Messages clefs du «30th American Society for Bone and Mineral Research»[1]

Bérengère Aubry-Rozier[a], Olivier Lamy[a, b]

CHUV, Lausanne
[a] Centre des Maladies Osseuses, Département de l'Appareil Locomoteur
[b] Service de Médecine Interne, Département de Médecine

Vitamine D: inefficacité des hautes doses orales et contreverses

La vitamine D a encore une fois été au centre de nombreuses sessions et posters. On connaissait déjà le rôle inversement proportionnel entre la vitamine D et la parathormone (PTH). Plusieurs équipes ont cette fois rapporté la relation entre vitamine D et remodelage osseux, indépendamment de la PTH. Ainsi, il semblerait que l'insuffisance en vitamine D stimule la résorption osseuse. Contrairement à la PTH, qui ne cesse d'augmenter de façon inversement proportionnelle à la baisse de vitamine D, les marqueurs de la résorption osseuse sont très élevés si la vitamine D est très basse mais atteignent un plateau pour un seuil de vitamine D à 20 µg/l (50 nmol/l).

A nouveau, beaucoup de données sur l'absence d'efficacité homogène de la substitution en vitamine D, que ce soit par l'alimentation, par une substitution quotidienne, hebdomadaire ou en dose de charge. Ainsi, des doses orales uniques se situant entre 150 000 et 600 000 UI en fonction du degré de déficience en vitamine D montrent après un ou trois mois, seulement 15 à 50% des patients atteignant les valeurs seuil idéales (≥30 µg/l ou 75 nmol/l). Pourquoi les patients ne répondent-ils pas tous de la même façon à la substitution en vitamine D? Certaines équipes parlent d'une variabilité génétique qui créerait une résistance à l'absorption de la vitamine D. D'autres d'une hétérogénéité dans l'efficacité de la protéine transportant la vitamine D.

Le bénéfice antifracturaire de la vitamine D est clairement établi, en tout cas dans les études utilisant des doses quotidiennes d'au moins 735 UI/j, selon une nouvelle méta-analyse. Peu ont été convaincus par l'étude australienne parlant d'une augmentation des chutes (et des fractures) après une dose de 500 000 UI de vitamine D par voie orale. Aujourd'hui, nous n'avons toujours pas de solution claire à proposer pour la routine clinique même si tous s'accordent à privilégier la dose quotidienne de vitamine D (entre 800 et 2000 UI/j) pour améliorer la fonction osseuse et musculaire.

Les ré-analyses des sousgroupes (ou comment manipuler à l'infini les chiffres!) concernant l'éventuelle relation entre calcium, vitamine D et risque cardio-vasculaire et les études de cohortes donnent des résultats diamétralement opposés. Finalement, la réponse réside peut être dans l'étude américaine VITAL qui veut répondre en critère de jugement principal à la question de la prévention cardiovasculaire et oncologique. 10 000 patients dans chaque groupe, sans ou avec 2000 unités jour de vitamine D! Il faudra sans doute attendre encore de nombreuses années avant d'avoir la réponse.

Vertebral Fracture Assessment (VFA)

La VFA (ou aussi IVA pour Instant Vertebral Fracture) permet de réaliser dans le même temps que la densitométrie osseuse une évaluation de la morphologie des vertèbres rapidement et avec une irradiation insignifiante. De nombreuses études insistent sur le grand intérêt de pratiquer une VFA de façon plus systématique pour permettre de mieux appréhender l'ostéoporose, en posant ainsi le diagnostic d'ostéoporose en présence d'une fracture vertébrale (FV). Cette méthode est même utilisée pour mieux calculer le FRAX (en comptant l'éventuelle FV trouvée sur la VFA comme une fracture ostéoporotique prévalente dans le calculateur) ou pour rechercher des FV suspectes chez les patients souffrant de maladies tumorales.

Les filières de la fracture ostéoporotique

Le travail en filière est de plus en plus plébiscité pour aider et conseiller au mieux le médecin généraliste chez un patient souffrant d'une fracture ostéoporotique récente. Par ce biais, une meilleure prise en charge à long terme de la maladie ostéoporotique est significativement retrouvée.

Les traitements de l'ostéoporose

Dénosumab (Prolia®): efficacité et sécurité d'emploi à 5 ans démontrée

L'extension à 5 ans de l'étude Freedom (randomisée contrôlée sur 3 ans) montre un gain constant de densité osseuse atteignant 14% sur la colonne lombaire et 7% sur la hanche totale sans aplatissement de la courbe. L'inhibition des marqueurs du remodelage osseux se situe entre –60 et –80%. Le risque fracturaire annuel durant la 4e et la 5e année est de 1,4% pour les FV radiologiques (entre 0,7 et 1,1%/an durant les 3 premières années) et entre 1,1 et 1,2% pour les fractures cliniques non vertébrales (entre 1,9 et 2,6%/an du-

1 Toronto, 15–19 octobre 2010.

rant les 3 premières années). La sécurité d'emploi semble bonne.

Zolédronate (Aclasta®):
efficacité antifracturaire avec une perfusion unique
Cette analyse, issue des deux grandes études publiées (Horizon PFT portant sur 3 perfusions annuelles et Horiron RFT sur 2), s'est intéressée aux 1367 patient(e)s qui ont reçu une seule perfusion et qui ont été suivis pendant 3 ans. Le risque de fracture clinique à 3 ans était significativement réduit pour ceux ayant reçu une seule perfusion: HR 0,68 versus HR 0,66 pour ceux ayant reçu 3 perfusions. Cette efficacité confirme l'effet sur les marqueurs d'une perfusion unique de zolédronate pendant au moins 3 ans. Ceci est une excellente nouvelle pour les patients âgés avec une espérance de vie courte ou pour les patients avec un risque fracturaire accru transitoirement.

Zolédronate (Aclasta®): 6 perfusions c'est mieux?
L'extension à 6 ans de l'étude Horizon PFT (randomisée contrôlée sur 3 ans) a permis de comparer les femmes recevant 6 ans de zolédronate à celles le recevant 3 ans. Entre la 4e et la 6e année, le risque de FV radiologique était plus bas chez les patientes traitées 6 ans (3,0 vs 6,2%). Il n'y avait pas de différence pour les fractures cliniques non vertébrales (8,2 vs 7,6%), ni pour les fractures de la hanche (1,3 vs 1,4%).
Dès lors, entre un et six ans de traitement, comment choisir? Selon les marqueurs? Selon le profil de risque du patient? Selon la crainte des effets secondaires ou du médecin?

Ibandronate (Bonviva®):
sécurité rénale de la voie iv confirmée
Chez les patients avec une Cl créatinine >35 ml/min, administrer l'ibandronate iv en 15 à 30 secondes ou en 15 minutes n'a aucun effet délétère sur la fonction rénale. Le traitement rapide peut sans autre être privilégié.

Tériparatide (Forséo®): bientôt en patch?
Une administration transdermique (patch à mettre pendant 8 heures) a le même effet sur les marqueurs du remodelage osseux que l'administration sous-cutanée. Peut-être une amélioration en vue pour le patient.

Effets secondaires des bisphosphonates: vers un consensus

Ceux-ci restent rares et le bénéfice à traiter des patients à haut risque fracturaire l'emporte. La durée de traitement sans interruption ne devrait cependant pas excéder 4 à 5 ans.
L'ostéonécrose de la mâchoire. Dans les études montrant les plus fortes prévalences en ostéoporose, celle-ci se situerait lors de traitement oral entre 1/2000 chez les patients ayant un traitement <4 ans et 1/500 lors de traitement ≥4 ans. Pour les patients devant avoir un implant sous bisphosphnate, ce risque est entre 1/300 et 1/1000, bien que 2 séries totalisant 600 poses d'implants sous bisphosphonate ne retrouvent aucune ostéonécrose. Il faut préciser également le meilleur pronostic des ostéonécroses lorsqu'elles surviennent chez les patients ostéoporotiques.
La fracture transverse fémorale (dite atypique). Son association avec la durée (et non la dose) d'exposition aux bisphosphonates est mainenant reconnue. Il faut y penser chez un patient se plaignant de douleurs peu spécifiques de la cuisse. La particularité radiologique est la présence de corticales très épaisses et d'un trait de fracture net, droit ou avec une pente <30%. Son incidence est d'environ 1/1000/an et son association avec les bisphosphonates est manifeste dès que la durée de traitement excède 7 ans. Les corticoïdes pourraient être un facteur favorisant.

Correspondance:
PD Dr Olivier Lamy
Service de Médecine Interne
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CH-1011 Lausanne
olivier.lamy@chuv.ch