

Ostéoporose des transplantés.

Philippe Orcel, Mickaël Rousière.

Fédération de Rhumatologie, Hôpital Lariboisière, 2 rue Ambroise Paré, 75010 Paris

Le développement des greffes d'organe ou de moelle osseuse au cours de ces dernières années a révolutionné la prise en charge des patients atteints d'insuffisance viscérale terminale ou d'hémopathie. Les progrès récents de l'immunologie et l'utilisation de puissants médicaments immunosuppresseurs ont très largement amélioré le pronostic vital et la qualité de vie des patients transplantés, laissant apparaître des pathologies de survenue tardive qui ne mettent pas en jeu le pronostic vital mais altèrent la qualité de survie de ces patients. Une des complications à long terme des greffes sont les troubles du métabolisme osseux et notamment l'ostéoporose. Une réduction de la densité minérale osseuse est observée dans une large proportion des patients transplantés. La prévalence de l'ostéoporose chez les receveurs de greffe allogénique est diversement rapportée dans la littérature, évaluée entre 28 et 74 %. Les hommes et les femmes sont touchés de manière comparable. Cette perte osseuse s'accompagne parfois de fractures vertébrales ou périphériques (cadre obturateur, côtes, col fémoral par ordre décroissant), touchant 8 à 65% des transplantés. L'importance de la perte osseuse après la greffe varie selon le patient, la maladie initiale, l'organe transplanté et l'agressivité des régimes immunosuppresseurs. Ainsi, la perte osseuse paraît la plus importante chez les transplantés cardiaques, puis par ordre décroissant chez les greffés hépatiques ou pulmonaires et enfin rénaux ; de même l'incidence des fractures paraît la plus faible chez les transplantés rénaux que chez les receveurs d'autres organes. La prévalence des fractures est la plus élevée chez les greffés hépatiques pour cirrhose biliaire primitive. Avant la transplantation, la densité minérale osseuse est souvent déjà diminuée. Les facteurs de risque d'ostéoporose en période de prétransplantation sont multiples. Outre les facteurs de risques généraux d'ostéoporose (âge, sexe, statut hormonal ...), le capital osseux prégreffe est également modifié par la pathologie intercurrente (organe défaillant et durée d'insuffisance viscérale) et par d'éventuelles thérapeutiques antérieures (corticoïdes, chimiothérapie...).

Après la greffe, il existe une perte osseuse significative qui prédomine sur le secteur trabéculaire au rachis vertébral pour les organes solides et sur le secteur cortical pour les transplantations de moelle osseuse. Cette perte osseuse rapide et les complications fracturaires surviennent particulièrement au cours de la première année postgreffe. Le découplage du remodelage osseux, avec une augmentation notable des marqueurs de résorption osseuse et le plus souvent une diminution des marqueurs d'ostéoformation, est responsable en partie de la perte osseuse s'installant très rapidement durant la première année et surtout pendant les trois à six premiers mois suivant la transplantation. Cette perte osseuse est largement iatrogène, déterminée par les agents immunosuppresseurs indispensables après la greffe. Les effets cataboliques sur le tissu osseux des glucocorticoïdes sont largement connus. Le rôle synergique des autres immunosuppresseurs sur la perte osseuse est moins clairement démontré, mais il existe des arguments expérimentaux et cliniques suggérant que la ciclosporine ou le tacrolimus (FK506) induisent une ostéopénie à haut niveau de remodelage. Malgré la variabilité des résultats des études, tout organe confondu, un âge élevé, le sexe masculin, la survenue d'un hypogonadisme prématuré iatrogène (dans les deux sexes) et la dose cumulée de corticoïdes semblent être les facteurs de risque les mieux corrélés à l'intensité de la perte osseuse des transplantés.

La prévention de l'ostéoporose induite par les transplantations doit être envisagée avant la greffe. L'évaluation du capital osseux des patients en attente de greffe est indispensable. Elle est basée sur une ostéodensitométrie initiale, des radiographies standard du rachis dorsal et lombaire ainsi que sur des paramètres biologiques pertinents (exploration fonctionnelle thyroïdienne, dosages sériques du calcium, de la vitamine D, de la PTH et de la testostérone chez l'homme). Elle permet d'identifier et de corriger des causes réversibles de perte osseuse chez les patients ostéoporotiques ou ayant des anomalies du métabolisme phosphocalcique. La découverte d'une ostéoporose densitométrique, voire déjà fracturaire, doit conduire à la prescription d'un traitement anti-résorptif avant la greffe. De même, l'existence d'éventuelles carences (nutritionnelles ou hormonales) doivent être dépistées et corrigées. La prévention de la perte osseuse doit se poursuivre en période de postgreffe immédiate, notamment lors des premiers six mois. Puisqu'il n'a pas été identifié clairement de marqueur clinique, biochimique ou densitométrique reflétant le risque fracturaire à l'échelon individuel, la majorité des patients doit bénéficier d'un traitement approprié de la prévention de la perte osseuse et des fractures immédiatement après la transplantation. Les mesures préventives simples doivent être

systématiquement instaurées : diminution des immunosuppresseurs aux doses minimales efficaces, maintien d'une activité physique régulière (adaptée à l'état physiologique) ainsi que des apports en vitamine D (400-800 UI/j) et calcium (1g/j) suffisants. De même, en l'absence de contre-indication, une hormonothérapie substitutive doit être proposée à toutes les femmes ménopausées. Concernant les médicaments disponibles pour le traitement de l'ostéoporose des transplantés, il existe peu d'études contrôlées évaluant leur efficacité dans cette indication. Les résultats des différentes classes thérapeutiques sont contradictoires selon les essais et l'organe transplanté. L'utilisation de la calcitonine et du fluor est quasiment abandonnée. A l'instar de l'ostéoporose cortico-induite, les quelques études disponibles semblent confirmer l'efficacité des bisphosphonates dans la prévention et le traitement de la perte osseuse des transplantés.

En conclusion, la perte osseuse associée aux transplantations est une complication tardive fréquente et constitue un problème de santé publique puisqu'elle se complique de fractures dans 5 à 50% des cas. Elle pose également un problème thérapeutique majeur chez des patients déjà polymédicamentés. Il est donc nécessaire de dépister, prévenir et traiter précocement l'ostéoporose de ces patients, pour leur offrir une meilleure qualité de vie après la transplantation.