

Asthme, stéroïdes et santé osseuse : des données fragiles

Contribution à la prise de décision clinique

Malgré les limites de cette étude cas-témoins, ses résultats vont dans la même direction que l'ensemble des données provenant des études observationnelles publiées à ce jour. Son principal mérite est de rappeler l'importance de prescrire des stéroïdes seulement s'ils sont réellement indiqués et de bien en choisir la dose, en plus de souligner le fait que seulement une minorité de patients à risque de complications osseuses reçoivent des biphosphonates.



Laurie Malenfant, R2

Référence de l'article

Chalitsios CV, Shaw DE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case-control studies. Thorax. 2021; 76: 21-28.

Adresse de l'article via Pubmed en hyperlien

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33087546>

Résumé structuré

Objectif

Déterminer la force de l'association entre (1) les stéroïdes oraux et inhalés, et (2) l'ostéoporose et les fractures de fragilité chez les patients asthmatiques adultes, en tenant compte de la dose et du type de stéroïdes prescrits.

Conception

Études cas-témoins emboîtées.

Contexte de soins

Étude réalisée à partir d'une banque de données britannique représentative de la population générale recevant de soins de première ligne, reliée à une banque de données hospitalières.

Participants

Deux études ont été conduites. La première s'intéressait à l'ostéoporose. Une cohorte de patients asthmatiques a été constituée. À l'intérieur de celle-ci, les patients avec un diagnostic d'ostéoporose (les cas) ont été identifiés à partir du code de la Classification internationale des maladies (ICD-10) correspondant. Pour chacun des cas identifiés, jusqu'à 4 témoins ont été appariés en fonction de l'âge (± 1 an), du sexe, et de la clinique d'attache du patient. La même procédure a été effectuée afin d'identifier les cas de fracture de fragilité (fractures vertébrales, de la hanche, du poignet, de l'avant-bras et de l'humérus) et leurs témoins.

Principales mesures des résultats

Discipline médicale et milieu :

Résidente en médecine interne, Université Laval

Révisé par :

D^r Yves Lacasse, pneumologue, IUCPQ

L'exposition aux stéroïdes a été estimée à partir des prescriptions reçues au cours de l'année précédant l'issue (date du premier diagnostic d'ostéoporose ou de fracture). Plusieurs variables confondantes ont été considérées, incluant l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'éthylisme, le statut socio-économique, la prise de biphosphonates et les comorbidités (résumées par le score de Charlson). Des analyses de régression logistique ont permis de calculer des rapports de cotes (ou « odds ratio » [OR]) exprimant l'association entre l'exposition (les stéroïdes) et l'issue principale (l'ostéoporose et les fractures) en plus d'ajuster cette mesure en fonction des multiples covariables.

Résultats

Une cohorte de 69 074 adultes asthmatiques a été constituée. Dans la première étude, 1564 cas d'ostéoporose ont été appariés à 3313 témoins. Les analyses démontrent que le risque d'ostéoporose augmente avec le nombre de prescriptions de stéroïdes oraux. Le risque est maximal aux doses les plus élevées (≥ 2500 mg de Prednisone vs. 0 : OR = 4.79; IC 95% : 3.38 – 6.79). Des résultats similaires ont été obtenus avec les stéroïdes inhalés, bien que les risques soient moins élevés (≥ 11 prescriptions vs. 0 : OR = 1.60; IC 95% : 1.22 – 2.10). Dans la deuxième étude, 2131 cas de fracture de fragilité ont été appariés à 4421 témoins. Le risque de fracture s'élève avec la dose cumulative de Prednisone prescrite (≥ 2500 mg de Prednisone vs. 0 : OR = 1.99; IC 95% : 1.30 – 3.04) et celle de stéroïdes inhalés (≥ 11 prescriptions vs. 0 : OR = 1.31; IC 95% : 1.02 – 1.68). Seulement la moitié des patients avec un diagnostic d'ostéoporose pouvant être considérés les plus à risque (≥ 9 prescriptions de stéroïdes oraux) ont reçu au moins une prescription de biphosphonates.

Conclusion des auteurs

La prise de stéroïdes oraux et inhalés constitue un facteur de risque indépendant pour l'ostéoporose et les fractures de fragilité.

Commentaires

Pertinence de l'étude

Les stéroïdes inhalés constituent la pierre angulaire du traitement d'entretien de l'asthme, alors que les stéroïdes oraux sont utilisés lors des exacerbations de la maladie [1]. Les effets délétères des stéroïdes oraux sur la santé osseuse sont mieux connus que ceux des stéroïdes inhalés. L'intérêt de cette étude est qu'elle tente de quantifier le risque d'ostéoporose et de fractures de fragilité suite à la prise de stéroïdes oraux, et surtout de clarifier s'il existe réellement un risque à la prise de stéroïdes inhalés.

Importance des résultats

La majorité des risques rapportés sont statistiquement significatifs. Il s'agit cependant de résultats exprimés en termes relatifs qui renseignent peu sur leur importance clinique. En termes absolus, les données présentées permettent de calculer que 2.2 % des patients ostéoporotiques ont été identifiés dans la cohorte (1564/69074) et que 3.1% (2131/69074) ont souffert d'au moins une fracture de fragilité. L'ostéoporose et les fractures de fragilité ne sont donc pas rares parmi les asthmatiques. Parmi les patients ostéoporotiques, 37% (572/1564) ont reçu des stéroïdes oraux, contre 21% (706/3313) dans le groupe témoin. De même, 64% (995/1564) des patients ostéoporotiques ont reçu au moins une prescription de stéroïdes inhalés, contre 47% (1571/3313) des témoins. Compte tenu de la consommation généralisée des stéroïdes dans l'asthme, les associations rapportées apparaissent cliniquement significatives.

Critique de la méthodologie

L'utilisation des banques de données pose toujours un énorme problème quant à la validité des diagnostics et de la mesure de l'exposition. Quelle est la validité du diagnostic d'asthme? Il faut attendre l'avant-dernier paragraphe de l'article pour apprendre qu'un diagnostic d'asthme dans la banque de données utilisée a une valeur prédictive positive de 90%, ce qui est plutôt rassurant. Aussi, sur quoi reposent les diagnostics d'ostéoporose et de fractures? Des différences significatives dans plusieurs variables confondantes importantes sont notées entre les cas et les témoins. Les analyses multivariées réalisées par les auteurs n'ont peut-être pas éliminé complètement les biais de sélection et de confusion inhérents à ces différences. On peut imaginer que le facteur de risque étudié (la prescription de stéroïdes) ait influencé la recherche active de l'ostéoporose (par la prescription d'une ostéodensitométrie par exemple) pour ainsi favoriser la détection de celle-ci chez les patients traités. Il s'agit d'une source potentielle de biais de diagnostic (ou biais de surveillance), une forme particulière du biais de sélection. Aussi, la mesure de la « consommation » de stéroïdes repose en fait sur les prescriptions remises et non pas sur la prise véritable de la médication. Il est probable que cette situation ait été à l'origine d'un biais d'information difficile à quantifier. La sévérité de l'asthme et ses conséquences systémiques (inflammation, inactivité [2]) représentent aussi des sources de biais de confusion qui n'ont pu être considérées.

La relation temporelle entre la prise de stéroïdes et l'atteinte osseuse est plus évidente dans l'étude des fractures que dans celle de l'ostéoporose. En effet, le moment de l'apparition des fractures est beaucoup plus facile à déterminer que celui de l'ostéoporose. Peut-on être certain que l'ostéoporose n'existait pas déjà au moment des premières prescriptions de stéroïdes? Enfin, dans les deux études, les résultats suggèrent qu'il existe une relation dose-effet entre l'exposition et la maladie. Des résultats présentés dans l'appendice disponible en ligne tiennent compte de la consommation de stéroïdes à plus long terme (jusqu'à 10 ans) et supportent l'existence de cette relation.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

L'association entre les stéroïdes oraux et l'ostéoporose et les fractures de fragilité est déjà bien reconnue [3]. Les données antérieures concernant les stéroïdes inhalés sont moins concluantes [4]. Bien que les études d'observation à ce sujet soient nombreuses, leurs résultats sont plutôt hétérogènes. Dans l'ensemble, ils suggèrent tout de même que les stéroïdes inhalés ont un effet délétère sur la santé osseuse des asthmatiques [5]. Les premiers essais cliniques randomisés contrôlés par placebo de stéroïdes inhalés dans l'asthme n'ont pas détecté de risque accru d'ostéoporose ou de fractures de fragilité dans l'asthme [6].

Références

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Disponible à https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf (visité le 12 février 2021)
2. Poursmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, et al. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 2029-2049.
3. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 2547-56.
4. Patel R, Naqvi SA, Griffiths C, et al. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. *BMJ Open Respir Res.* 2020; 7: e000756.
5. Stephanie A. Sutter, BS, Stein EM. The skeletal effects of inhaled glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep* 2016; 14: 106–113.
6. Jones A, Fay JK, Burr M, et al. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD003537.

Avertissement:

Tous les éléments du contenu sont présentés à titre informatif et éducatif seulement et ne remplacent en rien les conseils d'un médecin. AMC Impact inc. se dégage de toute responsabilité civile ou légale découlant de toute erreur ou omission, ou de l'utilisation de tout renseignement contenu aux présentes.