



Les médicaments contre l'ostéoporose ne réduisent pas la mortalité dans l'ostéoporose

Référence

Cummings SR, Li-yung L, Eastell R, *et al* ; Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2019;179:1491-500. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779

Analyse de

Avinash Jayaswal, assistant au Département de Médecine Générale, ULiège

La prévention des fractures spontanées est associée à une meilleure survie (1,2). L'association d'une dose annuelle de 5 mg d'acide zolédronique durant trois années consécutives a montré une réduction des fractures surtout vertébrales chez les femmes en postménopause et a été évaluée dans Minerva en 2007 (1,2). Les fractures de hanche et vertèbres ont un impact sur la mortalité (1,2). Il y a cependant des facteurs confondants comme des comorbidités, qui sont liés à ce risque majoré de fracture et de mortalité, et qui rendent l'interprétation de l'étiologie plus compliquée. Deux études de petites cohortes (3,4) ont montré que moins de 30% de la mortalité est attribuable aux fractures en elles-mêmes.

L'objectif de la revue systématique avec méta-analyse analysée ici (5) est de déterminer si un traitement avec les médicaments contre l'ostéoporose et principalement les bisphosphonates, et plus particulièrement l'acide zolédronique, est associé à une diminution de la mortalité. Le postulat des auteurs est qu'il serait dès lors éthiquement incorrect, si confirmé, de ne pas le proposer à tous les patients âgés, avec ou sans risques de fractures.

Cette étude a suivi les directives PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Deux chercheurs indépendants ont systématiquement effectué des recherches dans les bases de données MEDLINE (via PubMed), Science Direct, Embase et la Cochrane Library pour tous les essais cliniques randomisés contrôlés de traitements médicamenteux contre l'ostéoporose versus placebo avec des données sur les taux de mortalité publiées après 2009 et publiées ou sous presse avant mi-avril 2019. Ont été exclus les essais cliniques en ouvert et ceux qui ont étudié les thérapies aux œstrogènes, à la tibolone et au strontium. Ont également été exclus les essais qui ont étudié des patients traités par corticostéroïdes (généralement en raison de maladies inflammatoires sous-jacentes) ainsi que des patients atteints de cancer. Si un essai clinique a étudié plus d'un type de traitement médicamenteux, chaque bras de traitement a été comparé au groupe placebo. L'hétérogénéité a été évaluée à l'aide de la statistique Cochrane χ^2 et de la statistique I^2 . Des modèles à effets aléatoires ont été utilisés si nécessaire. 38 essais incluant 101642 sujets ont été sélectionnés. Les auteurs ont établis des sous-groupes pour les analyses plus ciblées : 21 essais dans le sous-groupe des bisphosphonates et 6 dans le sous-groupe du zolédronate.

Les résultats montrent :

- aucune association significative sur le taux de mortalité globale (RR de 0,98 avec IC à 95% de 0,91 à 1,05 ; $I^2 = 0\%$), de même pour les sous-groupes des bisphosphonates (RR de 0,95 avec IC à 95% de 0,86 à 1,04 ; $p = 0,17$; $n = 20\,244$ participants avec un placebo versus 22\,623 avec un traitement) et du zolédronate (RR de 0,88 avec IC à 95% de 0,68 à 1,13 ; $p = 0,31$; 6944 participants avec un placebo et 6926 avec acide zolédronique)
- bien que l'analyse comprenne divers types de bisphosphonates, le dénosumab anticorps monoclonal humain contre RANKL (*Receptor Activator of Nuclear K Ligand*), les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), les analogues de l'hormone parathyroïdienne,

l'odanacatib (un inhibiteur réversible de la cathepsine K) et le romosozumab (un anticorps inhibiteur de la sclérostine, aucune hétérogénéité entre les études n'a pu être mise en évidence pour le critère de jugement mortalité ($I^2 = 0\%$))

- les essais cliniques de traitement médicamenteux d'une durée de 3 ans ou plus n'ont pas non plus rapporté d'association significative avec la mortalité (RR de 0,97 avec IC à 95% de 0,88 à 1,08 ; $p = 0,59$).

Selon les auteurs, ces données montrent que les études observationnelles réalisées jusqu'ici n'ont pas tenu compte des facteurs confondants dans leurs analyses de la relation entre la diminution de la mortalité et les traitements médicamenteux utilisés. La réduction de mortalité aurait pu être liée à plusieurs facteurs dont par exemple le phénomène qui s'intitule "bénéfice de la compliance" et déjà documenté chez les groupes placebo. D'autres effets thérapeutiques directs de chaque molécule auraient également pu être imaginés, mais ils sont peu probables vu que la cible thérapeutique de ces médicaments est exclusivement osseuse. D'autres facteurs confondants sont une bonne santé au départ, une bonne nutrition, la pratique plus régulière de sports et d'autres mesures de prévention de bonne qualité de vie. L'étude analysée ici montre que les traitements contre l'ostéoporose, et principalement les bisphosphonates, ne sont pas liés à une réduction de mortalité en plus d'une réduction de fracture.

Que disent les guides de bonne pratique ?

Pour le traitement des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, UpToDate (6) suggère les bisphosphonates oraux comme traitement de première intention (GRADE 2B). Les bisphosphonates oraux (par rapport aux autres médicaments contre l'ostéoporose) sont préférés comme traitement initial en raison de leur efficacité, de leur coût favorable et de la disponibilité de données de sécurité à long terme. L'alendronate ou le risédronate sont proposés comme choix initial du bisphosphonate (GRADE 2B). Ebpracticenet confirme ces recommandations (7). Les autres médications sont à envisager selon les situations cliniques. Aucun guide de pratique clinique ne recommande la prise d'un médicament contre l'ostéoporose pour diminuer la mortalité.

Conclusion

Les résultats de cette revue systématique avec méta-analyse ayant colligé tous les essais cliniques randomisés contrôlés de traitements médicamenteux contre l'ostéoporose versus placebo avec des données sur les taux de mortalité, de bonne qualité méthodologique, ne montrent pas de diminution de la mortalité. Il en va de même concernant les bisphosphonates, quelle que soit la molécule étudiée. Une réduction du risque de fracture est cependant bien documentée.

Références

1. Michiels B. Acide zolédronique pour l'ostéoporose post ménopause. *MinervaF* 2007;6(9):132-3.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22. DOI: 10.1056/NEJMoa067312
3. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003;32:468-73. DOI: 10.1016/s8756-3282(03)00061-9
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:108-12. DOI: 10.1007/s00198-003-1516-y
5. Cummings SR, Li-yung L, Eastell R, et al; Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1491-500. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.2779
6. Rosen HN. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. UpToDate 2020. Site consulté le 05/03/2021 sur : https://www.uptodate.com/contents/the-use-of-bisphosphonates-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis?search=osteoporosis%20treatment%20guidelines&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
7. Ostéoporose. Ebpracticenet. Dernière mise à jour: 22/09/2017. Dernière révision contextuelle: 19/12/2017.