les douleurs rachidiennes, la cyphose et la perte de taille. La douleur, qui n'est pas systématique, disparaît au bout de plusieurs semaines ou mois (15).

- Fractures du poignet :

Seulement 50 % des patients rapportent une bonne récupération fonctionnelle un an après une fracture du poignet et 1% devient dépendant (31).

e) Retentissement économique et avenir:

Le coût des fractures ostéoporotiques a été estimé à 37 milliards d'euros en Europe en 2010: le coût de prise en charge des fractures représente 66% de ce montant, les soins de longue durée 29% et la prévention pharmacologique 5%. L'augmentation des coûts est estimée à plus de 25% pour 2025 (8).

En France, en 2010, le coût des fractures ostéoporotiques était estimé à 4 853 millions d'euros, dont 66% pour la prise en charge de la fracture, 27% les soins de longue durée et 7% la prévention pharmaceutique. L'augmentation de coût de prise en charge des fractures ostéoporotique est estimée à 25% pour 2025, soit 6 111 millions (11).

On prévoit que la population de plus de 50 ans augmente de 20%, passant de 22,6 millions en 2010 à 27,1 millions en 2025. Le nombre total de fractures devrait également augmenter de 30%, passant de 377 000 en 2010 à 491 000 en 2025. Les fractures du col du fémur, vertébrales, de l'avant-bras et les autres fractures devraient augmenter respectivement de 24 500 ; 17 200 ; 12 900 et 60 000. L'évolution a été estimée être davantage marquée chez les hommes (36%) comparativement aux femmes (28%).

Le coût de l'ostéoporose devrait donc augmenter de 4,9 milliards d'euros en 2010 à 6,1 milliards d'euros en 2025, correspondant à une augmentation de 26% (11).

3) Etiologies :

L'ostéoporose primitive est la perte osseuse résultant du processus de vieillissement humain normal. L'ostéoporose secondaire est définie comme la perte osseuse, qui résulte d'une pathologie ou d'une cause bien définie (10).

Chez les femmes, la principale cause d'ostéoporose est la ménopause (5).

Chez les femmes préménopausées, plus de 50 % des ostéoporoses sont associées à des causes secondaires. Les causes les plus courantes sont l'hypo-estrogénisme, la prise de glucocorticoïdes, les hyperthyroïdies, et la prise d'anticonvulsivants. Chez les hommes, 30 à 60 % des ostéoporoses sont associées à des causes secondaires; avec le plus souvent : l'hypogonadisme, la prise de glucocorticoïdes, et l'alcoolisme (10).

L'ostéoporose cortico-induite est la première cause d'ostéoporose secondaire.

Les autres causes secondaires sont répertoriées dans l'annexe 1 (32).

4) Bilan initial :

a) Recherche des facteurs de risques de fractures ostéoporotiques :

Plusieurs facteurs de risque de fractures ostéoporotiques ont été identifiés, et sont à rechercher (33):

- Sexe féminin
- Ménopause prématurée (< 40 ans)
- Age
- Aménorrhée primaire et secondaire
- Hypogonadisme primaire et secondaire chez les hommes
- Antécédent de fracture de fragilité
- Densité minérale osseuse basse
- Traitement par glucocorticoïdes, analogues de la LH-RH, inhibiteurs d'aromatases.
- Turn-over osseux élevé
- Antécédents familiaux de fracture du col du fémur
- Faible acuité visuelle
- BMI bas (< 19kg/m²)
- Troubles neuromusculaires
- Tabagisme
- Consommation excessive d'alcool
- Immobilisation prolongée
- Apports faibles en calcium
- Déficience en vitamine D

b) Bilan biologique :

Un bilan biologique doit toujours être réalisé afin d'éliminer une autre cause de déminéralisation osseuse que l'ostéoporose, ou une cause d'ostéoporose secondaire.

Il n'existe pas de consensus quant au bilan initial à prescrire. Cependant, il est généralement réalisé au minimum le bilan suivant :

- NFS, VS, CRP
- Calcémie, phosphorémie
- Phosphatases alcalines
- Créatinine
- 25-hydroxy-vitamine D
- Electrophorèse des protéines plasmatiques
- TSH
- +/- PTH
- Bilan urinaire : calciurie, protéinurie des 24 heures.

Tannenbaum et al ont constaté un rendement diagnostique élevé à un coût acceptable pour le dosage systématique du calcium sérique, de la PTH, de l'excrétion de calcium urinaire des 24 heures, de la 25-hydroxy-vitamine D et de la TSH sérique chez les femmes recevant des hormones thyroïdiennes (34). Les tests de routine, tels que la numération formule sanguine et une biochimie complète, élargissent le nombre de nouveaux diagnostics d'ostéoporose secondaire chez les patients sans suivi médical régulier (34)(35).

Le dosage des marqueurs du remodelage osseux peut avoir un intérêt en pratique courante pour le suivi des traitements anti-ostéoporotiques (le CTX en cas de traitement anti-résorptif osseux) (36).

c) Densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons X :

Selon les recommandations de l'HAS 2006, l'ostéodensitométrie biphotonique ou DXA (absorptiométrie biphotonique aux rayons X) est la technique de référence pour mesurer la densité minérale osseuse (37). Elle est réalisée sur 2 sites (de préférence lombaire et extrémité supérieure du fémur). Sa réalisation doit respecter les normes de qualité définies par l'AFSSAPS en 2005 et les conditions préconisées par la HAS dans son avis de juin 2006.

Les indications sont répertoriées en annexe 2.

Les conditions de remboursement des ostéodensitométries sont résumées en annexe 3.

d) Radiographies du rachis et VFA :

Chez les femmes ménopausées, une radiographie standard ou une VFA doit être réalisée si (38) :

- Age \geq 70 ans
- Perte de taille \geq 4 cm (par rapport à la taille à l'âge de 20 ans)
- Perte de taille \geq 2cm au cours du suivi
- Antécédent de fractures vertébrales
- Pathologies chroniques associées à un risque élevé de fracture.

Les indications de la VFA sont résumées dans l'annexe 4 (39). Elle est notamment recommandée chez les femmes et les hommes prenant des glucocorticoïdes au long cours (\geq 5 mg par jour d'équivalent prednisone pour au moins 3 mois).

II) La corticothérapie :

1) Définition:

Les corticostéroïdes de synthèse sont des anti-inflammatoires stéroïdiens de synthèse (40).

2) Histoire :

Au XIXème siècle, Edouard Brown-Séquard décrit le rôle vital des hormones stéroïdiennes sécrétées par les glandes surrénales. Thomas Addison définit l'insuffisance surrénalienne liée à des lésions des glandes surrénales, responsable d'une asthénie et d'une hyperpigmentation cutanée (41).

La synthèse des premiers stéroïdes intervient à la fin des années 1940. La chimie extractive, la chimie de synthèse et la recherche clinique se conjuguèrent pour aboutir à la découverte de la cortisone en 1948 (41). Les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes sont utilisées pour la première fois en thérapeutique humaine chez un malade atteint de polyarthrite rhumatoïde sévère (42). En 1950, Hench, Kendall et Reichstein partagent le prix Nobel de médecine et de physiologie pour cette découverte (41).

3) Relation structure activité des glucocorticoïdes :

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont, soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone (42).

Les stéroïdes de synthèse possèdent une structure tétracyclique dérivant d'un noyau stéroïdique caractéristique, le diméthyl-10,13-cyclopentanoperhydrophénanthrène. Ils ont une fonction hydroxyle en 11-béta, une fonction cétone en position 3 et 20, et une double liaison carbone en 4-5 (42)(41) (figure 3).

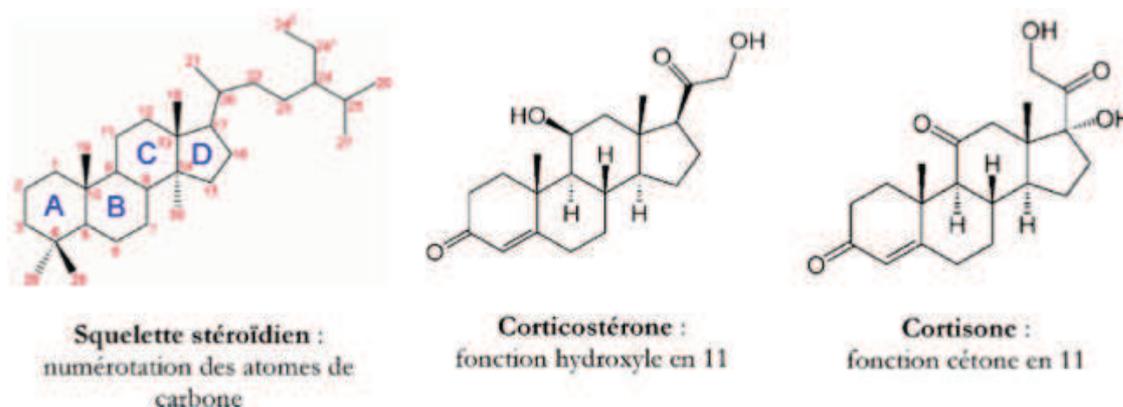


Figure 3 : structure chimique des corticostéroïdes (41).

A partir du cortisol, des dérivés glucocorticoïdes ont été synthétisés, avec des durées d'action plus longue, une activité anti-inflammatoire plus importante et des propriétés minéralocorticoïdes moindres par rapport à la molécule mère (42).

Nom de spécialité	Principe actif	Activité anti inflammatoire	Activité minéralo corticoïde	Equivalence de dose (mg)	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	Hydrocortisone	1	1	20	8-12
Cortisone	Cortisone	0,8	0,8	25	8-12
Cortancyl	Prednisone	4	0,8	5	12-36
Solupred	Prednisolone	4	0,8	5	12-36
Médrol Solumédrol	Méthylprednisolone	5	0,5	4	12-36
Hexatrione Kenacort	Triamcinolone	5	0	4	12-36
Célestène Diprostène	Béthaméthazone	25	0	0,75	36-54
Decancy Decadron	Dexaméthasone	25	0	0,75	36-54
Altim	Cortivazol	60	0	0,3	>60

Tableau 2: Activité relative et équivalence de dose théorique des principaux corticoïdes.

La Prednisolone est le métabolite pharmacologiquement actif après prise de prednisone ou de prednisolone. L'équivalence de dose est variable selon l'ester utilisé.

Les corticoïdes peuvent être utilisés par voie orale, par voie injectable, par voie topique, par voie inhalée pour les pathologies respiratoires et par voie intra-rectale pour les pathologies gastro-intestinales (43).

4) Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes circulent dans le sang, soit liés à une protéine de transport, soit sous forme libre (en faible proportion). C'est la fraction libre qui est responsable des effets des corticoïdes, par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires spécifiques ubiquitaires. La molécule traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité aux récepteurs cytoplasmiques (42).

a) Récepteur aux glucocorticoïdes :

Le récepteur aux glucocorticoïdes est une protéine comportant 3 domaines fonctionnels majeurs : le domaine d'activation du gène (régulation transcriptionnelle), le domaine de liaison à l'ADN (GREs : glucocorticoid-response elements) et le domaine de liaison au ligand.

Le récepteur aux glucocorticoïdes est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique. La liaison du ligand sur le récepteur provoque la dissociation du complexe protéique. Le complexe ligand récepteur migre vers le noyau, puis le récepteur change de configuration et interagit avec l'ADN sur les sites accepteurs : les GREs (42).

Le polymorphisme du gène du récepteur aux glucocorticoïdes est mieux connu actuellement et pourrait expliquer la susceptibilité de chacun à l'action des corticostéroïdes (44).

Les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes expriment le récepteur cytosolique aux corticostéroïdes (cGCR) (44).

b) Régulation génomique :

Une fois dans le noyau, le complexe peut exercer sur les gènes soit une activité activatrice, soit une inhibition de transcription (42).

c) Régulation non génomique :

Ils expliquent les effets instantanés ou rapides des glucocorticoïdes, en agissant sur la perméabilité des lipides membranaires, l'AMP cyclique intracellulaire, l'inhibition partielle de la contraction musculaire, les effets sur les transports ioniques, et l'effet anti-oxydant (42).

5) Propriétés pharmacodynamiques :

A l'échelon cellulaire, ils diminuent le nombre de lymphocytes circulants, de monocytes, de polynucléaires éosinophiles et basophiles. Ils augmentent le relargage médullaire de polynucléaires neutrophiles (phénomène de démargination) (42).

a) Propriétés anti-inflammatoires et antiprolifératives :

Les glucocorticoïdes inhibent la transcription de plusieurs cytokines intervenant dans les réactions inflammatoires chroniques : TNF alpha, interféron gamma, GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, et IL-8 (42). Ils induisent la synthèse de lipocortine-1 au niveau des leucocytes humains, possédant une activité anti-phospholipasique A2, et diminuent la synthèse d'acide arachidonique. Ceci induit une inhibition de synthèse des prostaglandines, des leucotriènes et du platelet activating factor, intervenant dans la cascade de la réaction inflammatoire. Enfin ils interviennent sur le métabolisme de certains médiateurs inflammatoires (42).

b) Propriétés anti-allergéniques :

Elles limitent les réactions d'hypersensibilité (y compris pour les réactions consécutives aux infections bactériennes et aux manifestations inflammatoires) (41).

c) Action sur les molécules d'adhésion :

Les glucocorticoïdes peuvent inhiber l'expression de molécules d'adhésion (ICAM1 : intercellular cell adhesion molecule-1) (42).

d) Autres:

Ils suppriment l'axe hypothalamo-hypophysaire, et possèdent un effet minéralocorticoïde (augmentant la réabsorption tubulaire de sodium et l'excrétion rénale de potassium et d'eau).

Ils possèdent aussi un effet hyperglycémiant, modifient la répartition des graisses corporelles, et agissent sur le système nerveux central (42).

6) Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique des glucocorticoïdes varie en fonction des molécules.

Chez le sujet sain, l'absorption digestive est rapide, et d'environ 80% par voie orale. Bien qu'en théorie la prednisolone orale soit directement active une fois absorbée, l'équivalence pharmacocinétique n'est pas exacte. Ceci explique une moins bonne biodisponibilité.

Deux iso-enzymes régulent l'action des corticostéroïdes : la 11 β -HSD1 et la 11 β -HSD2. La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 1 catalyse la conversion de la forme inactive cortisone en forme active cortisol, au niveau hépatique. La 11 β -HSD2 inactive le cortisol en le transformant en cortisone. L'expression de la 11 β -HSD1 serait influencée par l'environnement inflammatoire local et stimulée par le TNF- α et IL-1 β . La variabilité d'expression et d'activité de l'iso-enzyme 11 β -HSD1 pourrait également expliquer la susceptibilité individuelle pour une ostéoporose induite par les corticostéroïdes (45).

L'autre principale enzyme impliquée dans l'élimination de la prednisolone et de la méthylprednisolone est la 20 cétostéroïde réductase. Les voies métaboliques des différents glucocorticoïdes ne sont pas totalement connues.

Dans le plasma, les glucocorticoïdes circulent en majorité sous forme liée à l'albumine et la transcortine. Seule la fraction libre (10 à 20%) est biologiquement active.

Il existe une grande variabilité inter-individuelle. Des variations de pharmacocinétique ont été décrites en fonction de facteurs physiologiques (âge), de pathologies (hypoalbuminémie, insuffisance hépato-cellulaire, entérocolopathies, hyperthyroïdie notamment), et de la nature du glucocorticoïde (42).

7) Indications :

Les corticoïdes sont utilisés dans presque toutes les spécialités médicales (43).

Leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives expliquent leur large utilisation dans de multiples pathologies auto-immunes, rhumatologiques, pneumologiques,

dermatologiques, gastroentérologiques, oncologiques ou dans les suites de transplantations d'organes (44).

8) Effets indésirables :

La corticothérapie est responsable d'effets indésirables pouvant menacer à court terme le pronostic vital et fonctionnel des patients et nécessitant, dans la plupart des cas, une prise en charge thérapeutique rapide (46).

Les effets secondaires, ont été décrits pour la première fois par Cushing en 1932. Il rapporte la tendance aux fractures des patients ayant un excès de corticostéroïdes endogènes (47). Sur le plan musculo-squelettique, les patients exposés à une corticothérapie au long cours auront un risque élevé d'ostéoporose et secondairement de fracture, que nous développerons dans le chapitre ostéoporose cortico-induite (43). Chez les enfants, une dose de prednisolone quotidienne de 2,5 à 5 mg d'équivalent prednisone par jour peut induire un retard de croissance (43).

Sur le plan musculaire il existe des atrophies secondaires à la prise de corticoïdes, ainsi que des myopathies cortisoniques, prédominant sur les muscles proximaux (43). Leur dépistage et leur prise en charge sont essentiels car elles favorisent les chutes et par conséquent les fractures (44)(48).

L'effet indésirable le plus commun de la prise de corticoïdes au long cours est l'insuffisance surrénalienne (43). Elle peut induire une rétention hydrosodée et une hypokaliémie (42).

Sur le plan métabolique, la corticothérapie multiplie par 2 à 3 le risque de diabète chez les sujets non diabétiques (46).

Sur le plan cardiovasculaire, la prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients traités par corticostéroïdes varie dans les études de 0 % à 90 % (46). Le risque d'accidents cardiovasculaires (coronaropathies, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux) est augmenté chez les patients traités par corticostéroïdes (46).

La prise prolongée de corticoïdes est associée à une prise de poids (49) et une hypertrophie du tissu adipeux, principalement au niveau viscéral mais également au niveau du visage (« faciès lunaire ») et de la zone cervico-dorsale (« bosse de bison » ou empâtement des creux sus-claviculaires) (46).

Sur le plan cutané, les glucocorticoïdes sont responsables d'acné, d'hirsutisme, de vergetures, de fragilisation et de déchirures cutanées (42).

Sur le plan ophtalmologique, la corticothérapie induit des glaucomes et des cataractes (43).

Des manifestations psychiatriques sont rapportées dans la littérature : sauts d'humeur, euphorie, dépression, suicide, psychoses (manies, hallucinations, délires) (43).

Sur le plan gastro-intestinal, les effets secondaires sont principalement les ulcères gastriques, les saignements digestifs hauts, les pancréatites et les candidoses orales (43).

Enfin, l'inhibition des systèmes inflammatoires et immunitaires représente une indication thérapeutique. Mais la contrepartie est un risque accru d'infection (43).

III) Ostéoporose cortico-induite :

1) Epidémiologie de la corticothérapie et importance de la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite:

a) Fréquence de prescription des glucocorticoïdes:

La prévalence de la corticothérapie est de 0,5 à 0,9% dans la population générale, et de 2,5% chez les patients de 70 à 79 ans (50)(51). Dans l'étude internationale GLOW, 3.1% des femmes ménopausées recevaient des corticostéroïdes (52).

Dans une étude épidémiologique réalisée entre le 1er janvier 1989 et le 31 décembre 2008, Fardet et al. (53) estimaient qu'en moyenne 0,85 % de la population générale britannique était traitée par corticothérapie orale, et 0,75% par une corticothérapie au long cours (> 3 mois).

Concernant les cures longues (> 3 mois), l'âge médian lors de la première prescription de corticothérapie prolongée était de 67,4 ans et 59,3 % des patients étaient des femmes.

La prednisolone était le corticostéroïde le plus fréquemment prescrit (92,3 %) suivie de la dexaméthasone (3,5 %), de l'hydrocortisone (3,3 %), de la béthaméthasone (0,5 %) et de la prednisone (0,2 %). La posologie quotidienne médiane d'équivalent prednisone reçue par cure était de 7,5 mg. La durée médiane de prescription était de 215 jours (53).

Concernant les cures courtes (\leq 3 mois), la posologie quotidienne médiane d'équivalent prednisone reçue par cure était de 30 mg et la durée médiane de traitement de 9 jours.

Malgré l'élargissement de l'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge de certaines maladies (anti-TNF, léflunomide par exemple pour les polyarthrites rhumatoïdes), la

prévalence d'utilisation des corticostéroïdes a augmenté de façon régulière au cours des 20 dernières années (53). Cette augmentation pour certaines pathologies, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la pseudo polyarthrite rhizomélique et la maladie de Horton, peut s'expliquer selon les auteurs par une augmentation des durées de prescriptions, plus que par une augmentation du nombre de patients traités. Toutefois, il était constaté une diminution du nombre de cas incidents traités par glucocorticoïdes au long cours chez les patients suivis pour une maladie de Crohn ou une polyarthrite rhumatoïde traités par anti-TNF alpha (53).

b) Principales pathologies requérant des glucocorticoïdes :

Les principales pathologies requérant une corticothérapie prolongée en 2007-2008, dans l'étude Fardet et al., citée précédemment, sont (53):

- Principalement les pathologies broncho-pulmonaires : broncho pneumopathies chroniques obstructives (13,4%), asthmes (18,7%), infections, autres
- Pathologies rhumatismales : polyarthrites rhumatoïdes (4,1%), autres (0,4%)
- Maladies de Horton et pseudopolyarthrites rhizoméliques (13,2%), sarcoïdoses (0,7%)
- Pathologies dermatologiques (6,2%) : eczémas (3,4%), et autres (3,6%)
- Néoplasies (6,2%)
- Pathologies digestives : Maladie de Crohn (1,5%), rectocolites hémorragiques (1,8%)
- Transplantations (1%)
- Pathologies endocriniennes : Maladies d'Addison (0,5%)
- Pathologies neurologiques : myasthénies (0,4%)
- Pathologies rénales (0,4%)
- Autres (14,3%)
- Indications inconnues (14,4%)

Van Staa et al. ont également étudié l'usage des glucocorticoïdes dans une étude rétrospective d'un large échantillon de la population britannique, à partir de la base de données de la *General Practice Research Database*. Ils étaient principalement prescrits pour des pathologies broncho-pulmonaires (39,9%), cutanées (6,2%) et des rhumatismes inflammatoires (6,2%) (51).

Dans une enquête française publiée en 2008 par Perdoncini-Roux et al, réalisée auprès de médecins généralistes du réseau Sentinelle, les principaux motifs de prescription de glucocorticoïdes étaient (54):

- Les rhumatismes inflammatoires : 47,3%
- Les vascularites : 21,2%
- Les pathologies cancéreuses : 10,6%
- Les pathologies respiratoires : 10,2%
- Les pathologies inflammatoires digestives : 3,4%
- Les connectivites : 2,3%
- Les pathologies rhumatismales non inflammatoires : 0,8%
- Les sarcoïdoses : 0,8%
- Autres : 3,4%

c) Prise en charge insuffisante de l'ostéoporose cortico-induite :

L'ostéoporose cortisonique est la première cause d'ostéoporose secondaire (44). Malgré la mise à disposition de thérapeutiques efficaces, une minorité de patients reçoit une prévention (1).

Dans une méta-analyse réalisée en 2013 par Albaum et al., le nombre d'ostéodensitométries réalisées chez les patients traités par corticoïdes au long cours varie de 0 à 60 % en fonction des études. Les prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques dans ces mêmes études, varient de 0 à 78%. Plus de 80% des études montrent qu'une ostéodensitométrie ou un traitement anti-ostéoporotique ne sont prescrits que dans moins de 40% des cas (2). A peine 4 à 5,5 % des utilisateurs de glucocorticoïdes au long cours ont un traitement anti-ostéoporotique dans l'étude Van Staa et al (51).

Bien que la prise en charge reste globalement insuffisante, une étude hollandaise a montré une augmentation de 38% à 54% ($p=0,001$) de la fréquence de prescription des bisphosphonates entre 2001 et 2005, chez les utilisateurs de corticostéroïdes au long cours (3).

2) Physiopathologie :

a) Généralités:

Le tissu osseux est un tissu en remodelage constant du fait de l'activité des cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes, et ostéocytes) et de leurs interactions avec les cellules médullaires dont elles sont issues. La séquence du remodelage activation / résorption / formation se produit par le biais d'unités de remodelage avec une activité couplée entre ostéoclastes et ostéoblastes. Le remodelage osseux, en renouvelant l'os en permanence, permet à ce dernier d'être solide et résistant. Plusieurs mécanismes peuvent dérégler les différentes phases du remodelage osseux et être responsables de nombreuses maladies de l'os, dont l'ostéoporose. Un déséquilibre entre la résorption osseuse et la formation peuvent entraîner une perte osseuse et une ostéoporose chez les patients âgés (55).

Au cours de l'ostéoporose cortico-induite, les glucocorticoïdes exercent des effets directs sur les différentes lignées cellulaires osseuses, entraînant principalement une inhibition de la formation osseuse. Ils ont également des effets osseux indirects en interagissant avec le métabolisme du calcium, en diminuant la sécrétion d'hormones sexuelles et en induisant des myopathies. L'ensemble de ces effets augmente le risque de fractures (figure 4).

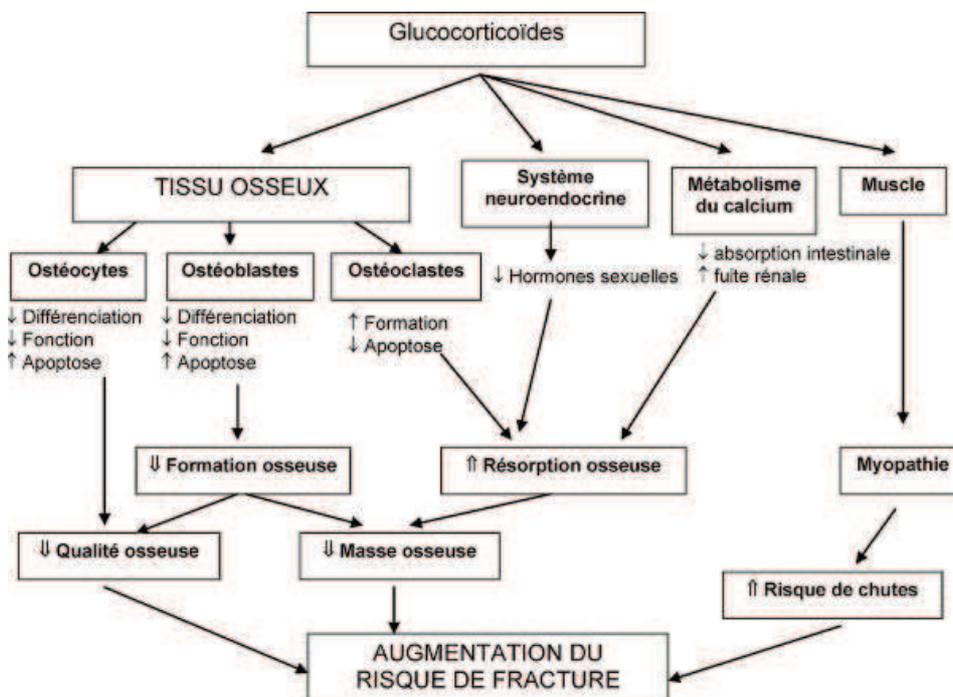


Figure 4 : physiopathologie de l'ostéoporose cortisonique (56)

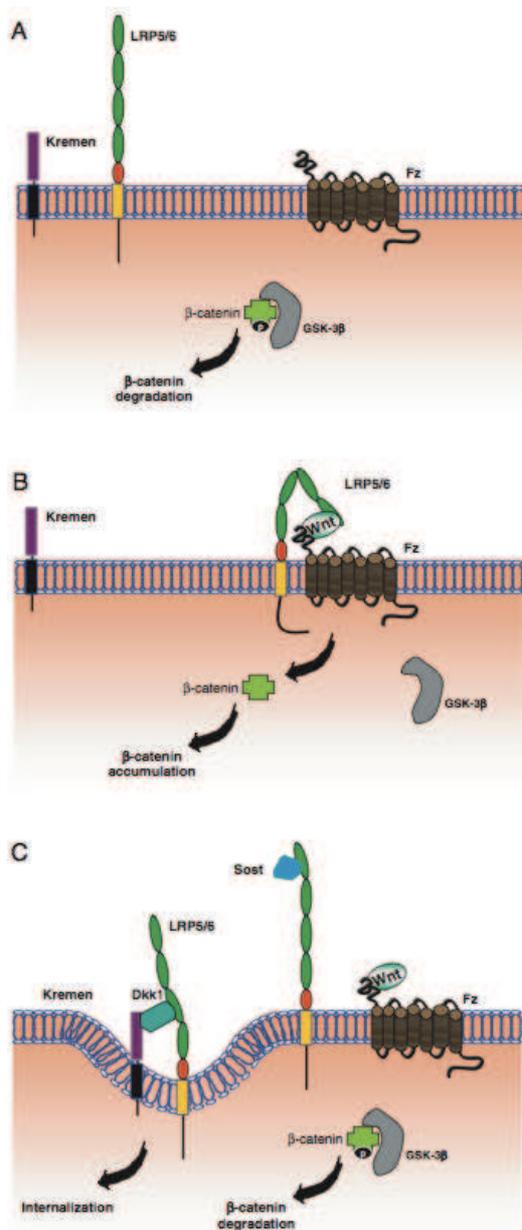
b) Effets directs des corticostéroïdes sur les cellules osseuses:

Les corticostéroïdes exercent des effets directs sur les différentes lignées cellulaires osseuses, entraînant principalement une inhibition de la formation osseuse (57) ainsi qu'une élévation de la résorption osseuse (58).

- Ostéoblastes :

Les corticostéroïdes induisent une diminution du nombre et de la fonction des ostéoblastes, conduisant à une diminution de la formation osseuse. Ils diminuent la réplication des cellules de la lignée ostéoblastique, diminuant le pool de cellules pouvant se différencier en ostéoblastes matures. Ils agissent également sur les cellules souches mésenchymateuses, précurseurs des ostéoblastes, en les dirigeant vers la voie adipocytaire (56). Les mécanismes impliqués dans cette réorientation des cellules stromales, comprennent l'induction de facteurs nucléaires de la transcription de la famille des protéines de liaison CCAAT et l'induction de récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes γ 2 (PPAR γ 2), qui tous deux jouent des rôles essentiels dans l'adipogenèse (59).

Les corticostéroïdes bloquent la différenciation et la maturation des ostéoblastes par une inhibition de la voie Wnt/ β cathénine, via l'augmentation de l'expression d'inhibiteurs de la formation osseuse (DKK 1 et sclérostine), jouant un rôle clé dans l'ostéoblastogénèse (55).



- A. En l'absence de ligand Wnt, la β -caténine est phosphorylée par GSK-3 β conduisant à sa dégradation et à l'inactivation de la voie de signalisation.
- B. Après la liaison de Wnt à LRP5/6, GSK-3 β est inactivé. La β -caténine est ensuite stabilisée et s'accumule dans le cytoplasme. Elle sera transloquée dans le noyau où elle affecte l'expression des gènes.
- C. DKK1 et Sost inhibent la voie Wnt en se liant à LRP5/6. Ils entraînent une inhibition de la formation osseuse.

Figure 5 : voie de signalisation Wnt/ β caténine (55).

Les corticostéroïdes diminuent la transcription du gène du collagène de type 1, composant majeur de la matrice extracellulaire osseuse, en agissant sur les ostéoblastes matures, et interfèrent avec la production de facteurs de croissance des ostéoblastes.

Ils favorisent l'apoptose des ostéoblastes en activant la caspase 3 (57)(60).

- Ostéocytes :

Les ostéocytes servent de mécanorécepteurs, et jouent un rôle fondamental dans le remodelage osseux. Ils peuvent modifier l'environnement local (lacune et canalicule).

La fragilité osseuse induite par corticostéroïdes est le produit des variations de la microarchitecture trabéculaire et des changements dans les propriétés mécaniques locales du tissu osseux lui-même. Les glucocorticoïdes peuvent modifier le métabolisme et la fonction des ostéocytes. Ils induisent des changements dans l'élasticité et la minéralisation de la matrice entourant les lacunes d'ostéocytes, et augmentent la taille des lacunes osseuses (61). Ils favorisent l'apoptose des ostéocytes (60).

- Ostéoclastes :

Les ostéoclastes sont des cellules membres de la famille des monocytes et des macrophages. Ils se différencient sous l'influence de deux cytokines : le M-CSF et l'activateur du récepteur du ligand NF-kB (RANK-L).

Les corticostéroïdes augmentent l'expression de M-CSF et RANK-L, et diminuent l'expression de son récepteur soluble, l'ostéoprotégérine, dans les cellules stromales et ostéoblastiques. Ils augmentent l'expression de l'interleukine-6, une cytokine ostéoclastogénique, et suppriment l'expression de l'interféron-bêta, un inhibiteur de l'ostéoclastogénèse. Ils diminuent l'apoptose des ostéoclastes matures.

Par conséquent, ils induisent une augmentation de la formation des ostéoclastes avec une durée de vie prolongée expliquant, au niveau cellulaire, la résorption osseuse accrue et prolongée observée dans l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes (62)(57).

c) Effet tissulaire des corticostéroïdes :

L'analyse histomorphométrique de biopsies osseuses iliaques animales et humaines suggère que les corticostéroïdes sont responsables d'une diminution de l'activité ostéoblastique avec réduction du volume trabéculaire, et des surfaces minéralisées. La diminution de l'épaisseur des travées osseuses entraîne des perforations. Les données sur l'os cortical sont moins nombreuses et plus divergentes (44)(63).

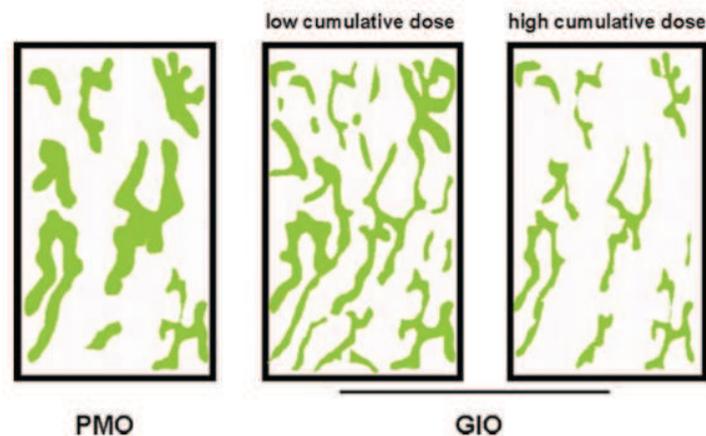


Figure 6 : schéma représentant la microarchitecture osseuse d'une ostéoporose post ménopausique (PMO) et induite par les corticostéroïdes (GIO) : effet dose faible versus élevée (63)

d) Effets osseux indirects:

En présence de corticostéroïdes, l'absorption de calcium par le tractus gastro-intestinal est inhibée par des mécanismes qui s'opposent à l'action de la vitamine D. La réabsorption rénale tubulaire du calcium est également inhibée, entraînant une augmentation de l'excrétion rénale de calcium. Secondairement à ces effets, une hyperparathyroïdie secondaire peut se développer. Toutefois, la plupart des études n'ont pas trouvé d'association entre corticothérapie et augmentation de l'hormone parathyroïdienne. L'ostéoporose cortico-induite est associée à une perte osseuse préférentiellement sur l'os trabéculaire, alors que dans le cas de l'hyperparathyroïdie, la perte osseuse se produit préférentiellement sur l'os cortical (64)(65)(44).

e) Relation entre inflammation et métabolisme osseux :

Toutes les études cliniques et biologiques ont montré que les pathologies inflammatoires avaient un effet délétère sur le remodelage osseux par excès de résorption, et défaut de formation. Le rôle des lymphocytes a été démontré dans l'ostéoclastogénèse. La voie Th17 est la plus importante, sous l'effet de l'interleukine 6 et de l'interleukine 23. Les modèles animaux ont montré le rôle clef du TNF α et de l'interleukine 1 dans l'apparition de l'ostéoporose cortico-induite. Les cytokines pro-inflammatoires favorisent la transformation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes, favorisant la résorption osseuse.

Des études ont ainsi montré une augmentation du taux de fractures et une diminution de la densité minérale osseuse chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, indépendamment de la prise de corticostéroïdes (56)(66).

3) Retentissement osseux et fractures :

a) Perte osseuse :

Dans une méta-analyse de 66 études, Van Staa et al. ont montré que la densité minérale osseuse, chez les utilisateurs de glucocorticoïdes, au rachis lombaire et à la hanche était systématiquement inférieure à celle prévue pour un groupe de sujets de même âge et de même sexe. En moyenne, la densité minérale osseuse correspondait à 89,4% de la valeur attendue pour le rachis lombaire (2305 utilisateurs, 50 études). Pour la hanche, ce chiffre était de 88,8% (1955 utilisateurs, 37 études). Au radius distal la densité osseuse représentait de 88,3% de la valeur attendue (591 utilisateurs, 15 études) (67).

Le risque d'ostéoporose induite par les corticostéroïdes est similaire pour les hommes et les femmes, quel que soit le groupe ethnique (68)

La perte osseuse induite par les corticostéroïdes est précoce et rapide. Elle est significative dès les 6 premiers mois de traitement. Elle prédomine sur le secteur trabéculaire par rapport à l'os cortical. C'est la raison pour laquelle les fractures vertébrales sont fréquentes (1). La méta-analyse de Van Staa rapporte une perte de densité minérale osseuse au rachis lombaire entre 3 et 5 mois, significativement supérieure chez les patients utilisant en moyenne 7,5 mg de prednisolone par jour par rapport aux patients témoins pris au hasard, dans deux essais randomisés (67).

La densité minérale osseuse baisse de 5 à 15% au cours de la première année. L'intensité de la perte osseuse diminue ensuite mais reste significative (1)(67).

Une forte corrélation a été trouvée entre la dose cumulée de corticostéroïdes et la diminution de densité minérale osseuse au rachis et à la hanche (67).

L'ostéoporose induite par les corticostéroïdes est partiellement réversible à l'arrêt de la corticothérapie (67) (69).

La perte osseuse est variable au sein d'une population. Aucun critère densitométrique, biologique ou clinique ne permet de prédire pour un individu l'intensité de la perte osseuse (1).

Les patients prenant des corticostéroïdes ont, de manière significative, statistiquement plus de fractures vertébrales que ceux n'en prenant pas, pour une densité minérale osseuse identique. Toutefois, les variations de densité minérale osseuse au cours du traitement par corticostéroïdes n'expliquent que partiellement l'augmentation du risque de fracture (67).

L'évolution de la densité osseuse dépend aussi de l'évolution de la maladie sous-jacente et de son traitement (1). L'absence de perte osseuse au cours du suivi des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde recevant une corticothérapie à faible dose et un anti TNF alpha a été démontrée (70).

b) Risque de fracture :

L'utilisation de corticostéroïdes est statistiquement associée à une augmentation du risque de fractures, comparativement aux témoins n'ayant jamais reçu de corticoïdes.

Dans la méta-analyse de Kanis et al, après ajustement de la densité minérale osseuse, le risque de fracture ostéoporotique était de 2,16 (1,42-3,27) chez les hommes, et de 1,42(1,18-1,70) chez les femmes (71).

Dans l'étude contrôlée randomisée britannique de Van Staa et al, réalisée à partir d'une base de données médicales de médecins généralistes, les patients prenant des corticostéroïdes, avaient un risque relatif de fracture de 1,33 (IC 95% : 1,29 à 1,38) pour les fractures périphériques, de 1,61(1,47 à 1,76) pour les fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur, de 2,60 (2,31 à 2,92) pour les fractures vertébrales et de 1,9 à l'avant-bras (IC 95% : 1.01–1.17) (72).

Le risque de fracture est dose dépendant (dose quotidienne). Il apparaît rapidement à l'instauration du traitement, puis diminue dès le troisième mois après l'arrêt du traitement par corticoïdes (72)(1).

Le risque est augmenté même pour de faibles doses de corticoïdes (de 2,5 à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone) (72). Dans la méta-analyse de Van Staa et al, chez les patients prenant 7,5 mg ou plus de prednisolone par jour, le risque de fractures non vertébrales augmentait de 54% la première année de traitement par rapport au groupe témoin (67).

L'excès de risque de fractures chez les patients prenant des corticostéroïdes est stable à environ 20% pour des doses quotidiennes inférieures à 5 mg de prednisolone, mais est augmenté pour des doses plus élevées. Les patients qui avaient utilisé une dose quotidienne de 20 mg avaient un taux de fractures périphériques environ 60% plus élevé que le groupe témoin (67).

L'augmentation du risque de fractures n'était pas expliquée par les différences de densité minérale osseuse dans la méta-analyse de Kanis et al (71). Le risque de fractures était sensiblement supérieur dans les cas d'ostéoporose induite par les corticostéroïdes que dans les cas d'ostéoporose post-ménopausique pour le même niveau de densité minérale osseuse (71).

c) Hypercorticisme endogène :

Les hypercorticismes endogènes (résultant d'une augmentation de la production de cortisol par les surrénales) sont rares, contrairement aux hypercorticismes iatrogènes. Les causes les plus fréquentes sont l'adénome hypophysaire corticotrope (70%), les hypersécrétions ectopiques d'hormones corticotropes (ACTH) (5%), les adénomes surrénaliens (10%), et les corticosurréalomes (10%). Le syndrome de Mac Cune Albright, l'hyperplasie macro nodulaire et la dysplasie micro-nodulaire pigmentée sont exceptionnels (moins de 2%) (73).

Les différences entre hypercorticisme endogène et exogène résident dans la rapidité d'apparition du syndrome de Cushing, la tranche d'âge typique, la présence ou l'absence d'insuffisance gonadique et l'excès d'androgènes qui peuvent tous avoir une incidence sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

Dans les études de patients atteints de syndrome de Cushing endogène, il existe une diminution de la densité minérale osseuse (le plus souvent une ostéopénie) correspondant à une perte d'environ 10 à 25% de la densité minérale osseuse par rapport au pic de masse osseuse. Des études ont prouvé que la diminution de la densité minérale osseuse dans les syndromes de Cushing endogènes était réversible après traitement de la cause.

Les syndromes de Cushing endogènes sont également associés à une augmentation du risque de fractures ostéoporotiques : 6 fois plus important que dans la population générale (73) (74).

4) Traitements de l'ostéoporose cortico-induite :

a) La supplémentation en calcium et en vitamine D:

Les groupes placebos des grands essais thérapeutiques, qui reçoivent des doses physiologiques de calcium et de vitamine D, ont montré que cette supplémentation n'est pas suffisante pour prévenir la perte osseuse et le risque de fractures (75)(76).

Homik et al ont étudié l'effet du calcium et de la vitamine D versus calcium seul ou placebo, pour la prévention de la perte osseuse chez les patients prenant des glucocorticoïdes au long cours. Cette méta-analyse, suggèrait cependant que la prise conjointe de calcium et de vitamine D était plus efficace pour retarder la perte osseuse au rachis lombaire et à l'avant-bras, que le placebo ou le calcium seul (77).

b) Les bisphosphonates :

Les bisphosphonates sont considérés comme le traitement de première ligne de l'ostéoporose cortico-induite (68). Leur efficacité peut paraître paradoxale puisque leur cible est la résorption ostéoclastique, qui est peu altérée dans l'ostéoporose cortico-induite (78). L'action des bisphosphonates dans l'ostéoporose cortico-induite serait relative à l'effet de prévention de l'apoptose des ostéocytes (79).

Les bisphosphonates sont les médicaments les plus couramment utilisés pour la prévention des fractures chez les femmes ménopausées présentant un risque élevé de fracture. La preuve de leur efficacité dans l'ostéoporose post-ménopausique pour la réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, y compris à la hanche, a été montrée pour l'alendronate et le risédronate et plus tard pour l'acide zolédronique dans des essais contrôlés randomisés avec 3 à 5 ans de recul. La preuve spécifique de l'efficacité des bisphosphonates chez les patients prenant des corticostéroïdes est beaucoup plus faible, comparativement aux données importantes de la population post ménopausique (80).

Homik et al. ont publié une méta-analyse de 13 études contrôlées pour évaluer l'efficacité des bisphosphonates sur l'ostéoporose cortico-induite. Les bisphosphonates augmentaient la densité minérale osseuse au rachis lombaire, par rapport au groupe témoin avec une différence significative de 4% à 12 mois. Au col du fémur, la différence de densité minérale osseuse à 12 mois était significative entre le groupe traitement et le groupe placebo, mais la taille de l'effet était faible (2,1%). La réponse au traitement semble être plus importante dans les cas de

prévention primaire par rapport aux essais de prévention secondaire. Les essais de prévention primaire montraient une plus grande perte osseuse dans le bras placebo par rapport au bras traitement. Alors que dans les essais de prévention secondaire, la perte osseuse était moins importante dans les groupes placebos. Ce résultat allait en faveur d'une perte osseuse plus importante dans les premiers temps de traitement par glucocorticoïdes. Cette méta-analyse ne permet pas de conclure sur la prévention du risque de fracture (77).

- Alendronate :

L'alendronate a été étudié dans une étude randomisée, contrôlée, à la dose de 5 mg et 10 mg par jour versus placebo pendant un an chez 477 adultes hommes et femmes, prenant par ailleurs 800 à 1000 mg de calcium et 250 à 500 UI de vitamine D. Au rachis lombaire, la densité minérale osseuse augmentait de 2,1% +/- 0,3 % dans le groupe alendronate 5mg, et de 2,9% (+/- 0,3%) dans le groupe alendronate 10 mg. Elle diminuait de 0,4% (+/-0,3%) dans le groupe placebo. Au col du fémur, la densité minérale osseuse augmentait respectivement de +1,2% (+/-0,4%) +1% (+/-0,4%) dans les groupes alendronate ($p < 0,01$) ; et diminuait de 1,2% (+/-0,4%) dans le groupe placebo ($p < 0,01$). La densité minérale osseuse au trochanter et du corps entier augmentait également significativement chez les patients traités par alendronate. Il n'y avait pas de différence significative du nombre de nouvelles fractures vertébrales dans le groupe alendronate versus placebo (76). La poursuite de l'étude pendant 2 ans dans un sous-groupe de la population (208 patients) montrait le maintien du bénéfice densitométrique (75).

Dans une étude randomisée en double aveugle, Jacobs et al ont comparé les densités minérales osseuses lombaires dans deux groupes de patients : l'un prenant de l'alendronate 10 mg, l'autre de l'alfacalcidol, pendant 18 mois (99 patients dans le groupe alendronate, 101 dans le groupe alfacalcidol). Il existait une augmentation de densité minérale osseuse statistiquement significative au rachis lombaire dans le groupe alendronate, alors que dans le groupe alfacalcidol, la densité baissait significativement (81).

- Riséronate :

Dans une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée, chez 224 adultes débutant une corticothérapie au long cours, Cohen et al ont étudié les variations de densité minérale osseuse au rachis lombaire et au fémur, ainsi que l'incidence des fractures vertébrales. Les patients avaient une supplémentation en calcium et vitamine D. Ces auteurs

ont montré que le risédronate prévenait la perte osseuse chez les patients débutant une corticothérapie au long cours. Après 12 mois, la densité au rachis n'avait pas varié de façon significative dans le groupe risédronate 5mg par jour ($0,6 \pm 0,5\%$; $p < 0,001$), ni dans le groupe risédronate 2,5 mg par jour ($-0,1 \pm 0,7\%$; $p < 0,005$), alors qu'elle diminuait dans le groupe placebo ($-2,8 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$). Il existait une tendance à la diminution de l'incidence des fractures vertébrales dans le groupe risédronate 5mg par jour, par rapport au groupe placebo (5,7% versus 17,3% ; $p = 0,072$) (82).

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, menée chez 290 adultes traités par glucocorticoïdes pendant au moins 6 mois, et recevant une supplémentation vitamino calcique, Reid et al ont montré une augmentation de densité minérale osseuse significative à 12 mois de 2,9% ($\pm 0,5\%$, $p < 0,001$) au rachis lombaire, de 1,8% ($\pm 0,5\%$; $p < 0,001$) au col du fémur, et de 2,4% ($\pm 0,54\%$; $p < 0,001$) au trochanter dans le groupe risédronate 5 mg; alors que la densité minérale osseuse était seulement maintenue, à chaque site, dans le groupe placebo. Dans le groupe risédronate 2,5 mg, les auteurs observaient une augmentation de densité minérale osseuse au rachis lombaire de 1,9% ($\pm 0,5\%$; $p < 0,001$).

La réduction de l'incidence des fractures vertébrales était estimée, par rapport au placebo, à 70% ($p < 0,125$), à la fois dans le groupe risédronate 2,5 mg et le groupe risédronate 5 mg, avec un résultat significatif lorsque les groupes de traitement ont été combinés ($p < 0,042$) (83).

Mok et al. ont évalué le risédronate (5 mg par jour) dans la prévention de la perte de densité minérale osseuse lors de l'utilisation de glucocorticoïdes à forte dose (prednisolone 0,5mg/kg/jour). Dans cette étude randomisée contrôlée, en double aveugle contre placebo, 103 patients ont été inclus. A 6 mois, un gain significatif de la densité minérale osseuse a été observé au rachis dans le groupe risédronate ($0,7\% \pm 0,3\%$; $p = 0,03$), alors qu'une baisse a été détectée dans le groupe placebo ($-0,7\% \pm 0,4\%$; $p = 0,12$). Après ajustement pour la densité minérale osseuse, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et les doses cumulées de prednisolone, la différence inter-groupe de densité minérale osseuse vertébrale restait significative (1,4%; $p = 0,006$). Les deux groupes avaient une baisse significative de densité minérale osseuse à la hanche, mais l'ampleur était plus importante dans le groupe placebo ($-0,8 \pm 0,4\%$ dans le Risédronate contre $-1,3 \pm 0,5\%$ dans le groupe placebo) (84).

- Acide zolédronique :

Reid et al. ont évalué l'efficacité de 5 mg d'acide zolédronique en perfusion versus un traitement par risédronate 5 mg par jour par voie orale pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, pendant 1 an. Les patients prenaient au moins 7,5 mg de corticoïdes par jour pour une durée attendue de 12 mois. Cette étude de non infériorité était multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo. Pour 288 hommes et femmes, il s'agissait d'un traitement préventif, et pour 545 du traitement d'une ostéoporose. L'acide zolédronique était non inférieur et même supérieur au risédronate avec une augmentation de densité minérale osseuse au rachis lombaire à 12 mois dans le groupe traitement de 4,06% versus 2,71%, ($p=0,0001$) ; soit une différence significative de 1,36% [95% CI 0,67 à 2,05]. Dans le groupe prévention, l'augmentation de densité minérale osseuse était de 2,60% dans le groupe acide zolédronique versus 0,64% ($p<0,0001$) dans le groupe risédronate (soit une différence de 1,96% [95%CI 1,04 à 2,88]). La densité minérale osseuse était plus augmentée aux autres sites de mesure avec l'acide zolédronique (trochanter et col du fémur) qu'avec le risédronate. Au radius distal, l'acide zolédronique augmentait davantage la densité minérale osseuse dans le groupe traitement par rapport au risédronate, mais pas dans le groupe prévention. La fréquence de survenue de nouvelles fractures vertébrales était très basse dans les 2 groupes (prévention et traitement) quel que soit le traitement reçu (acide zolédronique ($n=5$) ou risédronate ($n=3$)). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes (85).

Sambrock et al. ont étudié l'acide zolédronique (1 perfusion de 5 mg) versus le risédronate chez 265 hommes débutant ou poursuivant une corticothérapie d'au moins 7,5mg par jour, pendant 1 an. Cette étude était randomisée, multicentrique, multinationale, contrôlée, en double aveugle. Dans les 2 groupes de traitement (risédronate et acide zolédronique) il existait une augmentation de la densité minérale osseuse au rachis lombaire, dans les groupes traitement (corticothérapie à haute dose > 3 mois) et prévention (corticothérapie à haute dose \leq 3 mois). L'acide zolédronique augmentait, à 12 mois, la densité minérale osseuse au rachis lombaire, plus que le risédronate dans le groupe prévention ($p=0,0024$) et dans le groupe traitement ($p=0,0232$).

Pendant la même période, l'acide zolédronique augmentait la densité minérale osseuse à la hanche totale dans le groupe prévention ($p=0,023$), et dans le groupe traitement ($p=0,0004$). Concernant le col fémoral, la différence de gain de densité minérale osseuse n'était pas

significative entre le risédronate et l'acide zolédronique dans le groupe prévention ($p=0,023$) et dans le groupe traitement ($p=0,1754$) (86).

- Le pamidronate et l'ibandronate :

Ils n'ont pas l'AMM en France dans cette indication.

- Effets indésirables des bisphosphonates :

Le bénéfice à long terme des bisphosphonates doit être contrebalancé avec les risques d'effets indésirables de ces traitements. Parmi ces risques nous distinguons :

- L'ostéonécrose de mâchoire, favorisée également par la prise de glucocorticoïdes
- Les effets indésirables gastro intestinaux hauts (ulcère, hémorragie digestive haute) pour les bisphosphonates oraux
- Les fractures atypiques
- La détérioration de la fonction rénale
- Les syndromes pseudo grippaux en cas de traitement intra-veineux (87).

c) Le téraparatide :

Le téraparatide agit en augmentant préférentiellement la formation osseuse.

Lane et al. ont étudié l'efficacité de la parathormone pour augmenter la masse osseuse chez les femmes ménopausées ostéoporotiques prenant un traitement hormonal substitutif et de faibles doses de corticostéroïdes, pendant 12 mois, dans un essai clinique randomisé, contrôlé. Vingt-huit femmes ont reçu de la parathormone et un traitement hormonal substitutif ; 23 seulement un traitement hormonal substitutif. La densité minérale osseuse était significativement augmentée dans le groupe parathormone plus traitement hormonal substitutif ($p<0,001$) ; alors qu'elle restait stable dans le groupe traitement hormonal substitutif seul. A 12 mois, la densité minérale osseuse était augmentée de 11,1% (+/-1,4%) au rachis ($p<0,001$), de 2,9% +/-1,1% (résultat non significatif) au col du fémur, et de 1,3% +/-0.7% (résultat non significatif) au trochanter. Alors que dans le groupe traitement hormonal substitutif seul, il n'y avait pas de diminution significative de densité minérale osseuse au rachis, ni à la hanche. A 12 mois de traitement aucun patient du groupe parathormone plus traitement hormonal substitutif et 1 patient du groupe traitement hormonal substitutif seul ont présenté une nouvelle fracture vertébrale. Deux patients du groupe

parathormone plus traitement hormonal substitutif, et 2 patients du groupe traitement hormonal substitutif seul, ont présenté des fractures périphériques (88).

Saag et al. ont comparé l'efficacité du tériparatide à l'alendronate dans la prévention de l'ostéoporose cortico-induite, chez des adultes prenant au moins 5 mg de corticoïdes par jour pendant plus de 3 mois, dans un essai multicentrique, randomisé en double aveugle contre placebo. Ils ont montré qu'à 36 mois de traitement, chez les patients à haut risque de fracture lié à la prise de glucocorticoïdes, le tériparatide augmentait significativement la densité minérale osseuse au rachis et à la hanche comparativement aux sujets prenant de l'alendronate pendant 36 mois. A 36 mois de traitement, l'augmentation de densité minérale osseuse était de 11% versus 5,3% au rachis lombaire ($p < 0,001$) ; 5,2% versus 2,7% à la hanche totale ($p < 0,001$) et de 6,3 versus 3,4% au col du fémur ($p < 0,001$) dans le groupe tériparatide et dans le groupe alendronate respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la survenue de nouvelles fractures vertébrales ou périphériques (89).

Glüer et al. ont comparé l'efficacité du tériparatide (20 mg par jour) versus le risédronate (35mg par semaine) sur l'ostéoporose cortico-induite chez 92 patients dans une étude européenne multicentrique randomisée. A 18 mois l'augmentation de densité minérale osseuse était plus importante dans le groupe tériparatide que dans le groupe risédronate. Au rachis lombaire, l'augmentation était de 16,3% +/- 4,2% contre 3,8% +/- 4,1% respectivement dans les 2 groupes ($p = 0,004$). Les paramètres microstructuraux (mesuré par HR-pQCT) et de résistance sont également plus augmentés dans le groupe tériparatide (90).

Dans l'étude multicentrique, prospective observationnelle EFOS (European Forsteo Observational Study), les auteurs ont suivi pendant 36 mois des femmes ménopausées avec une ostéoporose ; 18,6% avaient déjà pris des glucocorticoïdes. Elles recevaient un traitement par tériparatide pendant 18 mois et étaient encore suivies 18 autres mois. Les résultats de cette analyse de sous-groupe de l'étude EFOS ont montré que les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et recevant un traitement par glucocorticoïdes, qui ont été traitées par tériparatide pendant 18 mois, avaient une incidence réduite de fractures au cours de la troisième année d'observation. Parmi les patientes ayant reçu une corticothérapie, il existait une diminution du nombre de fractures la dernière année de suivi comparativement aux 6 premiers mois de traitement par tériparatide : diminution de 81% entre le 24ème et avant le

30ème mois ($p < 0,05$) et de 89% entre le 30ème et avant le 36ème mois ($p < 0,05$), ainsi qu'une diminution des douleurs rachidiennes et du score de qualité de vie (91).

d) Autres traitements :

Des études sont en cours pour de nouveaux traitements : anticorps anti-sclérostine (92), inhibiteurs du RANK ligand (93)

5) Prévention et traitement de l'ostéoporose cortico-induite :

La prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite ont fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques, en France, et à l'étranger.

En France, des recommandations ont été publiées en 2003 par l'AFSSAPS (94). Elles ont été actualisées en 2014 sous l'égide de la section Os de la Société française de rhumatologie, et du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) en collaboration avec d'autres sociétés savantes (Collège national des généralistes enseignants généralistes, Société nationale française de gastroentérologie, Société nationale française de médecine interne, Société de néphrologie) (58).

Des stratégies diagnostiques et thérapeutiques à des fins médico-économiques ont également été proposées par Kanis et al dans un étude publiée en 2007 (95).

Les recommandations françaises préconisent la prévention systématique de l'ostéoporose lorsqu'une corticothérapie par voie générale est débutée et prévue pour plus de trois mois, ou suivie depuis plus de trois mois, quelle que soit la dose (Accord professionnel).

a) Evaluation du risque de fracture associé à l'usage des glucocorticoïdes :

- Facteurs de risque de fracture liés aux caractéristiques des patients :

Des facteurs de risque sont associés à l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes (68) (96) :

Facteurs de risque	Corrélation
Age avancé et sexe	Une femme âgée de 65 ans et prenant 7,5mg de prednisolone par jour, a une chance sur 4 de présenter une fracture ostéoporotique dans les 10 ans.
BMI faible	Un BMI < 20 kg/m ² est associé avec une augmentation du risque de fracture et d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Un BMI élevé > 26 kg/m ² diminue le risque.
Dose, durée et voie d'administration de la corticothérapie	Le risque de fracture augmente avec la dose et la durée de traitement. Seule l'administration par voie générale (orale) est associée à une augmentation du risque de fracture. Les dérivés cortisoniques inhalés n'augmentent pas le risque de fracture (97). Les perfusions de méthylprednisolone peuvent entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (98) mais cette donnée est controversée.
Densité minérale osseuse basse	Dans un contexte de prise de corticostéroïdes, l'augmentation du risque de fracture n'est pas seulement liée à la densité minérale osseuse mais également à la qualité de l'os. La probabilité de se fracturer varie substantiellement avec l'âge, indépendamment de la valeur de la densité minérale osseuse. Les patients prenant des glucocorticoïdes ont plus de risque de se fracturer que les patients n'en prenant pas, pour des valeurs similaires de densité minérale osseuse.
Chutes	Les patients prenant des glucocorticoïdes ont plus de risques de chutes, et donc de fractures.
Pathologie sous-jacente	La polyarthrite rhumatoïde, la pseudopolyarthrite rhizomélique, les entérocolopathies inflammatoires, les pathologies pulmonaires chroniques, et les transplantations sont des facteurs de risques indépendants.
Le génotype du récepteur de corticostéroïde	La sensibilité individuelle aux corticostéroïdes est régulée par le polymorphisme du gène du récepteur aux corticostéroïdes.
L'augmentation de l'expression du 11β-HSD1	L'expression du 11β-HSD1 augmente avec l'âge et avec la prise de corticostéroïde (45).

Van Staa et al. ont établi un score d'évaluation pronostique du risque absolu de fracture chez les patients prenant des glucocorticoïdes. Il prend en compte le traitement cortisonique et son indication, l'âge, le sexe, les chutes, les antécédents de fractures, l'IMC, la pathologie sous-jacente, l'exposition au tabac, et les traitements associés (96).

- Mesure de la densité minérale osseuse :

Les anciennes recommandations de bonnes pratiques préconisaient la réalisation d'une ostéodensitométrie lors de l'instauration d'une corticothérapie pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ milligrammes d'équivalent prednisone par jour (Anaes 2001, Anaes 2004, HAS en juin 2006) (37).

L'ostéodensitométrie est remboursée par la sécurité sociale en France dans cette indication (recommandations HAS juin 2006).

Dans l'actualisation des recommandations de bonnes pratiques 2014, il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie chez tous les patients prenant ou débutant une corticothérapie depuis plus de 3 mois, quelle que soit la dose. Il s'agit d'un accord professionnel. (58)

- Score FRAX et ostéoporose cortico-induite :

L'indice FRAX, développé par l'équipe de Kanis au Royaume Uni et l'OMS, est un outil d'évaluation du risque de fracture ostéoporotique basé sur l'utilisation des facteurs de risque clinique et la valeur de la densité minérale osseuse au col fémoral. Il permet de calculer la probabilité de fracture ostéoporotique majeure et de fracture de hanche à 10 ans (99). Il prend en compte le pays, l'âge, le sexe, le poids (kg), la taille (cm), les antécédents de fracture, les antécédents de fracture de hanche chez les parents, le tabagisme, la prise de glucocorticoïdes, l'antécédent de polyarthrite rhumatoïde, une cause d'ostéoporose secondaire, la consommation d'alcool, et la densité minérale osseuse au col du fémur (g/cm^2) (100).

La limite de l'outil FRAX, concernant la corticothérapie, est l'absence de prise en compte de la dose et de la durée du traitement, ou de la prise actuelle ou passée.

Kanis et al ont proposé par la suite un indice FRAX ajusté à la dose de glucocorticoïdes (101).

Pour des doses inférieures à 2,5 mg par jour, le score FRAX est minoré de 20%. Pour des doses entre 2,5 et 7,5 mg par jour, l'indice FRAX n'est pas modifié, et pour des doses de glucocorticoïdes supérieures à 7,5 mg par jour, l'indice FRAX est majoré de 15%.

Le calcul du FRAX n'est pas utile pour les patients dont l'indication à un traitement anti-ostéoporotique est évidente (accord professionnel). Il n'est pas validé chez les patients de moins de 40 ans et n'est pas recommandé chez les femmes non ménopausées, ni chez les hommes âgés de moins de 50 ans. Le calcul du FRAX ajusté apporte un intérêt dans les autres situations en France (accord professionnel). En l'absence de seuil d'intervention validé dans l'ostéoporose cortico-induite, il est proposé d'utiliser comme seuil thérapeutique la valeur de risque calculé chez des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture (accord professionnel) (58).

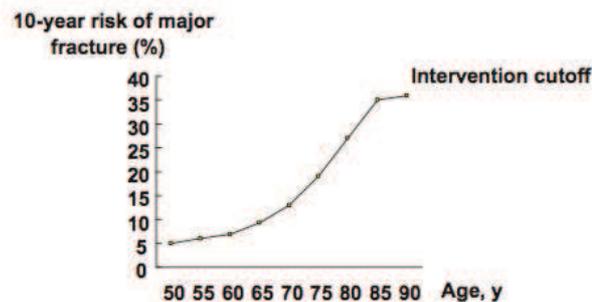


Figure 7 : seuil interventionnel par âge en France en fonction du risque de fracture majeure calculé avec l'outil FRAX (102).

b) Stratégies thérapeutiques :

- Mesures générales :

Elles sont indispensables. La meilleure prévention de l'ostéoporose cortico-induite est l'utilisation de la dose minimale efficace de corticostéroïdes (accord professionnel) (58). Il est nécessaire :

- D'évaluer à chaque consultation la dose de corticostéroïdes utilisée, et de rechercher de la dose la plus faible possible.
- D'envisager tous les moyens d'épargne cortisonique, notamment, l'administration locale de corticostéroïdes (injection intra-articulaire, voie inhalée, ...).
- De prescrire des traitements de fond efficaces pour contrôler l'inflammation et l'évolution de la maladie sous-jacente.

- D'éliminer les facteurs de risque d'ostéoporose identifiés, incluant d'autres causes d'ostéopathies fragilisantes.
- De prévenir le risque de chutes.
- De promouvoir une activité physique régulière.
- De promouvoir l'arrêt du tabac, et une diminution de la consommation excessive d'alcool.

Tous les patients devraient recevoir des apports physiologiques en calcium (800 à 1200 mg par jour selon le Programme National Nutrition Santé), et en vitamine D de manière à obtenir une concentration sérique de 25 hydroxy vitamine D de 30 ng/mL (68)(58). La prescription systématique d'une supplémentation médicamenteuse en calcium n'est pas recommandée.

La prescription de dérivés di-hydroxylés de la vitamine D n'est pas recommandée car ils augmentent le risque de la calciurie (58).

- Recommandations AFSSAPS 2003 : traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique :

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

Les femmes ménopausées doivent être considérées à risque élevé d'ostéoporose cortisonique, en cas d'antécédent de fracture par fragilité osseuse. Un traitement par bisphosphonate sera mis en route. Le choix entre l'Alendronate, l'Etidronate 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 $< -1,5$.

Chez les femmes non ménopausées et les hommes, il est recommandé de pratiquer une mesure de la densité minérale osseuse au rachis et à la hanche:

- ✓ Si T score $\leq -1,5$: à au moins un des sites : un traitement par bisphosphonate sera mis en route (accord professionnel). En l'absence d'expérience de l'usage des bisphosphonates 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 bisphosphonate.

- ✓ Si T score $> -1,5$: seules les mesures générales sont indiquées. La poursuite de la corticothérapie, en particulier en cas d'augmentation ou de fluctuation importante des doses, peut justifier de répéter la densitométrie un an plus tard (accord professionnel).

- Recommandations 2014 :

- ✓ Chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans :

Les situations suivantes justifient d'un traitement :

- Antécédent personnel de fracture par fragilité osseuse après 50 ans
- T score bas à l'un des 2 sites lombaire ou fémoral : $\leq -2,5$
- Age ≥ 70 ans
- Corticothérapie prolongée à fortes doses ($\geq 7,5$ mg par jour d'équivalent prednisone pour une durée > 3 mois).

Dans les autres cas il est recommandé de prendre en compte le FRAX ajusté sur la dose de glucocorticoïdes et si besoin de demander l'avis d'un spécialiste des maladies osseuses (accord professionnel).

En l'absence d'indication à un traitement anti-ostéoporotique, il est recommandé d'appliquer les mesures générales et de faire un nouveau contrôle densitométrique un an plus tard, le délai pouvant être adapté en fonction de la valeur densitométrique initiale et de la dose de corticoïdes (accord professionnel). En cas de perte osseuse significative (variation de la densité minérale osseuse $\geq 0,03$ g/cm²), un traitement anti-ostéoporotique peut être débuté (accord professionnel).

Le choix du traitement, peut se porter vers un bisphosphonate (acide zolédronique, risédronate), ou le tériparatide (il est remboursé s'il existe au moins 2 fractures vertébrales prévalentes au moment du diagnostic). Les traitements ayant reçu l'AMM sont répertoriés dans l'annexe 5.

- ✓ Traitement des femmes non ménopausées et des hommes de moins de 50 ans :

Un traitement est recommandé chez les patients ayant une fragilité osseuse avérée : antécédent de fracture de faible traumatisme (accord professionnel). Cette prescription est

hors conditions d'AMM pour les bisphosphonates. En l'absence de fracture, le traitement doit être évalué en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de la dose de corticoïdes, de la durée prévue du traitement et du résultat de la densitométrie osseuse (accord professionnel). Chez la femme non ménopausée, le traitement nécessite une contraception. En cas d'utilisation d'un bisphosphonate hors AMM, il faut privilégier les bisphosphonates ayant un faible effet rémanent (risédronate) (accord professionnel).

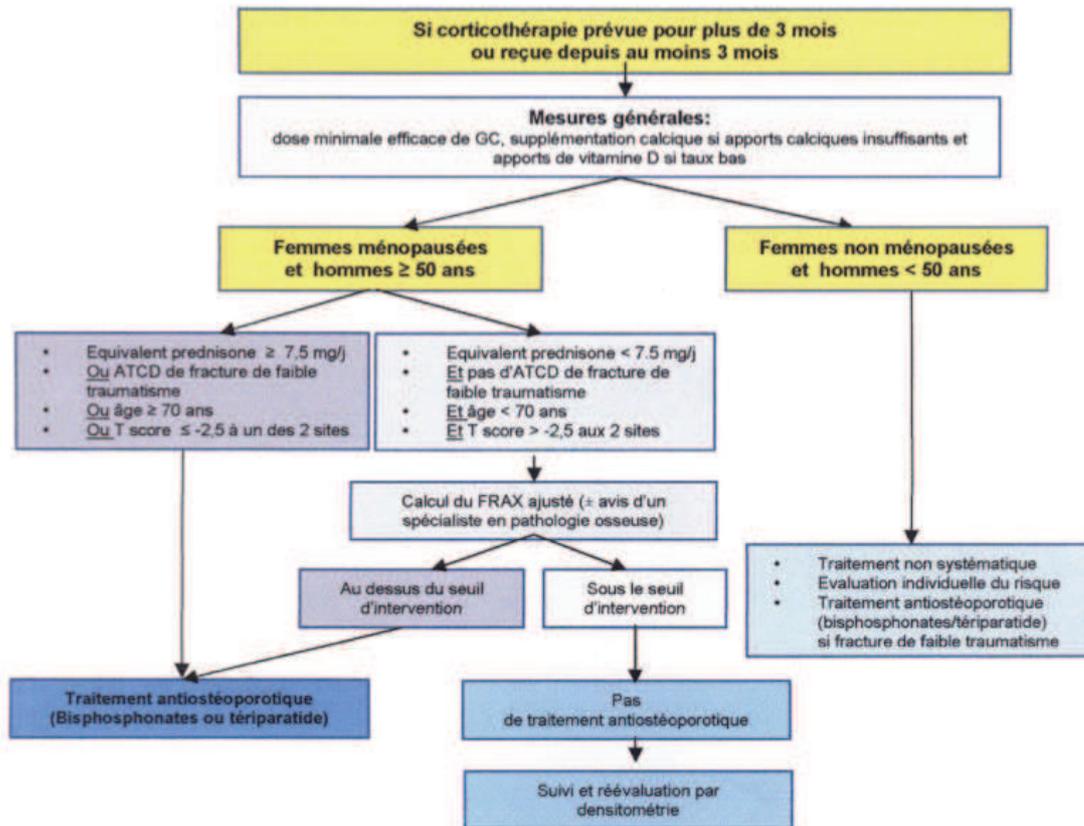


Figure 8 : indication à un traitement anti-ostéoporotique selon l'actualisation des recommandations de bonne pratique 2014 (58).

c) Durée de traitement :

L'expérience clinique de l'utilisation des traitements de l'ostéoporose est de 2 ans pour les bisphosphonates et de 36 mois pour le téraparatide (le remboursement du téraparatide est cependant limité à 18 mois et l'AMM à 24 mois). La poursuite du traitement au-delà doit être réévaluée au cas par cas tous les 2 ans (accord professionnel).

Dans l'actualisation des recommandations 2014, chez les femmes ménopausées ayant débuté le traitement en raison d'une fracture par fragilité osseuse ou d'une ostéoporose

densitométrique, la durée de la première séquence thérapeutique préconisée est de 3 à 5 ans, respectant les règles d'interruption ou de poursuite du traitement anti-ostéoporotique proposé pour l'ostéoporose post-ménopausique. L'indication d'un traitement au-delà de 5 ans doit être évaluée. Cette réévaluation ne signifie par obligatoirement l'interruption du traitement (58).

d) Suivi des patients :

Il est important d'évaluer l'adhésion des patients au traitement.

En 2004, il était recommandé, en l'absence de traitement par bisphosphonate, de pratiquer une densitométrie un an après le début du traitement par corticoïdes par voie générale quelle que soit la dose en cours.

Depuis 2014, il est recommandé une mesure annuelle de l'ostéodensitométrie pendant les 2 premières années en l'absence de traitement anti-ostéoporotique ou en fin de séquence thérapeutique. Par la suite le suivi est à adapter à l'évolution de la densité minérale osseuse, à la dose de corticothérapie, et au contrôle de la maladie sous-jacente (accord professionnel).

Il n'y a pas de preuve de l'intérêt des marqueurs du remodelage osseux dans le suivi des traitements de l'ostéoporose cortico-induite.

La taille est à mesurer une fois par an (accord professionnel). L'évaluation morphologique du rachis par des radiographies ou par VFA est indiquée s'il existe des rachialgies ou une perte de taille ≥ 2 cm au cours du suivi (accord professionnel).

L'arrêt du traitement peut se discuter si les critères suivants sont réunis (accord professionnel):

- Pas de fracture sous traitement
- Dose de prednisone $\leq 7,5$ mg par jour
- Pas de nouveaux facteurs de risques
- Contrôle optimal de la maladie sous-jacente
- Densité minérale osseuse stable (pas de diminution $\leq 0,03$ g/cm² à au moins un des 2 sites).

La décision d'arrêt repose sur la balance bénéfice risque individuelle.

En cas de perte osseuse significative, ou de survenue de fracture de fragilité osseuse il n'existe aucune étude permettant de recommander une rotation des traitements. L'avis d'un spécialiste est souhaitable (accord professionnel).

Etude :

I) Objectifs :

Notre objectif était d'étudier la prévention et la prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose cortico-induite au cours d'une année, dans les services de Rhumatologie, de Médecine interne et de Dermatologie du CHU de Poitiers, ainsi que son évolution.

Nous avons choisi l'année 2014, dernière année disponible pour réaliser cette étude. Nous avons comparé ces résultats à ceux de l'année 2006, année postérieure aux recommandations 2003, et faisant suite à l'information sur l'ostéoporose cortico-induite réalisée par le service de Rhumatologie en 2005.

1) Critère de jugement principal :

Notre objectif principal était de déterminer le pourcentage de patients dont la densité minérale osseuse a été évaluée par une ostéodensitométrie comme préconisé par les recommandations de bonnes pratiques, en fonction du service (Rhumatologie versus Médecine interne et Dermatologie) et de l'année (2006 et 2014).

2) Critères de jugement secondaires :

Nous avons évalué le pourcentage de patients ayant eu une prise en charge :

- une supplémentation en vitamine D et en calcium.
- un traitement anti-ostéoporotique (et les classes thérapeutiques prescrites).

Nous avons comparé la prise en charge des patients entre 2006 et 2014.

Nous avons évalué l'adhésion aux recommandations de bonnes pratiques 2003 concernant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique. Nous avons comparé le nombre de patients ayant une indication à un traitement anti-ostéoporotique selon les recommandations de 2003 par rapport à celui selon les nouvelles recommandations de bonnes pratiques 2014.

Nous nous sommes intéressés aux facteurs associés à une meilleure prise en charge.

Enfin nous avons comparé la proportion de patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde, traités par glucocorticoïdes en 2006 par rapport à 2014.

II) Matériels et méthodes :

1) Population :

Les patients inclus dans cette cohorte étaient des hommes et femmes de plus de 18 ans, suivis pour une polyarthrite rhumatoïde, une pseudopolyarthrite rhizomélique, une maladie de Horton, un pemphigus vulgaire, ou une pemphigoïde bulleuse ; en 2006, et 2014, dans les services de Rhumatologie, de Médecine interne et de Dermatologie au CHU de Poitiers.

Ils devaient être traités par glucocorticoïdes oraux, avec une dose $\geq 7,5$ milligrammes d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois l'année de l'inclusion.

Les critères d'exclusion étaient la prise de glucocorticoïdes pour une pathologie différente de la pathologie d'inclusion, et l'existence concomitante d'une pathologie tumorale osseuse nécessitant un traitement par bisphosphonate.

2) Méthodes :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle descriptive rétrospective réalisée au CHU de Poitiers, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2006 et du 1^{er} janvier au 31 décembre 2014.

Nous avons utilisé les données du DIM afin de définir la liste des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde, une pseudopolyarthrite rhizomélique, une maladie de Horton, un pemphigus vulgaire, ou une pemphigoïde bulleuse, dans les services de Rhumatologie, de Médecine interne et de Dermatologie.

Nous avons étudié chacun des dossiers afin de sélectionner les patients traités par glucocorticoïdes oraux, avec une dose $\geq 7,5$ milligrammes d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois l'année de l'inclusion.

Pour chaque patient de la cohorte, nous avons déterminé le service d'origine.

Nous avons recueilli : l'âge, le sexe, le poids, la taille, et le statut ménopausique (les femmes de plus de 55 ans dont le statut ménopausique n'était pas connu, étaient considérées comme ménopausées), l'existence de facteurs de risques d'ostéoporose (tabagisme, alcoolisme,

antécédent personnel de fracture de fragilité, antécédent de fracture du col du fémur chez les parents), les caractéristiques de la pathologie, la durée d'évolution de la pathologie, l'existence de causes d'ostéoporose secondaire (hypogonadisme, diabète, maladie cœliaque, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hémochromatose), la survenue de rachialgie, et de chutes. La prescription d'une hormonothérapie (anti-aromatase ou agonistes de la LH-RH), ou d'une biothérapie ont été recueillies.

Les caractéristiques de la corticothérapie ont été détaillées (durée, dose initiale en milligrammes par jour d'équivalent en prednisone, la dernière dose recueillie l'année d'inclusion, la prise de corticothérapie non orale).

Nous avons rapporté les résultats biologiques, de la calcémie, de la 25 OH vitamine D, et la réalisation d'une ostéodensitométrie ou non. La réalisation de radiographies du rachis a également été prise en compte.

Nous nous sommes intéressés aux traitements : supplémentation calcique, en vitamine D, la prise d'un traitement anti-ostéoporotique (1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} si plusieurs séquences thérapeutiques).

Les données concernant les évènements fracturaires (périphériques ou axiaux) ont été distinguées en fonction de leur survenue au cours de la corticothérapie avec traitement anti-ostéoporotique ou sans traitement anti-ostéoporotique.

Enfin, en fonction des recommandations de bonnes pratiques 2003 et 2014, nous avons déterminé le nombre de patients ayant une indication à un traitement anti-ostéoporotique.

3) Analyses statistiques :

Le test statistique exact de Fisher's a été utilisé pour l'analyse des données. L'analyse statistique des résultats a été réalisée grâce à l'aide du Professeur Pierre Ingrand du service de Santé publique du CHU de Poitiers.

III) Résultats :

1) Nombre de patients inclus en fonction des pathologies et des services:

La population globale (2006 et 2014) comportait 616 patients ayant une des pathologies suivantes : polyarthrite rhumatoïde, pseudo polyarthrite rhizomélisque, maladie de Horton, pemphigus vulgaire, pemphigoïde bulleuse. Parmi ces 616 patients, 279 étaient traités par glucocorticoïdes oraux, avec une dose $\geq 7,5$ milligrammes d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois l'année de l'inclusion (figure 9).

En 2006, 176 patients ont été inclus. La répartition selon les services était la suivante (figure 9):

- en Rhumatologie, 132 étaient inclus : 97 polyarthrites rhumatoïdes, 8 maladies de Horton et 27 pseudopolyarthrites rhizoméliques.
- en Médecine interne, 37 étaient inclus : 28 maladies de Horton et 9 pseudopolyarthrites rhizoméliques.
- en Dermatologie, 7 étaient inclus : 1 pemphigus vulgaire et 6 pemphigoïdes bulleuses.

En 2014, 103 patients ont été inclus. La répartition selon les services était la suivante (figure 9):

- en Rhumatologie, 67 patients étaient inclus : 51 polyarthrites rhumatoïdes, 4 maladies de Horton et 12 pseudopolyarthrites rhizoméliques.
- en Médecine interne, 34 patients étaient inclus : 23 maladies de Horton et 11 pseudopolyarthrites rhizoméliques.
- en Dermatologie, 2 patients étaient inclus : 1 pemphigus vulgaire et 1 pemphigoïde bulleuse.

		Population totale (n=616)									
		Année 2006				Année 2014					
Service	Pathologie	Total des patients		Patients inclus ayant une corticothérapie en cours $\geq 7,5$ mg/j > 3 mois		Total des patients		Patients inclus ayant une corticothérapie en cours $\geq 7,5$ mg/j > 3 mois			
Médecine interne	Horton	51	42	37	28	45	32	34	23		
	PPR		9				9			13	11
Rhumatologie	PR	230	195	132	97	209	191	67	51		
	Horton		8				8			5	4
	PPR		27				27			13	12
Dermatologie	Pemphigus vulgaire	50	5	7	1	31	3	2	1		
	Pemphigoïde bulleuse		45				6			28	1
Total		331	331	176	176	285	285	103	103		

Figure 9 : tableau récapitulatif des effectifs de l'étude en fonction du service en 2006 et 2014 (PR : polyarthrite rhumatoïde ; PPR : pseudo polyarthrite rhizomélique ; Horton : maladie de Horton).

2) Caractéristiques de la population :

Les populations étaient comparables entre 2006 et 2014 (figure 10).

Nous recensons une majorité de femmes (63,6% en 2006 et 61,2% en 2014). L'âge moyen était de 68,1 ans en 2006 et de 71,2 ans en 2014.

La pathologie d'inclusion évoluait en moyenne depuis 8,3 ans en 2006 et 8,6 ans en 2014.

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose étaient un antécédent de fracture par fragilité osseuse (16,5% en 2006 ; 18,4% en 2014), et un tabagisme (18,7% en 2006 et 24,3 % en 2014).

Une fracture du col du fémur chez les parents était retrouvée chez 1,7% des patients de 2006 et 4,8% des patients en 2014. Parmi les patients, 2,3% présentaient un alcoolisme en 2006 et 3,9% en 2014.

Les principales causes d'ostéoporose secondaire retrouvées étaient un diabète (11,9% en 2006 ; 14,6% en 2014) et une hyperthyroïdie (2,3% en 2006 et 1,0% en 2014).

Respectivement en 2006 et 2014, l'interrogatoire retrouvait des rachialgies chez 21,6% et 29,1% des patients ; et une notion de chutes chez 1,7% et 5,8% des patients.

Concernant les fractures,

- en 2006,
 - 11 patients (soit 6,2%) présentaient une fracture périphérique survenue lors de la corticothérapie, 11 (soit 6,2%) une fracture périphérique survenue lors de la corticothérapie et avec un traitement anti-ostéoporotique ;
 - 19 (soit 10,8%) présentaient une fracture vertébrale survenue lors de la corticothérapie et 11 (soit 6,2%) une fracture vertébrale survenue lors de la corticothérapie et avec un traitement anti-ostéoporotique.
- en 2014,
 - 5 (soit 4,8%) présentaient une fracture périphérique survenue lors de la corticothérapie, 7 (soit 6,8%) une fracture périphérique survenue lors de la corticothérapie et avec un traitement anti-ostéoporotique ;
 - 6 (soit 5,8%) présentaient une fracture vertébrale survenue lors de la corticothérapie, et 10 (soit 9,7%) une fracture vertébrale survenue lors de la corticothérapie et avec un traitement anti-ostéoporotique.

Concernant les résultats biologiques :

- le dosage de la calcémie était largement pratiqué, puisqu'il était réalisé chez 93,7% des patients en 2006 et 99% en 2014.
- le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D était retrouvé chez 40,9% des patients en 2006 et 86,4% des patients en 2014. Il était en moyenne de 20,4 ng/ml en 2006 et de 23,8 ng/ml en 2014.
- les apports calciques étaient quantifiés chez 65,9 % des patients en 2006 et 74,8% en 2014. Ils étaient respectivement de 886,8 mg par jour et de 883,2 mg par jour.

Le pourcentage de patients recevant une biothérapie restait stable entre 2006 (19,3%) et 2014 (22,3%). Le nombre moyen de traitements était de 5,8 en 2006 et de 7,9 en 2014.

Caractéristiques	2006 (n=176)	2014 (n=103)
Patients :		
Femmes (%)	112 (63,6%)	63 (61,2%)
Femmes ménopausées	100 (56,8%)	59 (57,3%)
Age moyen (années)	68,1	71,2
IMC (kg/m ²) moyen	26,6	26,4
Rachialgie	38 (21,6%)	30 (29,1%)
Antécédents de chutes	3 (1,7%)	6 (5,8%)
Durée moyenne d'évolution de la pathologie	8,3	8,6
Facteurs de risques d'ostéoporose		
Antécédent de fracture de fragilité	29 (16,5%)	19 (18,4%)
Antécédent de fracture du col chez les parents	3 (1,7%)	5 (4,8%)
Tabagisme	33 (18,7%)	25 (24,3%)
Alcoolisme	4 (2,3%)	4 (3,9%)
Causes d'ostéoporose secondaire		
Hypogonadisme	0	0
Diabète	21 (11,9%)	15 (14,6%)
Maladie cœliaque	0	0
Hyperthyroïdie	4 (2,3%)	1 (1,0%)
Hyperparathyroïdie	2 (1,1%)	0
Hémochromatose	1 (0,6%)	0
Fractures		
Fracture périphérique sous corticoïdes	11 (6,2%)	5 (4,8%)
Fracture périphérique sous corticoïde + anti-ostéoporotique	11 (6,2%)	7 (6,8%)
Fracture vertébrale sous corticoïdes	19 (10,8%)	6 (5,8%)
Fracture vertébrale sous corticoïdes + traitement anti-ostéoporotique	11 (6,2%)	10 (9,7%)
Bilan		
Nombre de patients ayant un dosage de la 25 OH	72 (40,9%)	89 (86,4%)
Moyenne de la vitamine D (ng/ml)	20,4	23,8
Nombre de patients ayant un dosage de la calcémie	165 (93,7%)	102 (99%)
Calcémie moyenne (mmol/l)	2,3	2,3
Nombre de patients ayant une quantification des apports calciques	116 (65,9%)	77 (74,8%)
Moyenne des apports calciques moyens (mg/jour)	886,8	883,2
Radiographies du rachis dorso lombaire	82 (46,6%)	59 (57,3%)
Traitements		
Biothérapie	34 (19,3%)	23 (22,3%)
Hormonothérapie	2 (1,1%)	1 (1,0%)
Nombre moyen de traitements (minimum-maximum)	5,8 (1-19)	7,9 (1-19)

Figure 10 : tableau récapitulatif des caractéristiques des patients en fonction de l'année d'inclusion.

3) Caractéristiques et évolution des prescriptions de corticothérapie :

La corticothérapie était prescrite pour une durée moyenne de 55,6 mois en 2006 ; et 48,8 mois en 2014. La dose moyenne initiale était de 27,2 mg d'équivalent de prednisone par jour en 2006 et de 28,7 mg par jour en 2014.

La corticothérapie à la dose $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone par jour était prescrite pour une durée moyenne de 30,4 mois en 2006 ; et 30 mois en 2014.

Une corticothérapie adjuvante, non orale, étaient prescrite chez 30 patients en 2006 (17%) et chez 21 patients (20,3%) en 2014 (figure 11).

Corticothérapie	2006 (n=176)	2014 (n=103)
Dose initiale moyenne (mg/jour équivalent prednisone)	27,2	28,7
Durée moyenne (mois)	55,6	48,8
Durée moyenne $\geq 7,5$ mg par jour (mois)	30,4	30,0
Autre corticothérapie (dermatocorticoïde, bolus IV, inhalé, infiltration)	30 (17,0%)	21 (20,3%)

Figure 11 : tableau récapitulatif des caractéristiques de la corticothérapie en fonction de l'année d'inclusion.

Il existait une nette diminution de la prévalence de la prescription de glucocorticoïdes entre 2006 et 2014 dans l'effectif total : en effet, en 2006, 53,2% de l'effectif total de notre étude avait une corticothérapie orale. Ce chiffre chutait à 36,1% en 2014 ; soit une diminution significative de 17,1% ($p=0,000024$) (figure 12).

Cette constatation était surtout notée dans le sous groupe polyarthrite rhumatoïde. La prescription de glucocorticoïdes était passée de 49,7% en 2006 à 26,7% en 2014 soit une baisse significative de 23% ($p=0,000004$) (figure 12).

	Population	2006	2014	Total	Variation en % entre 2006 et 2014	P
Global	effectif	176/331	103/285	279/616	- 17,1%	0,000024
	%	53,2%	36,1%	45,3%		
Polyarthrite Rhumatoïde	effectif	97/195	51/191	148/386	- 23,0%	0,0000037
	%	49,7%	26,7%	38,3%		

Figure 12 : tableau récapitulatif des variations de prescriptions de glucocorticoïdes oraux entre 2006 et 2014, dans l'effectif total et dans la sous-population des polyarthrites rhumatoïdes.

4) Ostéodensitométrie :

En 2006, 176 patients avaient une indication à la réalisation d'une ostéodensitométrie (figures 13 et 14) :

- en Rhumatologie : 118/132 soit 89,4% avaient une ostéodensitométrie alors qu'elle était recommandée.
- dans le groupe fusionné Médecine interne et Dermatologie : 24/44 soit 54,5% des patients avaient une ostéodensitométrie alors qu'elle était recommandée.
- au total, 142/176 patients, soit 80,7%, avaient une ostéodensitométrie alors qu'elle était recommandée.

En 2014, 103 patients avaient une indication à une ostéodensitométrie (figures 13 et 14):

- en Rhumatologie : 62/67 soit 92,5% avaient une ostéodensitométrie alors qu'elle était recommandée.
- dans le groupe fusionné Médecine interne et Dermatologie : 27/36 soit 75,0% des patients avaient une ostéodensitométrie alors qu'elle était recommandée.
- au total, 89/103 patients, soit 86,4%, avaient une ostéodensitométrie alors qu'elle était recommandée.

Sur l'ensemble des patients (2006 et 2014) pour lesquels une ostéodensitométrie était recommandée (figures 13 et 14):

- en Rhumatologie : 180/199, soit 90,4% ont eu une ostéodensitométrie.
- dans le groupe fusionné Médecine interne et Dermatologie, 51/80 soit 63,7% ont eu une ostéodensitométrie.
- au total, 231/279 patients, soit 82,8%, ont eu une ostéodensitométrie.

	2006 (n=176)	2014 (n=103)	Total (n=279)
Rhumatologie	118/132 (89,4%)	62/67 (92,5%)	180/199 (90,4%)
MI + Dermatologie	24/44 (54,5%)	27/36 (75,0%)	51/80 (63,7%)
Total	142/176 (80,7%)	89/103 (86,4%)	231/279 (82,8%)

Figure 13 : effectifs et pourcentages des patients qui ont eu une ostéodensitométrie alors qu'ils étaient traités par au moins 7,5mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois.

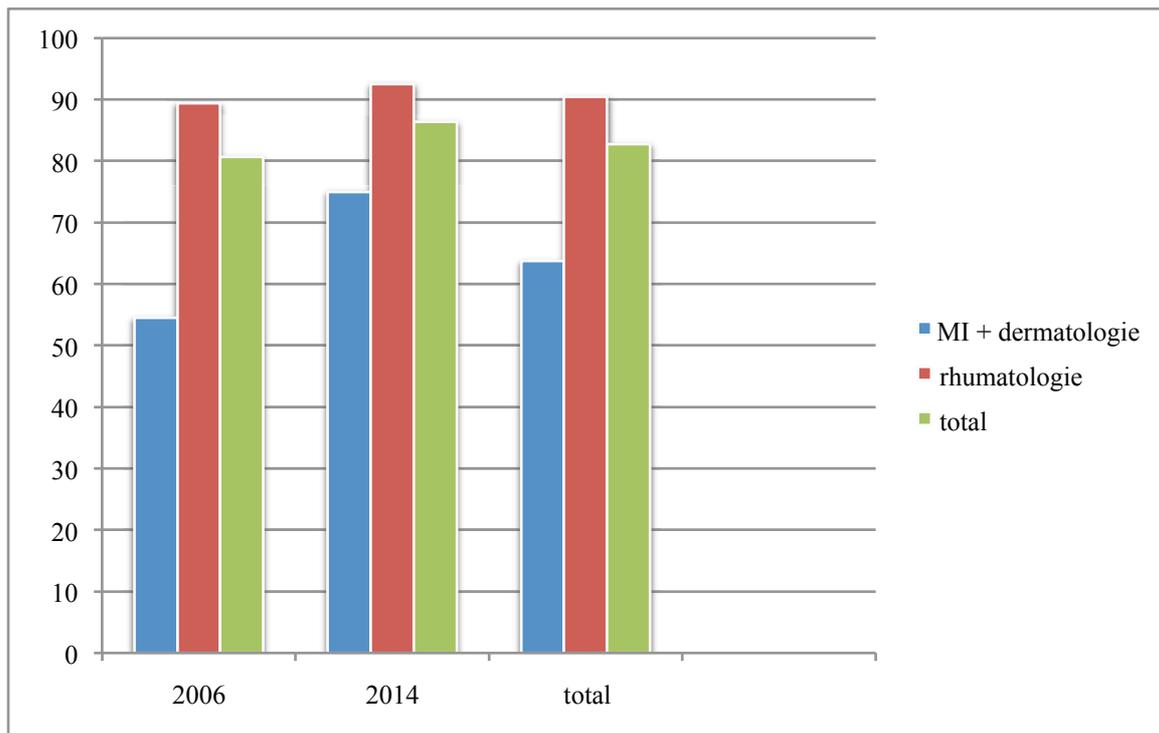


Figure 14 : pourcentages de patients ayant une ostéodensitométrie, alors qu'elle était recommandée, en fonction de l'année, du service d'inclusion, et totaux (MI : médecine interne).

5) Traitements :

a) Supplémentation vitamino calcique :

En 2006 (figure 15) :

- 125/176 patients, soit 71%, ont eu une supplémentation orale en calcium.
- 120/176 patients, soit 68,2%, ont eu une supplémentation orale en vitamine D.

En 2014 (figure 15) :

- 56/103 patients, soit 54,4%, ont eu une supplémentation orale en calcium.
- 74/103 patients, soit 71,8%, ont eu une supplémentation orale en vitamine D.

Au total (figure 15) :

- 181/279 patients, soit 64,9%, ont eu une supplémentation orale en calcium.
- 194/279 patients, soit 69,5%, ont eu une supplémentation orale en vitamine D.

	2006 (n=176)	2014	Total
Supplémentation vitamino calcique :			
Calcium	125 (71,0%)	56 (54,4%)	181 (64,9%)
Vitamine D	120 (68,2%)	74 (71,8%)	194 (69,5%)

Figure 15 : tableau récapitulatif des patients ayant une supplémentation en calcium et en vitamine D en 2006 et en 2014.

b) Traitement anti-ostéoporotique :

En 2006 ; 115/179 patients soit 65,3% ont reçu un traitement anti-ostéoporotique (figure 16) :

- 110/179 soit 62,5% étaient traités par un bisphosphonate, soit 95,7% des prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques.
- 4/179 soit 2,3% étaient traités par un traitement hormonal substitutif
- 1/179, soit 0,6%, était traité par du ranélate de strontium
- 4/179 (2,3%) recevaient 2 séquences thérapeutiques
- la durée moyenne de traitement était de 2,8 ans.

En 2014 ; 59/103 patients soit 57,3% ont reçu un traitement anti-ostéoporotique (figure 16) :

- 52/103 soit 50,5% étaient traités par un bisphosphonate, soit 88,1% des prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques.
- 1/103 soit 1% était traité par du tériparatide
- 2/103 soit 1,9% étaient traités par un traitement hormonal substitutif.
- 1/103 soit 1% était traité par du dénosumab
- 1/103 soit 1% était traité par un SERM
- 1/103 soit 1% était traité par du ranélate de strontium
- 1/103 avait une contre indication ou a refusé un traitement anti-ostéoporotique
- 10/103 (9,7%) ont eu 2 séquences thérapeutiques
- 1/103 (1%) a eu 3 séquences thérapeutiques
- la durée moyenne de traitement était de 5 ans.

Au total, 174/279 patients soit 62,4% ont reçu un traitement anti-ostéoporotique (figure 16) :

- 162/279 soit 58,1% étaient traités par un bisphosphonate, soit 93,1% des prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques.
- 1/279 soit 0,4% était traité par du tériparatide
- 6/279 soit 2,1% étaient traités par un traitement hormonal substitutif.

- 1/279 soit 0,4% était traité par du dénosumab
- 1/279 soit 0,4% était traité par un SERM
- 1/279 soit 0,4% était traité par du ranélate de strontium
- 2/279 (0,7%) avaient une contre-indication ou ont refusé un traitement anti-ostéoporotique
- 14/279 (5%) ont eu 2 séquences thérapeutiques
- 1/279 (0,4%) a eu 3 séquences thérapeutiques
- la durée moyenne de traitement était de 3,6 ans

	2006 (n=179)	2014(n=103)	Total
Traitement anti-ostéoporotique (1^{ère} séquence):			
Toute classe confondue	115 (65,3%)	59 (57,3%)	174 (62,4%)
Bisphosphonate (en première intention)	110 (62,5%)	52 (50,5%)	162 (58,1%)
Tériparatide (en première intention)	0	1 (1,0%)	1 (0,4%)
THS (en première intention)	4 (2,3%)	2 (1,9%)	6 (2,1%)
Denosumab (en première intention)	0	1 (1,0%)	1 (0,4%)
SERM (en première intention)	0	1 (1,0%)	1 (0,4%)
Ranélate de strontium (en première intention)	1 (0,6%)	1 (1,0%)	2 (0,7%)
Refus ou contre indication	0	1 (1,0%)	1 (0,4%)
2^{ème} séquence thérapeutique	4 (2,3%)	10 (9,7%)	14 (5,0%)
3^{ème} séquence thérapeutique	0	1 (1,0%)	1 (0,4%)
Durée moyenne de traitement anti-ostéoporotique (années)	2,8	5,0	3,6

Figure 16 : tableau récapitulatif des traitements anti-ostéoporotiques utilisés chez les patients de notre cohorte, en fonction de l'année d'inclusion.

6) Comparaison des prescriptions d'ostéodensitométrie et des traitements entre 2006 et 2014 :

a) Ostéodensitométrie :

Concernant les ostéodensitométries, il existait une augmentation globale de la proportion d'examen, entre 2006 et 2014, de 5,7% ; non significative. Le nombre de prescriptions a augmenté de 20,5% dans le groupe médecine interne et dermatologie, à la limite de la significativité ($p=0,07$). L'augmentation était discrète dans le groupe rhumatologie, et non significative (figure 17).

		2006 (n=176)	2014 (n=103)	Variation entre 2006 et 2014	p
ODM	Rhumatologie	118/132 (89,4%)	62/67 (92,5%)	+3,1%	0,61
	Médecine interne + Dermatologie	24/44 (54,5%)	27/36 (75%)	+20,5%	0,066
	Total	142/176 (80,7%)	89/103 (86,4%)	+5,7%	0,25

Figure 17 : tableau récapitulatif des variations de pourcentages d'ostéodensitométries entre 2006 et 2014 chez les patients ayant une indication (patients traités par au moins 7,5mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois).

ODM : ostéodensitométrie.

b) Supplémentation vitamino calcique :

Concernant les prescriptions de calcium dans l'effectif total, nous observons entre 2006 et 2014, une baisse significative des prescriptions de 16,6% (p=0,006). Dans le groupe Rhumatologie, la baisse de 20,5% était également significative (p=0,005) (figure 18).

Concernant les prescriptions de vitamine D orales (figure 18), les variations de prescriptions entre 2006 et 2014 n'étaient pas significatives. Il existait une augmentation de 3,6% dans la population globale, de 6,4% dans le groupe Rhumatologie, et de 0,25% dans le sous groupe Médecine interne + Dermatologie.

		2006	2014	Variation entre 2006 et 2014	p
Calcium	Rhumatologie	94/132 (71,2%)	34/67 (50,7%)	- 20,5%	0,0051
	Médecine interne + Dermatologie	31/44 (70,4%)	22/36 (61,1%)	- 9,3%	0,48
	Total	125/176 (71,0%)	56/103 (54,4%)	- 16,6%	0,0063
Vitamine D	Rhumatologie	92/132 (69,7%)	51/67 (76,1%)	+ 6,4%	0,40
	Médecine interne + Dermatologie	28/44 (63,6%)	23/36 (63,9%)	+ 0,25 %	1,0
	Total	120/176 (68,2%)	74/103 (71,8%)	+ 3,6%	0,59

Figure 18 : tableau récapitulatif des variations de pourcentages de prescriptions de suppléments en calcium et vitamine D dans l'ensemble de la cohorte entre 2006 et 2014.

c) Traitement anti-ostéoporotique :

Nous avons comparé les variations de prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques entre 2006 et 2014.

Il existait une baisse non significative des prescriptions de bisphosphonates ou téraparatide de 11% entre 2006 et 2014 dans l'effectif total, dans le groupe Rhumatologie de 8,5% et dans le groupe Médecine interne + Dermatologie de 7,6% (figure 19).

		2006 (n=176)	2014 (n=103)	Variation entre 2006 et 2014	p
BP ou TRP	Rhumatologie	92/132 (69,7%)	41/67 (61,2%)	- 8,5%	0,26
	Médecine interne + Dermatologie	18/44 (40,9%)	12/36 (33,3%)	- 7,6%	0,64
	Total	110/176 (62,5%)	53/103 (51,5%)	- 11%	0,079

Figure 19 : tableau récapitulatif des variations de pourcentages de prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques entre 2006 et 2014, en fonction des services d'inclusion.

BP : bisphosphonate ; TRP : téraparatide.

7) Recommandations de bonnes pratiques :

a) Adhésion aux recommandations de bonnes pratiques 2003 de l'AFSSAPS concernant la prescription de traitements anti-ostéoporotiques:

Selon les recommandations de bonnes pratiques 2003, en 2006 (figure 20):

- 103/176, soit 58,5% des patients avaient une indication à un traitement anti-ostéoporotique. Parmi eux :
 - 94/103 ont été traités soit 91,3%
 - 9/103 n'ont pas été traités soit 8,7%
- parmi les patients n'ayant pas d'indication à un traitement anti-ostéoporotique :
 - 12 ont été traités
- parmi les patients pour lesquels l'indication à un traitement anti-ostéoporotique n'a pas pu être déterminée :
 - 9 ont été traités
 - 23 n'ont pas été traités

Selon les recommandations de bonnes pratiques 2003, en 2014 (figure 20):

- 60/103, soit 58,3% des patients avaient une indication à un traitement anti-ostéoporotique. Parmi eux :
 - 48/60 ont été traités soit 80%
 - 12/60 n'ont pas été traités soit 20%

- parmi les patients n'ayant pas d'indication à un traitement anti-ostéoporotique :
 - 8 ont été traités

- parmi les patients pour lesquels l'indication à un traitement anti-ostéoporotique n'a pu être déterminée :
 - 3 ont été traités
 - 10 n'ont pas été traités

Selon les recommandations de bonnes pratiques 2003, sur l'ensemble de l'effectif (figure 20):

- 163/279, soit 58,4% des patients avaient une indication à un traitement anti-ostéoporotique. Parmi eux :
 - 142/163 ont été traités soit 87,1%
 - 21/163 n'ont pas été traités soit 12,9%
- parmi les patients n'ayant pas d'indication à un traitement anti-ostéoporotique :
 - 20 ont été traités
- parmi les patients pour lesquels l'indication à un traitement anti-ostéoporotique n'a pas pu être déterminée :
 - 12 ont été traités
 - 33 n'ont pas été traités

		2006 (n=176)	2014 (n=103)	Total (n=279)
Indication	traités	94	48	142
	non traités	9	12	21
Pas d'indication	traités	12	8	20
	non traités	29	22	51
Indication indéterminée	traités	9	3	12
	non traités	23	10	33

Figure 20 : tableau récapitulatif des effectifs de patients en fonction de l'indication à un traitement selon les recommandations de bonnes pratiques 2003, en 2006, 2014, et dans la population totale.

b) Nombre de patients ayant une indication à un traitement anti-ostéoporotique selon les recommandations 2014 :

Selon l'actualisation des recommandations 2014 (figure 21):

- en 2006:
 - 88,1% des patients avaient une indication à un traitement
 - l'indication était discutée chez 7,6% d'entre eux.
- en 2014 :
 - 91,3% des patients avaient une indication à un traitement
 - l'indication était discutée chez 9,7% d'entre eux.
- sur l'effectif total :
 - 89,2% des patients avaient une indication à un traitement
 - l'indication était discutée chez 11,1% d'entre eux.

	2006 (n=176)	2014 (n=103)	Global (n=279)
Indication	155 (88,1%)	94 (91,3%)	249 (89,2%)
Discuté	21 (7,6%)	10 (9,7%)	31 (11,1%)

Figure 21 : tableau récapitulatif des effectifs en fonction de la conduite à tenir selon les recommandations 2014.

Selon l'actualisation des recommandations 2014, un nombre plus important de patients nécessitait l'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique par rapport aux recommandations 2003 (figure 22).

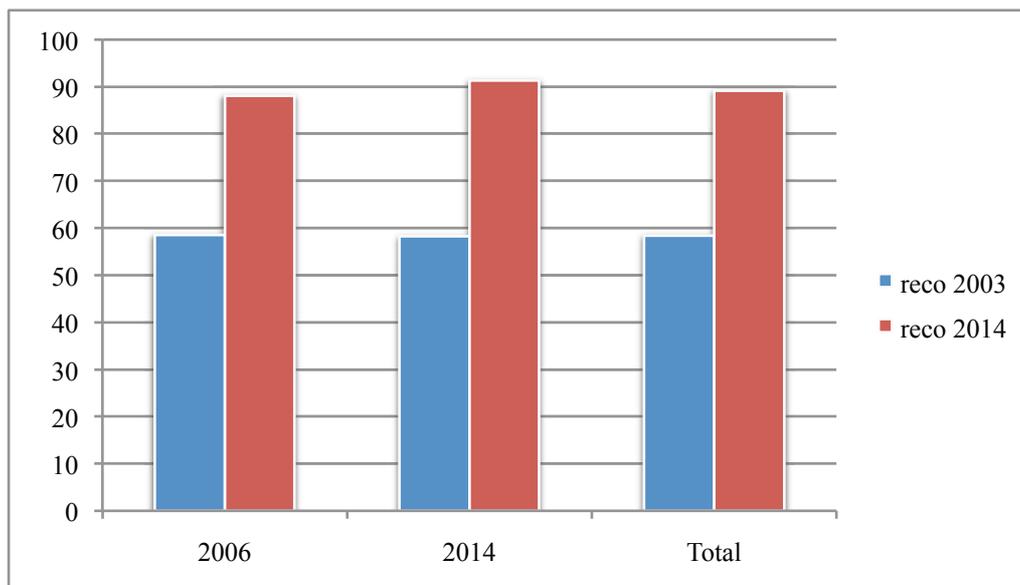


Figure 22 : comparaison des pourcentages de patients ayant une indication à un traitement selon les recommandations 2003, et 2014 selon l'année d'inclusion (2006, 2014) et population totale.

8) Facteurs associés à une meilleure prise en charge :

Concernant la réalisation d'une ostéodensitométrie (figure 23):

- 86,7% des femmes ménopausées et 82,3% des femmes non ménopausées ont eu une ostéodensitométrie versus 76,9% des hommes, sans différence statistiquement significative entre les sous groupes ($p=0,11$).
- Il n'existe pas de différence significative en fonction de l'âge.
- La probabilité d'avoir une ostéodensitométrie était significativement plus importante dans le groupe Rhumatologie (90,4%) par rapport au groupe Médecine interne et Dermatologie (63,7%) ($p<0,0001$).
- Un antécédent de fracture n'était pas significativement associé à la prescription d'une ostéodensitométrie ($p=0,09$).

Concernant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonate ou tériparatide :

- Il existait une différence significative entre les sous-groupes en fonction du sexe : 66,5% des femmes ménopausées ont été traitées alors que seulement 29,4% des femmes non ménopausées et 51% des hommes ont eu une prescription ($p=0,001$).
- L'âge était associé, sans différence significative, à l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique: 60% des sujets âgés de plus de 70 ans et 62,1% des sujets entre 50 et 69 ans ont été traités contre à peine 37% des moins de 50 ans ($p=0,06$).
- Une différence significative apparaissait également en fonction du service d'inclusion : 66,8% des patients dans le groupe rhumatologie, et 37,5% des patients dans le groupe médecine interne et dermatologie ($p<0,0001$).
- Les patients ayant un antécédent de fracture par fragilité osseuse avaient une plus grande probabilité d'avoir un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonates ou tériparatide ($p<0,0001$), que ceux ne s'étant pas fracturés.

Concernant la prescription d'une supplémentation orale en calcium :

- Les femmes ménopausées avaient une prescription dans 69,6% des cas contre 60,6% des hommes et 47,1% des femmes non ménopausées, sans différence significative entre les groupes ($p=0,09$).

- L'âge était associé à une différence significative de prescriptions orales de suppléments en calcium : 72,4% des 50-69 ans ; 64,2% des plus de 70 et à peine 44,4% des moins de 50 ans (p=0,03).
- Il n'y avait pas de différence significative pour le service d'inclusion, ni l'antécédent de fracture de fragilité.

Enfin, concernant la prescription de vitamine D :

- Une différence significative de prescriptions apparaissait en fonction de l'âge : 73,6% des 50-69 ans ; 70,9% des plus de 70 ans et à peine 48,1% des moins de 50 ans (p=0,04).
- Il n'existait pas de différence significative entre les autres différents sous-groupes.

		ODM (n=279)			BP ou TRP (n=279)			calcium (n=279)			vitamine D (n=279)		
		effectif	%	p	effectif	%	p	effectif	%	p	effectif	%	p
Sexe	FM	137	86,7	0,11	105	66,5	0,0020	110	69,6	0,087	118	74,7	0,067
	FNM	14	82,3		5	29,4		8	47,1		9	52,9	
	hommes	80	76,9		53	51,0		63	60,6		67	64,4	
Age	<50	21	77,8	0,62	10	37,0	0,060	12	44,4	0,03	13	48,1	0,040
	50-69	74	85,1		54	62,1		63	72,4		64	73,6	
	≥70	136	82,4		99	60,0		106	64,2		117	70,9	
service	rhumatologie	180	90,4	0,00000039	133	66,8	0,0000086	128	64,3	0,78	143	71,9	0,20
	MI+ dermatologie	51	63,7		30	37,5		53	66,2		51	63,7	
antécédent de fracture		44	91,7	0,09	39	81,2	0,00035	32	66,7	0,87	37	77,1	0,23

Figure 23 : tableau récapitulatif des répartitions des patients en fonction du sexe, de l'âge, du service et l'antécédent de fracture de fragilité pour la prescription d'ostéodensitométrie, de traitement par bisphosphonate ou téraparatide, calcium et vitamine D (FM : femmes ménopausées ; FNM : femmes non ménopausées).

IV) Discussion :

Les principaux résultats de notre étude montrent que le nombre de patients ayant eu une ostéodensitométrie lors de l'instauration d'une corticothérapie $\geq 7,5$ mg par jour pendant plus de 3 mois est important, puisque 82,8% des patients ont eu une ostéodensitométrie. Entre 2006 et 2014, la proportion de patients ayant eu une ostéodensitométrie et une supplémentation en vitamine D a augmenté, sans être significative statistiquement.

En se référant aux recommandations de bonnes pratiques 2003, sur l'ensemble de l'effectif, 58,4% des patients avaient une indication à un traitement. Parmi eux, 87,1% ont été traités. Selon l'actualisation des recommandations 2014, 89,2% des patients avaient une indication à un traitement anti-ostéoporotique.

1) Gestion de la prévention de l'ostéoporose cortico-induite : ostéodensitométrie, supplémentation vitamino-calcique et traitement anti-ostéoporotique :

a) Analyse globale des résultats :

Dans notre étude, nous constatons que 82,8% des patients ont eu une ostéodensitométrie : 80,7 % en 2006 et 86,4% en 2014. Ces résultats suggèrent un dépistage satisfaisant de l'ostéoporose cortico-induite, bien que près de 20% des patients ne soient pas dépistés.

Concernant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique, une prescription est retrouvée chez 62,4% des patients. Comme préconisé par les recommandations de bonnes pratiques, les bisphosphonates sont la classe thérapeutique privilégiée : 93,1% des prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques. Un patient est traité par tériparatide en 2014. En revanche ; 10 patients (5,7%) sont traités par un traitement anti-ostéoporotique non recommandé. Une supplémentation en calcium est retrouvée chez 64,9% des patients et en vitamine D chez 69,5% des patients.

De nombreuses études se sont intéressées à la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite dans différents pays. La majorité d'entre elles montraient que la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite sont insuffisants. En effet, dans une méta-analyse de 29 publications parues entre 1999 et 2013, Albaum et al. établissaient que dans 80% des études, moins de 40% des patients prenant des glucocorticoïdes au long cours avaient une ostéodensitométrie ou un traitement anti-ostéoporotique. Toutefois, toutes les études réalisées

en Europe après 2002, montraient un taux de traitement > 50% (4 études étaient répertoriées avec des taux de traitements variant entre 50% et 80%) (2).

Nos résultats sont, dans l'ensemble, meilleurs que ceux retrouvés dans la littérature. Cependant, la majorité des travaux publiés s'appuyaient sur des bases de données ambulatoires (consultation, médecine de ville, registres d'organismes de santé), alors que notre étude a été réalisée dans une population de patients hospitalisés en centre hospitalo-universitaire. Il est important de noter que les études sont difficilement comparables entre elles car les critères d'inclusion sont variables.

Concernant les ostéodensitométries, Dolan et al. ont publié une étude en 2003, en Grande Bretagne, évaluant si l'accès facilité à une ostéodensitométrie affectait les prescriptions de traitement préventif de l'ostéoporose cortico-induite. Dix médecins généralistes ont été inclus dont 5 avec un accès limité à l'ostéodensitométrie (groupe témoin), et 5 pour lesquels les patients ont reçu une lettre offrant une ostéodensitométrie. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'introduction d'un nouveau traitement entre le groupe intervention (38%) par rapport au groupe témoin (30%). Cependant, les patients du groupe intervention avaient 3 fois plus de probabilité de recevoir un traitement par bisphosphonate (48% des patients ayant un résultat anormal à l'ostéodensitométrie), que ceux du groupe témoin (16%) ($p=0,004$) (103).

Une seule étude française a été publiée à notre connaissance sur la prévention de l'ostéoporose cortico-induite, réalisée par Wibaux et al. en 2007. Les critères d'inclusion étaient proches de ceux de notre étude, puisque les patients inclus avaient une corticothérapie $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone par jour depuis plus de 3 mois et étaient des femmes suivies pour une polyarthrite rhumatoïde. Par rapport à notre étude à peine 32,77% avaient un traitement anti-ostéoporotique : 31,88% avaient un bisphosphonate ; et 0,35% du ranélate de strontium. Parmi les femmes de plus de 50 ans, 33,69% avaient un traitement anti-ostéoporotique (dont 33,68 % un bisphosphonate) (104).

D'autres études européennes ont étudié la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite.

Nos résultats s'approchent de ceux de l'étude britannique de Walker-Bone et al., concernant la prise en charge thérapeutique. Seulement 38,9% ont eu une ostéodensitométrie. Un risque élevé de fracture ostéoporotique (défini par un antécédent de fracture ostéoporotique, une dose de corticoïdes ≥ 15 mg par jour de prednisone, un âge > 65 ans, ou la présence d'autres

facteurs de risques majeurs) était établi chez 71% des patients. Parmi les patients à haut risque : 61% avaient un traitement anti-ostéoporotique dont 56% un bisphosphonate, et 6% un traitement hormonal substitutif (105).

En revanche, la prise en charge de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes était moins satisfaisante dans les deux études européennes suivantes. La première a été publiée en 2003 par Chantler et al. en Grande Bretagne retrouvait une prescription d'ostéodensitométrie chez seulement 20,2% des femmes de plus de 50 ans, traitées par glucocorticoïdes, et d'une prescription d'un traitement hormonal substitutif, ou d'un bisphosphonate ou de calcium chez 47% des patientes. Une supplémentation en calcium était prescrite chez 12,2% des patientes de plus de 59 ans. Parmi les personnes âgées de 50 à 59 ans, 48% recevaient un bisphosphonate. (106). La seconde, publiée par Gudbjornsson et al., en 2002, comptabilisait, parmi les patients prenant des corticoïdes depuis plus de 3 mois, à peine 2 ostéodensitométries (1 normale, 1 ostéoporose), 37% de la population avait une supplémentation en calcium, et seulement 9% un bisphosphonate. Parmi les femmes ménopausées, 22% recevaient un traitement hormonal substitutif (107).

La littérature sur la prévention de l'ostéoporose cortico-induite comporte également des publications d'Amérique du Nord, dont les résultats restent inférieurs à ceux de notre étude.

Parmi elles, l'étude rétrospective de Shah et al publiée en 2006, a examiné, la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite dans 3 types de pratiques médicales : les médecins de famille, les médecins gériatres et les médecins internistes. Un dépistage par une ostéodensitométrie, une prophylaxie ou un traitement anti-ostéoporotique (calcium, vitamine D, bisphosphonates, calcitonine, traitement hormonal substitutif) était retrouvé chez 63% des patients (corticothérapie $\geq 2,5$ mg par jour ≥ 8 semaines). Parmi les patients ayant eu une prise en charge, 59,4% étaient suivis par le médecin de famille, 75% par un gériatre, et 66,7% par un médecin interniste (108).

Dans l'étude de Feldstein et al., à peine 9,8% des patients (corticothérapie ≥ 5 mg/ jour pendant ≥ 90 jours) avait eu une ostéodensitométrie (13% des femmes et 4,9% des hommes). Un traitement anti-ostéoporotique a été instauré chez 38% des patients (57,1% des femmes et 8,9% des hommes). Seuls 14,5% d'entre eux ont reçu un inhibiteur de la résorption osseuse (109).

Une étude plus ancienne, publiée en 1999 par Buckley et al., a évalué, par questionnaires envoyés aux patients, la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes lors d'une corticothérapie > 5 mg par jour pendant au moins 3 mois. Seulement 29% d'entre eux

rapportaient avoir eu une ostéodensitométrie, 29% avaient une supplémentation en calcium, et 45 % en vitamine D. Dans l'effectif total, 40% des patients avaient un traitement (calcium, vitamine D, œstrogène, ou bisphosphonate), et à peine 7% avaient un bisphosphonate. Parmi les femmes ménopausées : 14% ont reçu un bisphosphonate, 49% un traitement hormonal substitutif et 42% ne recevaient aucun traitement. (110).

D'autres articles internationaux s'accordent à dire que la prévention de l'ostéoporose cortico-induite est insuffisamment prise en charge dans le monde. Une étude indienne publiée en 2010 par Srinivasulu et al., montrait que, parmi les 151 patients inclus à peine 34 avaient un traitement adéquat (calcium, vitamine D et bisphosphonate). (111). Trois autres études menées en Arabie Saoudite par Sadat-ali et al. en 2009, en Inde par Gera et al. en 2009, et en Thaïlande en 2007 par Ungprasert et al., retrouvaient un taux d'ostéodensitométrie variant de 3,8% à 32%, et des prescriptions de bisphosphonates fluctuant de 0% à 2,7% (112) (113) (114).

b) Résultats dans le sous-groupe des patients suivis en Rhumatologie :

Dans notre étude, 90,4% ont eu une ostéodensitométrie lorsqu'elle était indiquée (89,4% en 2006 et 92,5% en 2014). Concernant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonate ou téraparatide, 69,7% des patients en 2006 et 61,2% en 2014 ont été traités. Une supplémentation en calcium est retrouvée chez 71,2% des patients en 2006 et 50,7% en 2014. Une supplémentation en vitamine D est retrouvée chez 69,7% des patients en 2006 et 76,1% en 2014.

Nos résultats se rapprochent de ceux de l'étude Espagnole publiée par Naranjo et al. en 2014 dans laquelle les patients étaient suivis pour une pseudo polyarthrite rhizomélique, des centres hospitalo-universitaires. Une ostéodensitométrie était effectuée chez 69% des patients. Un traitement anti-ostéoporotique était prescrit chez 66% des patients : 46,8% avaient un bisphosphonate, 59,5% avaient une supplémentation en calcium ou vitamine D (115).

Mis à part la publication précédente, nos résultats sont dans l'ensemble meilleurs que ceux retrouvés dans la plupart des études. En effet, nos chiffres sont supérieurs à ceux publiés par Mc Keown et al. dans leur étude en 2012 (sauf pour la supplémentation en calcium) sur la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes dans la cohorte CATCH (*Canadian Early Arthritis Cohort*) de rhumatismes inflammatoires. Chez les patients qui

prenaient une corticothérapie $\geq 7,5$ mg par jour pendant plus de 3 mois, le taux de traitement était 21% pour les bisphosphonates, 64% avaient une supplémentation en calcium, et 57% en vitamine D (116).

De même, nos résultats étaient plus satisfaisants que ceux de deux études américaines publiées par Solomon et al. Dans la première, en 2002 : 23% des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde ont eu une ostéodensitométrie, et 42% un traitement anti-ostéoporotique (n'incluant pas une supplémentation en calcium ou en vitamine D). Après exclusion des traitements hormonaux substitutifs, seulement 29% avaient un traitement anti-ostéoporotique. Une supplémentation en calcium ou vitamine D était prescrite chez 25% des patients (117). La seconde étude, en 2006 montrait que parmi les patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde (corticothérapie ≥ 5 mg d'équivalent prednisone par jour ≥ 3 mois) : 51% ont eu une ostéodensitométrie, 40% un traitement, 27% un traitement et une ostéodensitométrie, 64% un traitement ou une ostéodensitométrie (118).

Une étude canadienne plus ancienne, publiée par Soucy et al. en 1999 avait adressé des questionnaires à des rhumatologues afin d'évaluer leurs pratiques. Une ostéodensitométrie était pratiquée dans 98% des cas. Concernant la stratégie thérapeutique, 51,4% prescrivaient une supplémentation en calcium et vitamine D chez les femmes pré-ménopausées. Les bisphosphonates étaient choisis préférentiellement chez les femmes pré-ménopausées (51,7%) ; et chez les femmes ménopausées (27,7%). Un traitement hormonal substitutif et du calcium était retrouvé dans 20,3% des réponses pour les femmes ménopausées (119).

c) Résultats chez les patients suivis en Dermatologie et Médecine interne:

Compte tenu du faible effectif de patients pour étudier la prévention de l'ostéoporose cortico-induite en Dermatologie, les résultats sont fusionnés avec les patients suivis en Médecine interne. Dans le groupe fusionné Médecine interne et Dermatologie, 63,7% des patients ont eu une ostéodensitométrie. Une prescription de bisphosphonate ou téraparatide est notée chez 40,9% des patients en 2006 et 33,3% en 2014. Une supplémentation en calcium est retrouvée chez 70,4% des patients en 2006 et 61,1% en 2014. Une supplémentation en vitamine D est retrouvée chez 63,6% des patients en 2006 et 63,9% en 2014.

Ces chiffres sont proches, concernant le taux d'ostéodensitométrie, de ceux de l'étude de Liu et al. publiée en 2006. Parmi les 35 patients suivis pour une pathologie dermatologique

chronique qui nécessitaient une corticothérapie au long cours (au moins 1 mois) d'au moins 10 mg par jour, 51,4% ont eu une ostéodensitométrie. En revanche, le taux de prescription de traitement anti-ostéoporotique était supérieur dans notre étude : 80 % n'avaient pas de bisphosphonates 6 mois après l'introduction de la corticothérapie (120).

d) Fractures ostéoporotiques :

Bien que 87,1% des patients de notre étude, ayant une indication à un traitement anti-ostéoporotique selon les recommandations 2003, étaient traités, dont 93,1% par un bisphosphonate ; nous rapportons en fonction de l'année d'inclusion entre 6,2 et 6,8% de fractures périphériques sous corticoïdes et traitement anti-ostéoporotique ; et de 6,2 à 9,7% de fractures vertébrales sous corticoïdes et traitement anti-ostéoporotique. Ces chiffres peuvent étonner, d'autant plus que les fractures périphériques sous glucocorticoïdes oscillent entre 4,8% et 6,2% selon l'année. Le taux de fractures vertébrales sous glucocorticoïdes varient eux de 5,8% à 10,8%. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à expliquer ces résultats. En effet, les patients ayant une fracture sous glucocorticoïdes et traitement anti-ostéoporotique, étaient en moyenne plus âgés, plus souvent des femmes ménopausées, et leur pathologie (rhumatismes inflammatoires pour la plupart) évoluait depuis plus longtemps que dans la population globale. Ils présentaient fréquemment un antécédent de fracture par fragilité osseuse, et une durée de corticothérapie plus longue que dans la population globale. Enfin, l'analyse des valeurs de l'ostéodensitométrie retrouvait en moyenne une ostéoporose densitométrique au col du fémur.

Les taux de fractures dans notre cohorte sont moins importants que ceux retrouvés par Massafra et al. en 2013, dans l'étude multicentrique Italienne, observationnelle EGEO. Parmi les 1 334 patients traités par glucocorticoïdes : 35% avaient une fracture vertébrale, 41% une fracture périphérique, 12% une fracture du col du fémur, et 12% des fractures multiples. Seulement 32% des patients avaient un traitement anti-ostéoporotique, dont 39% un traitement anti-résorptif osseux. Cependant, il n'était pas spécifié si les fractures survenaient alors qu'un traitement anti-ostéoporotique était prescrit ou non (121).

e) Impact clinique de l'amélioration de la prévention de l'ostéoporose cortico-induite :

Majumdar et al. s'interrogeaient en 2013 sur l'impact réel d'une meilleure qualité de prévention de l'ostéoporose cortico-induite, en terme de résultats cliniques. Parmi les patients qui recevaient un traitement par glucocorticoïdes pendant plus de 90 jours entre 1998 et 2008, ceux qui avaient eu une ostéodensitométrie ou un traitement anti-ostéoporotique moins de 6 mois après l'instauration de la corticothérapie, avaient plus de risques d'avoir une fracture majeure à moins de 1 an, que les patients qui ne recevaient pas de prévention de bonne qualité (2% versus 1% parmi les patients n'ayant pas eu de prévention adaptée de l'ostéoporose cortico-induite) ($p < 0,001$). Cependant cette analyse est controversée car, en général, les patients qui avaient la plus mauvaise prévention étaient significativement plus jeunes, plutôt des hommes, ayant peu de comorbidités et exposés à de plus faibles doses de glucocorticoïdes (122).

2) Evolution entre 2006 et 2014 :

Dans notre étude, il existe une tendance à l'augmentation des prescriptions d'ostéodensitométries entre 2006 et 2014, prédominant dans le sous-groupe Médecine interne et Dermatologie. Cependant, concernant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonate ou téraparatide, nous remarquons une baisse globale de 11%, non significative statistiquement. Concernant la supplémentation en calcium, nous constatons une diminution globale de 16,6%, significative. Les variations de prescriptions de vitamine D entre 2006 et 2014 n'étaient pas significatives.

L'évolution de la prise en charge de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes a été étudiée dans plusieurs pays. Contrastant avec notre étude, notamment concernant les prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques, la tendance générale était une amélioration de la prise en charge au cours du temps, bien qu'elle restait sub-optimale. Cependant, la plupart des études évaluant l'évolution ont été réalisées sur une période antérieure à celle de notre étude. Parmi elles, nous retrouvons l'étude de Curtis et al. publiée en 2005, dans laquelle les auteurs ont comparé la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite entre 2001-2003 par rapport à 1995-1998. Entre les 2 périodes, les prescriptions d'ostéodensitométries ont été multipliées par 3 et celles de traitements par inhibiteur de la

résorption osseuse par 2. Bien que les femmes d'au moins 50 ans connaissaient la plus importante augmentation du nombre absolu d'ostéodensitométrie, et de traitement anti-ostéoporotique comparé aux hommes et aux femmes jeunes, moins de la moitié ont eu une ostéodensitométrie et moins de 1/3 un bisphosphonate entre 2001 et 2003 (123). Une autre étude américaine, publiée par Saag et al. sur la même période rejoignait les conclusions de Curtis et al. Il existait une augmentation du taux de prescription des ostéodensitométries chez les femmes ménopausées de 10% en 1996-1997 à 19% en 2000-2001. En revanche le taux restait inférieur à 6% pour les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans, quelle que soit la biennale. Les prescriptions de traitements anti-ostéoporotiques augmentaient au cours des 6 années de suivi pour les femmes d'au moins 65 ans de 24% en 1996-1997, à 44% en 2000-2001 (124). Duyvendak et al. ont également réalisé une étude sur les tendances de la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes entre juillet 2001 et décembre 2005 aux Pays-bas. Entre 2001 et 2005 les prescriptions de bisphosphonates chez les patients ayant une indication selon les recommandations de bonnes pratiques, ont augmenté de 38% à 54% ($p=0,001$), et des traitements toute classe d'anti-ostéoporotiques confondues, de 48% à 62% ($p=0,001$). Chez les femmes, il existait une augmentation de la prescription de bisphosphonates de 40% en 2001 à 61% en 2005 ($p=0,001$) (3). Enfin, l'étude Irlandaise publiée en 2007, par Mohammad et al., affiche les mêmes conclusions. Ce travail prolongeait une première étude faite en 2002, afin d'évaluer l'évolution de la prise en charge de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes en 2006. En 2002 ; 56% des patients avait un traitement anti-ostéoporotique versus 86% en 2006 ($p<0,005$) ; 53% du calcium ou de la vitamine D versus 82% en 2006 ($p<0,005$) ; 29% un traitement anti-résorptif osseux versus 57% en 2006 ($p<0,005$) (125).

L'étude publiée en 2012, par Majumdar et al., est plus contemporaine, évaluant l'évolution de la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes entre 1998 et 2008. En l'espace de 10 ans il existait une augmentation du taux de prescription d'ostéodensitométries (dans les 6 mois suivants la prescription initiale de corticoïdes) de 4 à 6%, du taux de traitements de 15 à 24 %, et de la réalisation d'une ostéodensitométrie ou de l'instauration d'un traitement de 17 à 27%. Entre 1998 et 2008 il existait en analyse ajustée une augmentation de 51% des prescriptions d'ostéodensitométries ou d'un traitement moins de 6 mois après le début de la corticothérapie mais elle atteignait un plateau entre les périodes 2001-2004 et 2005-2008 (126).

L'étude publiée en juillet 2015, par Albaum et al., se rapproche davantage de la notre car le recueil de données s'étendait de 1996 à 2012. Cependant, la population était plus âgée car les

patients devaient avoir au moins 65 ans. Il existait une augmentation de la prise en charge (ostéodensitométrie et/ou traitement anti-ostéoporotique dans les 6 mois suivant l'introduction d'une corticothérapie au long cours) de 10% à 48% chez les femmes ; de 2% à 23 % chez les hommes entre 1996 et 2007. Cependant, il est important de noter que l'évolution était ensuite stable jusqu'en 2012. Les résultats étaient similaires pour l'analyse des ostéodensitométries et des traitements (127).

3) Application des recommandations de bonnes pratiques concernant les prescriptions de traitements:

Concernant les apports vitamino-calciques, 64,9% des patients ont une supplémentation en calcium et 69,5% des patients ont une supplémentation en vitamine D. Il est difficile d'apprécier si ces supplémentations sont en corrélation avec les recommandations car l'instauration des supplémentations doit s'appuyer sur l'évaluation des apports calciques journaliers et le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D qui n'ont pas été réalisés de manière systématique. Cependant, nous remarquons que les dosages de 25-hydroxy-vitamine D ont quasiment doublés entre 2006 et 2014 (de 40,9% à 86,4%). Ces résultats révèlent une meilleure prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite par les cliniciens. Concernant les apports calciques, ils étaient évalués dans seulement 65,9% des cas en 2006 et 74,8% en 2014. La moyenne des apports était dans la fourchette des valeurs recommandées : 886,8 mg par jour en 2006 et 883,2 mg par jour en 2014.

Dans notre étude, parmi les patients ayant une indication à un traitement anti-ostéoporotique selon les recommandations de bonnes pratiques 2003, 87,1% sont traités, mais 12,9% n'ont pas de traitement alors qu'ils en nécessitent un. Parmi les 279 patients de notre étude, 20 ont un traitement anti-ostéoporotique, sans indication selon les recommandations. Ces chiffres sont sous estimés par le nombre de patients pour lesquels l'indication n'a pas pu être établie par manque de données, généralement car aucune ostéodensitométrie n'avait été réalisée (45 patients).

En appliquant l'actualisation des recommandations de bonnes pratiques 2014, nous avons établi que 89,2% de la cohorte a une indication à un traitement. Ces résultats suggèrent que les nouvelles recommandations élargissent l'éventail de la population à traiter, notamment les sujets âgés.

Bien que nos résultats soient encourageants, dans la plupart des publications, les auteurs concluent à une mauvaise adhésion aux recommandations de bonnes pratiques. Il est cependant difficile de comparer les études entre elles car les recommandations de bonnes pratiques ne sont pas consensuelles entre les pays.

La majorité des études, évaluant l'adhésion aux recommandations de bonnes pratiques, publiées sont Britanniques. Deux d'entre elles, parues en 2002, ont évalué l'adhésion aux recommandations de la *National Osteoporosis Society* (NOS) de 1998. La première est celle de Hart et al. Parmi les 51 patients qui avaient une indication à un traitement anti-ostéoporotique (un bisphosphonate ou un traitement hormonal substitutif dans des circonstances particulières), seulement 35,3% ont été traités. A peine 21,6% des patients devant recevoir un traitement ont eu un bisphosphonate, et 35,7% de ceux qui ont eu un traitement ont eu un traitement non recommandé. Parmi les patients, 64,7% n'avaient pas de traitement, alors qu'ils en nécessitaient un (128). La seconde est celle de Erb et al. Parmi les 148 patients, 63% avaient un traitement approprié selon les recommandations de bonnes pratiques, 37% avaient un traitement inapproprié : 81,6% étaient sous traités, 18,4% traités par excès (129).

En 2002, de nouvelles recommandations Britanniques sont parues, établies par le *Royal College of Physicians* (RCP), en collaboration avec la *Bone et Tooth Society* et le *National Osteoporosis Society*. Paskins et al., ont alors publié en 2006 un article sur l'adhésion aux recommandations de bonnes pratiques 2002 et ont comparé les résultats aux recommandations de bonnes pratiques de 1998. Par rapport aux recommandations de bonnes pratiques 2002 : 56,1% des patients étaient traités de manière appropriée. Dans le groupe traitement inadapté : 47,6% n'ont pas reçu de traitement alors qu'un traitement était recommandé, et 13,1% étaient traités par excès. En appliquant les recommandations de bonnes pratiques de 1998 : 69,5% recevaient un traitement adapté. Parmi les patients du groupe traitement inadapté : 85% étaient sous-traités, 15% traités par excès. Comparativement à une l'étude faite par Erb et al. en 2000 ; 67,8% des patients avaient un traitement adapté alors qu'en 2000 ils n'étaient que 63%, sans différence significative (130).

Deux autres études ont évalué l'adhésion aux recommandations de bonnes pratiques Britanniques 2002. Nos résultats sont proches de ceux retrouvés dans l'étude de Wall et al. publiée en 2008. Sur 58 patients ayant une indication à un bisphosphonate (>65 ans, fracture de fragilité, T-score < -1.5) 87,9% ont été traités de manière appropriée. Sur 18 patients n'ayant pas d'indication à un traitement, 61,1% ont été traités. De plus 16 patients étaient

traités mais l'indication n'a pas pu être déterminée car aucune ostéodensitométrie n'avait été réalisée. Parmi les patients, 54% recevaient du calcium et de la vitamine D (131).

L'autre étude, est Irlandaise, publiée en 2011 par Haroon et al. Une première étude menée en 2004 concluait à une mauvaise adhésion aux recommandations de bonnes pratiques. Les problèmes identifiés étaient une méconnaissance de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes et le manque d'accès aux ostéodensitométries. Des présentations locales et des arrangements ont été faits pour améliorer l'accès aux ostéodensitométries. Après intervention, 74% avaient un traitement approprié selon les recommandations de bonnes pratiques contre à peine 26% en 2004 (132).

Une étude Japonaise a également étudié en 2011 l'adhésion aux recommandations de bonnes pratiques Japonaises de 2004. Kirigaya et al. constataient que parmi les patients ayant une indication à un traitement, à peine 23% étaient traités (111).

En 2007, Nielsen et al. ont évalué la pratique des médecins généralistes au Danemark. Des questionnaires relatifs aux procédures de prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, 3617, ont été adressés aux médecins. Ils montraient que : 32% des médecins instauraient une supplémentation en calcium et vitamine D pour la prophylaxie. Une ostéodensitométrie était effectuée par 47,9% des praticiens dans le bilan de routine d'une ostéoporose lors de l'instauration d'une corticothérapie au long cours. Mais 51,2% ne réalisaient aucune exploration. Seulement 52,7% s'appuyaient sur un T score < -2,5 pour débiter un traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonate + calcium+ vitamine D) (133).

Une méconnaissance des recommandations de bonnes pratiques américaines par les praticiens est suggérée dans l'étude de Guzman-clark et al. publiée en 2007. Dans leur étude, des médecins (principalement des médecins internistes : 17/19 médecins), des étudiants en médecine ainsi que des infirmiers (4/23 participants) ont rempli un questionnaire sur leur connaissance des mesures de prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes : 8 praticiens sur 23 pensaient avoir l'expérience et les connaissances des mesures de prévention, 4/ 23 connaissaient la dose seuil de 5 mg par jour de corticoïdes (équivalent prednisone) et de 3 mois de traitement qui nécessitaient l'instauration d'une prévention, 20/ 23 disaient n'avoir jamais lu les recommandations de l'American College of Rheumatology, 16/23 disaient mettre systématiquement en place un traitement préventif lors de l'instauration d'une corticothérapie au long cours, et 9/ 23 ne savaient pas que l'ostéodensitométrie et les

bisphosphonates étaient recommandés dans la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Moins de la moitié savaient que certains modes de vie, tels que le tabagisme, et la consommation excessive d'alcool, étaient des facteurs de risque d'ostéoporose (134).

4) Facteurs prédictifs d'une bonne prise en charge de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :

Dans notre étude, le suivi en Rhumatologie est significativement associé à une meilleure prise en charge sur le plan du dépistage par une ostéodensitométrie, et de l'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique par bisphosphonate ou téraparatide, par rapport au groupe des patients non suivis en Rhumatologie. L'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonate ou téraparatide) est significativement associée au sexe, puisque les femmes ménopausées avaient significativement une meilleure prise en charge thérapeutique, que les hommes et les femmes jeunes. Ces résultats sont corroborés par l'étude de Buckley et al. dans laquelle, le suivi par un rhumatologue était associé à une plus forte probabilité d'avoir un traitement anti-ostéoporotique ($p < 0,001$), un traitement par bisphosphonate ($p \leq 0,05$) et une ostéodensitométrie ($p = 0,02$) (par rapport aux autres spécialités médicales et aux médecins généralistes). Dans cette étude, le sexe féminin ($p = 0,002$), et le statut ménopausique ($p = 0,004$), étaient également associés significativement à une meilleure probabilité de recevoir un traitement (110). Ces résultats sont également retrouvés dans l'étude de Yood et al en 2001, les femmes étaient plus susceptibles d'avoir une ostéodensitométrie que les hommes (43% versus 15% ; OR 4,41 ; 95%IC 2,17-9,1). L'analyse statistique avec un modèle de régression logistique multiple concluait que la prescription de glucocorticoïdes par un rhumatologue et le sexe féminin, étaient significativement associés à une plus grande probabilité de recevoir une intervention (éducation vis à vis des apports en calcium et vitamine D, recommandations d'exercices, réalisation d'une ostéodensitométrie, ou traitement anti-ostéoporotique) (135). L'étude de Mudano et al. publiée en 2001 retrouvait des résultats similaires : les femmes de plus de 50 ans étaient plus susceptibles d'être traitées par un médicament anti-ostéoporotique préventif (OR 4,0 ; IC 95% 1,5-10,8). Les patients suivis par un rhumatologue étaient plus susceptibles d'avoir une ostéodensitométrie (OR 2,2 ; 95% IC 1,3-3,6) et de recevoir un traitement par bisphosphonate (OR 1,9 ; IC 95% 1,1-1,3) (136).

Dans notre étude, nous constatons également qu'un antécédent de fracture était significativement associé à l'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique. Ces résultats

sont retrouvés dans l'étude d' Ettinger et al. (137). Dans notre étude, l'âge était associé significativement à l'introduction d'une supplémentation en calcium ou en vitamine D, avec davantage de prescription pour la catégorie 50-69 ans. Nos résultats rejoignaient en partie les conclusions de la revue de la littérature (24 études) publiée par Duyvendak et al., dans laquelle le sexe féminin, l'âge élevé, l'antécédent de fracture et le suivi en Rhumatologie étaient associés à de plus important taux de traitement (tout traitement y compris du calcium et de la vitamine D) de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (138).

Caplan et al. ont cherché à comprendre pourquoi certains patients avaient préférentiellement un traitement préventif de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes par rapport aux autres. Les patients, suivis pour une polyarthrite rhumatoïde, étaient plus susceptibles d'avoir un traitement s'ils étaient : plus âgés, traités par un DMARD, ou si ils recevaient une dose importante de glucocorticoïdes. Un antécédent de néoplasie, une insuffisance rénale, une consommation excessive d'alcool, et une pathologie hépatique étaient associés à une plus faible prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, en dépit de l'association de ces facteurs à l'ostéoporose. Les troubles gastro-intestinaux diminuaient drastiquement les prescriptions de traitements préventifs de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (de 85%) (139).

Concernant la prise en charge des femmes ménopausées exposées aux glucocorticoïdes, Silverman et al. ont récemment publié les résultats concernant cette population, dans l'étude GLOW. Sur 40 058 femmes, 893 prenaient des corticoïdes (2%). La pratique de densité minérale osseuse variait considérablement en fonction des régions de 27,66% en Europe du sud à 62% en Amérique du Nord. Les prescriptions de calcium et de vitamine D oscillaient entre les régions, respectivement de 35 à 80% et de 32 à 89%. Un traitement anti-ostéoporotique était retrouvé pour 41 à 51% de la population (140).

5) Evolution de la prescription de glucocorticoïdes entre 2006 et 2014:

Nous constatons une diminution significative de la prévalence de patients traités par glucocorticoïdes $\geq 7,5$ mg par jour pendant plus de 3 mois, entre 2006 et 2014, dans le sous-groupe polyarthrite rhumatoïde, pour lequel le nombre de patients chutait de 49,7% à 26,7% (soit moins 23%). Ces résultats sont en faveur d'une meilleure épargne cortisonique, probablement liée à l'utilisation de traitements de fond plus efficaces. Nos résultats ne

rejoignaient pas les conclusions de l'étude de Fardet et al. sur la prévalence de la corticothérapie dans la population Britannique, entre Janvier 1989 et Décembre 2008. Les prescriptions de glucocorticoïdes au long cours (au moins 3 mois) augmentaient pour les polyarthrites rhumatoïdes (de 10,3% à 13,6%), les pseudo polyarthrites rhizoméliques, et les maladie de Horton (de 57,6% à 66,5%) (53). Cependant, Haroon et al. constataient eux aussi une diminution de la prévalence des glucocorticoïdes chez les patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde : de 62% en 2004 à 29% en 2009. Cette diminution pouvait être expliquée par la disponibilité de nouveaux traitements (DMARDs, biothérapies : anti-TNF alpha, anti-interleukine 6) (132).

Concernant les traitements des polyarthrites rhumatoïdes, André et al. ont publié une revue de la littérature, en 2011, des principales études sur l'efficacité des biothérapies. Ils concluaient à l'absence de déclin de la proportion de patients traités par prednisone au cours du temps en considérant les 66 publications. Cependant, à peine 30 études sur les anti-TNF alpha spécifiaient le pourcentage de patients traités par corticoïdes. L'augmentation du nombre de traitements par biothérapie et leur introduction de plus en plus tôt dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes pouvaient suggérer que les corticoïdes allaient devenir obsolètes. Pourtant, la corticothérapie gardait une place importante dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes (141).

6) Comment améliorer la prise en charge de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes ? :

Nos résultats sont perfectibles. Une première information sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes a été réalisée en 2005. Il serait intéressant de réaliser une nouvelle information sur l'actualisation des recommandations de bonnes pratiques 2014, et de comparer l'évolution des prescriptions d'ostéodensitométries, et de traitements anti-ostéoporotiques.

Plusieurs études ont évalué l'impact de réunions d'éducatrices sur l'évolution de la prise en charge l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. En 2015, Tory et al. ont publié une méta-analyse sur les initiatives permettant d'améliorer la qualité de la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, et de déterminer les stratégies les plus efficaces. Les auteurs ont inclus 7 articles. Deux études ont montré des améliorations significatives en matière de prévention. Une avait utilisé un système d'entrée de commande informatisée, en vertu de laquelle toute prescription de glucocorticoïdes de plus de 2 semaines

sur le service informatique déclenchait automatiquement un ordre de prescription de vitamine D et de calcium. L'autre étude a dédié une équipe de cliniciens pour éduquer les patients à risque.

Cinq articles rapportaient des interventions axées sur l'éducation. Seulement 2 montraient une différence significative dans la prévention. La première associait l'envoi de documents éducatifs aux praticiens et aux pharmaciens et de visites pédagogiques. L'autre intervention était fondée sur l'éducation des pharmaciens et des patients. (142) (143).

En 2014, Klop et al. ont publié une étude dans laquelle les pharmaciens devaient repérer les patients qui nécessitaient un traitement, et en informer leur médecin généraliste. Cependant, l'intervention n'augmentait pas le taux de prescription de bisphosphonates dans le groupe interventionnel, comparativement au groupe témoin. Des résultats similaires étaient retrouvés pour la prescription de calcium et de vitamine D (144).

En 2006, Yood et al. s'interrogeaient sur les raisons d'une faible prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes et ont identifié: un manque de préoccupation du problème, une méconnaissance des recommandations de bonnes pratiques, des recommandations qui manquent de clarté, et qui sont difficiles à mettre en pratique, enfin, parfois, un refus du traitement par le patient (145).

7) Les limites de l'étude :

Notre étude comporte certaines limites.

Tout d'abord, notre étude est un échantillon de patients car elle ne comporte pas toutes les pathologies nécessitant une corticothérapie. De plus, afin d'être le plus représentatif possible de la population, il faudrait inclure l'ensemble des pathologies nécessitant une corticothérapie, sur une durée prolongée.

Par ailleurs, notre étude est réalisée en centre hospitalo-universitaire. La pratique n'est probablement pas complètement représentative de la pratique de ville ou de centres hospitaliers régionaux. De plus, il semble que les praticiens des centres universitaires soient davantage sensibilisés aux mesures de prévention de l'ostéoporose cortico-induite. Par conséquent, nos résultats sont probablement sur estimés par rapport à une évaluation des pratiques en général.

Enfin, notre étude étant rétrospective, certaines données manquantes sous-estiment nos résultats.

V) Conclusion :

Nos résultats sont encourageants. En effet, une grande majorité de patients a eu une ostéodensitométrie initiale lors de l'instauration d'une corticothérapie au long cours. Et la plupart des patients nécessitant un traitement anti-ostéoporotique ont été traités.

Cependant, la prise en charge reste sub-optimale car des patients ayant une indication à un traitement anti-ostéoporotique n'ont pas été traités, d'autres ont été traités par excès.

L'actualisation des recommandations de bonnes pratiques parue en 2014 clarifie la prise en charge des patients traités par glucocorticoïdes au long cours. Il serait intéressant de réévaluer la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite dans nos services après de nouvelles réunions d'informations auprès des professionnels de santé.

ANNEXES :

Annexe 1 : causes d'ostéoporoses secondaires :

Causes endocrinologiques	
. acromégalie	. insuffisance gonadique primaire ou secondaire
. Syndrome de Cushing	. hyperparathyroïdie
. désordre alimentaire (anorexie et boulimie)	. hyperprolactinémie
. endométriose	. hyperthyroïdie
. hypogonadisme	. diabète de type 1
	. tumeur avec sécrétion de PTH rp
Causes gastro intestinales	
. alcoolisme chronique	. ByPass jéjunoléal
. maladie coeliaque	. syndrome de malabsorption
. hépatite chronique active	. insuffisance pancréatique
. cholestase chronique	. nutrition parentérale
. gastrectomie	. cirrhose biliaire primitive
. maladie inflammatoire du tube digestif	. pathologie hépatique sévère
Hémopathies	
. lymphomes	
. leucémie	
. myélome multiple	
Rhumatismes inflammatoires	
. spondylarthrite ankylosante	
. polyarthrite rhumatoïde	
Causes diverses	
. bronchopneumopathie chronique obstructive	. hémophilie
. épidermolyse bulleuse	. sarcoïdose
. porphyrie congénitale	. amylose
. hypercalcémie idiopathique	. mastocytoses
. hémochromatose	
Désordres génétiques	
. hypophosphatasies	
. ostéogénèse imparfaite	
Causes médicamenteuses ou drogues	
. glucocorticoïdes	. agonistes de la Gonadotropine Releasing Hormone
. aluminium	. inhibiteurs d'aromatase
. anticoagulants	. héparine
. anticonvulsivants	. lithium
. tabagisme	. béta carotène
. drogues cytotoxiques	
. apports excessifs en vitamine A	
Transplantations d'organes	
. Immobilisation prolongée	

Annexe 2 : indication à la réalisation d'une ostéodensitométrie osseuse selon les recommandations HAS de juin 2006 :

1) Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :

a) en cas de signes d'ostéoporose :

- découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
- antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).

b) en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :

- lors d'une **corticothérapie systémique** prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
- **antécédent documenté** de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogénèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).

2) Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous THM à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- a) antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
- b) indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$;
- c) ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- d) antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone.

Annexe 3 : conditions de remboursement d'une ostéodensitométrie en France :

Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen dans la population générale (quel que soit l'âge et le sexe) :

- En cas de signes d'ostéoporose :
 - découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident
 - antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical).
- En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :
 - lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone
 - antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale (orchidectomie) ou médicamenteuse (traitement prolongé par un analogue de la Gn-Rh)), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite.

Indications de l'ostéodensitométrie pour un premier examen chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :

- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1^{er} degré.
- Indice de masse corporelle < 19 kg/m².
- Ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause.
- Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour équivalent prednisone.

Indications de l'ostéodensitométrie pour un second examen :

- À l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable, chez la femme ménopausée.
- Chez la femme ménopausée sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après la réalisation de la première en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

Annexe 4 : Vertebral Fracture Assessment : the 2007 ISCD Official Positions

Indications à une VFA (39):

1. Femmes ménopausées avec une diminution de la densité minérale osseuse (ostéopénie) et un des critères suivants :

- âge ≥ 70 ans
- perte de taille > 4 cm par rapport à la taille jeune
- perte de taille ≥ 2 cm au cours du suivi
- antécédent rapporté de fracture vertébrale (non documenté)
- 2 ou plus des critères suivants :
 - âge entre 60 et 69 ans
 - antécédent rapporté de fracture périphérique
 - perte de taille de 2 à 4 cm
 - pathologie chronique associée à une augmentation du risque de fractures vertébrales (BPCO modérée à sévère, polyarthrite rhumatoïde séro positive, maladie de Crohn).

2. Les hommes avec une densité minérale osseuse basse (ostéopénie) mesurée par une densitométrie osseuse et un des critères suivants :

- âge ≥ 80 ans
- perte de taille > 6 cm par rapport à la taille jeune
- perte de taille > 3 cm au cours du suivi
- fracture vertébrale rapportée (non documentée auparavant)
- au moins 2 des critères suivants :
 - âge entre 70 et 79 ans
 - antécédent de fracture périphérique rapportée
 - perte de taille de 3 à 6 cm
 - prise d'anti androgène ou orchidectomie
 - pathologie chronique associée avec une augmentation du risque de fracture (BPCO modérée à sévère, polyarthrite rhumatoïde séro positive, maladie de Crohn)

3. Les femmes et les hommes prenant des glucocorticoïdes au long cours (≥ 5 mg par jour d'équivalent prednisone pour au moins 3 mois).

4. Les femmes ménopausées et les hommes avec une ostéoporose (sur la densitométrie osseuse, à la hanche totale, au col du fémur, ou au rachis lombaire $\leq -2,5$), si la découverte d'une ou plusieurs fractures vertébrales peut modifier la prise en charge thérapeutique.

Annexe 5 : traitement ayant l'AMM dans l'ostéoporose cortico-induite en France et indications de remboursement.

Specialités	Indications AMM	Indications remboursables
ACTONEL® 5 mg, 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® 400 mg, 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	Non remboursé
FOSAMAX® 5 mg, 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 remboursé Forme non disponible en France
ACLASTA 5 mg en intraveineuse (acide zolédronique)	Traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie au long cours par voie générale chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fracture	Idem AMM
FORSTEO 20 µg injection sous-cutanée (tériparatide)	Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale	Remboursé à partir de 2 fractures vertébrales pour une durée maximale de 18 mois

L'étidronate 400 mg et l'alendronate 5 mg ne sont plus distribués en France.

Références bibliographiques :

1. C. Roux. Ostéoporose cortico-induite. *Rev Médecine Interne*. 2013;34:A16.
2. Albaum JM, Youn S, Levesque LE, et al. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Thérapeutique Popul Pharmacologie Clin*. 2014;21:486–504.
3. Duyvendak M, Naunton M, Atthobari J, et al. Corticosteroid-induced osteoporosis prevention: longitudinal practice patterns in The Netherlands 2001-2005. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2007;18:1429–33.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785–95.
5. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
6. Lespessailles É, Cotté F-E, Roux C, et al. Prévalence et caractéristiques de l'ostéoporose dans la population générale en France : l'étude Instant. *Rev Rhum*. 2009;76:685–92.
7. Dargent-Molina P, Piaux S, Bréart G. Identification of women at increased risk of osteoporosis: No need to use different screening tools at different ages. *Maturitas*. 2006;54:55–64.
8. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos*. 2013;8:1–115.
9. Wright NC, Looker AC, Saag KG, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014;29:2520–6.
10. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement. 2000;17:1–45.
11. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8:1–218.
12. (Inserm) Institut national de la santé et de la recherche médicale. Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement. Les éditions Inserm; 1996. Accessible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/209>
13. Curran D, Maravic M, Kiefer P, et al. Epidemiology of osteoporosis-related fractures in France: A literature review. *Joint Bone Spine*. 2010;77:546–51.
14. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726–33.
15. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002 May 18;359:1761–7.
16. Maravic M, Taupin P, Landais P, Roux C. Change in hip fracture incidence over the last 6 years in France. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22:797–801.
17. Briot K, Maravic M, Roux C. Changes in number and incidence of hip fractures over 12 years in France. *Bone*. 2015;81:131–7.
18. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301:513–21.
19. Cooper C, Atkinson EJ, Michael O'Fallon W, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in rochester, minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res*. 1992;7:221–7.

20. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1010–8.
21. Maravic M, Bihan CL, Landais P, et al. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int.* 2005;16:1475–80.
22. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, et al. Ostéoporose et mortalité. *Rev Rhum.* 2010;77:S47–52.
23. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, et al. Osteoporosis and mortality. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2010;77:S107–12.
24. Baudoin C, Fardellone P, Potard V, et al. Fractures of the proximal femur in Picardy, France, in 1987. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1993;3:43–9.
25. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-Based Study of Survival after Osteoporotic Fractures. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1001–5.
26. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet Lond Engl.* 1999;353:878–82.
27. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, et al. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med.* 1991;151:2026–32.
28. Martin A., Sornay-Rendu E, Chandler J., et al. The impact of osteoporosis on quality-of-life: the OFELY cohort. *Bone.* 2002;31:32–6.
29. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, et al. Predictors of Functional Recovery One Year Following Hospital Discharge for Hip Fracture: A Prospective Study. *J Gerontol.* 1990;45:M101–7.
30. L'état de santé de la population en France. Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique. Rapport 2011. Accessible sur : www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf.
31. Kaukonen JP, Karaharju EO, Porras M, et al. Functional recovery after fractures of the distal forearm. Analysis of radiographic and other factors affecting the outcome. *Ann Chir Gynaecol.* 1988;77:27–31.
32. Fitzpatrick LA. Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:453–68.
33. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet.* 2002;359:1929–36.
34. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al. Yield of Laboratory Testing to Identify Secondary Contributors to Osteoporosis in Otherwise Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4431–7.
35. Barzel US. Recommended Testing in Patients with Low Bone Density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1404–5.
36. Briot K, Roux C. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2005;33:1009–13.
37. Ostéodensitométrie (Absorptiométrie osseuse) sur 2 sites, par méthode biphotonique. Haute Autorité de Santé; 2006.
38. Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2012;79:304–13.
39. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, et al. Vertebral Fracture Assessment: The 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:92–108.
40. Van der Laan S, Meijer OC. Pharmacology of glucocorticoids: Beyond receptors. *Eur J Pharmacol.* 2008;585:483–91.

41. Chast F. Histoire de la corticothérapie. *Rev Médecine Interne*. 2013;34:258–63.
42. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext; 1997. 182.
43. Schäcke H, Döcke W-D, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96:23–43.
44. Bouvard B, Legrand E, Audran M, et al. Ostéoporose secondaire à la corticothérapie systémique. *Rev Rhum Monogr*. 2011;78:69–75.
45. Ms C. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase: a regulator of glucocorticoid response in osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:16–21.
46. Fardet L. Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. *Rev Médecine Interne*. 2013;34:303–9.
47. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Res*. 1994;2:486–508.
48. Pereira RMR, Freire de Carvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011;78:41–4.
49. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol*. 2007;157:142–8.
50. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, et al. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ*. 1996;313:344–6.
51. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2000;93:105–11.
52. Díez-Pérez A, Hooven FH, Adachi JD, et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2011;49:493–8.
53. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50:1982–90.
54. Perdoncini-Roux A, Blanchon T, Hanslik T, et al. Perception par les médecins généralistes de la gêne induite par les effets indésirables d'une corticothérapie systémique prolongée. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2009;57:93–7.
55. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology*. 2007;148:2635–43.
56. Briot K, Roux C. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2013;34:315–23.
57. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007;18:1319–28.
58. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, et al. Actualisation 2014 des recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite. *Rev Rhum*. 2014;81:385–94.
59. Wu Z, Bucher NL, Farmer SR. Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPbeta, C/EBPdelta, and glucocorticoids. *Mol Cell Biol*. 1996;16:4128–36.
60. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids Act Directly on Osteoblasts and Osteocytes to Induce Their Apoptosis and Reduce Bone Formation and Strength. *Endocrinology*. 2004;145:1835–41.
61. Lane NE, Yao W, Balooch M, et al. Glucocorticoid-Treated Mice Have Localized Changes in Trabecular Bone Material Properties and Osteocyte Lacunar Size That Are Not Observed in Placebo-Treated or Estrogen-Deficient Mice. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2006;21:466–76.
62. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH, et al. Glucocorticoid Regulation of Osteoclast Differentiation and Expression of Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B (NF-

- κ B) Ligand, Osteoprotegerin, and Receptor Activator of NF- κ B in Mouse Calvarial Bones. *Endocrinology*. 2006;147:3613–22.
63. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valenti MT, et al. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Micron*. 2005;36:645–52.
 64. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, et al. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2004;34:593–8.
 65. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2006;17:144–9.
 66. Briot K, Roux C. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *RMD Open*. 2015;1:e000014–e000014.
 67. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002;13:777–87.
 68. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011;365:62–70.
 69. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2012;91:225–43.
 70. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:373–6.
 71. 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.
 72. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2000;15:993–1000.
 73. Rosales C, Fierrard H, Bertagna X, et al. Prise en charge d'un hypercorticisme. *Rev Médecine Interne*. 2008;29:337–46.
 74. Tóth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79:1–11.
 75. Adachi J, Saag K, Delmas P, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids - A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *ARTHRITIS Rheum*. 2001;44:202–11.
 76. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998;339:292–9.
 77. Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001347.
 78. Teitelbaum SL, Seton MP, Saag KG. Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum*. 2011;63:325–8.
 79. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest*. 1999;104:1363–74.
 80. Lems WF, Saag K. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine*. 2015; 49:628-34.
 81. Jacobs JWG, de Nijs RNJ, Lems WF, et al. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis with alendronate or alfacalcidol: relations of change in bone mineral density, bone markers, and calcium homeostasis. *J Rheumatol*. 2007;34:1051–7.
 82. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2309–18.

83. 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 Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2000;15:1006–13.
84. Mok CC, Tong KH, To CH, et al. Risedronate for prevention of bone mineral density loss in patients receiving high-dose glucocorticoids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int.* 2007;19:357–64.
85. Reid DM, Devogelaer J-P, Saag K, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;373:1253–63.
86. Sambrook PN, Roux C, Devogelaer J-P, et al. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone.* 2012;50:289–95.
87. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: Efficacy and tolerability. *Joint Bone Spine.* 2013;80:258–64.
88. 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.
89. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer J-P, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3346–55.
90. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, et al. Teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPS trial. *Bone.* 2012;50:S40–1.
91. Karras D, Stoykov I, Lems WF, et al. Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS study. *J Rheumatol.* 2012;39:600–9.
92. Marenzana M, Greenslade K, Eddleston A, et al. Sclerostin antibody treatment enhances bone strength but does not prevent growth retardation in young mice treated with dexamethasone. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2385–95.
93. Hofbauer LC, Zeitz U, Schoppet M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice by inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1427–37.
94. Recommandation de Bonne Pratique : Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Argumentaire. Agence Française de Sécurité Sanitaire Des Produits De Santé. 2003.
95. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. 2007.
96. Van Staa T-P, Geusens P, Pols H a. P, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2005;98:191–8.
97. De Vries F, Pouwels S, Lammers JWJ, et al. Use of inhaled and oral glucocorticoids, severity of inflammatory disease and risk of hip/femur fracture: a population-based case?control study. *J Intern Med.* 2007;261:170-177.
98. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB, et al. Bone loss in patients treated with pulses of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:940–4.
99. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385–97.
100. <http://shef.ac.uk/FRAX/>.

101. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22:809–16.
102. Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2012;79:304–13.
103. Dolan AL, Koshy E, Waker M, et al. Access to bone densitometry increases general practitioners' prescribing for osteoporosis in steroid treated patients. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:183–6.
104. Wibaux C, Baudens G, Cortet B, et al. Évaluation de la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite chez les patientes du réseau RIC-Nord-Pas-de-Calais. *Rev Rhum*. 2007;74:1035.
105. Walker-Bone K, Wood A, Hull R, et al. The prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Clin Med Lond Engl*. 2004;4:431–6.
106. Chantler IW, Davie MWJ, Evans SF, et al. Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy, and bone densitometry service. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:350–2.
107. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:32–6.
108. Shah SK, Gecys GT. Prednisone-induced osteoporosis: an overlooked and undertreated adverse effect. *J Am Osteopath Assoc*. 2006;106:653–7.
109. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, et al. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2005;16:2168–74.
110. Buckley LM, Marquez M, Feezor R, Ruffin DM, Benson LL. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: results of a patient survey. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1736–9.
111. Kirigaya D, Nakayama T, Ishizaki T, et al. Management and treatment of osteoporosis in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: current status of adherence to clinical guidelines and related factors. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2011;50:2793–800.
112. Sadat-Ali M, Alelq AH, Alshafei BA, et al. Osteoporosis prophylaxis in patients receiving chronic glucocorticoid therapy. *Ann Saudi Med*. 2009;29:215–8.
113. Gera C, Vij AS. Glucocorticoid-induced osteoporosis: unawareness or negligence in India? *Int J Rheum Dis*. 2009;12:230–3.
114. Ungprasert S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Physician's awareness of the prevention of corticosteroid induced osteoporosis. *J Med Assoc Thai Chotmai het Thangphaet*. 2007;90:59–64.
115. Naranjo A, López R, García-Magallón B, et al. Longitudinal practice patterns of prophylaxis of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatol Int*. 2014;34:1459–63.
116. McKeown E, Bykerk VP, De Leon F, et al. Quality assurance study of the use of preventative therapies in glucocorticoid-induced osteoporosis in early inflammatory arthritis: results from the CATCH cohort. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51:1662–9.
117. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3136–42.
118. Solomon DH, Katz JN, Cabral D, et al. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum*. 2006;55:873–7.

119. Soucy E, Bellamy N, Adachi JD, et al. A Canadian survey on the management of corticosteroid induced osteoporosis by rheumatologists. *J Rheumatol.* 2000;27:1506–12.
120. Liu RH, Albrecht J, Werth VP. Cross-sectional study of bisphosphonate use in dermatology patients receiving long-term oral corticosteroid therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:37–41.
121. Massafra U, Migliaccio S, Bancheri C, et al. Approach in glucocorticoid-induced osteoporosis prevention: results from the Italian multicenter observational EGEO study. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:92–6.
122. Majumdar SR, Lix LM, Morin SN, et al. The disconnect between better quality of glucocorticoid-induced osteoporosis preventive care and better outcomes: a population-based cohort study. *J Rheumatol.* 2013;40:1736–41.
123. Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, et al. Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2485–94.
124. Saag KG, Gehlbach SH, Curtis JR, et al. Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1651–7.
125. Mohammad A, Ryan JG, Ralph N, et al. Improving trends in glucocorticoid-induced osteoporosis management: 2002 to 2006. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:728–33.
126. Majumdar SR, Lix LM, Yogendran M, et al. Population-based trends in osteoporosis management after new initiations of long-term systemic glucocorticoids (1998-2008). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1236–42.
127. Albaum JM, Lévesque LE, Gershon AS. Glucocorticoid-induced osteoporosis management among seniors, by year, sex, and indication, 1996-2012. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2015;26:1433-2965.
128. Hart SR, Green B. Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: failure to prescribe. *Postgrad Med J.* 2002;78:242–3.
129. Erb N, Duncan RC, Raza K, et al. A regional audit of the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases in the West Midlands. *Rheumatol Oxf Engl.* 2002;41:1021–4.
130. Paskins Z, Potter T, Erb N, et al. West Midlands Rheumatology Services and Training Committee. Audits of the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in outpatients with rheumatic diseases in the West Midlands. *Clin Med Lond Engl.* 2006;6:183–7.
131. Wall E, Walker-Bone K. Use of bisphosphonates and dual-energy X-ray absorptiometry scans in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatology. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2008;101:317–23.
132. Haroon M, Rathaille MÓ, Gradaigh DÓ. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-audit of dual-energy x-ray absorptiometry scan access and management guideline compliance. *Int J Clin Rheumatol.* 2011;6:251–5.
133. Nielsen BR, Jørgensen NR, Schwarz P. Management of risk of glucocorticoid-induced osteoporosis due to systemic administration in general practice in Denmark. *Eur J Gen Pract.* 2007;13:168–71.
134. Guzman-Clark JRS, Fang MA, Sehl ME, et al. Barriers in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:140–6.
135. Yood RA, Harrold LR, Fish L, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: experience in a managed care setting. *Arch Intern Med.* 2001;161:1322–7.
136. Mudano A, Allison J, Hill J, et al. Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort. *J Rheumatol.* 2001;28:1298–305.
137. Ettinger B, Chidambaran P, Pressman A. Prevalence and determinants of osteoporosis drug prescription among patients with high exposure to glucocorticoid drugs. *Am J Manag Care.* 2001;7:597–605.

138. Duyvendak M, Naunton M, van Roon EN, et al. Systematic review of trends in prophylaxis of corticosteroid-induced osteoporosis: the need for standard audit guidelines. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008;19:1379–94.
139. Caplan L, Hines AE, Williams E, et al. An observational study of glucocorticoid-induced osteoporosis prophylaxis in a national cohort of male veterans with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2011;22:305–15.
140. Silverman S, Curtis J, Saag K, et al. International management of bone health in glucocorticoid-exposed individuals in the observational GLOW study. *Osteoporos Int*. 2014;26:419–20.
141. André V, le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2011 Oct;78:478–83.
142. McDonough RP, Doucette WR, Kumbera P, Klepser DG. An evaluation of managing and educating patients on the risk of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2005;8:24–31.
143. Tory HO, Solomon DH, Desai SP. Analysis of quality improvement efforts in preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:483–8.
144. Klop C, de Vries F, Vinks T, et al. Increase in prophylaxis of glucocorticoid-induced osteoporosis by pharmacist feedback: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014;25:385–92.
145. Yood RA. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: why are we doing so poorly? *J Rheumatol*. 2006;33:1461–3.

Résumé :

L'ostéoporose cortico-induite est la première cause d'ostéoporose secondaire. Elle constitue un problème de santé publique majeur car elle est responsable de fractures associées à une importante morbidité et mortalité. Face cette problématique, il existe des recommandations de bonnes pratiques et des thérapeutiques efficaces. Cependant, plusieurs études ont montré que la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite restait sub optimale.

Objectif :

L'objectif de cette étude était d'étudier la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite au cours des années 2006 (année faisant suite à une information concernant cette affection, effectuée par le service de Rhumatologie) et 2014.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle monocentrique descriptive rétrospective réalisée au CHU de Poitiers, du 1^{er} janvier au 31 décembre 2006 et 2014 dans les services de Rhumatologie, de Médecine interne et de Dermatologie. Les patients inclus étaient des adultes, suivis pour une polyarthrite rhumatoïde, une pseudopolyarthrite rhizomélisque, une maladie de Horton, un pemphigus vulgaire, ou une pemphigoïde bulleuse. Ils étaient traités par glucocorticoïdes oraux, $\geq 7,5$ milligrammes d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 3 mois. Le critère de jugement principal était la réalisation d'une ostéodensitométrie ou non. Les critères de jugements secondaires étaient l'instauration d'une supplémentation vitamino calcique et d'un traitement anti-ostéoporotique, l'évolution des données entre 2006 et 2014, l'adhésion aux recommandations de bonnes pratiques, et les facteurs associés à une meilleure prise en charge.

Résultats :

Un total de 279 patients, d'âge moyen 69,2 ans, et ayant reçu une durée moyenne de corticoïdes de 53,1 mois ont été inclus. Parmi ces patients, 82,8% ont eu une ostéodensitométrie. Une supplémentation calcique a été prescrite à 64,9% des patients et en vitamine D à 69,5%. Un traitement anti-ostéoporotique était prescrit chez 62,4% des patients, avec un bisphosphonate chez 58,1% d'entre eux. Il existait une augmentation non significative des prescriptions d'ostéodensitométrie entre 2006 et 2014, et des dosages de 25-hydroxy-vitamine D entre 2006 et 2014. Concernant l'adhésion aux recommandations de bonnes pratiques AFSSAPS 2003, parmi les patients qui avaient une indication à un traitement (58,4%) : 87,1% étaient traités, et 20/279 étaient traités par excès. Selon les recommandations de bonnes pratiques 2014, 89,2% des patients de l'effectif total auraient une indication à un traitement anti-ostéoporotique. Le suivi en Rhumatologie était associé à une plus grande probabilité d'avoir une ostéodensitométrie. Le sexe, le service de suivi et un antécédent de fracture étaient associés significativement à l'introduction d'un traitement anti-ostéoporotique. L'âge était également associé à une différence significative de prescription de supplémentation en calcium et vitamine D.

Conclusion :

La prise en charge de l'ostéoporose cortico-induite est meilleure dans cette étude que dans la plupart des publications. Des efforts doivent être poursuivis pour améliorer au mieux la prévention et la prise en charge de cette affection, et la diffusion des recommandations les plus récentes.

Mots clefs : ostéoporose, glucocorticoïdes, prévention, traitement, dépistage.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

