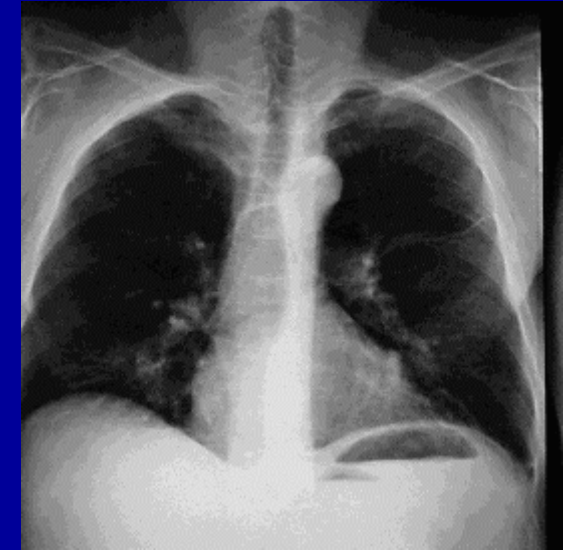


OSTEOPOROSE CORTICO-INDUITE



Karine Briot

Rhumatologie, Hôpital Cochin - Paris

Liens d'intérêts

- **Intérêts financiers : 0**
- **Liens durables ou permanents : 0**
- **Interventions ponctuelles : Amgen, Lilly, MSD, Novartis, Servier**
- **Intérêts indirects : 0**

Large utilisation des corticoïdes ...

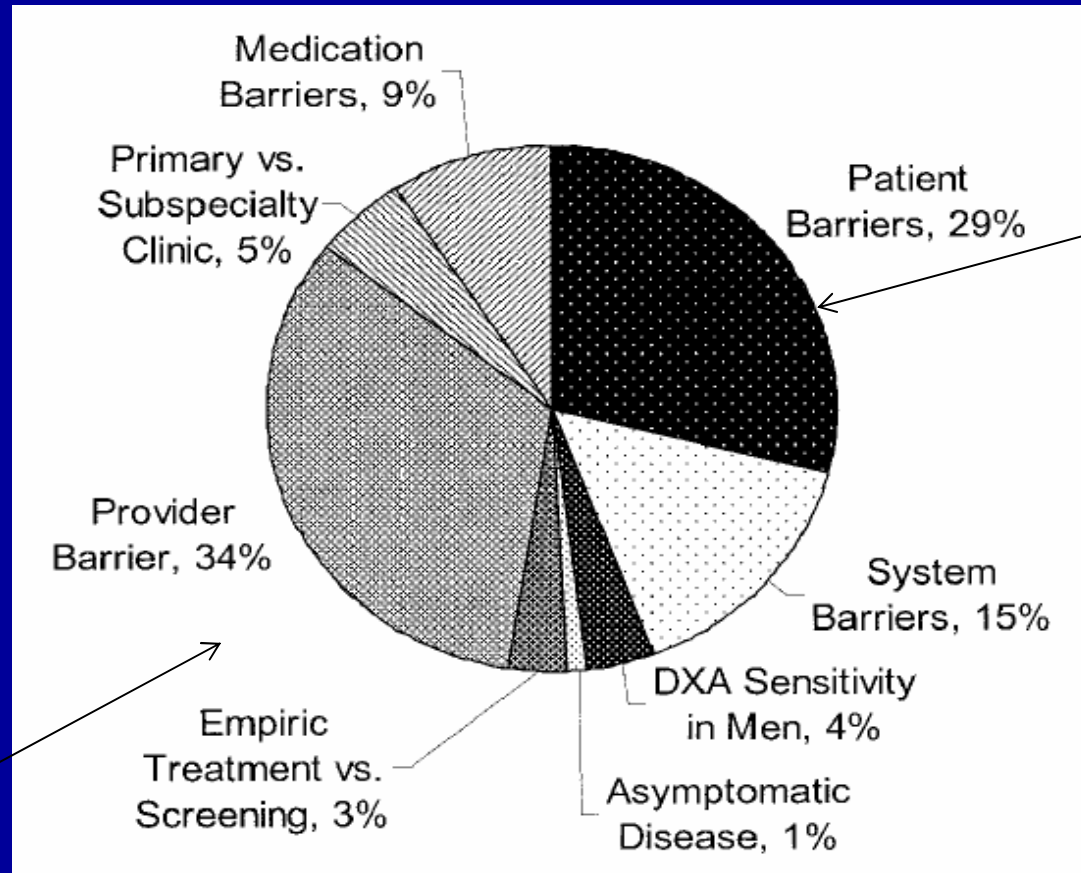
- 1 % de la population générale reçoit des corticoïdes oraux jusqu'à 2,5 % (70-79 ans)
- 4,6% des femmes ménopausées de la cohorte GLOW

*Diez-Perez et al. Bone 2011
Van Staa TP, et al. QJM. 2000
Fardet et al. Rev Med Int 2011.*

	1998-1999	2007-2008
Asthme	2916 (18,3)	5756 (18,7)
PPR/Horton	2415 (15,2)	4080 (13,2)
BPCO	1498 (9,4)	4155 (13,4)
PR	1071 (6,7)	1268 (4,1)
Cancer	545 (3,4)	1929 (6,2)

Fardet et al. Rev Med Int 2011.

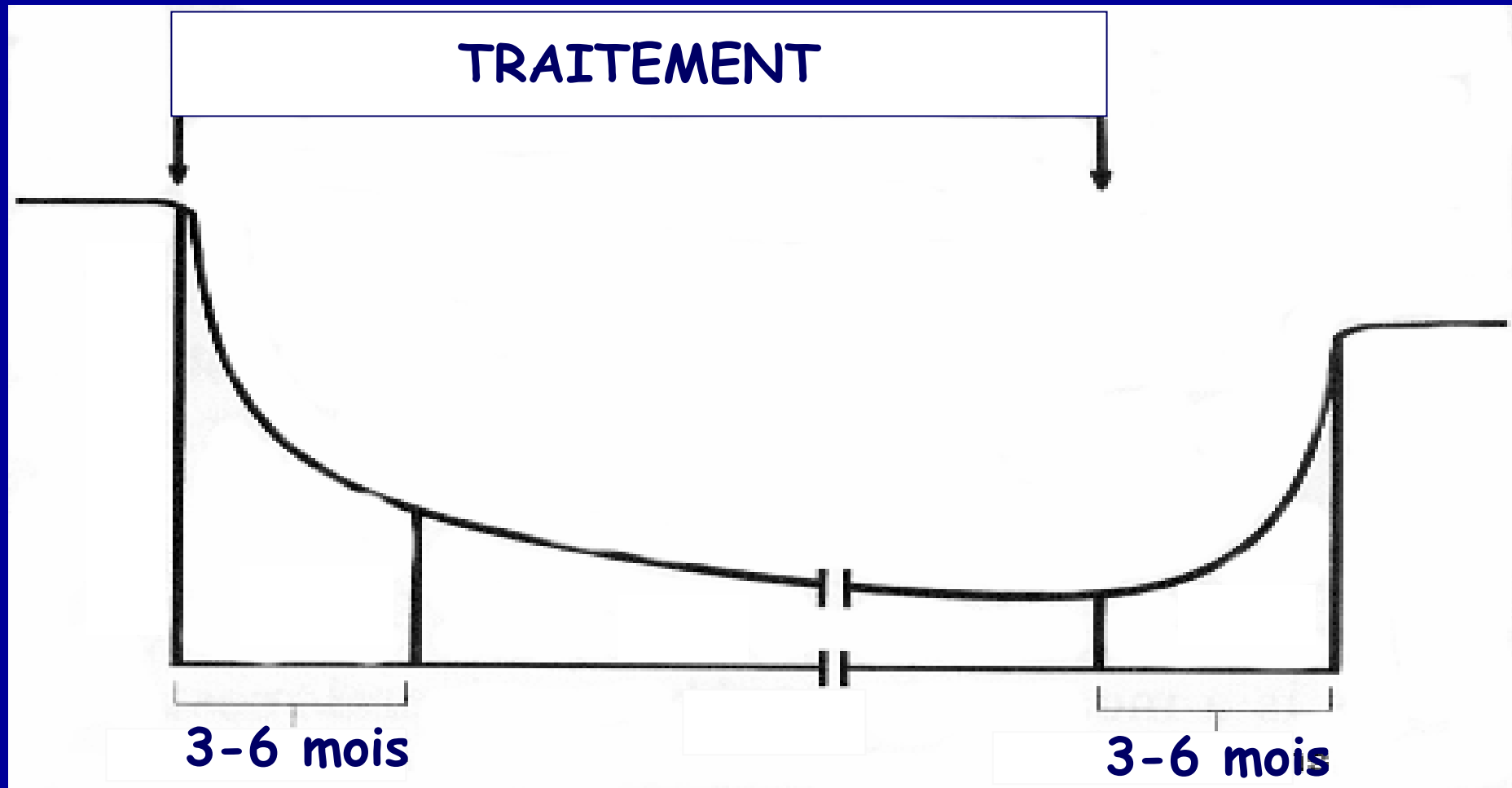
Ostéoporose secondaire la plus fréquente mais prévention insuffisante...



- Intérêt du traitement,
- observance

- Recos pas claire
- Comorbidités
- Traitements concomitants

Perte osseuse rapide!



Relation entre inflammation et os

Polyarthrite rhumatoïde et risque de fracture

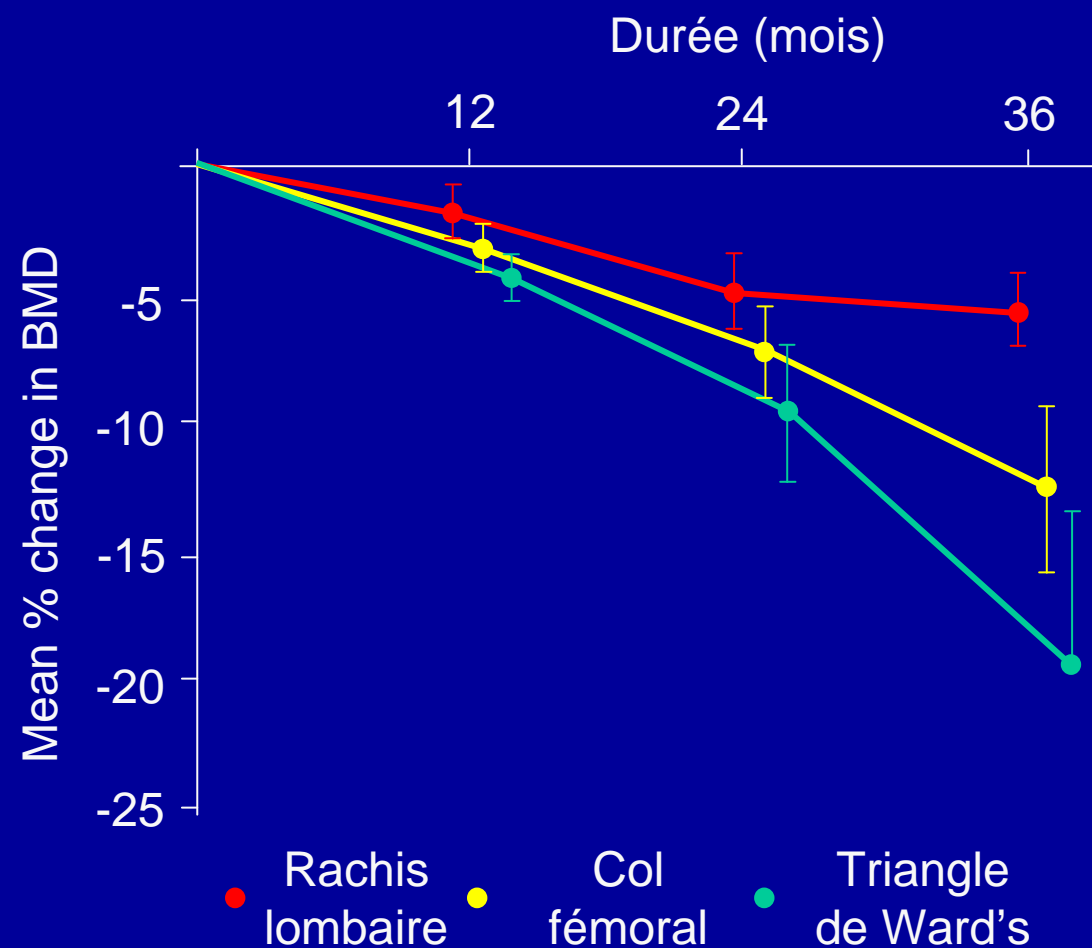
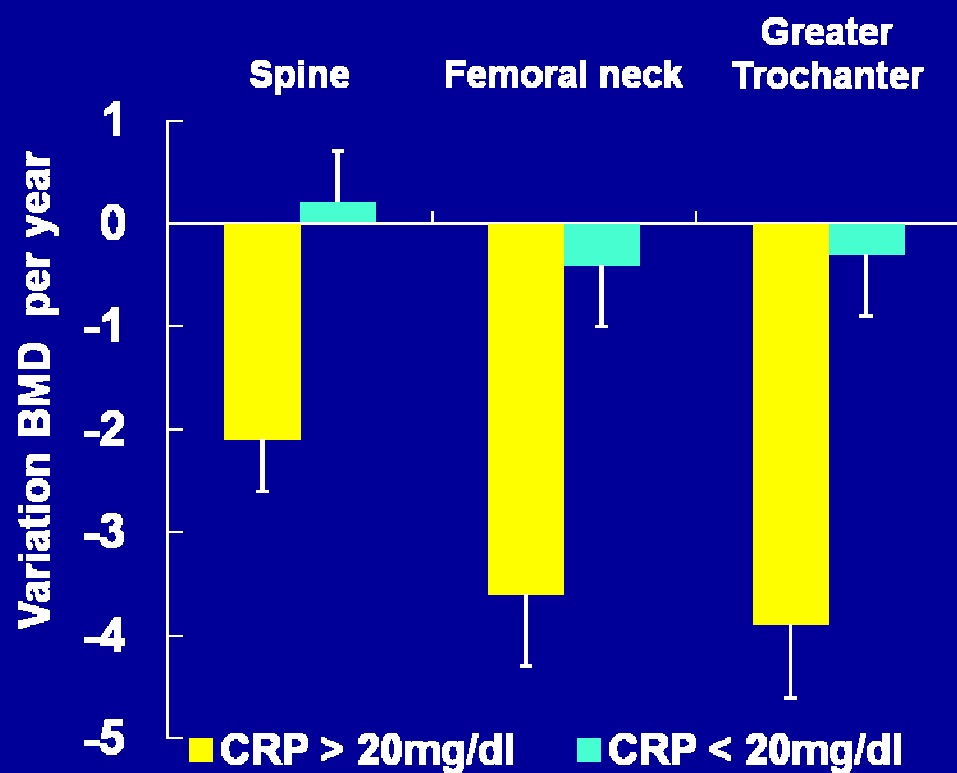
	PR N = 101	CONTROLES N = 303
Ostéoporose	55 %	10 %
Fracture vertébrale	22 %	4 %

OR = 6,5 (3,1-13,9)

Déterminants des fractures

- Fractures périphériques prévalentes OR = 7,3 (2,0-26,5)
- Corticoïdes OR = 0,2 (0,05-0,77)
- DMARDs OR = 0,02 (0,002-0,39)

Inflammation et perte osseuse

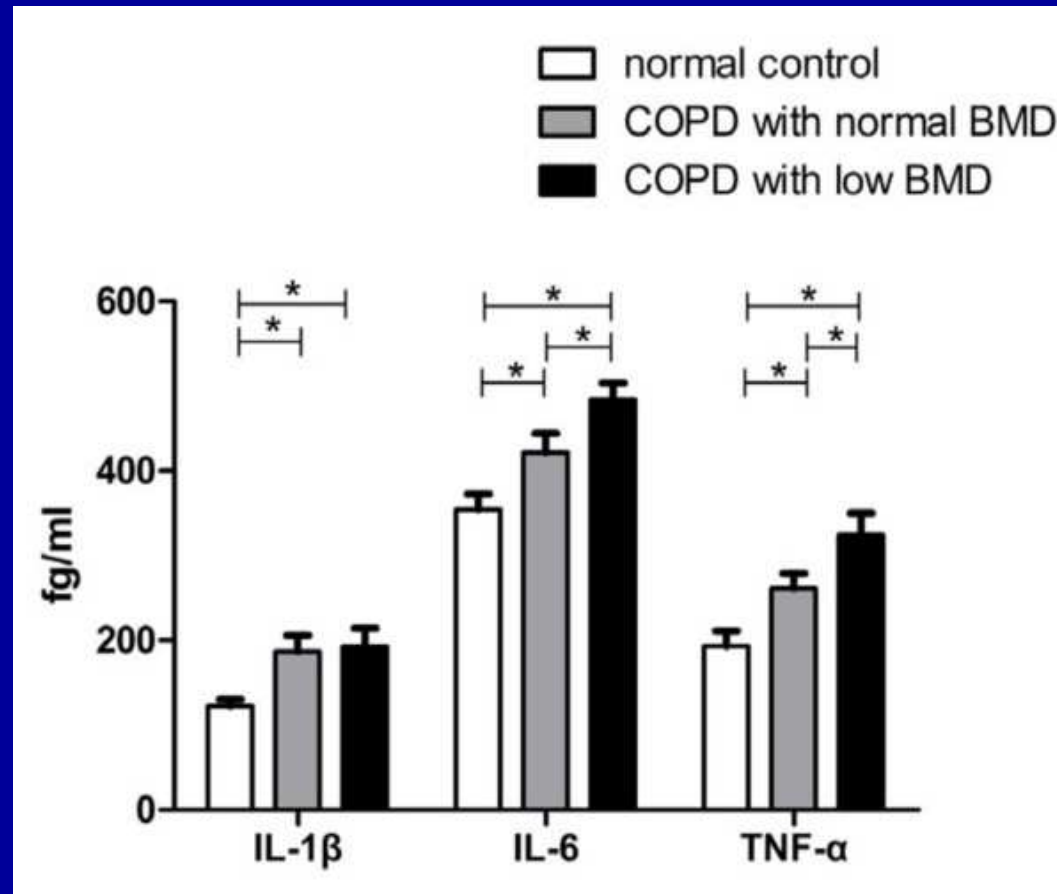


Gough et al, Lancet 1994

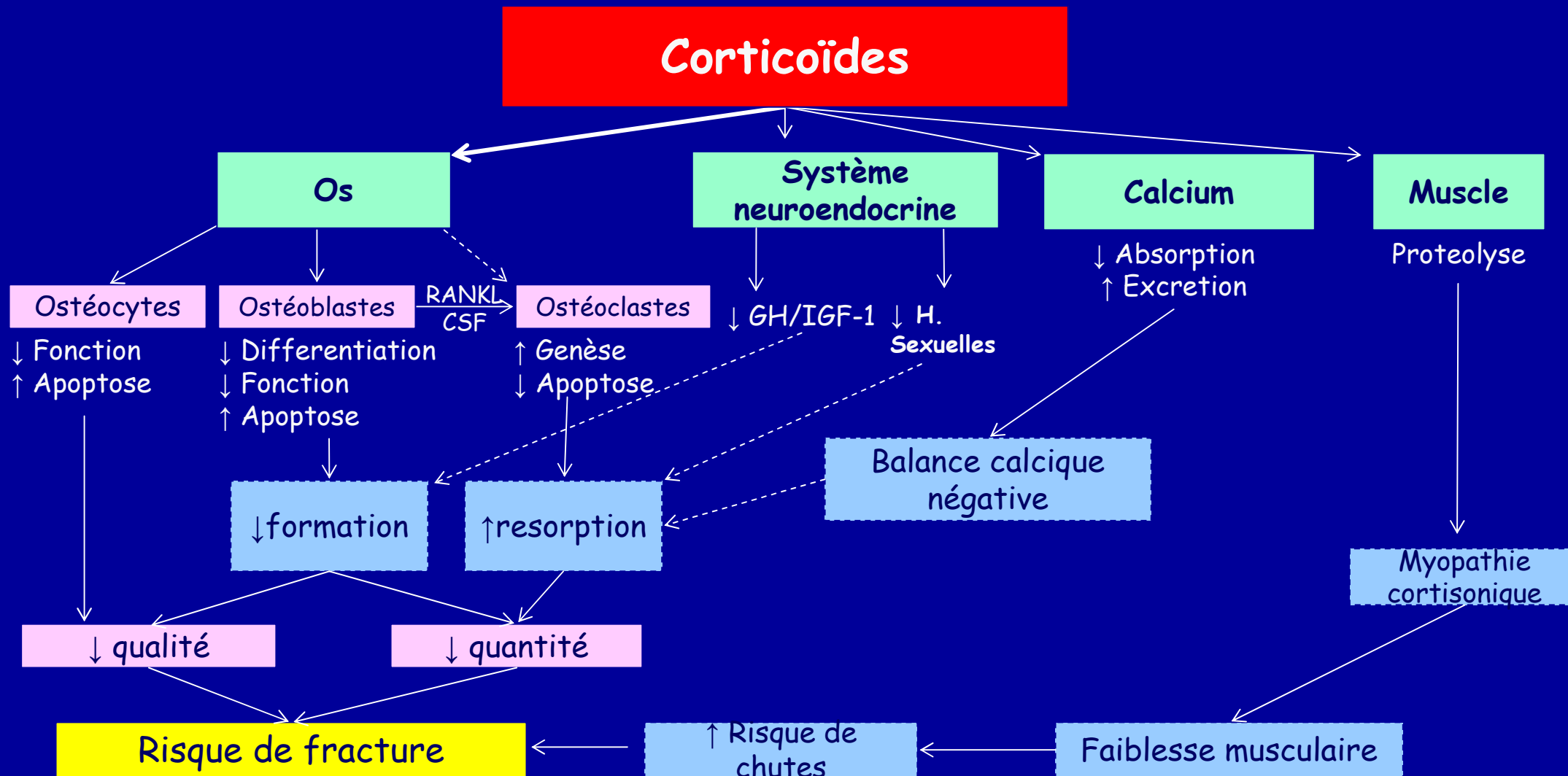
Contrôle optimal de l'inflammation

	Dose de Corticoïdes		
	< 1mg/j	1-5mg/j	> 5mg/j
N	85	7	10
Rachis	-1,1 %	-2,4 %	-0,6 %
Col	-1,4 %	-3,6 %	-4,8 %
Trochanter	-1,3 %	-5,0 %	-2,6 %

Perte osseuse au cours des BPCO: rôle de l'inflammation

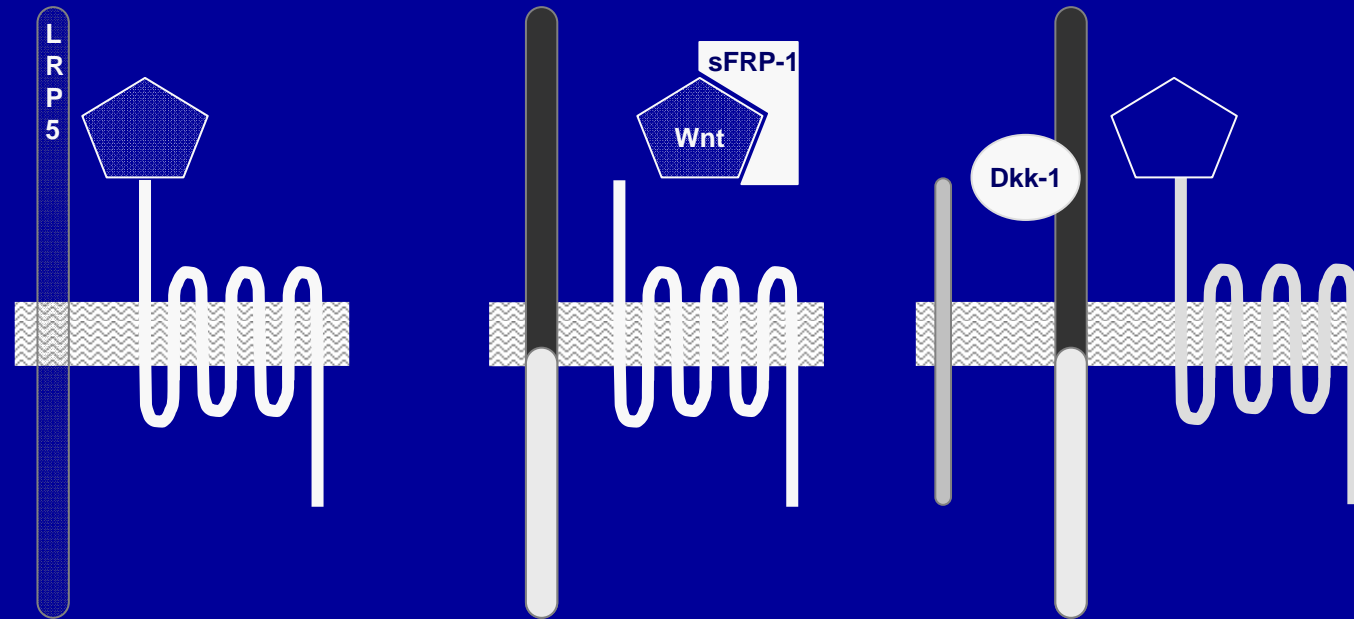


Effets osseux des corticoïdes : Directs et indirects



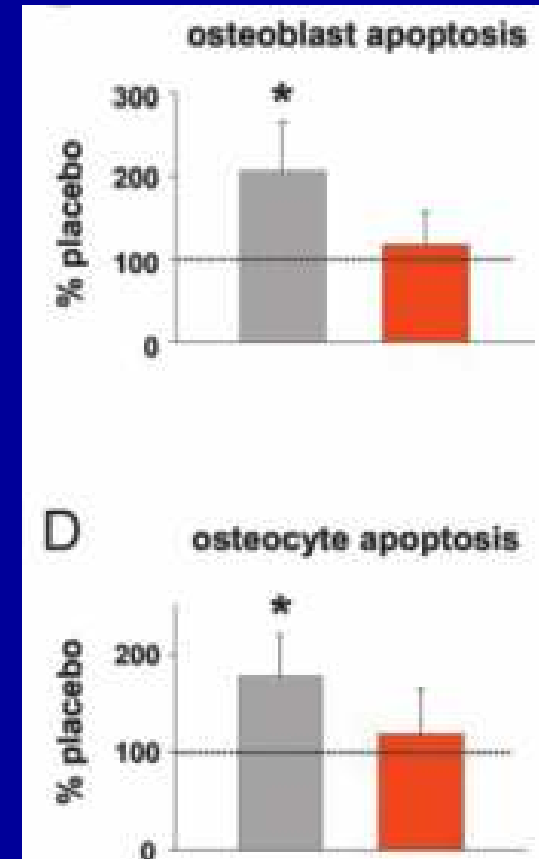
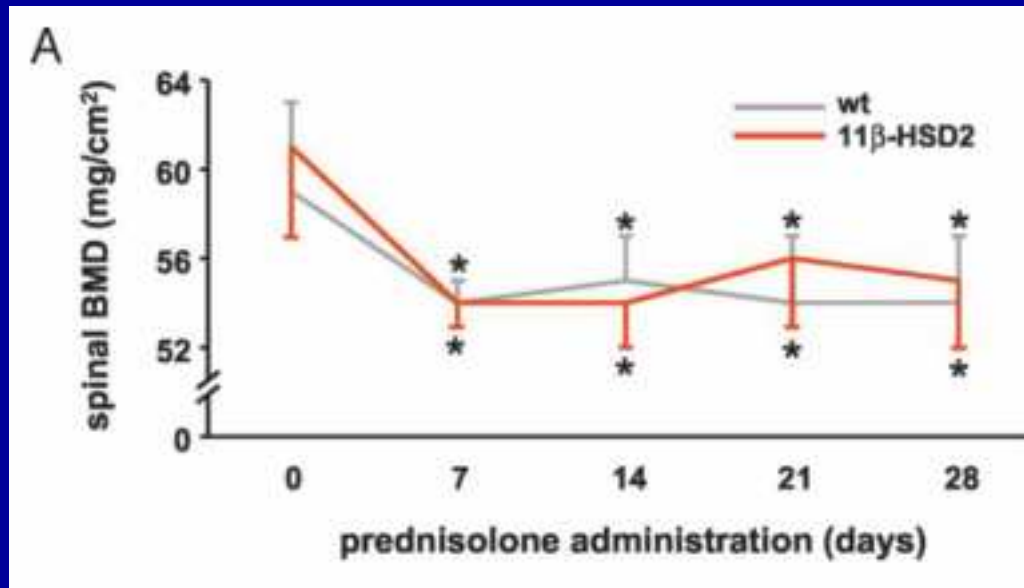
Effet sur les voies d'ostéof ormation

↓ expression de LRP5 ↑ expression de sFRP-1 et inactivation de Wnt ↑ expression de Dkk1



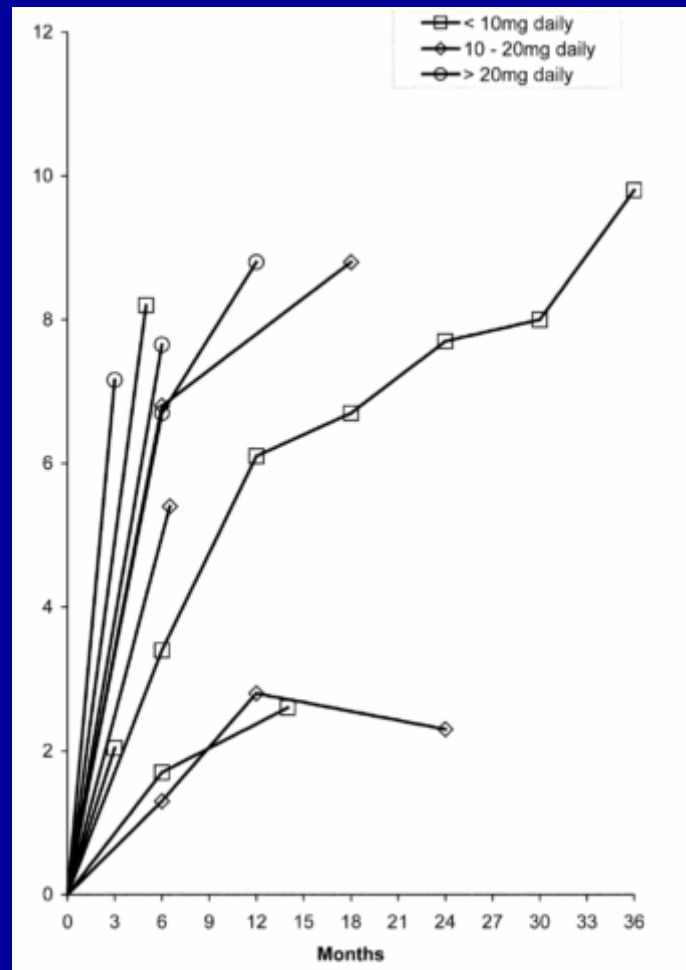
Diminution de la prolifération
Augmentation de l'apoptose

Rôle de l'apoptose des ostéoblastes/ostéocytes?



Risque osseux liée à la corticothérapie

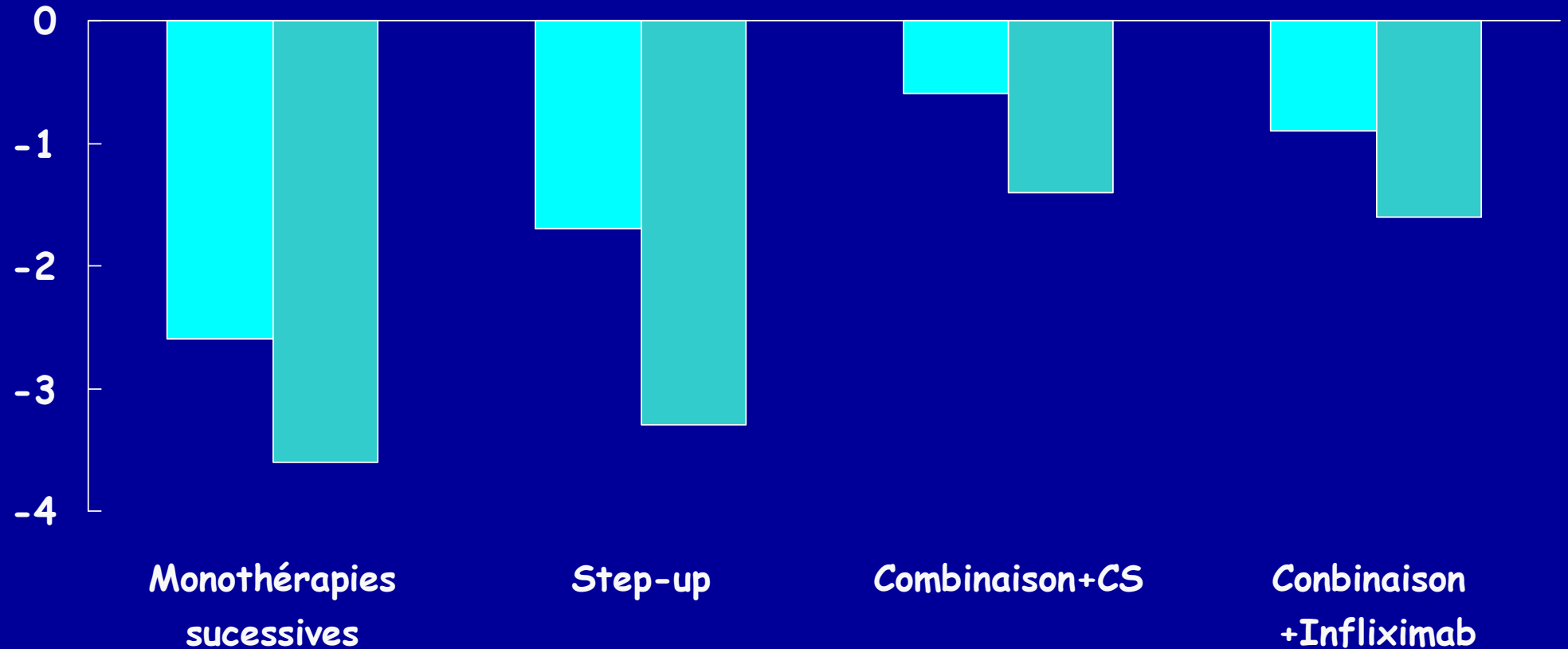
Méta-analyse de 66 études avant 2002...



Perte osseuse rapide et
dès les 6 premiers mois

Contrôle optimal de l'inflammation (Etude BeST)

BMD
mains



Les corticoïdes sont ils vraiment néfastes sur l'os?

Effet du contrôle optimal de l'inflammation

- N = 50 – suivi 1 an

BMD	Adalimumab	Adalimumab + prednisone 7.4 ± 2.3mg/d	
Col fémoral	-0.7%	+2.5%	p=0.01

Corticothérapie et risque de fracture

Table 1. RR of fracture in CS users in GPRD and other fracture studies

	GPRD [75] RR (95% CI)	Other studies ^a RR (95% CI)
Any fracture	1.33 (1.29–1.38)	1.91 (1.68–2.15)
Hip	1.61 (1.47–1.76)	2.01 (1.74–2.29)
Vertebral	2.60 (2.31–2.92)	2.86 ^b (2.56–3.16)
Forearm	1.09 (1.01–1.17)	1.13 (0.66–1.59)

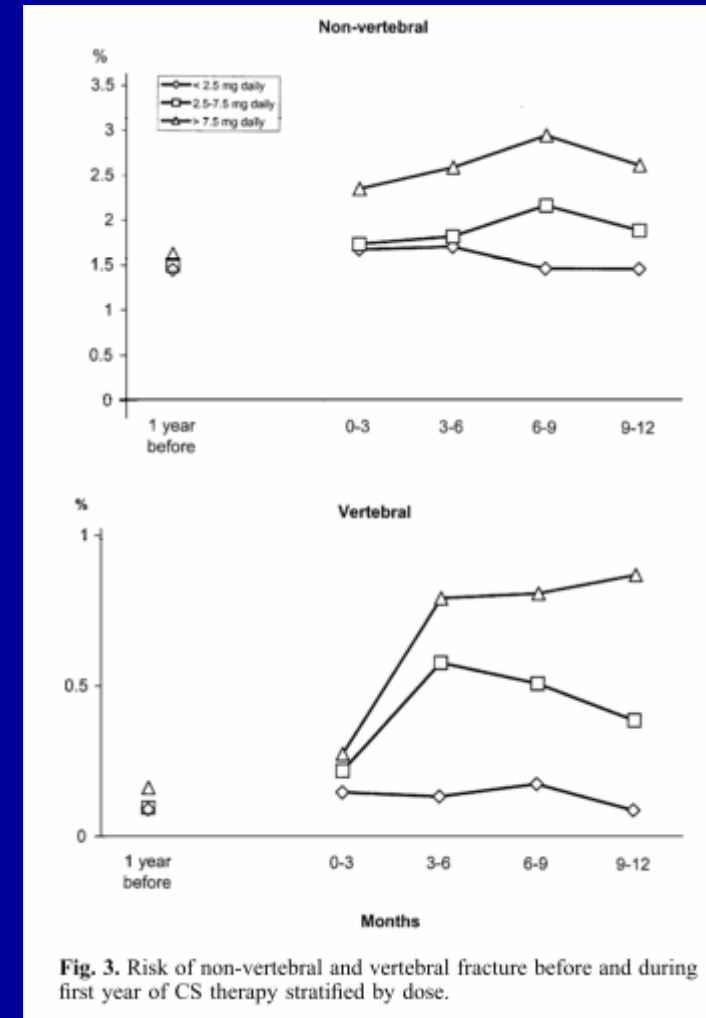


Fig. 3. Risk of non-vertebral and vertebral fracture before and during first year of CS therapy stratified by dose.



Recherche de fractures vertébrales

- N=551 femmes ménopausées: 37% ont ≥ 1 FV asymptomatique
- Influence de la pathologie (*après ajustement*):
 - PR: 32,7%
 - PPR: 51,1%
 - Vascularites: 41,25%
 - Lupus: 27,08%
 - Asthme/BPCO: 39,5%
- Variables associées à la présence de fracture vertébrale
 - Age (+)
 - Antécédent personnel de fracture (+)
 - Corticoïdes (dose, durée) (-)
 - DMO (-)

Angeli et al. Bone 2006

Comment évaluer le risque de fracture?

→Trois facteurs de risque essentiels:

- Age/ménopause
- Antécédent personnel de fracture
- Corticothérapie $\geq 7,5$ mg eq prednisone/j

Evaluation morphologique du rachis (radiographies/VFA)



Corticothérapie \geq 5mg/j pendant plus de 3 mois

Apport de la mesure de la densité osseuse

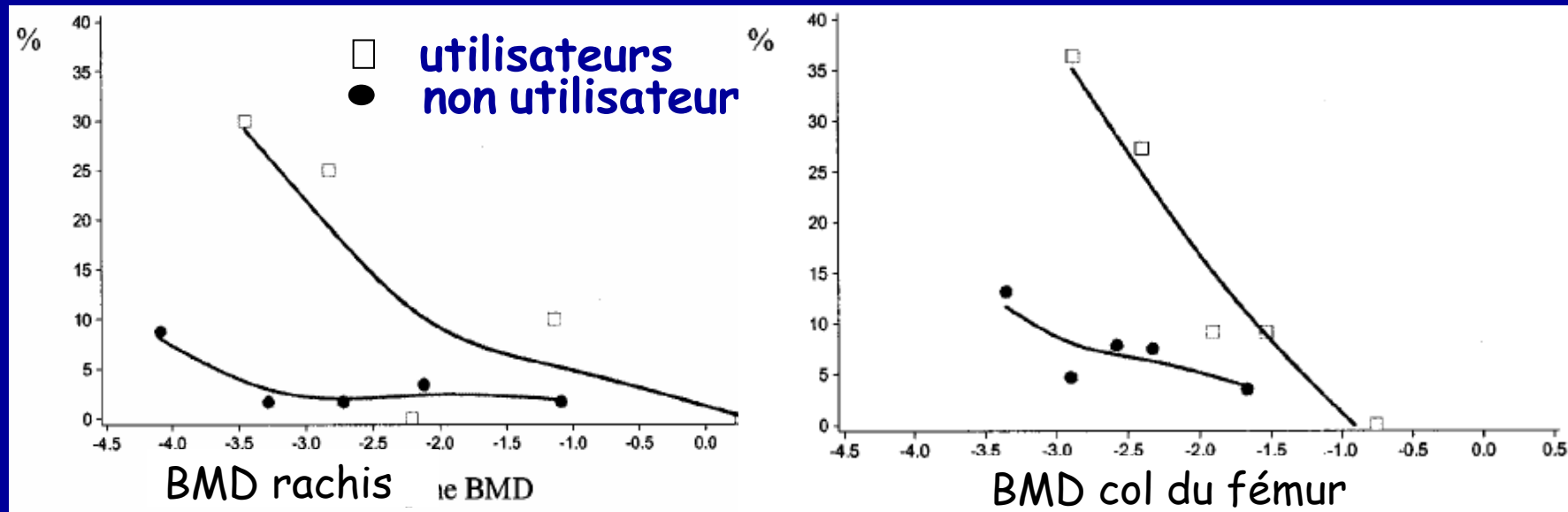
- Recommandée si durée corticothérapie ≥ 3 mois mais insuffisante

AFSSAPS 2003

Grossman JM, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010

Lekamwasam S, et al. *Osteoporos Int*. 2012

- Le risque de fracture est plus élevé à DMO égale chez les utilisateurs de GCs



Van Staa et al *Arthr Rheum* 2003

Intérêt du FRAX®?

FRAX™ WHO Fracture Risk Assessment Tool

HOME CALCULATION TOOL PAPER CHARTS FAQ REFERENCES

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country : France Name / ID : About the risk factors ⓘ

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: 70 Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg) 60

4. Height (cm) 160

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD
T-score -1.5

Clear Calculate

BMI 23.4
The ten year probability of fracture (%)
with BMD

Major osteoporotic	11
Hip fracture	3.1

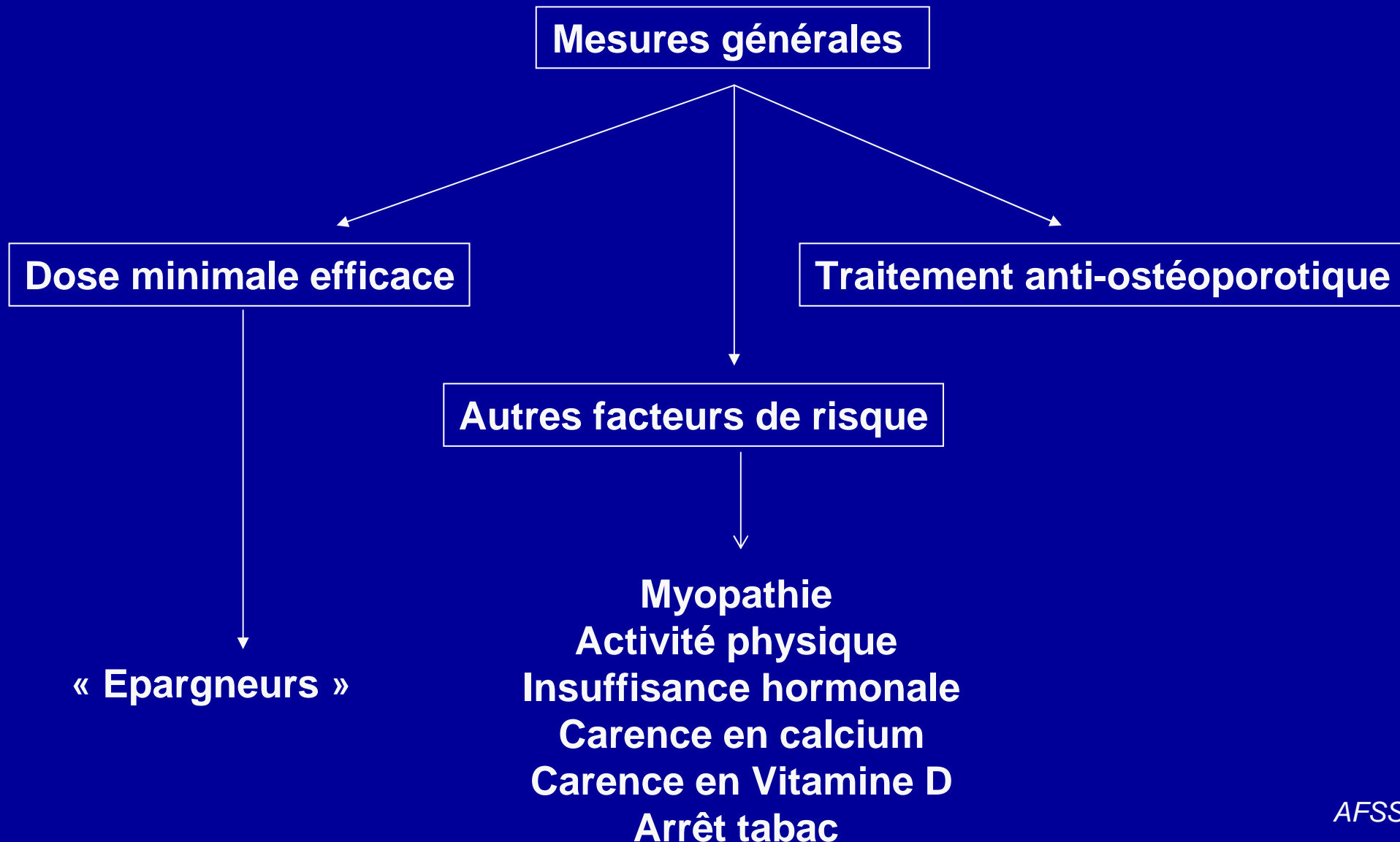
• Variable binaire et doses moyennes évaluées entre (2.5-7.5 mg/j)

• Adaptation du FRAX® possible:

- 0,80 si dose <2,5 mg/j prednisone
- 1,15 si dose >7,5 mg/j prednisone

Kanis et al. Osteoporos Int 2011

Traitement et prévention de l'OP corticoinduite



AFSSAPS 2003

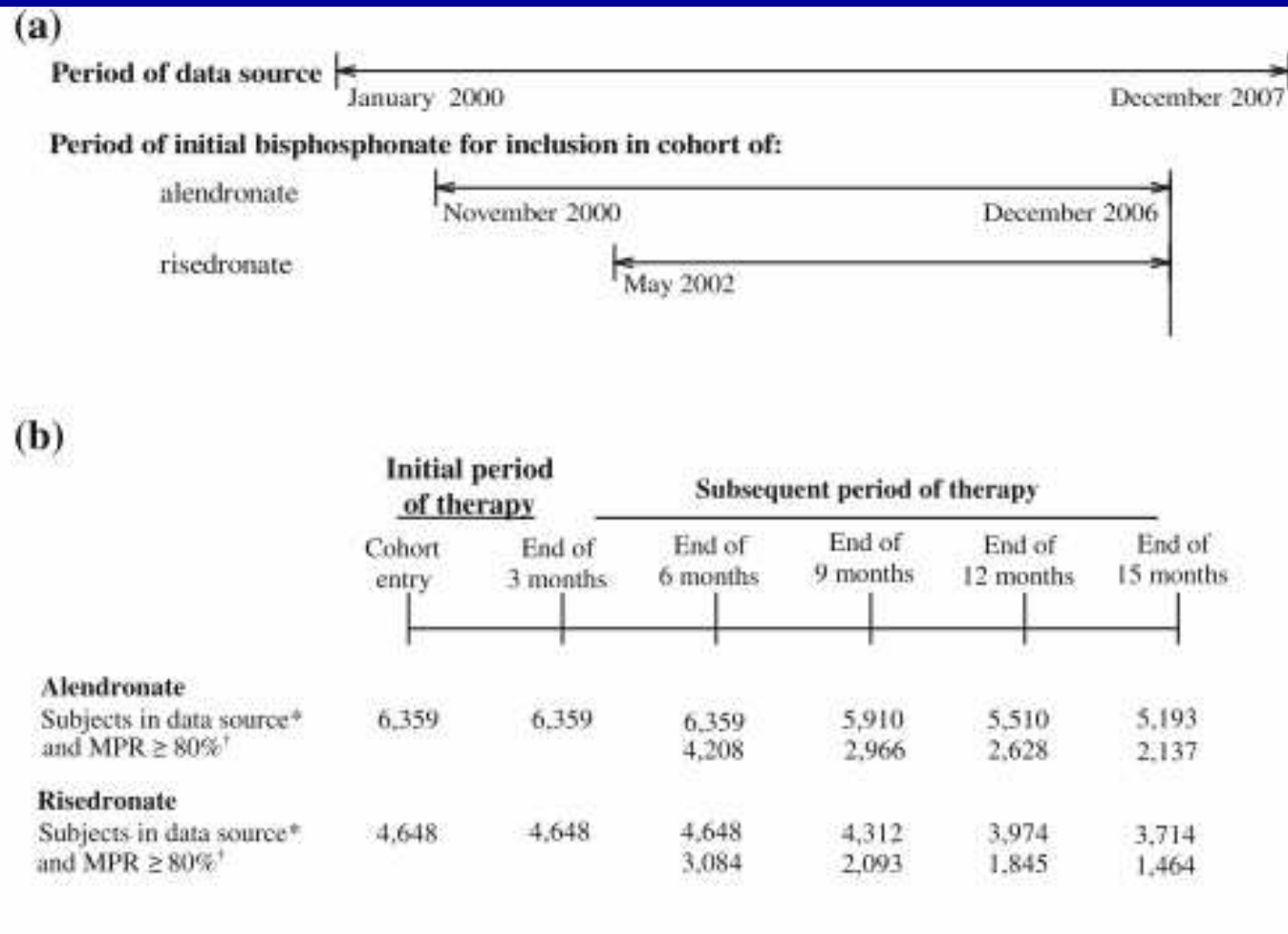
Grossman JM, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010

Lekamwasam S, et al. *Osteoporos Int*. 2012

Les bisphosphonates

- Etidronate, risédronate, alendronate, zolédronate
- Essais randomisés de phase III
- Durée de 12 à 24 mois
- Faibles effectifs : 100 à 600 patients
- Critères intermédiaires+++, effet anti-fracturaire sur analyses posthoc

Effet antifracturaire des bisphosphonates



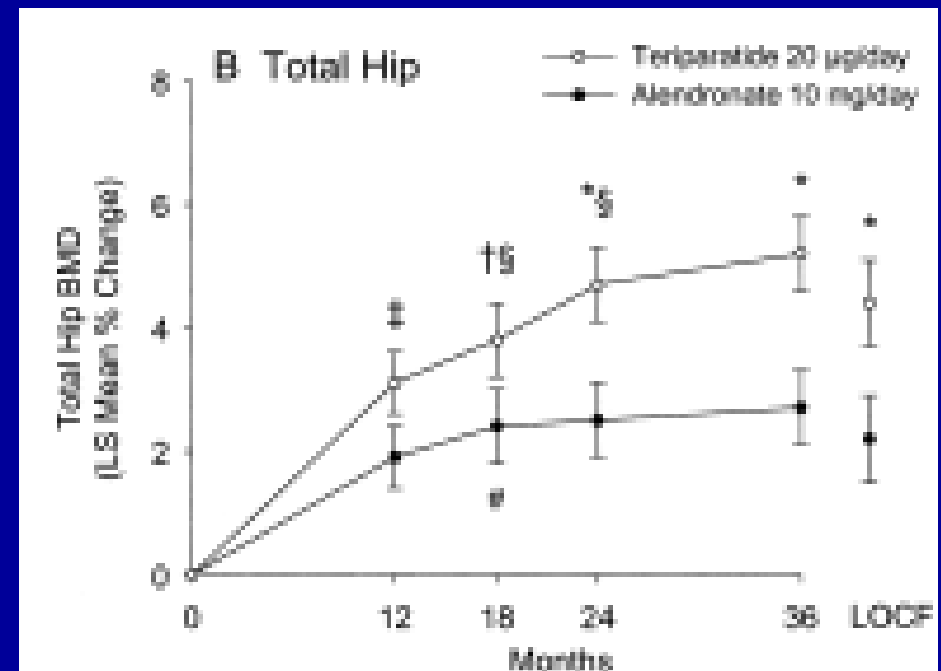
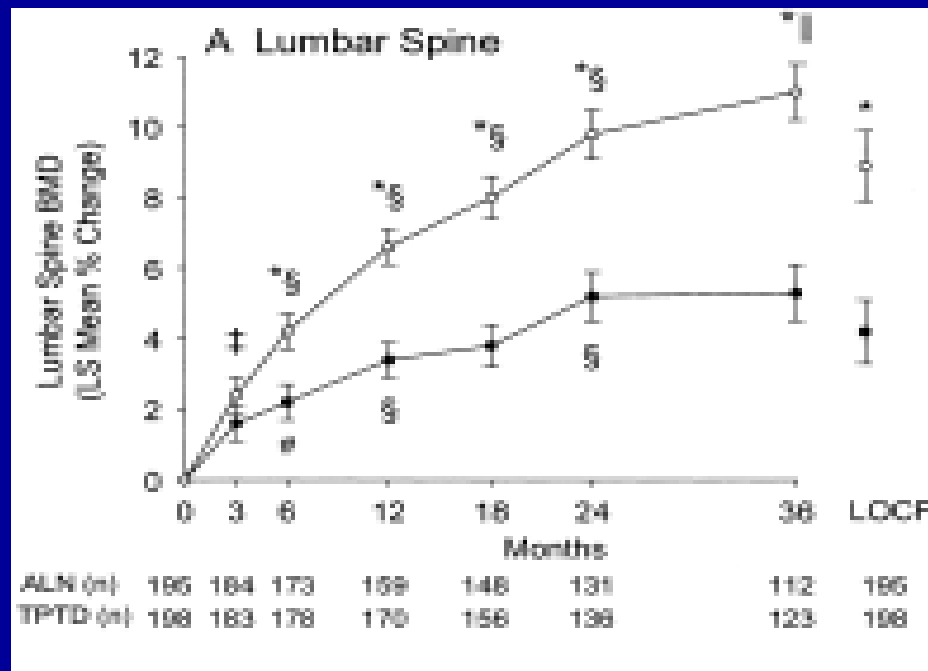
Effet antifracturaire des bisphosphonates

	Incidence fracturaire dans les 3 mois (/100 PA)	Incidence fracturaire à 12 mois (/100 PA)	RR (IC 95%)
ALN			
FNV	5,22	3,51	0,67 (0,5; 0,9)
FV	5,79	2,75	0,41(0,3; 0,56)
RIS			
FNV	5,51	1,95	0,72(0,52; 1,00)
FV	5,68	2,60	0,46 (0,32; 0,66)

Place du tériparatide dans l'ostéoporose cortisonique

	Alendronate (N=214)	Tériparatide (N=214)
Age	57±14	56±13
Femmes	173 (81%)	172 (80%)
BPs antérieurs	20 (9%)	20 (9%)
Dose de GC (mg/j)	7,8 (5,0-10,0)	7,5 (5,0-10,0)
Durée des GCs (année)	1,2 (0,3-5,7)	1,5 (0,3-5,2)
T score rachis lombaire	-2,6±0,9	-2,5±0,9
T score hanche	-1,9±0,9	-2,0±0,9
Fractures vertébrales	53 (25%)	62 (30%)
Fractures non vertébrales	89 (42%)	93 (44%)

Effet densitométrique à 36 mois

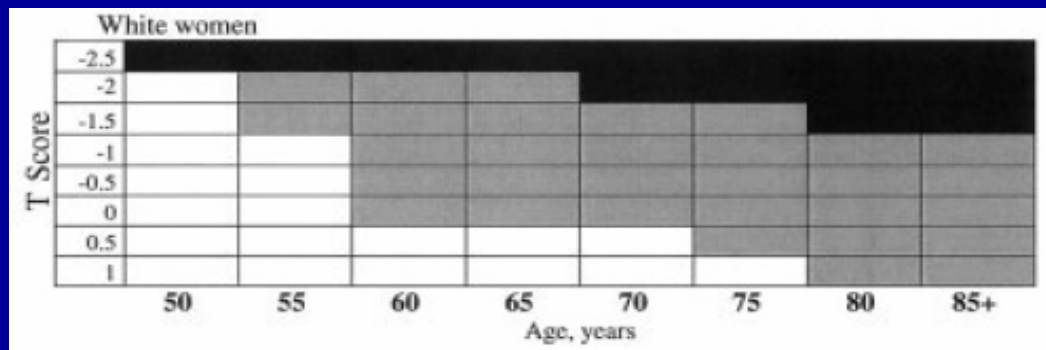
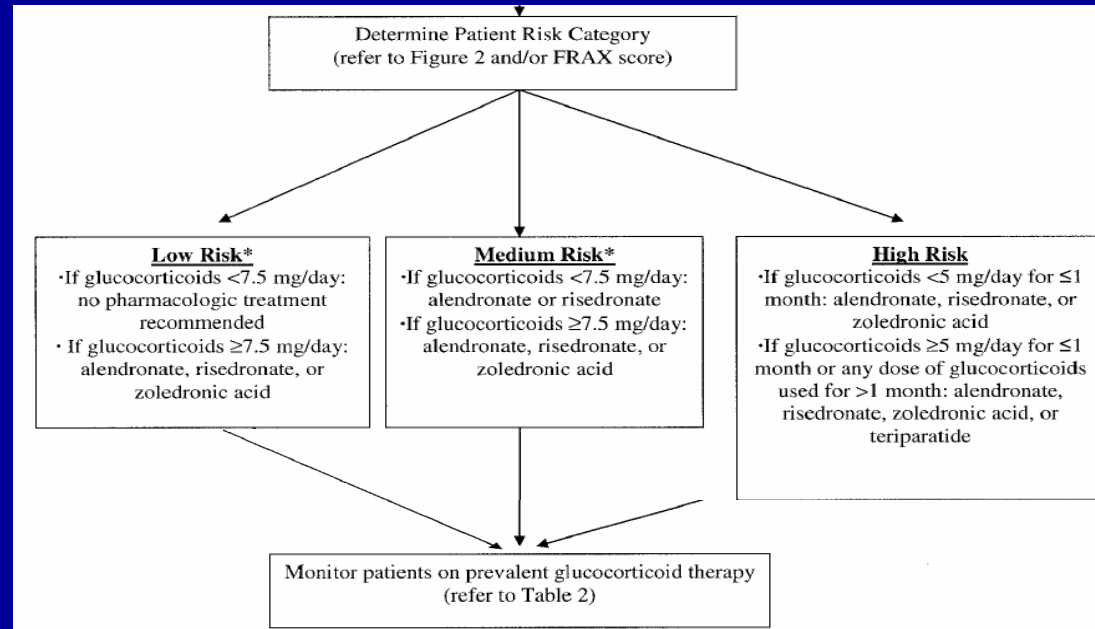


Effet antifracturaire (critère secondaire)

Fractures	Alendronate	Tériparatide	p
≥1 FV (radio)	10/165 (6.1%)	1/171 (0.6%)	0.004
≥ 1 FV (clinique)	3/165 (1.8%)	0/171 (0%)	0.07
≥ 1 FNV	8/214 (3.7%)	12/214 (5.6%)	0.362
≥ 1 FNV (fragilité)	3/214 (1.4%)	5/214 (2.3%)	0.455

Femmes ménopausées et hommes ≥ 50 ans

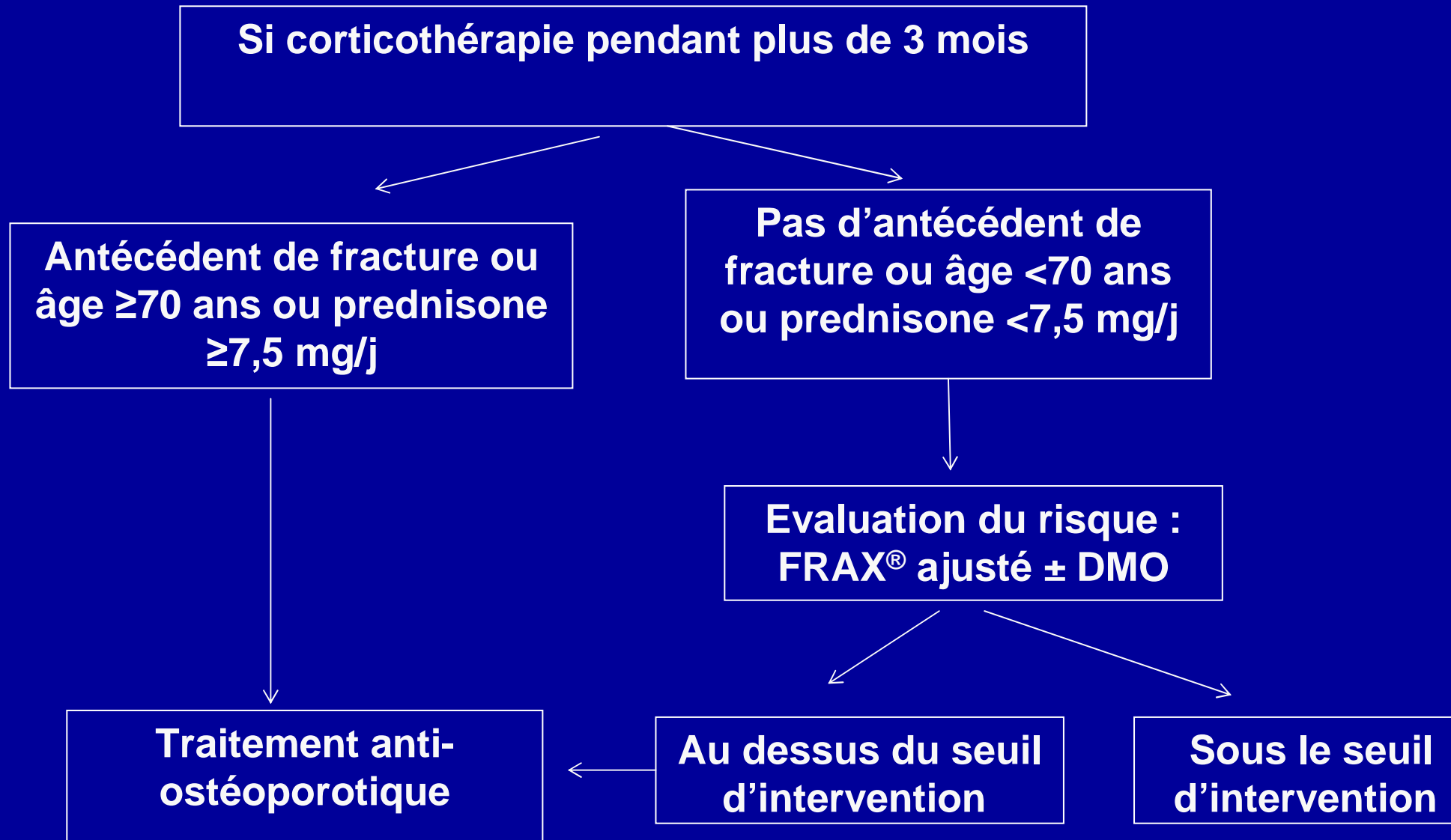
Recommandations ACR 2010



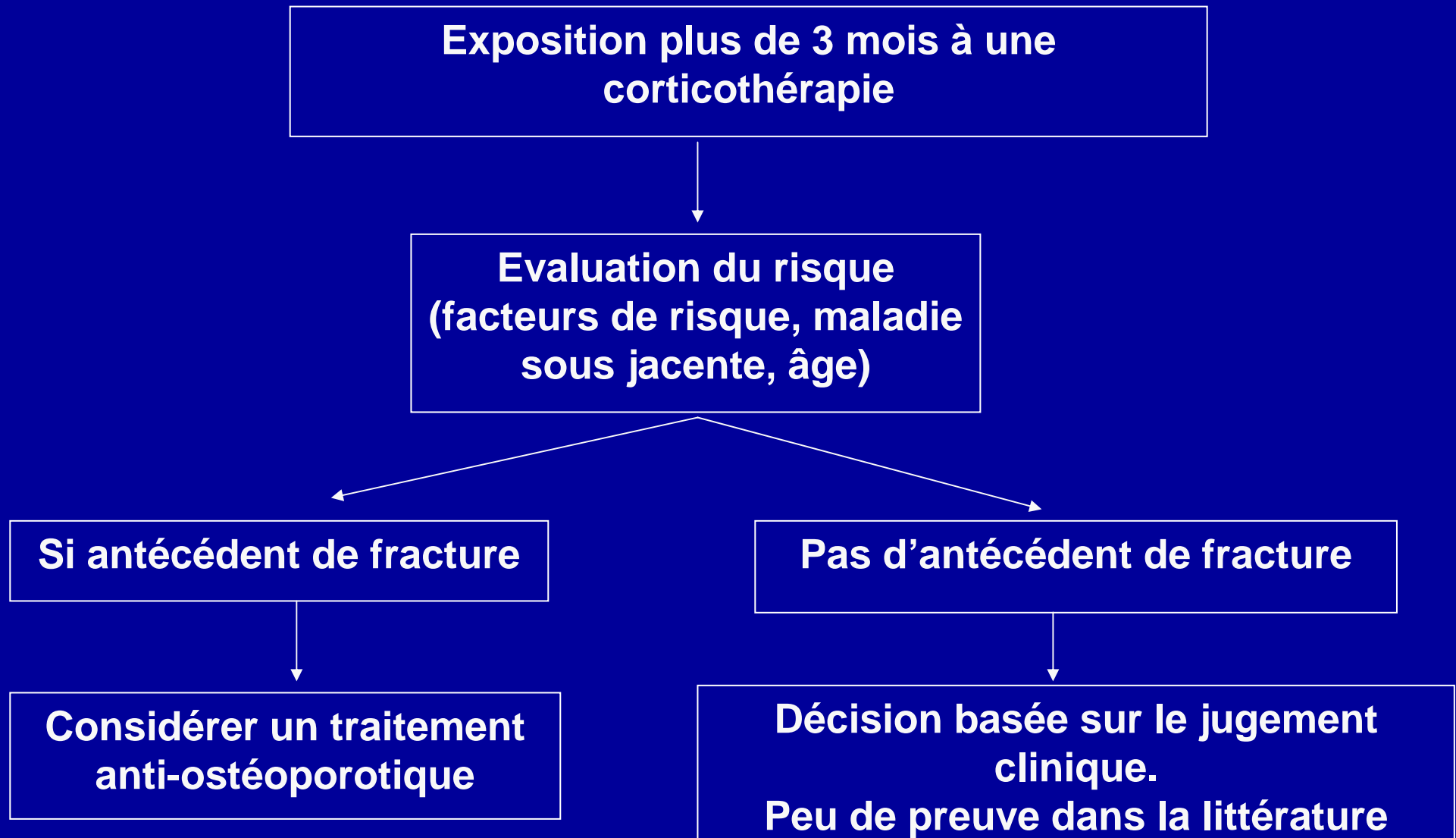
- Low risk: FRAX <10% for 10-year major osteoporotic fracture
- Medium risk: FRAX 10--20% for 10-year major osteoporotic fracture
- High risk: FRAX >20% for 10-year major osteoporotic fracture

Femmes ménopausées et hommes ≥ 50 ans

Recos IOF/ECTS 2012



Femmes et hommes < 50 ans



Durée du traitement?

- Durée d'exposition au risque
- 24 mois dans les essais des BPs et 36 mois pour le tériparatide
- Pas de recommandations de durée précise
- Discussion bénéfice risque en fonction
 - contrôle de la maladie sous jacente
 - dose et durée de la corticothérapie
 - âge
 - type d'ostéoporose: fractures...

**Mme M, 58 ans, connectivite traitée par
9mg de prednisone depuis 10 ans**

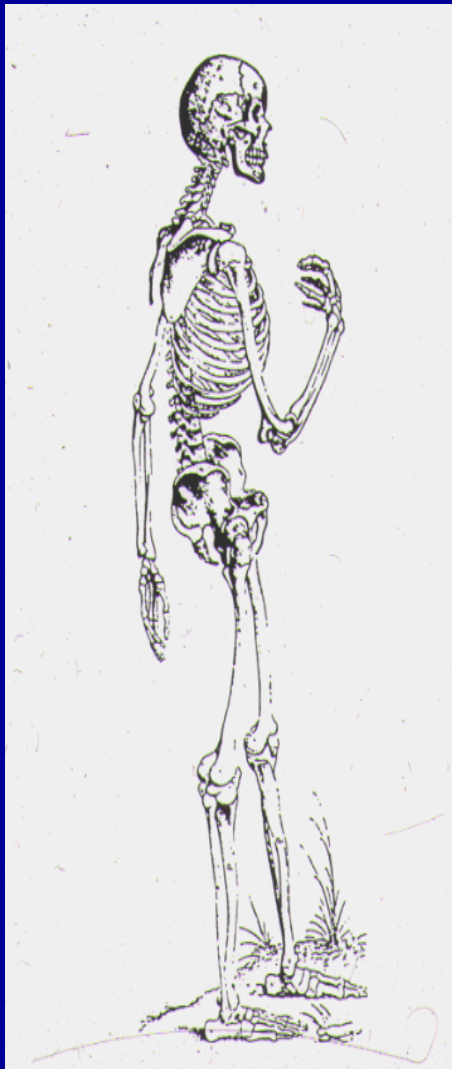


T= -1,6 au rachis lombaire

T=-1,2 au fémur total

Bisphosphonates depuis 7 ans...

Conclusion



- Contrôle optimal de l'inflammation+++
- Nécessité de données épidémiologiques
- Savoir y penser car traitements disponibles
- Mise à disposition de recommandations « simples » pour faciliter prise en charge insuffisante

AFSSAPS 2003

Grossman JM, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010

Lekamwasam S, et al. *Osteoporos Int*. 2012

Indications d'un traitement par bisphosphonate selon les recommandations de l'AFSSAPS 2003

Femmes ménopausées

Considérées à risque élevé de perte osseuse et de fractures

- Risque accru si antécédent de fracture : indications à un traitement par bisphosphonates

- Si pas de fracture et

 - dose $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone : mesure de et traitement par bisphosphonate si T score $< -1,5$, sinon surveillance de 12 à 18 mois après.

 - faible dose d'équivalent prednisone : mesure de et surveillance de 12 à 18 mois après

Femmes non ménopausées et hommes

Il est recommandé de pratiquer une densitométrie du rachis et de l'extrémité supérieure du fémur.

- Si T score $\leq -1,5$: indication un bisphosphonate. Une contraception efficace doit être suivie pendant ce traitement par les femmes non ménopausées.

- Si T score $> -1,5$: pas d'indication à un traitement par bisphosphonate. Surveillance par 12 à 18 mois après