



Ostéoporose Canada

Osteoporosis Canada

hiver 2006 • vol. 10 n° 1

# le point sur l'ostéoporose

un guide pratique  
pour les médecins canadiens

## La mesure du succès Comment juger si le patient réagit bien au traitement ?

### questions et réponses

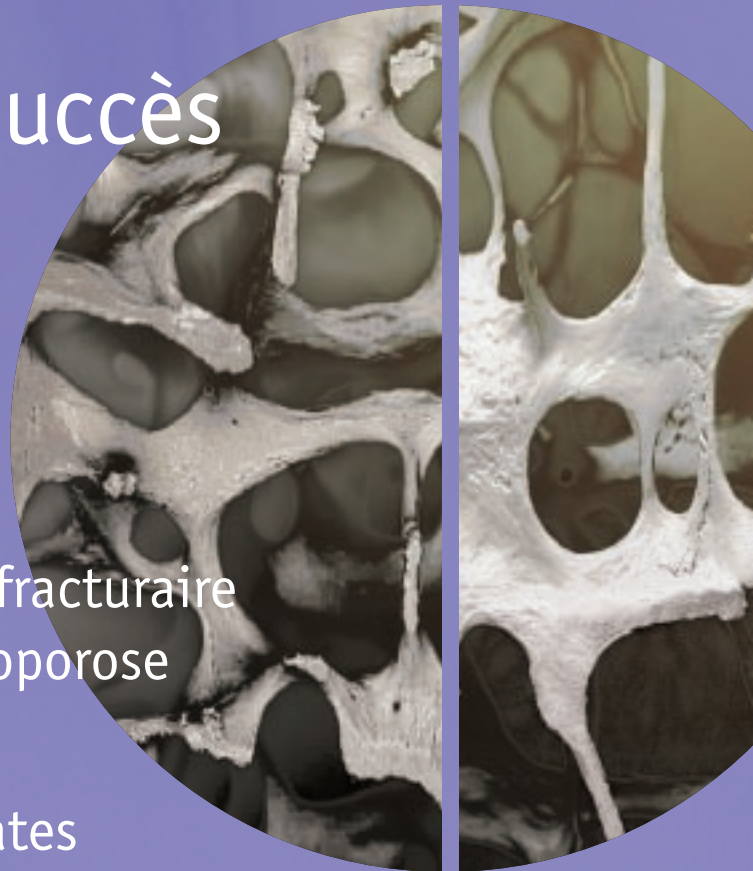
DMO et vitamine B12

Bêta-bloquants et risque fracturaire

Maladie cœliaque et ostéoporose

### étude de cas

L'action des bisphosphonates  
chez cette femme...



Ressources  
et info sur les  
conférences  
Page 9

Le Point sur l'ostéoporose est publié par  
**OSTÉOPOROSE CANADA**  
1090 Don Mills Road, Suite 301  
Toronto (Ontario) M3C 3R6  
Tél. : (416) 696-2663 • Téléc. : (416) 696-2673  
Sans frais : 1-800-977-1778

**Karen L. Ormerod**, M.M., Présidente et  
directrice exécutive  
**Kelly Mills**, Directrice, communications et  
relations gouvernementales

**PARKHURST**  
400, rue McGill, 3<sup>e</sup> étage  
Montréal (Québec) H2Y 2G1

**Mairi MacKinnon**, Rédactrice adjointe  
Tél. : (514) 397-8833 • Téléc. : (514) 397-0228  
courriel : mackinnon@parkpub.com

**Susan Usher**, Directrice de la rédaction  
**Pierre Marc Pelletier**, Directeur artistique  
**Chris A. Cant**, Graphiste

#### COMITÉ CONSULTATIF

**Angela Cheung**, M.D., Ph.D., FRCPC  
Université de Toronto

**David A. Hanley**, M.D., FRCPC  
Université de Calgary

**Anthony B. Hodsman**, MB, BS, FRCPC  
Université Western Ontario

**Robert Josse**, MB, BS, FRCPC(UK), FRCPC  
Université de Toronto

**Stephanie Kaiser**, M.D., FRCPC  
Université Dalhousie

**Robert Sabbah**, M.D., FRCSC  
Université de Montréal

**Kerry Siminoski**, M.D., FRCPC  
Université de l'Alberta

**Louis-Georges Ste-Marie**, M.D., CPSQ  
Université de Montréal

© 2006 OSTÉOPOROSE CANADA

Le contenu de cette publication ne peut être  
reproduit sans autorisation. Cette publication  
reflète les opinions et l'expérience des auteurs,  
et non pas obligatoirement celles d'Ostéoporose  
Canada.

Le Point sur l'ostéoporose est publié grâce à des  
subventions à la formation médicale continue offertes  
sans restrictions par les commanditaires suivants :

**Eli Lilly Canada Inc.**  
**Merck Frosst Canada & Cie**  
**Compagnie pharmaceutique P&G et Sanofi Aventis**

Le fait que Ostéoporose Canada accepte l'appui  
financier de commanditaires ne signifie aucunement  
qu'elle entérine les produits ou les services de ces  
commanditaires.

ISSN 1480-3119

Société canadienne des postes — Envois de  
publications — Contrat de vente n° 40063504

Retourner toute correspondance ne pouvant  
être livrée au Canada à :  
Circulation, 400, rue McGill, 3<sup>e</sup> étage,  
Montréal (Québec) H2Y 2G1



# Les facteurs du succès thérapeutique



**Louis-Georges  
Ste-Marie**, M.D., CPSQ,  
endocrinologue, est  
directeur du laboratoire  
des maladies osseuses  
métaboliques du Centre  
de recherche du Centre  
hospitalier de l'Université  
de Montréal (Hôpital  
Saint-Luc) et professeur  
agrégé de clinique à  
l'Université de Montréal.

**L**a prise en charge d'un patient atteint d'ostéoporose exige notamment du clinicien qu'il évalue la réponse du patient aux médicaments prescrits. La baisse ou la stabilité de la DMO est-elle une indication fiable qu'il faut modifier le traitement, voire le changer ? Si le patient qui prend une médication antirésorptive subit une fracture, doit-on conclure que l'objectif principal du traitement (la prévention des fractures) n'a pas été atteint et qu'une intervention immédiate s'impose ? Quelles causes possibles d'échec thérapeutique le médecin devrait-il explorer pour justifier le maintien ou la modification du traitement (inobservance, déficit en calcium et vitamine D, maladies concomitantes, etc.) ? Quelle information complémentaire les marqueurs du renouvellement osseux fournissent-ils sur l'efficacité du traitement ?

Ce numéro du *Point sur l'ostéoporose* aborde toutes ces questions et d'autres sujets d'importance. L'article vedette présente des stratégies qui permettent de mesurer la réponse au traitement, à défaut d'un consensus clair sur la méthode d'évaluation individuelle optimale. Vous y trouverez des questions « de vérification » fort pertinentes qui aident à établir les causes éventuelles de la non-réponse au traitement, de même qu'une marche à suivre lorsqu'un changement de traitement est indiqué. Le cas commenté par le Dr Gregory Kline (début en page 5) relève du même thème; il s'agit d'une femme ménopausée de 50 ans chez qui les mesures sériées de la DMO demeurent inchangées après cinq années de traitement par un bisphosphonate.

À la section *questions et réponses*, pages 9-10, la diététiste Jennifer Dunne explique le rôle de la vitamine B12 dans la perte osseuse (et le risque des régimes strictement végétariens); la Dr<sup>ce</sup> Suzanne Morin examine des données récentes sur l'effet des bêta-bloquants en matière de DMO et de fractures; et le Dr Tim Murray discute de dépistage et de prise en charge des détériorations osseuses chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque, chez qui on peut constater un taux d'ostéoporose plus élevé que dans la population générale.

Ostéoporose Canada travaille à fournir des données probantes utiles aux médecins de famille et aux spécialistes dans leur pratique quotidienne. Son Comité consultatif scientifique considérera avec le plus grand soin vos questions, commentaires et préoccupations — transmettez-les par courriel à mackinnon@parkpub.com.

Ostéoporose Canada est le nouveau nom du seul organisme caritatif national  
dévoué aux Canadiens atteints d'ostéoporose et aux personnes à risque.  
Le changement de nom a été approuvé en juin 2005 par les membres de  
l'ancienne Société de l'ostéoporose du Canada lors de son assemblée générale  
annuelle, et par Industrie Canada en août 2005.

# L'échec du traitement chez cette patiente ?

**M**adame R.M., âgée de 50 ans, souffre de sclérose en plaques (SEP) d'intensité légère. Hormis son besoin d'une canne pour marcher, elle ne présente pas d'invalidité importante. Immédiatement après le diagnostic de SEP il y a 15 ans, elle a pris des glucocorticoïdes (GC) à dose élevée pendant trois mois, mais elle n'a plus reçu d'agents anti-SEP depuis. Elle a été ménopausée à 45 ans; la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) avait alors montré des cotes T à la colonne lombaire de -3,4 et, à la hanche, de -3,2, et des cotes Z de -2,7 et de -2,6, respectivement. La patiente a refusé l'œstrogénothérapie substitutive, et elle prend un bisphosphonate depuis cinq ans. Elle n'a pas subi de fractures mais la DMO de contrôle révèle des valeurs identiques aux valeurs initiales. Son médecin se demande s'il s'agit d'un échec thérapeutique.

**Commentaires du Dr Gregory Kline :** L'échec du traitement par les bisphosphonates n'est pas encore bien défini dans la documentation, non plus que la résistance réelle à leurs effets antirésorptifs — une fois exclues l'inobservance thérapeutique et la malabsorption du médicament oral. Les fractures et le déclin (ou l'absence de hausse) de la DMO sont les manifestations usuelles qui font douter de l'efficacité du traitement.

La fracture perthérapeutique est en effet préoccupante. Certains régimes provinciaux la considèrent comme un signe d'échec thérapeutique et ils autorisent le remboursement d'autres agents antirésorptifs. Même si je prône un meilleur accès aux agents ayant des mécanismes d'action différents, force est de reconnaître que cette définition « d'échec » ne s'appuie pas sur des données probantes. Même si les essais de grande envergure avec des agents approuvés montrent une réduction du risque fracturaire, aucun agent n'a réussi à prévenir toutes les fractures. Dans les essais de base avec les thérapies antirésorptives, les taux de fracture vertébrale ont été de 8 % à 15 % sur trois ans (Black D.M. et coll. *Lancet* 1996; Harris S.T. et coll. *JAMA* 1999; Ettinger B. et coll. *JAMA* 1999).

Étant donné que tous ces essais ont démontré que ces agents avaient réduit les taux de fractures, comparativement au calcium et à la vitamine D, la survenue d'une fracture, surtout pendant les six premiers mois d'un traitement antirésorptif, ne témoigne pas définitivement d'un échec thérapeutique. De plus, ces essais ainsi que celui avec la parathormone (Neer R.M. et coll. *N Engl J Med* 2001) ont montré que de nouvelles fractures multiples étaient rarissimes pendant le traitement. Conclure à un échec thérapeutique serait raisonnable pour le patient qui subit au moins deux fractures ostéoporotiques malgré l'observance du traitement par un de ces agents.

Par ailleurs, les changements de la DMO pendant le traitement sont plus difficiles à interpréter. Sans entrer dans la controverse au sujet de leur signification, soulignons que :

- le changement de la DMO pendant le traitement peut être, ou non, identique au « changement prévu moyen » souvent décrit dans les essais;
- la DMO peut répondre de différentes façons, y compris par l'absence de changement ou une légère diminution (Sarkar S. et coll. *JBMR* 2002; Cummings S.R. et coll. *JAMA* 2000). Est-ce à dire que les patients obtiennent plus ou moins de bienfaits selon la réponse individuelle de leur DMO ? Cet aspect a été examiné dans les analyses *post hoc* des essais avec le risédronate, l'alendronate et le raloxifène (Sarkar S. et coll. *JBMR* 2002; Cummings S.R. et coll. *JAMA* 2000; Watts N. et coll. *J Clin Densitom* 2004). Il semble que les effets anti-fracturaires soient maintenus, peu importe que la DMO augmente, demeure stable ou diminue (Watts N. et coll. *JBMR* 2005).

La stabilité de la DMO pendant le traitement (et même un léger déclin) n'est donc pas un signe évident d'échec; à l'inverse, on ne devrait pas nécessairement rassurer un patient dont la DMO a augmenté de façon spectaculaire mais qui vient de subir une fracture.

Alors pourquoi mesurer la DMO pendant le traitement ? Cette question est également controversée — dans certains cas, une hausse peut renforcer l'observance thérapeutique, mais la plupart des médecins utilisent le suivi de la DMO pour détecter les quelques cas où elle diminue rapidement et de façon constante, un signe possible d'atteinte osseuse secondaire (non diagnostiquée). Est-ce une méthode de dépistage efficace des maladies osseuses secondaires ? On peut en débattre, mais elle nous ramène à notre étude de cas.

## Examens complémentaires

À vrai dire, cette patiente n'affiche pas de signe d'échec thérapeutique, mais un signal d'alarme dans ses antécédents justifie une exploration plus poussée : les cotes T très basses ne concordent pas avec le diagnostic d'une « simple » ostéoporose ménopausique, surtout que la densitométrie osseuse a eu lieu quelques mois après l'arrêt des menstruations. Les cotes Z (comparaison avec la DMO moyenne chez les sujets du même âge, tandis que la cote T est une comparaison avec la DMO moyenne chez une femme jeune) offrent un indice. Une cote Z inférieure à -2 ou à -2,5 donne à penser que la DMO est encore

Suite à la page 6

**Le Dr Gregory Kline** est endocrinologue et directeur médical associé à Foothills Medical Centre. Il est également professeur adjoint de clinique à l'Université de Calgary, Alberta.

# Absence de réponse au traitement : faut-il intervenir ?

Le premier souci du clinicien doit être la détection précoce



**L**e but de la prise en charge de l'ostéoporose est d'atténuer les effets dévastateurs de cette maladie sur la santé et la qualité de vie du sujet. L'évaluation du risque fracturaire et la prévention des fractures sont les principaux objectifs du traitement. Il n'existe toutefois pas de consensus définitif sur le meilleur moyen d'évaluer la réponse thérapeutique chez un sujet donné. Les stratégies actuelles sont fondées sur les mesures sériées de la DMO par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DEXA) et sur les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux.

## Reconnaître l'absence de réponse

Faute de lignes directrices fondées sur des données probantes, les manifestations suivantes chez un patient sous traitement anti-ostéoporotique devraient justifier une investigation approfondie :

- Fracture d'expression clinique et fractures vertébrales morphométriques ou d'expression clinique (n'oubliez pas de mesurer la taille, un marqueur des fractures vertébrales; voir *Le point sur l'ostéoporose*, vol. 9 n° 1 et n° 2).
- Baisse de la DMO démontrée par les mesures sériées.
- Aucun changement des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux.

## Fractures morphométriques ou d'expression clinique

La survenue d'une nouvelle fracture, surtout pendant les six premiers mois d'un traitement antirésorptif, n'est pas un signe définitif de non-réponse au traitement, mais elle motive une investigation approfondie. Bien qu'aucun traitement ne soit efficace pour réduire toutes les fractures, des études ont montré que de nouvelles fractures multiples surviennent rarement chez un patient sous traitement<sup>1-4</sup>. De plus, il importe de se rappeler qu'une fracture vertébrale prévalente ou une fracture non vertébrale par fragilité osseuse augmente beaucoup le risque de fracture ultérieure<sup>5</sup>.

## La DMO n'est pas le seul indicateur

La DMO n'est qu'un des marqueurs de la résistance osseuse et de la réduction du risque fracturaire. La résistance osseuse est à la fois quantitative (densité et taille de l'os) et qualitative (structure, propriétés physiques, renouvellement). La stabilité ou l'augmentation de la DMO a été reliée à une réduction du risque fracturaire pendant les traitements anti-ostéoporose approuvés, tandis qu'une diminution de la DMO supérieure au plus petit change-

ment significatif (PPCS, défini plus loin) devrait inquiéter, car le risque fracturaire s'accroît à mesure que la DMO diminue. La relation entre l'augmentation de la DMO et la réduction du risque fracturaire est complexe et non linéaire<sup>6</sup>.

Souvent, les patients sont soumis à des DEXA de contrôle — tous les un à trois ans — pour mesurer les changements de la DMO au fil du temps. Employées correctement, ces mesures sériées sont utiles au clinicien, mais les résultats de la DEXA ne sont pas le seul indicateur du succès thérapeutique, car le traitement peut, ou non, hausser significativement la DMO<sup>7</sup>.

Pendant les essais, la plupart des patients atteints d'ostéoporose ayant reçu des médicaments antirésorptifs ou anaboliques ont affiché une stabilisation ou une augmentation de la DMO et une réduction du risque fracturaire. Environ 10 % des patients âgés sous bisphosphonate ont présenté une perte osseuse (baisse de la DMO supérieure au PPCS, avec un intervalle de confiance [IC] à 95 %), un paramètre qui doit être établi par chaque centre de DEXA<sup>8</sup>.

## Marqueurs du renouvellement osseux

On peut mesurer les marqueurs de renouvellement osseux pour évaluer rapidement le degré d'observance et l'efficacité de la pharmacothérapie. Ces outils apportent de l'information différente et complémentaire par rapport aux mesures de la DMO<sup>9</sup>. Parce que la résorption et la formation osseuses sont indissociables, les marqueurs de la résorption (après un à trois mois de traitement) et ceux de la formation (après trois à six mois) diminueront ou augmenteront parallèlement selon la réponse aux agents antirésorptifs et anaboliques.

La plupart des médicaments approuvés pour le traitement de l'ostéoporose exercent un effet antirésorptif et réduisent rapidement le renouvellement osseux, qui atteint un nadir après trois à six mois, puis se stabilise. Le principal souci du clinicien est de reconnaître le plus tôt possible les « non-répondeurs », c.-à-d. les patients qui n'affichent pas le ralentissement prévu du remodelage osseux ni la réduction prévue du risque fracturaire. Le seuil optimal du changement des marqueurs osseux qui se traduit par la réduction maximale du risque fracturaire n'a pas encore été établi. Des essais de grande envergure devront évaluer chaque traitement en vue d'établir les valeurs seuils des paramètres du renouvellement osseux, d'après la probabilité de fracture.

## RECHERCHE DES CAUSES

Avant de modifier le traitement pharmacologique prescrit, le clinicien devrait chercher à exclure les causes qui pourraient expliquer l'absence de réponse (p. ex. inobservance du traitement, déficit en calcium et en vitamine D, malabsorption due aux affections concomitantes non diagnostiquées, erreurs des mesures de la DMO). Nous vous proposons quelques questions cliniques pouvant servir de liste de vérification.

### 1. Le patient prend-il son MÉDICAMENT RÉGULIÈREMENT et TEL QUE PRESCRIT ?

Les essais comparatifs randomisés (ECR) montrent que le taux d'observance des traitements antirésorptifs était de 75 % à 90 %<sup>9</sup>, mais sur le terrain, ce taux est nettement plus bas<sup>10</sup>. Selon une étude de grande envergure portant sur le traitement par l'alendronate dans la population d'une base de données d'une pharmacie de vente au détail (É.-U.), les taux d'observance étaient de 30 % (prise quotidienne) et < 50 % (prise hebdomadaire). Le taux le plus faible a été observé chez les patients qui venaient d'entreprendre un traitement par un bisphosphonate (25,5 %, prise hebdomadaire et 13,2 %, prise quotidienne;  $p < 0,001$ )<sup>11</sup>. Le patient doit comprendre le schéma posologique des agents antirésorptifs et savoir que leur efficacité diminue s'ils ne sont pas pris selon les directives. La surveillance favorise grandement l'observance : d'après un ECR récent avec le raloxifène (R.-U.), la surveillance ainsi que l'éducation des patients au sujet de la réponse thérapeutique avaient accru le taux d'observance de 57 % après un an<sup>12</sup>.

### 2. Votre patient prend-il des SUPPLÉMENTS de CALCIUM et de VITAMINE D ?

La prise de calcium et de vitamine D prévient efficacement les fractures. Cette seule intervention n'est pas toujours suffisante dans l'ostéoporose, mais les suppléments de calcium (1 500 mg/jour chez les sujets > 50 ans) et de vitamine D<sub>3</sub> (800 UI/jour) sont recommandés comme adjuvants aux traitements de fond par des agents antirésorptifs et anaboliques<sup>13,14</sup>. La prévention et le traitement de l'ostéoporose exigent un apport suffisant en vitamine D.

### 3. Votre patient souffre-t-il d'une affection causant la MALABSORPTION du MÉDICAMENT ?

Les affections suivantes risquent de nuire à l'absorption des agents antirésorptifs :

- trouble de la motilité gastrique (diabète);
- facteurs qui réduisent l'absorption du calcium (supplément de carbonate de calcium pris à jeun, achlorhydrie)
- maladies intestinales comme la maladie de Crohn, la maladie cœliaque. Aux États-Unis, la prévalence de la maladie cœliaque est de 1 pour 133, et elle est encore plus élevée dans la population atteinte d'ostéoporose<sup>15,16</sup>.

### 4. Les valeurs des MESURES SÉRIÉES de la DMO sont-elles EXACTES ?

Il importe de tenir compte d'une erreur de mesure des valeurs de la DMO lorsqu'on évalue les mesures sériées. Il faut savoir interpréter correctement les mesures sériées pour déterminer si le changement est réel et non le résultat d'une fluctuation aléatoire ou d'un artéfact. Si possible, l'ostéodensitométrie initiale et les examens de contrôle doivent être effectués à l'aide du même appareil et selon le même protocole. Lorsque des appareils différents ont été utilisés, p. ex. après le remplacement du densitomètre, on doit procéder à la calibration croisée professionnelle des instruments avant de comparer des résultats<sup>17</sup>.

Lorsque le patient affiche une **réduction de la DMO**, vous devez déterminer si ce changement est réel. Pour le faire avec confiance (IC à 95 %), la réduction doit être supérieure au PPCS pour le site osseux évalué (environ 5 % aux vertèbres et à la hanche et 7 % au col du fémur). Autrement dit, la perte osseuse doit être supérieure à ce pourcentage pour être significative.

On ne devrait pas obligatoirement cesser le traitement ou le considérer comme inefficace d'après les seuls changements de la DMO<sup>18</sup>. Chez certaines femmes ménopausées, la DMO continue de diminuer pendant la première année du traitement antirésorptif, et les femmes qui affichent les réductions les plus grandes sont les plus susceptibles de voir leur DMO augmenter plus tard si elles persévèrent. On doit continuer le traitement lorsque la DMO diminue initialement parce que, en général, elle augmente par la suite au point de procurer un gain net. À l'opposé, une DMO qui augmente beaucoup pendant la première année du traitement puis diminue pendant la seconde ne témoigne pas toujours d'un échec thérapeutique — une correction d'une erreur aléatoire survenue lors du changement antérieur de la DMO (dite régression à la moyenne) pourrait être en cause<sup>19</sup>.

### Étapes suivantes

Après avoir écarté toutes ces causes possibles, envisagez les stratégies suivantes :

- Remplacer le médicament par un bisphosphonate si la patiente prend des œstrogènes, de la calcitonine ou du raloxifène.
- Remplacer le bisphosphonate par un autre bisphosphonate.
- Choisir une autre voie d'administration (i.v.).
- Envisager un traitement d'association.
- Orienter la patiente vers une clinique d'ostéoporose.
- Remplacer le médicament par le téraparotide. ●

Références

- Black D.M. et coll. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- Harris S.T. et coll. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- Ettinger B. et coll. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Neer R.M. et coll. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- Klotzbuecher C.M. et coll. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-39.
- Watts N.B. et coll. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate. *J Bone Miner Res* 2005;20:2097-104.
- Black D.M. et coll. Randomized trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- Lewiecki E.M., Rudolph L.A. How common is loss of bone mineral density in elderly clinical practice patients receiving oral bisphosphonate therapy for osteoporosis? *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):S367.
- Miller P.D. et coll. Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. *J Clin Densitom* 1999;2(3):323-42.
- Cranney A. et coll. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570-8.
- Recker R.R. et coll. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80(7):856-61.
- Cloves J.A. et coll. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1117-23.
- Brown J.P. et coll. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10Suppl):S1-S34.
- Trivedi D.P. et coll. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-72.
- <http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/celiac/#7>. Consulté le 14 novembre 2005.
- Stenson W.F. et coll. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165:393-99.
- Siminoski K. et coll. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005;56(3):178-88.
- Faulkner K.G. The tale of the T-score: review and perspective. *Osteoporos Int* 2005;16:347-52.
- Crandall C. The role of serial bone mineral density testing for osteoporosis. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(9):887-95.

Suite de la page 3

plus basse que l'on croyait chez cette patiente. Cet indice pourtant relevé dès la consultation initiale, à l'âge de 45 ans, avait été attribué à la prise de GC 10 ans plus tôt. En rétrospective, l'exposition à la prednisone pendant trois mois n'était pas suffisante pour expliquer ces valeurs très basses de la DMO.

L'interrogatoire montre que la patiente est en bonne santé et ne prend pas de médicaments connus pour modifier le métabolisme osseux. Elle ne signale aucun autre symptôme, sauf une intolérance au lactose auto-diagnostiquée. L'examen physique ne révèle rien d'anormal, sauf une constitution frêle (IMC de 17,5 kg/m<sup>2</sup>).

Les valeurs sériques du calcium, du phosphate, de la phosphatase alcaline, de la TSH et de la créatinine sont normales. L'hémogramme n'a révélé qu'une très légère anémie. La concentration de vitamine D (25-OH vitamine D) est modérément faible, à 29,0 mmol/l (> 40 mmol/l est la valeur normale, mais pour une santé osseuse optimale, on cible > 75 mmol/l). D'autres examens révèlent des titres élevés des anticorps endomysiaux, et la patiente apprendra plus tard qu'elle souffre de la maladie coeliaque.

On recommande couramment le dépistage systématique d'une maladie osseuse secondaire (hémogramme complet, créatinine, calcium, phosphate et phosphatase alcaline, et peut-être aussi l'électrophorèse des protéines) même si son rapport coût-efficacité est mis en doute, du moins dans l'évaluation de l'ostéoporose apparemment ménopausique (Jamal S.A. et coll. *Osteoporos Int* 2005). Toutefois, se fier à la détection d'une DMO qui diminue rapidement n'est probablement pas non plus une bonne

stratégie. Dans le présent cas, les cotes T et Z très faibles auraient justifié une exploration plus minutieuse dès le début.

Les causes de l'ostéoporose secondaire souvent mises en évidence par le bilan biochimique sont l'hyperparathyroïdie, l'hyperthyroïdie et le myélome, bien que ces étiologies soient beaucoup moins fréquentes que les causes révélées par l'anamnèse (GC, alcool, etc.). On reconnaît de plus en plus qu'une carence en vitamine D contribue à une DMO faible et aux fractures, et le dépistage sélectif d'un déficit en vitamine D pourrait être utile. Certaines affections gastro-intestinales (maladie coeliaque, maladies inflammatoires de l'intestin et malabsorption secondaire à une gastroplastie) sont aussi des éléments importants. Dans un article récent, l'auteur décrivait une nette augmentation de la prévalence de la maladie coeliaque chez les personnes soumises à des examens à cause d'une DMO basse (Stenson W.F. et coll. *Arch Intern Med* 2005). Cette patiente avait probablement des symptômes de la maladie coeliaque, interprétés à tort comme une « intolérance au lactose ». Les mécanismes de la perte osseuse chez de tels patients sont plurifactoriels et incluent notamment la malabsorption de la vitamine D et d'autres micronutriments.

La biopsie intestinale a confirmé la présence de la maladie coeliaque, et le médecin a recommandé une diète sans gluten. La patiente a cessé de prendre le bisphosphonate et, deux ans plus tard, la DMO des vertèbres lombaires avait augmenté de 8 %; la patiente n'a pas subi de fracture. La poursuite du traitement antirésorptif a été étudiée après réévaluation du risque fracturaire. ●

q.

**Quel est le rôle de la vitamine B12 dans la préservation de la DMO ? Un régime alimentaire équilibré fournit-il un apport suffisant ou la prise de suppléments est-elle recommandée ? Existe-t-il des études ayant montré un risque accru d'ostéoporose chez les personnes ayant un régime alimentaire végétarien ou à base d'aliments crus ?**

**Réponse de Jennifer Dunne, diététiste :** Selon des données récentes, la vitamine B12 serait un nutriment qui influe sur la DMO, et ce, pour plusieurs raisons :

- Les personnes atteintes d'anémie pernicieuse auraient un risque plus élevé d'ostéoporose et de fractures osseuses (Eastell R. et coll. *Clin Sci* 1992; Goerss J.B. et coll. *J Bone Miner Res* 1992; Melton M.E., Kochman M.L. *Metabolism* 1994).
- L'ostéoporose est fréquente chez les personnes qui ont été soumises à une gastrectomie ou à un pontage gastrique (Kim G.S. et coll. *Metabolism* 1996). Le risque de déficit en vitamine B12 est plus élevé parce que l'insuffisance du facteur intrinsèque et de l'acidité gastrique entravent l'absorption de la vitamine B12.
- Une carence en vitamine B12 risque de supprimer l'activité des ostéoblastes et peut abaisser la concentration de phosphatase alcaline, entraînant des effets défavorables sur la DMO (Kim G.S. et coll. *Metabolism* 1996).
- L'hyperhomocystéinémie (secondaire au déficit en vitamine B12) a également été reliée à des valeurs faibles de la DMO; on croit qu'elle interfère avec la réticulation du collagène (Dhonukshe-Rutten R.A. et coll. *J Bone Miner Res* 2005; McLean R.R. et coll. *N Engl J Med* 2004). Étant donné que la vitamine B6 et l'acide folique participent au métabolisme de l'homocystéine, il se pourrait qu'une autre vitamine B influe davantage sur la DMO que la vitamine B12.

Des données montrent que la vitamine B12 joue un rôle important dans la préservation de la DMO, mais aucun essai comparatif randomisé n'a encore été réalisé.

L'apport quotidien recommandé chez l'adulte est de 2,4 µg. Chez la plupart des personnes qui consomment des produits de tous les groupes d'aliments, le régime

**Jennifer Dunne, diététiste autorisée,** a obtenu son diplôme de premier cycle en nutrition à l'Université du Manitoba et effectué son stage en diététique à l'Hôpital général de Vancouver. Elle a exercé dans divers domaines cliniques et poursuit des études de deuxième cycle (maîtrise) en nutrition et en santé osseuse.

La **D<sup>e</sup> Suzanne Morin** est interniste au Centre de métabolisme osseux, au Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et professeure agrégée à la faculté de médecine de l'Université McGill.

Le **D<sup>r</sup> Tim Murray** est endocrinologue à l'hôpital St. Michael et professeur de médecine à la Division d'endocrinologie et de médecine de l'Université de Toronto.

alimentaire devrait fournir un apport suffisant en vitamine B12. Mais puisque cette vitamine est présente surtout dans les aliments d'origine animale, les gens qui consomment peu ou pas de produits d'origine animale pourraient être à risque de carence. Une étude a associé un déficit en vitamine B12 à des valeurs basses de la DMO chez des adolescents ayant suivi une diète macrobiotique stricte pendant leurs premières années de vie (Dhonukshe-Rutten R.A. et coll. *Eur J Nutr* 2005). La prise d'un supplément serait donc indiquée pour les personnes végétariennes ou qui mangent peu de viande, de manière à maintenir un apport suffisant en vitamine B12. On devrait aussi s'inquiéter des personnes âgées, vu la prévalence (de 10 % à 30 %) de la malabsorption de la vitamine B12 d'origine naturelle attribuable à la faible acidité gastrique dans cette population.

Tous les adultes de plus de 50 ans devraient veiller à un apport suffisant, soit en mangeant des aliments enrichis en vitamine B12 ou en prenant un supplément qui en contient, par exemple une multivitamine (peu d'aliments au Canada sont enrichis en vitamine B12, contrairement à ce qu'on observe aux États-Unis).

q.

**Existe-t-il des données montrant que les bêta-bloquants réduisent le risque fracturaire ?**

**Réponse de la D<sup>e</sup> Suzanne Morin :** Des études ont montré que le système nerveux autonome (SNA) peut moduler le métabolisme osseux. On croit que l'activité accrue du SNA favorise la résorption et diminue la formation osseuse. Les ostéoblastes sont porteurs de récepteurs bêta-2-adrénérgiques et, chez la souris, l'administration d'agonistes du récepteur bêta-2 a entraîné une perte osseuse. Lorsque les souris ont reçu du propranolol, un bêta-bloquant, on a observé l'effet opposé, à savoir un accroissement de la masse osseuse.

Les bêta-bloquants, employés couramment pour traiter les maladies cardiovasculaires, pourraient accroître la résistance osseuse et réduire le risque de fractures ostéoporotiques. Pasco et coll. ont évalué la relation entre la prise d'un bêta-bloquant et la survenue de fractures dans une étude cas-témoins chez des femmes de 50 ans ou plus qui participaient à l'essai Australian Geelong Osteoporosis Study (*J Bone Miner Res* 2004). Ces chercheurs ont décrit une diminution du taux global de fractures chez les femmes prenant un bêta-bloquant (rapport de cotes [RC] : 0,68; IC de 95 % : 0,49-0,96) même après correction pour tenir compte du poids, de l'âge, des médicaments, du régime alimentaire et des facteurs reliés au mode de vie. En outre, la DMO était plus élevée dans le groupe traité. Une autre étude cas-témoins répertoriée dans une base de données britannique (General Practice Research Database) a également

mis en évidence une relation positive entre la prise d'un bêta-bloquant et le risque fracturaire (RC : 0,77; IC de 95 % : 0,72–0,83) après correction des résultats pour tenir compte de l'âge, du sexe, de l'IMC, des comorbidités et des autres médicaments (Schleinger R.G. et coll. *JAMA* 2004).

En revanche, un rapport récent par Reid et coll. portant sur une étude prospective d'une cohorte de femmes admises à l'essai SOF (Study of Osteoporotic Fractures), n'a pas démontré de relation évidente entre la prise de bêta-bloquants, la DMO et le risque fracturaire (*J Bone Miner Res* 2005). Cet essai a suivi 8 412 femmes pendant sept ans (moyenne); les 1 099 femmes qui prenaient des bêta-bloquants affichaient un poids corporel plus élevé, fumaient moins et prenaient davantage de diurétiques thiazidiques, de statines et d'oestrogènes (mais moins de glucocorticoïdes) que les femmes non traitées par des bêta-bloquants. Pendant le suivi, on a signalé 2 167 fractures (dont 431 au poignet et 585 à la hanche). Dans le groupe bêta-bloquant, le risque relatif (*hazard ratio*) de fracture, peu importe le type, a été de 0,92 (IC de 95 % : 0,81–1,05), et dans le cas des fractures de la hanche, de 0,76 (IC de 95 % : 0,58–0,99). La correction des résultats en fonction du poids corporel et d'autres facteurs confusionnels n'a pas modifié ces données. De plus, on n'a pas observé de relation entre la prise de bêta-bloquants et la DMO après avoir corrigé les données pour tenir compte du poids.

En résumé, faute d'essais comparatifs randomisés, les études d'observation existantes ne démontrent pas de bienfait des bêta-bloquants sur la DMO ni sur le risque fracturaire. D'autres études sont requises pour expliquer l'écart entre les résultats de la recherche fondamentale et l'absence apparente d'effets cliniques.

q.

**Quelle est l'incidence de l'ostéoporose dans la population atteinte de la maladie cœliaque (MC) ? Le dépistage de l'ostéoporose est-il indiqué et quel est la meilleure stratégie pour prévenir la perte osseuse ?**

**Réponse du Dr Tim Murray :** L'ostéoporose asymptomatique est souvent présente bien avant la survenue d'une fracture. Le dépistage est donc primordial, car les fractures peuvent souvent être prévenues par un traitement approprié, instauré au moment opportun.

Chez les personnes atteintes de la MC, l'incidence de l'ostéoporose est nettement plus élevée que dans la population générale. Peu d'études ont examiné la prévalence de l'ostéoporose chez les adultes atteints de la MC, mais les données indiquent un taux de 26 % à 34 %, par rapport à des taux de 15 % et de 7 % chez les femmes et les hommes de plus de 50 ans,

respectivement, dans la population générale au Canada. Les patients atteints de la MC affichent cependant une baisse de la DMO moins prononcée. L'incidence des fractures est environ deux fois plus élevée chez les adultes atteints de la MC que dans la population générale, et encore davantage dans le sous-groupe qui ne suit pas une diète sans gluten (DSG). L'ostéoporose est aussi plus fréquente chez les patients qui présentent les symptômes classique de la MC ou une anémie.

**Pour les patients atteints de la MC, le meilleur moyen de prévenir la perte osseuse est de suivre une diète sans gluten**

Le meilleur moyen de prévenir la perte osseuse est la DSG. Chez l'enfant et l'adolescent, la DSG contribue à rétablir la masse osseuse et la croissance osseuse aux valeurs normales en moins d'un an; le dépistage de l'ostéoporose n'est donc pas indiqué dans ces tranches d'âge. Presque tous les patients adultes chez qui on diagnostique la MC ont une masse osseuse légèrement inférieure à la normale. Chez ces patients, on recommande de mesurer la DMO pour établir le diagnostic d'ostéoporose ou démontrer une ostéopénie. Des antécédents de fractures accroissent la probabilité d'un diagnostic d'ostéoporose.

En plus de la DSG, un apport alimentaire accru en calcium et la prise de suppléments de vitamine D sont bénéfiques. À moins d'antécédents de fractures ou d'une DMO très basse, aucune autre intervention n'est requise chez les femmes non ménopausées ou les hommes de moins de 50 ans. Après cet âge, l'incidence de l'ostéoporose augmente aussi dans la population générale. De même, chez les sujets atteints de la MC, l'ostéoporose peut apparaître avec le vieillissement, à cause d'autres facteurs que la MC. Le risque d'ostéoporose dans ce groupe est plus élevé que chez des sujets du même âge sans MC, à moins qu'ils continuent à éviter systématiquement le gluten.

En présence de la MC, un traitement pharmacologique anti-ostéoporose est parfois requis. Le clinicien évalue le diagnostic d'ostéoporose et le besoin d'une pharmacothérapie en tenant compte de divers facteurs, entre autres la DMO, les antécédents familiaux de fractures, l'âge et le mode de vie. Si la masse osseuse est amoindrie, le pilier du traitement est la DSG — chez la plupart des adultes atteints de la MC, cette seule intervention apporte une amélioration significative. ●



Ostéoporose Canada

Osteoporosis Canada

## au sujet d'Ostéoporose Canada

Organisme national à but non lucratif, Ostéoporose Canada a pour mission d'éduquer, d'habiliter et d'appuyer les individus et les communautés en matière de prévention et de traitement de l'ostéoporose. Guidé par son comité consultatif scientifique (CCS), l'organisme collabore avec les professionnels de la santé afin de donner aux Canadiens accès aux dernières options en matière de prévention, de diagnostic et de traitement.

[www.osteoporosecanada.ca](http://www.osteoporosecanada.ca)

## COLLOQUE D'OSTÉOPOROSE CANADA ET DE L'ISCD

Le samedi 22 avril 2006

Holiday Inn Select Halifax Centre, Halifax, Nouvelle-Écosse  
de 8 h à 10 h (inscription et petit-déjeuner de 7 h 30 à 8 h)

Colloque organisé par Ostéoporose Canada en collaboration avec le programme d'accréditation de l'ISCD (International Society of Clinical Densitometry) ([www.iscd.org](http://www.iscd.org)). Les médecins qui assistent au cours de l'ISCD et les médecins de famille qui exercent dans la collectivité peuvent s'y inscrire.

« Osteoporosis: What's now? What's new? »

*Recommandations d'Ostéoporose Canada pour le rapport des résultats de la DMO : présentation et interprétation des nouvelles recommandations publiées dans le Journal de l'Association canadienne des radiologistes*

*Ostéoporose masculine : facteurs de risque, diagnostic et prise en charge*

*Traitements actuels et nouveaux*

*Recommandations d'Ostéoporose Canada pour le dépistage des fractures vertébrales sur les radiographies des poumons ou de la colonne vertébrale*

**Pour vous inscrire, veuillez contacter Ellen Hunter avant le 15 avril 2006 :  
1-800-463-6842 ou [ehunter@osteoporosis.ca](mailto:ehunter@osteoporosis.ca)**

## CONGRÈS MONDIAL DE L'OSTÉOPOROSE – FIO

2-6 juin 2006

Toronto, Ontario

Participez au principal congrès international de l'ostéoporose, organisé par la Fondation internationale contre l'ostéoporose en coopération avec Ostéoporose Canada. Le congrès inclura :

*Un vaste programme dédié aux chercheurs et aux cliniciens*

*Des conférences plénières, la présentation orale des résumés, des séances « Rencontrez les experts », des sessions d'affiches et des colloques organisés par nos partenaires industriels*

*Des sessions spéciales pour la Allied Health Professionals Day, dimanche 4 juin, sous la présidence du Dr Anthony Hodsman et de la D<sup>re</sup> Alexandra Papaioannou*

**Pour vous renseigner et vous inscrire :**

**IOF Congress Secretariat**

**73, cours Albert Thomas 69447 Lyon cedex 03, France**

**Télé : +33 4 72 36 90 52**

**[infor@osteofound.org](mailto:infor@osteofound.org)**

**[www.osteofound.org/wco/2006](http://www.osteofound.org/wco/2006)**