

## Effet de la corticothérapie inhalée sur la densité minérale osseuse chez l'adulte jeune asthmatique : A propos de 20 patients.

Kaouther Saâdallaoui Ben Hamida<sup>1</sup>, Nadia Fajraoui Krichène<sup>2</sup>, Khédiya Ben Ghars Amara<sup>2</sup>, Rim Haouachi<sup>2</sup>, Héli Sahli<sup>3</sup>, Slaheddine Sellami<sup>3</sup>, Mohamed Ridha Charfi<sup>1</sup>, Béchir Zouari<sup>4</sup>

1. Service de Médecine Interne. - 2. Service de Pneumologie. - 3. Service de Rhumatologie. Hôpital La Rabta. Tunis. Tunisie.

4. Département de Médecine Préventive et Statistiques Médicales. Faculté de médecine de Tunis.

Université Tunis El Manar

*K. Saâdallaoui Ben Hamida, N. Fajraoui Krichène, K. Ben Ghars Amara, R. Haouachi, H. Sahli, S. Sellami, M. R. Charfi, B. Zouari*

*K. Saâdallaoui Ben Hamida, N. Fajraoui Krichène, K. Ben Ghars Amara, R. Haouachi, H. Sahli, S. Sellami, M. R. Charfi, B. Zouari*

Effet de la corticothérapie inhalée sur la densité minérale osseuse chez l'adulte jeune asthmatique : A propos de 20 patients.

Effect of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic adults: A 20 cases study.

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°05) : 434 - 439

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°05) : 434 - 439

### R É S U M É

**Prérequis :** Les corticoïdes inhalés sont largement utilisés dans le traitement de fond de la maladie asthmatique. Leur innocuité pour le métabolisme osseux reste controversée.

**But :** étudier chez une population d'asthmatiques adultes tunisiens, recevant une corticothérapie inhalée au long cours, l'effet de cette thérapeutique sur la densité minérale osseuse.

**Méthodes :** Etude portant sur 20 asthmatiques âgés de 20 à 45 ans, traités par corticothérapie inhalée depuis 12 mois ou plus et ne présentant pas de facteurs de risque d'ostéoporose. Nous avons comparé les paramètres ostéodensitométriques de nos patients, masse osseuse et T-score au niveau vertébral et fémoral à une population témoin appariée par l'âge et le sexe.

**Résultats :** L'âge moyen de nos patients était de  $35,45 \pm 5,43$  ans et le BMI moyen était de  $30,03 \pm 5,77$  kg/m<sup>2</sup>. La dose moyenne journalière de corticoïde était de  $925 \pm 133,27$   $\mu$ g d'équivalent beclométasone avec une durée moyenne de prise de  $33,5 \pm 21,3$  mois. Au site vertébral, la masse osseuse moyenne était de  $1,216 \pm 0,106$  g/cm<sup>2</sup> dans le groupe étudié et de  $1,201 \pm 0,099$  g/cm<sup>2</sup> dans le groupe témoin sans différence significative ( $p=0,380$ ). Au niveau fémoral, la masse osseuse moyenne était de  $1,037 \pm 0,143$  g/cm<sup>2</sup> dans le groupe malade et de  $1,056 \pm 0,107$  g/cm<sup>2</sup> dans le groupe témoin ( $p=0,380$ ). Nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre la densité minérale osseuse et la dose cumulée ou la durée de prise de corticoïdes inhalés, le BMI et le tabac.

**Conclusion :** Notre travail confirme à l'instar d'autres travaux l'innocuité des corticoïdes inhalés sur la densité minérale osseuse.

### S U M M A R Y

**Background:** Inhaled corticosteroids are widely used in the treatment of asthma but their safety on bone density is controversial.

**Aim:** To study in a population of adults with asthma receiving inhaled corticosteroids for long term, the effect of this therapy on bone mineral density.

**Methods:** Prospective study including 20 asthmatics, aged from 20 to 45 years, treated with inhaled corticosteroids for 12 months or more, with no risk factors for osteoporosis. We compared osteodensitometric parameters in our patients, bone mass and T-score at vertebral and femoral witness to a population matched by age and sex.

**Results:** The average age of our patients was  $35.45 \pm 5.43$  years and the average BMI was  $30.03 \pm 5.77$  kg/m<sup>2</sup>. The average daily dose of corticosteroid was  $925 \pm 133.27$  g of equivalent of beclometasone with an average take of  $33.5 \pm 21.3$  months. The vertebral site bone mass average was  $1216 \pm 0106$  g/cm<sup>2</sup> in the studied group and  $1201 \pm 0099$  g/cm<sup>2</sup> in the control group without significant difference ( $p=0380$ ). At femur, the bone mass average was  $1037 \pm 0143$  g/cm<sup>2</sup> in the patient group and  $1056 \pm 0107$  g/cm<sup>2</sup> in the control group ( $p=0380$ ). We did not find a significant link between bone mineral density and cumulative dose or the duration of taking inhaled corticosteroids, BMI and tobacco.

**Conclusion:** Our work confirms like other previous studies the safety of inhaled corticosteroids on bone mineral density.

### Mots - clés

Corticoïde ; asthme ; ostéodensitométrie

### Key - words

Corticosteroid; asthma; bone densitometry

Les corticoïdes inhalés sont largement utilisés dans le traitement de fond de l'asthme persistant. Leur administration assure une activité anti-inflammatoire locale au niveau du tractus respiratoire avec des effets secondaires systémiques certes moins importants, comparés à la voie générale.

Leur effet sur le métabolisme osseux après une utilisation au long cours et le risque de survenue d'ostéoporose cortisonique est un sujet d'intérêt dans la littérature internationale, dont les résultats sont discordants (1, 2).

Le but de ce travail était de préciser l'effet de la corticothérapie inhalée sur la densité minérale osseuse chez une population tunisienne d'adultes jeunes asthmatiques, recevant une corticothérapie inhalée fortement dosée au long cours et d'identifier les facteurs de risque qui influencent la variation de la densité minérale osseuse

---

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

---

### Matériel

Il s'agit d'une étude cas-témoin portant sur 20 patients adultes asthmatiques, colligés à la consultation de Pneumo-allergologie et de Rhumatologie de l'hôpital des F.S.I. La Marsa sur une période de 6 mois allant du 01.01.2007 au 01.07.2007.

### Méthodes

#### Critères d'inclusion :

On a inclus dans l'étude des patients âgés entre 20 et 45 ans, ayant un asthme persistant traités par une corticothérapie inhalée à une dose  $\geq 1000 \mu\text{g/j}$  et de façon régulière depuis plus de 12 mois et n'ayant reçu aucun traitement corticostéroïde par voie générale ou nasale depuis plus de 3 mois.

#### Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude les patients ayant une affection pouvant induire une ostéoporose secondaire ou les patients nécessitant une prise régulière de corticostéroïde par voie générale ou dans les trois mois qui précèdent la mesure de la densité minérale osseuse ou nécessitant une prise de corticostéroïde par voie nasale au long cours.

#### La mesure de la densité minérale osseuse (DMO) :

La mesure de la DMO par absorptiométrie biphotonique aux rayons X ou DEXA a été pratiquée au niveau de la colonne lombaire antéropostérieure et au niveau des deux cols fémoraux. L'appareil utilisé étant Lunar PRODIGY (dans la population étudiée et une population témoin tunisienne saine appariée par l'âge et le sexe), les résultats ont été exprimés en masse osseuse moyenne en  $\text{g/cm}^2$  et en T-score exprimé en déviation standard (DS) au niveau du site vertébral (L2 L4) et au niveau du col du fémur. La définition de l'OMS de l'ostéoporose a été adoptée pour classer les patients : (DMO normale : T-score  $\geq -1$  DS, ostéopénie :  $-2.5$  DS < T-score <  $-1$  DS, ostéoporose : T-score <  $-2.5$  DS).

#### Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé grâce à une fiche analytique relevant les caractéristiques démographiques des patients (âge, sexe, indice de masse corporelle (BMI), notion de tabagisme, nombre de grossesses, nombre de parité, antécédents pathologiques et les différentes médications reçues) et les

caractéristiques de la pathologie respiratoire (symptômes respiratoires, délai d'évolution, étiologie de l'asthme, stade de sévérité de la maladie selon la classification GINA 2003, traitement de fond actuel, traitements antérieurs, dose journalière de corticoïde inhalé en équivalent de beclométasone, la durée du traitement et la dose cumulée).

#### Analyse statistique :

Les données recueillies ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5. Les comparaisons de 2 moyennes sur séries appariées ont été effectuées par le test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées. Les comparaisons de 2 pourcentages sur séries appariées ont été effectuées par le test de Mac Nemar et en cas de non-validité de ce test, par l'utilisation des propriétés de la loi binomiale. Les liaisons entre 2 variables quantitatives ont été étudiées par le coefficient de corrélation des rangs de Spearman. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

---

## RÉSULTATS

---

### 1. Caractéristiques de la population

L'âge moyen de nos patients était de  $35,45 \pm 5,43$  ans avec des extrêmes variant de 20 à 45 ans. Ils se répartissaient en 8 hommes et 12 femmes, soit un sex-ratio H/ F de 0,66.

### 2. Caractéristiques de la maladie asthmatique

Le délai moyen d'évolution de l'asthme était de  $5,35 \pm 5,24$  ans avec des extrêmes allant d'un an à 20 ans. Tous nos asthmatiques avaient un asthme persistant selon la classification internationale du consensus GINA 2003. Le traitement a comporté systématiquement une corticothérapie inhalée seule ou associée à des bronchodilatateurs. La beclométasone était le corticoïde inhalé le plus utilisé, prescrite chez 19 patients (95%). Seulement, un patient était sous budésonide. La dose moyenne journalière de corticoïde était de  $925 \pm 133,27 \mu\text{g}$  d'équivalent de beclométasone avec une dose moyenne cumulée de corticoïde reçue de  $1001,5 \pm 835,65 \times 103 \mu\text{g}$  d'équivalent beclométasone. La durée moyenne de prise du corticoïde était de  $33,5 \pm 21,30$  mois avec une durée moyenne de prise du corticoïde par an de  $11,35 \pm 0,93$  mois. Onze patients (55%) utilisaient un spray sans chambre d'inhalation, 4 (20%) un spray avec une chambre d'inhalation et 5 (25%) un aéroliseur.

### 3. Résultats ostéodensitométriques de la population étudiée

#### Au niveau du rachis :

Selon la définition de l'OMS, trois patients avaient une ostéopénie vertébrale soit 15 % de la population étudiée avec un T-score ne dépassant pas  $-1,6$  DS. Aucun patient n'avait un T-score vertébral <  $-2,5$  DS donc une ostéoporose. La masse osseuse moyenne vertébrale (L2 L4) était de  $1,216 \pm 0,106 \text{g/cm}^2$  [ $1,026 \text{g/cm}^2$ ,  $1,426 \text{g/cm}^2$ ] avec un T-score moyen vertébral de  $0,025 \pm 0,97$  DS avec des extrêmes variant de  $-1,6$  à  $1,9$  DS.

#### Au niveau du col fémoral :

Selon la définition de l'OMS, deux patients avaient une ostéopénie fémorale soit 10 % du groupe étudié avec un T-score

ne dépassant pas - 1,1 DS. Aucun patient n'avait un T-score fémoral < -2,5 DS donc une ostéoporose.

La masse osseuse moyenne au niveau du col fémoral était de  $1,037 \pm 0,143 \text{ g/cm}^2$  [ $0,815 \text{ g/cm}^2$ ,  $1,486 \text{ g/cm}^2$ ] avec un T-score moyen fémoral de  $0,180 \pm 1,059$  DS avec des extrêmes variant de -1,1 à 3,2 DS.

**4. Résultats ostéodensitométriques de la population témoin**

*Au niveau du rachis :*

Selon la définition de l'OMS, quatre patients avaient une ostéopénie vertébrale soit 20 % du groupe témoin avec un T-score ne dépassant pas - 1,4 DS.

La masse osseuse moyenne vertébrale (L2 L4) dans le groupe témoin était de  $1,201 \pm 0,099 \text{ g/cm}^2$  [ $1,037 \text{ g/cm}^2$ ,  $1,413 \text{ g/cm}^2$ ] avec un T-score moyen de

$-0,135 \pm 0,802$  DS avec des extrêmes variant de -1,4 à 1,8 DS.

*Au niveau du col fémoral :*

Selon la définition de l'OMS, un patient avait une ostéopénie fémorale soit 5 % du groupe témoin avec un T-score à -1,3 DS.

La masse osseuse moyenne au niveau du col fémoral dans le groupe témoin était de  $1,056 \pm 0,107 \text{ g/cm}^2$  avec des extrêmes variant de  $0,818 \text{ g/cm}^2$  à  $1,269 \text{ g/cm}^2$  avec un T-score moyen de  $0,295 \pm 0,757$  DS [-1,3 DS, 1,8 DS]

**5. Comparaison des paramètres ostéodensitométriques de la population étudiée avec la population témoin**

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les différents paramètres ostéodensitométriques de la population étudiée et ceux de la population témoin, notamment la masse osseuse et le T-score aussi bien au site vertébral que fémoral (Tableaux n°1, n°2, n°3).

**Tableau 1 :** Paramètres ostéodensitométriques de la population étudiée et de la population témoin. Signification asymptotique (bilatérale) « p », Test de Wilcoxon

|  | Population étudiée  | Population témoin    | p        |
|--|---------------------|----------------------|----------|
|  | Moyenne ± ET        | Moyenne ± ET         |          |
| Masse osseuse vertébrale en $\text{g/cm}^2$  | $1,2163 \pm 0,1065$ | $1,2015 \pm 0,0991$  | 0,332 NS |
| T-score vertébral en DS                      | $0,0250 \pm 0,9700$ | $-0,1350 \pm 0,8021$ | 0,277 NS |
| Masse osseuse col fémoral en $\text{g/cm}^2$ | $1,0375 \pm 0,1438$ | $1,0563 \pm 0,1071$  | 0,380 NS |
| T-score fémur en DS                          | $0,1800 \pm 1,0590$ | $0,2950 \pm 0,7570$  | 0,538 NS |

**Tableau 2 :** Répartition des patients de la population étudiée et des témoins selon la classification de l'OMS au niveau du site vertébral.

|                          | DMO normale | (T-score < -1DS) | p    |
|--------------------------|-------------|------------------|------|
|                          | n (%)       | n (%)            |      |
| T-score vertébral Malade | 17 (85%)    | 3 (15 %)         | 1 NS |
| T-score vertébral Témoin | 16 (80%)    | 4 (20%)          |      |

**Tableau 3 :** Répartition des patients de la population étudiée et des témoins selon la classification de l'OMS au niveau du site fémoral

|                          | DMO normale | (T-score < -1DS) | p    |
|--------------------------|-------------|------------------|------|
|                          | n (%)       | n (%)            |      |
| T-score vertébral Malade | 18 (90%)    | 2 (10 %)         | 1 NS |
| T-score vertébral Témoin | 16 (80%)    | 1 (5%)           |      |

**6. Facteurs de risque de l'ostéoporose**

*Indice de masse corporelle (BMI) :*

La moyenne du BMI de notre population était de  $30,03 \pm 5,77 \text{ Kg/m}^2$  statistiquement plus élevée que la moyenne du BMI de la population témoin ( $27,80 \pm 4,43 \text{ Kg/m}^2$ ).

*Tabagisme :*

Le tabagisme de la population témoin était statistiquement supérieur par rapport à celui de la population étudiée.

*Parité :*

Nous avons comparé la parité de nos patientes par rapport à la population témoin, la parité était statistiquement supérieure dans la population témoin.

*Etude des corrélations :*

La recherche de corrélation entre le délai d'évolution de l'asthme et les différents paramètres ostéodensitométriques (masse osseuse vertébrale, masse osseuse fémorale et T-score vertébral et fémoral) par le coefficient Rho de Spearman n'a pas révélé de corrélation significative.

De même, il n'existe pas de corrélation significative entre la population étudiée et la population témoin quand aux différents paramètres ostéodensitométriques étudiés et la dose cumulée de corticoïdes, la durée totale de prise de corticoïde inhalé et le type de dispositif d'inhalation utilisé pour l'administration du corticoïde inhalé.

Enfin aucun lien significatif n'a été trouvé entre les paramètres ostéodensitométriques et les facteurs de risque d'ostéoporose comme le BMI, le tabagisme ou la parité aussi bien chez la population étudiée que chez les témoins.

De ce fait, ces derniers ne constituent pas des facteurs de confusion ou d'erreur.

**DISCUSSION**

Notre travail a révélé l'absence de différence significative entre la densité minérale osseuse mesurée au niveau vertébral et fémoral, chez notre population d'asthmatiques traités par corticoïdes inhalés au long cours comparée à une population témoin tunisienne appariée par l'âge et le sexe.

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de lien significatif entre la densité minérale osseuse et la dose administrée de corticoïde inhalé, la durée de traitement et le dispositif d'inhalation utilisé. Les facteurs de risque d'ostéoporose comme le tabac, la parité ou un BMI bas n'ont pas influencé la densité minérale osseuse.

En effet, plusieurs paramètres influencent le passage systémique du corticoïde inhalé et conditionnent son innocuité comme sa biodisponibilité, son dépôt pulmonaire, sa demi-vie, sa liaison au récepteur et aux protéines plasmatiques. La taille des particules inhalées varie aussi selon le corticoïde inhalé. La plupart des corticoïdes inhalés disponibles ont un diamètre  $>2\mu\text{m}$ , il en résulte qu'une grande partie de la dose administrée va se déposer au niveau de la cavité oro-pharyngée et au niveau des grosses bronches (3).

Une proportion non négligeable du dépôt buccal et pharyngé va passer dans le tube digestif et par conséquent va être absorbée (50% à 90% de la dose initiale administrée). Une grande partie de la fraction absorbée par le tube digestif sera inactivée par un phénomène de premier passage hépatique, la fraction biodisponible va gagner la circulation systémique. Par ailleurs, le dépôt pulmonaire qui représente 10% à 50% de la dose administrée est complètement absorbé à partir du poumon où il va directement gagner la circulation systémique (3). La fraction absorbée par le poumon représenterait 75% de la disponibilité systémique totale du corticoïde. La disponibilité systémique du corticoïde dépend aussi du mode d'administration de celui-ci. L'utilisation d'une chambre d'inhalation avec le spray peut diminuer la biodisponibilité orale du médicament. Une fois le corticostéroïde inhalé pénètre la circulation systémique, soit par la périphérie du poumon (le dépôt pulmonaire) soit à travers le tube digestif, des mécanismes régulateurs sont mis en place pour minimiser son activité systémique. La liaison du corticostéroïde inhalé aux protéines plasmatiques le rend pharmacologiquement inactif et limite ses effets systémiques. La fraction libre non liée aux protéines dépend de la molécule de corticostéroïde inhalé. Elle serait plus importante pour la beclométhasone ou le budesonide qu'avec la fluticasone propionate. Elle serait très faible pour la mométasone furoate ou le ciclesonide. Enfin le métabolisme et l'élimination seraient la dernière étape pour limiter l'activité systémique des corticoïdes inhalés, grâce à leur inactivation par le foie (4, 5, 6, 7).

Le rapport bénéfice- risque de ces corticoïdes inhalés est élevé par rapport à celui des corticoïdes par voie systémique. Toutefois, leur innocuité sur le métabolisme osseux reste un sujet de débat et le risque de perte osseuse secondaire à la prise de corticoïdes inhalés a été évalué dans la littérature par différentes méthodes.

Tattersfield et al. ont étudié dans une étude randomisée, l'effet des corticoïdes inhalés sur l'os en prenant comme critère d'évaluation le risque fracturaire du col du fémur. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative quand au risque fracturaire dans le groupe traité par corticoïdes inhalés par rapport au groupe témoin (8).

Wong et al. (9) ont étudié la relation dose-réponse entre la dose cumulée de corticoïdes et la densité osseuse chez une population de 196 asthmatiques âgés entre 20 et 40 ans. Ils ont mis en évidence une association négative nette entre la dose de corticoïde administrée et la densité osseuse mesurée au niveau vertébral, au niveau du col fémoral et au niveau du grand trochanter (9). En doublant la dose de corticoïde inhalé, la densité osseuse diminue de façon significative, avec comme corollaire une augmentation du risque d'ostéoporose (9).

Dans le même sens, dans une étude randomisée ayant inclus 2848 sujets, Langhammer et al. ont rapporté une baisse significative de la masse osseuse dans le groupe traité par corticoïdes inhalés par rapport au groupe sans corticoïdes. La perte osseuse était plus importante chez l'homme par rapport à la femme et n'était pas liée à la dose ou à la durée de prise de corticoïdes. Le degré d'obstruction bronchique paraissait dans ce travail comme un facteur de risque indépendant de la perte osseuse (10).

Dans la méta-analyse de Sharma et al (11), qui a retenu 6 études méthodologiquement valables incluant des sujets adultes sans facteur de risque d'ostéoporose, traités pendant plus que 3 ans par corticoïdes inhalés, seulement deux études ont montré une influence des corticoïdes inhalés sur la densité osseuse (9, 12). Packe et al ont rapporté une densité minérale osseuse plus basse chez les malades recevant du budesonide à forte dose (12). Notre travail rejoint les résultats des quatre autres études qui n'ont pas trouvé de différence significative entre la densité minérale osseuse vertébrale des malades traités par corticoïdes inhalés et le groupe témoin (13-16).

Cette méta-analyse a conclu que la densité minérale osseuse vertébrale était diminuée de 4% dans la population traitée par corticoïdes inhalés par rapport à la population témoin mais que cette diminution n'était pas statistiquement significative montrant ainsi l'innocuité des corticoïdes inhalés sur l'os (11). Récemment, dans une revue de la littérature de la Cochrane Data Base, Jones et al (17) ont sélectionné 7 études randomisées contre placebo parmi 438 étudiant l'effet des corticoïdes inhalés sur la densité minérale osseuse chez des sujets de moins de 60 ans. 1870 patients avec un asthme modéré ou une BPCO, sous corticoïdes inhalés ont été analysés et 119 sujets sains volontaires, pris comme contrôles (8, 18, 19, 20, 21, 22, 23). Les études évaluant l'effet des corticoïdes inhalés sur la baisse de la densité minérale osseuse n'ont pas révélé d'effet de ces traitements sur la DMO aussi bien vertébrale que fémorale chez les asthmatiques et les patients porteurs de BPCO (8, 19). Les deux études qui ont évalué le risque de fracture vertébrale (8, 23) n'ont pas trouvé un effet significatif des corticoïdes inhalés aux doses usuelles, sur l'augmentation du risque de fracture vertébrale. Enfin, cette revue de la Cochrane Data Base, n'a pas révélé de modification des paramètres biochimiques du métabolisme osseux, ostéocalcine et hormone parathyroïde dans le groupe sous corticoïdes inhalés, à l'exception d'une étude à faible effectif (10 patients) ou les auteurs ont rapporté une baisse du taux de l'hormone parathyroïde et des phosphatases alcalines (22).

Par contre, Ali NJ et Toogood JL ont rapporté des conclusions différentes : l'administration de budesonide à une dose supérieure à 2,4 mg/jour et de la beclométhasone à une dose supérieure à 2 mg/jour n'a pas affecté la calcémie, la calciurie de 24H ou le taux de l'hormone parathyroïde (24, 25).

D'autres travaux ont essayé de mesurer ces marqueurs de la formation osseuse (phosphatase alcaline sérique et ostéocalcine) et de la résorption osseuse (hydroxyproline urinaire de 24H) chez des patients traités par corticothérapie inhalée. Les résultats de ces études vont dans le même sens que la revue de la Cochrane Data Base et montrent que les

corticoïdes inhalés délivrés chez l'adulte à une dose supérieure à 1mg/jour peuvent entraîner des modifications de l'activité de la phosphatase alcaline et de l'ostéocalcine, mais ne sembleraient pas, à des doses usuelles, modifier les marqueurs biochimiques du métabolisme osseux notamment chez l'enfant (3, 22, 26, 27, 28, 29).

Les résultats de la littérature à propos de l'effet des corticoïdes inhalés sur la densité minérale osseuse et les marqueurs de remodelage osseux sont discordants. Certaines études ont prouvé une baisse de la densité osseuse sous corticoïdes inhalés (30), mais la plupart n'ont pas prouvé cet effet. Cette discordance peut être expliquée en partie par l'hétérogénéité de ces études qui diffèrent par la méthodologie, l'âge de la population étudiée, la durée du traitement ou la dose des corticoïdes reçue.

Des facteurs de risque d'ostéoporose pourraient influencer cette variation de la DMO. Des facteurs de confusion ont été aussi incriminés.

Le premier facteur de confusion pourrait être la maladie asthmatique elle-même. Autrement dit, l'asthme pourrait-il constituer en lui-même un facteur de risque de baisse de la densité minérale osseuse. Il semblerait que l'asthme ne constitue pas en lui-même un facteur de risque d'ostéoporose (27), contrairement à la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), qui peut influencer la densité osseuse par l'intermédiaire d'autres paramètres tels l'âge, le BMI, l'activité physique et les effets cataboliques de la maladie sur l'os (31, 32). Outre la maladie respiratoire, les autres facteurs de risque connus de l'ostéoporose comme le BMI, le tabagisme et la parité peuvent constituer des facteurs de confusion, d'autant plus qu'il existe dans notre étude des différences significatives du BMI et du tabagisme entre la population étudiée et la population témoin. Mais ces deux facteurs n'ont pas constitué

des facteurs d'erreur dans notre travail vu l'absence de lien significatif entre ces deux paramètres et la densité minérale osseuse. Par ailleurs, nous avons choisi arbitrairement une population d'adultes asthmatiques âgés de 20 à 45 ans, excluant les femmes ménopausées, comme la plupart des études pour éviter le facteur de confusion de perte osseuse lié à l'âge et à la ménopause. D'autres facteurs de confusion sont en rapport avec le mode de vie des patients comme l'apport calcique journalier des malades et leur activité physique. Dans notre travail, on n'a pas pu préciser ces deux paramètres, mais reste qu'on a inclus une population jeune et en pleine activité physique.

---

## CONCLUSION

---

Notre travail rejoint une certaine convergence de la littérature quant à l'innocuité des corticoïdes inhalés sur le métabolisme osseux et le risque d'ostéoporose. Cependant, malgré la publication dans la littérature internationale de travaux récents randomisés, les conclusions restent prudentes.

D'autres études à large échelle, randomisées, sur des populations homogènes et avec une méthodologie plus rigoureuse, sont nécessaires. L'évaluation du risque d'ostéoporose sous corticoïdes inhalés dans notre population tunisienne, mérite une étude à plus grand effectif, afin de dégager des conclusions tenant compte de notre mode de vie et de nos facteurs de risque d'ostéoporose.

Au vu de ces résultats et en l'absence d'arguments incriminant les corticoïdes inhalés comme des facteurs de risque d'ostéoporose, ces médicaments constituent la pierre angulaire du traitement de fond de l'asthme persistant. Ils constituent le traitement de choix et de première intention de l'asthme. Le compromis reste celui de trouver la dose minimale de corticoïdes qui puisse donner un contrôle optimal de la maladie.

## Références

1. Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med* 2006; 100: 1307-17.
2. Pederson S, O'Byrne P. A Comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1-34.
3. Rossi G.A, Cerasoli F, Cazzola M. Safety of corticosteroids: Room for improvement. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 23-35.
4. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 469-78.
5. Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001; 14: S19-26.
6. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S1-S40.
7. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med* 1997; 91: 22-8.
8. Tattersfield AE, Town GL, Johnell O, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56: 272-8.
9. Wong CA, Walsh LJ, Smith C JP, et al. Inhaled corticoid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399-403.
10. Langhammer A, Forsmo S, Lilleeng S, Johnsen R, Bjermer L. Effect of inhaled corticosteroids on forearm bone mineral density: The HUNT Study, Norway. *Respir Med* 2007; 101: 1744-52.
11. Sharma PK, Malhotra S, Pandhi P, Kumar N. Effect of Inhaled Steroids on Bone Mineral Density: A Meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 193-197.
12. Packe GE, Robb O, Robbins SP, Reid DM, Douglas JG. Bone density in asthmatic patients taking inhaled corticosteroids: comparison of budesonide and beclometasone dipropionate. *J R Coll Physicians Lond* 1996; 30: 128-132.
13. Boulet L-P, Millot J, Gagnon L, Poubelle PE, Brown J. Long-term influence of inhaled corticosteroids on bone metabolism and density: are biological markers predictors of bone loss? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 838-844.
14. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS: Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345: 941-947.
15. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrell H, Tattersfield AE: Cross sectional investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. *Thorax* 1997; 52: 853-860.
16. Luengo M, Del Rio L, Pons F, Picado C. Bone mineral density in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids: a case

- control study. *Eur Respir J* 1997; 10/ 2110-13.
17. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2002, Issus 1. Art.N°: CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
  18. Kersjens HAM, Postma DS, van Doormaal JJ, et al. Effects of short term and long term treatment with inhaled corticosteroids on bone metabolism in patients with airways obstruction. *Thorax* 1994; 49: 652-6
  19. Li JTC, Ford LB, Chervinsky P, et al. Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1062-8.
  20. Leech JA, Hodder RV, Ooi DS, Gay J. Effects of short-term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 113-115.
  21. Toogood JH, Jennings B, Hodsmen AB, Baskerville J, Fraher LJ. Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 572-80.
  22. Hodsmen AB, Toogood JH, Jennings B, Fraher LJ, Baskerville JC. Differential effects of inhaled budesonide and oral prednisolone on serum osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 530-40.
  23. Johnell O, Pauwels RA, Ohlsson SV, Ekelund J. Long-term treatment with inhaled budesonide did not affect bone mineral density or bone markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Society for Bone and Mineral Research Meeting 1999; Poster Presentation.*
  24. Ali NJ, Capewell S, Ward MJ. Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 1991; 46: 160-164.
  25. Toogood JH, Crilly RG, Jones G, Nadeau J, Wells GA. Effect of high-dose budesonide on calcium and phosphate metabolism and the risk of osteoporosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 57-61.
  26. Pouw EM, Prummel MF, Oosting H, Roos CM, Endert E. Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations. *BMJ* 1991; 302: 627-628.
  27. Ward M.J. Inhaled corticosteroids-effect on bone? *Respir Med* 1993; 87: 33-36.
  28. Rizzo MC.V, Solé D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr* 2006; 82: S198-205.
  29. Matsumoto H, Ishikara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients. *Chest* 2001; 120: 1468-1473.
  30. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 1889-97.
  31. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
  32. Russell G. Asthma and growth. *Arch Dis Child* 1993; 69: 694-98.