

Reproduction traduite avec l'aimable autorisation de l'éditeur de l'article : Corticosteroid-induced osteoporosis and fractures
Evange ROMAS, Head, Rheumatology Clinics, St Vincent's Hospital, Melbourne, and Senior Research Fellow, The University of Melbourne
Australian Prescriber 2008 ; 31 (N° 2 avril) 45-49 (Revue accessible en ligne sur www.australianprescriber.com)

F: Notes consécutives à la traduction ou la relecture, pour adaptation à l'approche ou la pratique française.

Résumé

Les corticoïdes peuvent provoquer des fractures en réduisant la formation de l'os et la viabilité des ostéoblastes et des ostéocytes. Le risque augmenté de fracture est dose dépendant et apparaît dans les mois suivant le début du traitement. Des doses quotidiennes de plus de 2,5 mg de prednisolone ou équivalent sont associées à un risque plus élevé de fracture. Des études randomisées montrent des effets néfastes sur le squelette pour des doses aussi faibles que 5 mg par jour. Après l'arrêt du traitement, le risque de fracture revient rapidement vers son niveau de base, hormis pour les patients traités depuis longtemps. Les patients qui débutent une corticothérapie devraient recevoir en routine une supplémentation par calcium et vitamine D. Ceux présentant un risque plus important de fracture devraient aussi recevoir un bisphosphonate. Il faudrait régulièrement s'efforcer de réduire les doses de corticoïdes et d'arrêter si possible les traitements au long cours.

Mots-clés : bisphosphonates, os, vitamine D

"Tout ce qu'ils avaient à proposer c'était du calcium et le lit..."

Patrick White : Lettres*

* L'auteur australien lauréat du Prix Nobel, Patrick White, souffrait de fractures ostéoporotiques dues à une corticothérapie orale prolongée. La plainte de White sur le manque de traitements n'est plus de mise. [Patrick White : Letters. Sydney : Random House ; 1994].

Introduction

Les fractures de fragilisation sont une complication sérieuse des traitements corticoïdes au long cours. La fréquence élevée et l'apparition rapide des fractures cortisoniques nécessitent une identification des patients à risque.

Une méta-analyse portant sur plus de 42 000 patients a comparé les effets entre les patients qui avaient pris des corticoïdes oraux et ceux qui n'en avaient pas pris. Le risque relatif de fracture ostéoporotique était de 2,63 à 50 ans et 1,71 à 85 ans. Pour les fractures de hanche, les risques relatifs étaient respectivement de 4,42 et 2,48. Globalement, le risque de fracture rapporté était similaire chez les hommes et les femmes, indépendamment d'antécédent de fracture, et était seulement en partie expliqué par des pertes de densité minérale osseuse.¹

Dans une étude rétrospective à partir d'une base de données de médecine générale (224 235 personnes prenant des corticoïdes oraux

comparées au même nombre de sujets témoins) le risque relatif était de 1,61 pour les fractures de hanche et 2,60 pour les fractures de vertèbre.

Le risque de fracture augmentait à partir de doses quotidiennes de 2,5 mg et il n'a pas été identifié de "dose sûre" de corticoïdes.

NB : le taux de fractures diminuait rapidement (dans l'année) après cessation de la corticothérapie orale, indiquant une réversibilité du risque.²

Mécanismes

La perte osseuse est habituellement plus forte aux zones riches en os trabéculaire, en particulier les corps vertébraux, les côtes et le radius distal, mais elle survient aussi dans l'os cortical de l'extrémité supérieure du fémur. Les mécanismes de l'augmentation de la fragilité osseuse ne sont pas complètement élucidés, mais les effets inhibiteurs des corticoïdes sur les ostéoblastes sont vraisemblablement primordiaux. Les corticoïdes inhibent l'ostéoblastogénèse, réduisent la synthèse du collagène osseux et de l'ostéocalcine par les ostéoblastes disponibles, et favorisent l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes. L'inhibition des ostéoblastes entraîne une réduction de la quantité d'os renouvelé au cours de chaque cycle de remodelage. En revanche, le rôle de la résorption ostéoclastique dans le risque de fracture est moins certain dans la mesure où les résultats des études sont inégaux et où les marqueurs de résorption osseuse restent souvent inchangés durant les traitements corticoïdes de courte durée.

Les corticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium et augmentent son excrétion rénale. Ceci peut contribuer à l'hyperparathyroïdisme et la perte osseuse. Ces effets négatifs sur la balance calcique peuvent être compensés par une supplémentation orale en calcium et vitamine D₃, ou au moyen de traitements avec des métabolites actifs de la vitamine D, tels que la 1,25 dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol). Chez certains patients, les corticoïdes réduisent aussi les fonctions gonadiques, ce qui peut renforcer la contribution à la fragilisation osseuse.

Le rôle des myopathies cortisoniques sur les fractures est inconnu. L'augmentation au fil du temps des fractures tant vertébrales que non-vertébrales, sans augmentation des fractures de l'avant-bras, suggère que les effets directs des corticostéroïdes sur la solidité osseuse l'emportent sur tous les autres effets à l'origine de chutes.

Des études à court terme montrent que des doses de prednisolone aussi faibles que 5 mg entraînent une baisse rapide des marqueurs de la formation de l'os (par exemple l'ostéocalcine). A la fois la dose et la durée de traitement, et donc la dose cumulative, sont considérées comme responsables des effets néfastes sur le squelette. Cependant, comme les fractures surviennent souvent rapidement après l'instauration d'une corticothérapie, les effets sur les fractures sont probablement davantage reliés à la dose journalière qu'à la durée de traitement ou la dose cumulative.

Quand de fortes doses (prednisolone > 20 mg/j ou équivalent) sont utilisées, le rythme annuel de perte de densité osseuse rachidienne est de 5 à 15 %. La vitesse de perte osseuse est plus marquée au cours des six mois suivant l'instauration d'une corticothérapie et peut atteindre 27 %. La perte osseuse peut ralentir indépendamment ou non du fait que la dose est diminuée en fonction de l'amélioration de la pathologie traitée. La relation entre dose et risque de fracture ou densité minérale osseuse est différente. La dose quotidienne est le facteur de fracture le plus déterminant à lui seul, alors qu'il existe une forte relation inverse entre la dose cumulative et la densité minérale osseuse.³ Les patients exposés à de fortes doses cumulatives (plus de 10 g équivalent prednisolone) montrent une détérioration marquée de la microarchitecture trabéculaire, caractérisée par un affinement et des défauts de continuité, comparativement aux traitements de courte durée.⁴ De ce fait, la réduction du risque de fracture à l'arrêt des corticoïdes est moins assurée après un traitement de longue durée qu'après un traitement de courte durée.

Contrairement aux femmes non-ménopausées, les patients de plus de 50 ans et les femmes ménopausées sont plus à risque d'ostéoporose même avec de faibles doses (prednisolone < 7,5 mg/j ou équivalent). A des doses supérieures à 20 mg/j, les corticoïdes ont un effet dévastateur sur la densité minérale osseuse, indépendamment de l'âge, du sexe et du facteur ménopause. A fortes doses, la continuité de l'os trabéculaire (pas vraiment l'épaisseur) est sévèrement touchée, conduisant à des fractures vertébrales.

La corticothérapie orale intermittente et les corticoïdes inhalés augmentent le risque de fracture vertébrale, mais les patients prenant des corticoïdes par intermittence sont moins sujets à fractures que ceux prenant des traitements continus. Prendre des corticoïdes un jour sur deux peut préserver la croissance chez les enfants, mais ne prévient la perte osseuse ni chez les enfants ni les adultes. De fortes doses par bolus itératifs de corticoïdes intraveineux (c'est-à-dire 1 g de méthylprednisolone) sont moins délétères pour la densité minérale osseuse, mais augmentent le risque d'ostéonécrose. La réduction rapide de l'inflammation systémique après traitement selon ces modalités pourrait avoir un effet protecteur, dans la mesure où les maladies en cause, pour lesquelles les corticoïdes sont prescrits (par exemple polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn) contribuent souvent à augmenter le risque de fractures, indépendamment de la corticothérapie.

Evaluation du risque

Les facteurs de risques de chaque patient doivent être soigneusement estimés avant de prescrire des corticoïdes (Fig 1).

Les facteurs clairement identifiés qui influencent la perte osseuse et le risque de fracture comprennent la dose, l'affection sous-jacente, et des facteurs tels que l'âge, le sexe féminin, le statut ménopausique et une densité minérale osseuse basse.

En pratique, les femmes ménopausées sont celles présentant le risque le plus élevé d'ostéoporose cortisonique.

Les effets des corticostéroïdes sur la densité minérale osseuse peuvent être mesurés avec précision et exactitude par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Des changements précoces sont visibles au niveau lombaire. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X du rachis lombaire et du col fémoral est recommandée chez tous les patients entamant une corticothérapie au long cours (> 3 mois). Des mesures répétées à 1-2 ans d'intervalle sont recommandées pour surveiller la perte osseuse. Le T-score peut orienter la prise en charge, mais il n'y a pas de consensus sur un seuil d'intervention approprié ou coût-efficace chez les patients sous corticoïdes. On a suggéré des T-scores inférieurs à -1,0 (USA) ou à -1,5 (Royaume-Uni). La référence à ces faibles seuils d'intervention chez les utilisateurs de corticoïdes reflète le fait que les taux de fractures sont considérablement plus élevés que chez les non-utilisateurs.

Déterminer le risque individuel absolu de fracture est difficile. Des systèmes de calculs de scores pour établir ce risque apparaissent actuellement, mais ne sont pas encore utilisés en routine.

Dans une étude, une femme de 65 ans atteinte de polyarthrite rhumatoïde, avec un faible indice de masse corporelle, et des antécédents de fracture et de chutes, qui prenait 15 mg de prednisolone par jour avait un risque de fracture à 5 ans de 47 %, contre un risque de 30,1 % pour un homme à l'historique similaire.

Prise en charge

L'étude issue de la base de données de médecine générale a montré que le sur-risque de fracture diminuait au cours de l'année suivant l'arrêt du traitement et de façon plus évidente sur les fractures vertébrales. Le risque de fracture de hanche revenait aussi vers le niveau de base suite à l'arrêt du traitement.²

Il y a des données éparpillées sur les effets des interventions sur l'hygiène de vie des patients prenant des corticoïdes oraux. Il faut conseiller aux patients de ne pas fumer ni d'abuser de l'alcool. Bien que l'affaiblissement musculaire soit une complication des corticoïdes oraux, les possibles effets de l'exercice physique sur la masse musculaire ou les taux de fractures n'ont pas été systématiquement évalués.

Calcium et Vitamine D

La calcium seul ne suffit pas à prévenir la perte osseuse rapide chez les patients commençant une corticothérapie. Cependant, le calcium et la vitamine D₃ (colécalciférol) peuvent atténuer la perte osseuse continue durant l'utilisation de corticoïdes au long cours. Une méta-analyse de la collaboration Cochrane a comparé des patients prenant du calcium et de la vitamine D₃ avec des patients prenant du calcium seul ou un placebo.⁶ Les études étaient de puissance insuffisante pour pouvoir détecter des réductions statistiquement significatives du risque de fracture, mais ont révélé une tendance à un moindre risque de fracture chez les patients traités par calcium et vitamine D₃.

On n'insistera jamais assez sur l'importance de diminuer ou stopper les corticoïdes aussi souvent que possible.

Figure 1 : Prévention de fracture chez les patients débutant une corticothérapie

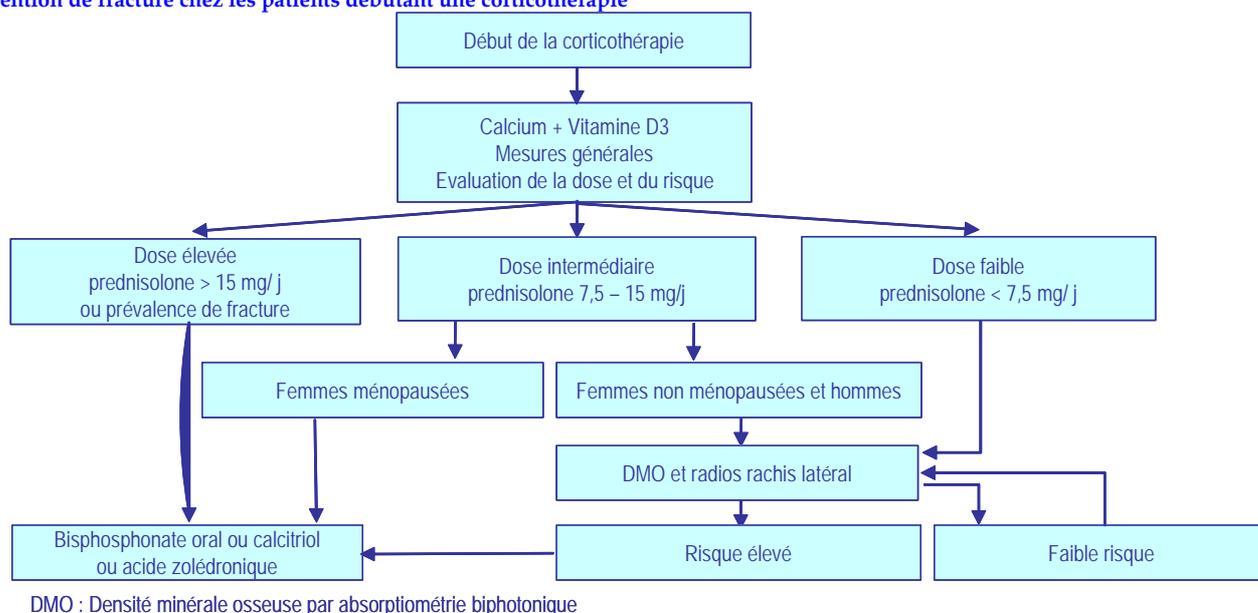


Tableau 1 : Métabolites de la vitamine D en prévention des pertes osseuses cortisoniques

Dérivé de la vitamine D	Fourchette de doses
Cholecalciferol (vitamine D ₃) ¹¹	500 UI/j - 100 000 UI/semaine
Calcidiol (25-hydroxy D ₃) ^{12*}	35 - 40 microgrammes/j
Alfacalcidol (1-hydroxy D ₃) ^{7,13*}	0,5 - 1,0 microgramme/j
Calcitriol (1,25-dihydroxy D ₃) ¹⁴	0,5 - 1,0 microgramme/j

* généralement non disponible en prescription de routine en Australie

F1 : En France, la supplémentation en vitamine D est recommandée dans le cadre des mesures générales.

Les associations calcium + vitamine D3 sont indiquées en complément des traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez le patient carencé ou à haut risque de carence vitamino calcique.

Seule l'AMM du calcifédiol (25 - Hydroxy D₃) mentionne la prévention des troubles calciques de la corticothérapie.

Tous les patients débutant une corticothérapie orale sont incités à prendre du calcium (1000 mg/j) et de la vitamine D₃ (au moins 500 UI/j). En pratique, l'objectif devrait être de maintenir des taux sériques de 25-hydroxy D₃ supérieurs à 50 ng/ml pour prévenir un hyperparathyroïdisme secondaire.

F2 : Taux cible compris entre 30 et 50ng/ml.

En plus de la vitamine D₃, des essais contrôlés randomisés ont montré que les dérivés hydroxylés de vitamine D₃, par exemple 25-hydroxy D₃ (calcidiol), 1-hydroxy D₃ (alfacalcidol) ou 1,25-hydroxy D₃ (calcitriol) administrés avec du calcium, étaient supérieurs au calcium seul pour réduire la perte osseuse cortisonique (Tableau 1).

Le risque d'hypercalciurie ou d'hypercalcémie est plus élevé avec les métabolites hydroxylés de vitamine D₃ qu'avec la vitamine D₃ naturelle, particulièrement en association à du calcium, et ceci doit être surveillé. (A l'exception du calcitriol, les métabolites de la vitamine D ne sont pas disponibles pour la prescription de routine en Australie).

Il n'a pas été signalé d'études comparant les métabolites de vitamine D chez les utilisateurs de corticoïdes. L'alendronate (10 mg/j) est plus efficace que l'alfacalcidol (1 microgramme/j) dans la prévention de la perte osseuse cortisonique.⁷ Mais, le calcitriol est au moins aussi efficace que l'alendronate dans la prévention de la perte osseuse chez les utilisateurs de corticoïdes.⁸

Médicaments antirésorption

Bien que les effets des corticoïdes soient prédominants sur la formation de l'os, les médicaments antirésorption s'avèrent réduire le risque de fracture à la fois en réduisant leurs effets sur le remodelage osseux via les ostéoclastes et en prévenant les effets des corticoïdes sur la viabilité des ostéoblastes et des ostéocytes. Les métabolites actifs de la vitamine D₃, tels que le calcitriol (0,25 - 0,5 microgramme/j), peuvent effectivement ralentir la perte rapide d'os chez les patients commençant une corticothérapie. Les bisphosphonates, tels que l'alendronate et le risédronate, préviennent aussi la perte osseuse chez ces patients et chez ceux déjà sous traitement chronique.

Une méta-analyse a cherché à classer divers médicaments antirésorption selon leur effet sur la densité minérale osseuse. Elle a montré que les bisphosphonates avaient une efficacité supérieure à l'absence de traitement ou au calcium (différence de 4,6 % dans le pourcentage de changement de la densité minérale osseuse du rachis lombaire à un an). L'efficacité des bisphosphonates était également augmentée en cas d'utilisation en association à la vitamine D₃ (différence de 6 % dans la densité minérale osseuse).⁹

Alors que les bisphosphonates sont actuellement les traitements les plus efficaces dans la prise en charge de l'ostéoporose cortisonique, peu d'études ont mesuré l'impact sur les fractures. La réduction globale du risque de fractures vertébrales morphométriques (par examen radiologique) par les bisphosphonates, tels que le risédronate, est d'environ 37 %, mais il n'y a pas de données sur l'efficacité dans les fractures de hanche et d'autres fractures non-vertébrales chez les patients prenant des corticoïdes.

L'hypothèse est que l'efficacité est similaire aux 30-50 % de réduction des fractures non-vertébrales observées chez les patientes traitées pour ostéoporose postménopausique, bien que ceci n'ait pas été rigoureusement testé. De plus, aucune étude n'a considéré les fractures vertébrales ou les dorsalgies symptomatiques en tant que critère principal d'évaluation.

Les bisphosphonates intraveineux (pamidronate et acide zolédronique) sont souvent utilisés chez les patients intolérants aux bisphosphonates oraux. L'acide zolédronique est efficace dans les réductions de fractures vertébrales et de hanche dans l'ostéoporose postménopausique, et des études randomisées chez des utilisateurs de corticoïdes sont en cours.

F3 : Ce dernier ne figure pas dans les recommandations françaises.

Médicaments anabolisants

Des injections intermittentes de parathormone ont un effet anabolisant sur l'os. Un essai clinique randomisé a montré que des injections de parathormone humaine recombinante pouvaient compenser la suppression corticoinduite de la formation de l'os et augmenter la masse osseuse.¹⁰

Pour autant, le rôle précis et le rapport coût-efficacité de la parathormone recombinante dans l'ostéoporose postménopausique et cortisonique n'ont pas été définis.

Recommandations

Les femmes ménopausées prenant des corticoïdes oraux présentent le risque le plus élevé de perte osseuse et de fracture vertébrale, d'où la nécessité de considérer une prophylaxie. Chez les hommes et les femmes non ménopausées, la décision d'intervenir est moins claire et dépend de facteurs tels que la densité minérale osseuse de base, la durée prévisionnelle et la dose de la corticothérapie (Fig 1).

Les bisphosphonates oraux, tels que l'alendronate et le risédronate, sont les médicaments de choix en prévention primaire de l'ostéoporose cortisonique. Les patients intolérants aux bisphosphonates oraux peuvent bénéficier de calcitriol, ou de pamidronate ou d'acide zolédronique intraveineux. (Bien que de nombreux patients ne seront pas remboursés en application des règles de prise en charge, un traitement devrait leur être proposé s'ils sont considérés être à risque élevé de fractures).

Malgré l'inefficacité du calcium seul dans la prévention de l'ostéoporose chez les patients commençant une corticothérapie à hautes doses, tous les patients devraient recevoir du calcium, et ceux sous bisphosphonates devraient prendre de la vitamine D.

Chez les patients sous traitement prolongé par prednisolone à faible dose (< 7,5 mg/j ou équivalent), un traitement par calcium + vitamine D₃ devrait suffire à prévenir la perte osseuse continue et réduire les chutes. Cependant, les patients qui continuent à perdre de l'os ou ceux à risque élevé de fracture (antécédent de fracture de fragilité, densité osseuse < -1,5) devraient aussi prendre un bisphosphonate oral. Bien que la plupart des données proviennent d'essais cliniques limités à 1-2 ans, il est logique de maintenir la prophylaxie fracturaire aussi longtemps que les corticoïdes restent pris à une dose quotidienne de plus de 5 mg de prednisolone ou équivalent.

F4 : Avec prudence, en raison du risque d'ostéonécrose de la mâchoire, dont la corticothérapie est un facteur de risque. De par l'effet rémanent des bisphosphonates, réévaluer ce risque au cas par cas après 2 à 3 ans de traitement.

Conflit d'intérêts : aucun déclaré

Traduction Michel Le Duff

F5 : Recommandations françaises Afssaps Février 2003

<http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/ostereco.pdf>

Références

1. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 893-9.
2. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 993-1000.
3. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002 ; 13 : 777-87.
4. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001 ; 16 : 97-103.
5. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, de Laet C, Leufkens HG, Cooper C. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005 ; 98 : 191-8.
6. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No. : CD000952. DOI : 10.1002/14651858. CD000952.
7. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 675-84.
8. Shane E, Adesoro V, Namerow PB, McMahon DJ, Lo SH, Staron RB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 767-76.
9. Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002 ; 17 : 1512-26.
10. Lane NE, Thompson JM, Strewler GJ, Kinney JH. Intermittent treatment with human parathyroid hormone (hPTH[1-34]) increased trabecular bone volume but not connectivity in osteopenic rats. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 1470-7.
11. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 961-8.
12. Talalaj M, Gradowska L, Marcinowska-Suchowierska E, Durlik M, Gacjong Z, Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D₃ and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1996 ; 28 : 3485-7.
13. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin L, Menkes CJ, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999 ; 9 : 75-81.
14. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1747-52.

Test de lecture

Les affirmations suivantes sont-elles vraies ou fausses ?

1. L'efficacité des bisphosphonates dans la prévention des fractures de hanche chez les patients sous corticoïdes est inconnue.
2. Le calcium prévient la perte rapide de densité minérale osseuse chez les patients commençant une corticothérapie.

Réponses 1 : vrai 2 : faux

Bull CRIM, 2008 ; 136 : Lettre à l'éditeur.

Suite à la parution de l'article "Entérocolites Nécrosantes sous Anti-psychotiques : un risque très rare, potentiellement fatal", Laure Peyro Saint Paul, praticien attaché à la vigilance des recherches biomédicales CHU Caen Promoteur, nous a communiqué les précisions suivantes :

Le mécanisme le plus souvent évoqué est l'effet anticholinergique du traitement médicamenteux responsable d'une atonie digestive. La constipation qui résulte de l'effet parasympholytique du traitement médicamenteux et du mode de vie sédentaire des patients hospitalisés, est responsable d'une distension digestive chronique et d'une hyperpression intracolique pouvant conduire à l'ischémie. Par ailleurs, le blocage par les neuroleptiques (NL), quelle qu'en soit la classe, des récepteurs DA1 dopaminergiques mésentériques, responsables de l'inhibition de la dilatation réflexe des vaisseaux mésentériques contractés, pourrait être à l'origine d'une évolution rapide et grave. Cette hypothèse antidopaminergique pourrait expliquer comment des neuroleptiques (NL) faiblement anticholinergiques peuvent être impliqués dans une toxicité digestive.

Pour plus de détails, lire la lettre à la rédaction :

Ischemic colitis in psychiatry Gastroenterol Clin Biol. 2008 May 19

Peyro Saint Paul L, Mosquet B, Hourmand-Ollivier I, Perroux D, Morello R, Roberge C. Centre régional de pharmacovigilance de Basse-Normandie CHU de Caen 14033 Caen cedex 5 France peyrosaintpaul-l@chu-caen.fr