

Mise au point

Alain Siary

Société Française de Thérapeutique du Généraliste (SFTG)

alain.siary@wanadoo.fr

Tirés à part : A. Siary

Résumé

Ce qu'on appelle la médecine factuelle (EBM en anglais) est entre autres fondée sur les résultats d'essais cliniques randomisés. Ceux-ci permettent de montrer l'intérêt d'un traitement par rapport à un placebo quand il n'y a pas de thérapeutique de référence et par rapport à celle-ci quand elle existe. Les résultats les plus robustes portent avant tout sur des critères cliniques. Les critères intermédiaires peuvent être utiles pour élaborer une hypothèse d'effets cliniques qui devront être prouvés par des essais ayant ceux-ci comme critères de jugement principal.

• Mots clés

osteopoprose ; traitement ; médecine factuelle.

Abstract. About treatment of ostéoporosis: What's new in 2015?

What we call evidence-based medicine (EBM in English) is, for one thing, based on the results of randomized clinical trials. These allow us to show the benefit of a treatment compared to placebo when there is no therapeutic reference and compared to one when it exists. The strongest results focus primarily on clinical criteria. The intermediate criteria may be useful to develop a hypothesis on clinical effects which will need to be proven through testing, including these criteria to elaborate the main evaluation.

• Key words

osteoporosis; treatment; evidence-based-medicine.

DOI: 10.1684/med.2016.4

À propos du traitement de l'ostéoporose : Quoi de neuf en 2015 ?

L'article « *Ostéoporose : quoi de neuf en 2015 ?* » paru dans *Médecine* [Médecine 2015 ; 11 (4)], signé de Daniel Letonturier, mettant en avant le rôle innovant du dénosumab est surprenant dans sa façon d'aborder le traitement de l'ostéoporose. Il rappelle les articles écrits avant l'ère de l'EBM, fondés sur des hypothèses pathogéniques pour conclure à l'efficacité d'un traitement.

En outre les traitements non médicamenteux qui jouent un rôle majeur particulièrement dans la prévention de l'ostéoporose fracturaire de hanche en réduisant l'incidence des chutes ne sont pas mentionnés.

Que nous disent donc les essais cliniques cités par ailleurs ?

Dénosumab versus placebo

L'essai Freedom compare l'anticorps monoclonal à un placebo dans la prévention des fractures chez les femmes ménopausées [1].

Le bénéfice sur le critère de jugement principal est modéré : réduction absolue de risque de fractures vertébrales de 4,8 % (*figure 1*). Mais ce qui intéresse le clinicien et les patientes, c'est le bénéfice sur la réduction des fractures cliniques : il n'est que de 1,7 % pour les fractures vertébrales et de 0,3 % pour les fractures de hanche. Il faut traiter 56 femmes pendant 3 ans pour éviter une fracture vertébrale symptomatique et 200 pour éviter une fracture du col fémoral. Ce léger bénéfice ne prend pas en compte les possibles effets indésirables graves qui sont constamment sous-estimés dans ce genre d'essai.

Denosumab versus alendronate

Les comparaisons avec le traitement de référence, l'alendronate, ne prennent comme critère de jugement principal que les critères intermédiaires que sont la DMO et les résultats biochimiques dont on sait qu'ils sont d'une prédictivité médiocre pour prévenir le risque de fracture.

Or, il n'y a aucune réduction par rapport à l'alendronate de l'incidence des fractures, reléguées parmi les événements adverses.

D'abord l'essai randomisé publié en 2009 dans le *Journal of Bone Mineral Research* [2] (*figure 2*).

Puis l'essai randomisé publié dans la même revue 1 an plus tard. Il prend comme critères de jugement principal les mêmes que précédemment en reléguant les critères d'efficacité clinique parmi les effets adverses [3] (*figure 3*).

Là aussi, au bout de 12 mois, on ne constate aucune amélioration en terme d'efficacité clinique. De même les effets indésirables graves sont sous-estimés du fait de la faible puissance statistique des essais randomisés pour les identifier.

Table 2. Effect of Denosumab on the Risk of Fracture at 36 Months.*

Outcome	Denosumab no. (%)	Placebo	Difference in rates (95% CI)	Relative risk or hazard ratio (95% CI)†	P Value
Primary end point					
New vertebral fracture	86 (2.3)	264 (7.2)	4.8 (3.9 to 5.8)	0.32 (0.26 to 0.41)	<0.001
Secondary end points					
Nonvertebral fracture†	238 (6.5)	293 (8.0)	1.5 (0.3 to 2.7)	0.80 (0.67 to 0.95)	0.01
Hip fracture	26 (0.7)	43 (1.2)	0.3 (-0.1 to 0.7)	0.60 (0.37 to 0.97)	0.04
Other fracture end points					
New clinical vertebral fracture	29 (0.8)	92 (2.6)	1.7 (1.1 to 2.3)	0.31 (0.20 to 0.47)	<0.001
Multiple (≥2) new vertebral fractures	23 (0.6)	59 (1.6)	1.0 (0.5 to 1.5)	0.39 (0.24 to 0.63)	<0.001

• **Figure 1.** Effet du dénosumab sur le risque de fracture à 36 mois par rapport au placebo dans l'essai Freedom.

Le dernier rapport de la HAS en date d'aout 2014 souligne les effets indésirables graves du désonumab :

– *Hypocalcémies sévères* durant les premières semaines suivant le début du traitement mais pouvant survenir plus tard, ostéonécrose de la mâchoire, fractures fémorales atypiques, douleurs musculo-squelettiques que l'on retrouve avec tous les traitements anti resorptifs, en particulier les biphosphonates.

À ce sujet lire la lettre information sécurité des patients adressée en septembre 2014 aux praticiens [4].

– *Par ailleurs des effets sévères ont été constatés chez les patients atteints de cancer et prenant du dénosumab* : augmentation des infections, des pancréatites. En cas de cancer de la prostate, augmentation des métastases. De même en cas de cancer du sein [5].

COMPARISON OF DENOSUMAB AND ALENDRONATE			
TABLE 2. ADVERSE EVENTS SUMMARY			
	Denosumab 60 mg Q6M (N = 593)	Alendronate 70 mg QW (N = 586)	p*
All adverse events	480 (80.9)	482 (82.3)	0.60
Treatment-related	101 (17.0)	107 (8.3)	0.59
Leading to study withdrawal	8 (1.3)	10 (1.7)	0.64
Fatal	1 (0.2)	1 (0.2)	1.0
Serious adverse events	34 (5.7)	37 (6.3)	0.71
Treatment-related	0(0)	2 (0.3)	0.25
Leading to study withdrawal	3 (0.5)	4 (0.7)	0.72
Adverse event occurring with >10% frequency			
Arthralgia	75 (12.6)	56 (9.6)	0.10
Adverse events of interest			
Gastrointestinal disorders	164 (27.7)	168 (28.7)	0.75
Infections	221 (37.3)	207 (35.3)	0.51
Neoplasms (benign or malignant)	21 (3.5)	15 (2.6)	0.40
All fractures	24 (4.0)	19 (3.2)	0.54
Osteoporotic fractures†	18 (3.0)	13 (2.2)	0.37

1189 femmes ménopausées
Avec un T score < - 2 ;
40 % ont un antécédent de fracture ostéoporotique
Randomisées en 2 groupes
Un groupe reçoit 70 mg d'alendronate / semaine
L'autre 60 mg de dénosumab tous les 6 mois
Critère de JP : amélioration de la DMO dans le groupe dénosumab
Pas de différence dans l'incidence des fractures

• **Figure 2.** Comparaison entre dénosumab et alendronate sur les événements adverses chez les femmes ménopausées avec un T-score inférieur à 2.

504 femmes ménopausées avec un T-score < 2 dont la moitié ont des antécédents de fractures. Reçoivent 70 mg/s pendant 1 mois d'alendronate. La moitié poursuit ce traitement 1 an ; l'autre moitié reçoit 80 mg SC tous les 6 mois de dénosumab. Amélioration de la DMO par rapport à alendronate. En 12 mois, sans bénéfice sur l'incidence des fractures.

Table 2. Summary of Adverse Events

	Alendronate (N=249) n (%)	Denosumab (N=253) n (%)	P Value ^a
Any adverse event	196 (78.7)	197 (77.9)	0.8294
Serious adverse events	16 (6.4)	15 (5.9)	0.8546
Leading to study discontinuation	2 (0.8)	3 (1.2)	1.0000
Death	0 (0.0)	1 (0.4)	1.0000
Selected adverse events			
Clinical fractures ^b	4 (1.6)	8 (3.2)	0.3820
Gastrointestinal-related disorders	60 (24.1)	58 (22.9)	0.8333
Infections	93 (37.3)	111 (43.9)	0.1465
Neoplasms (benign or malignant)	9 (3.6)	9 (3.6)	1.0000
Selected serious adverse events			
Infections	3 (1.2)	1 (0.4)	0.3695
Neoplasms (benign or malignant)	3 (1.2)	3 (1.2)	1.0000

^ap Values are based on Fisher's exact test.
^bOn-study clinical fractures were as follows: Denosumab: 2 foot, 2 wrist, 1 radius, 1 fibula, 1 humerus, 1 pelvis, 1 rib, 1 tibia; alendronate 1 foot, 1 wrist, 1 radius, 1 sacrum.

• **Figure 3.** Comparaison entre dénosumab et alendronate sur les événements adverses chez les femmes ménopausées avec un T-score inférieur à 2, prétraitées 1 mois par alendronate.

Qu'en retenir ?

En fait, la prévention de l'ostéoporose fracturaire repose avant tout sur une bonne hygiène de vie : marche, arrêt du tabac, alimentation apportant une quantité suffisante de calcium, exposition solaire.

Traiter 100 femmes par alendronate pendant 3 ans évite 3 fractures vertébrales douloureuses et 1 fracture du col.

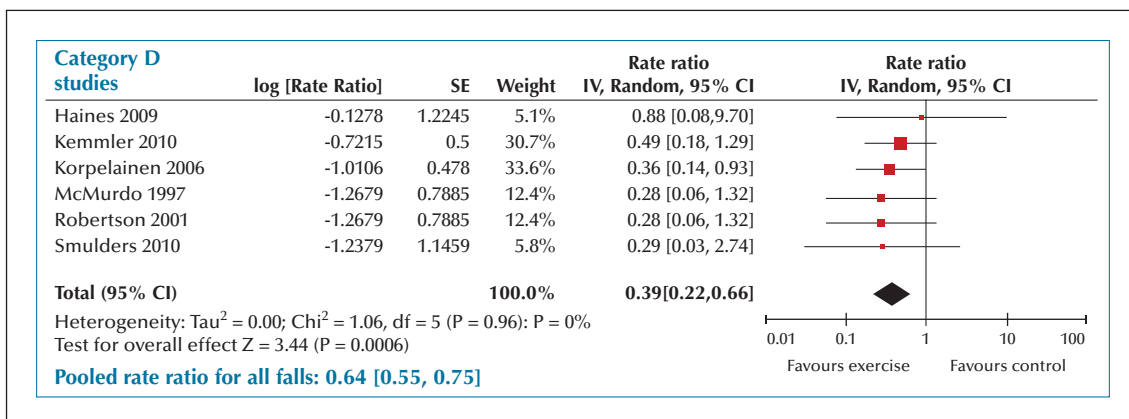
L'efficacité des traitements pharmacologiques pour prévenir les fractures de hanche est particulièrement faible.

D'après une étude parue dans le *BMJ* prenant en compte 23 essais randomisés, la prise de biphosphonates entraîne

un RR de 0,68 (IC : 0,57-0,80) avec une réduction de risque absolu en 3 ans de 0,57 %, soit un nombre de sujets à traiter (NST) de 175 pour éviter une fracture [6].

Chez les femmes de plus de 75 ans, le bénéfice d'un traitement est mal évalué.

75 % des fractures surviennent après 75 ans. Seuls 3 essais ont été effectués dans cette classe d'âge et ne retrouvent aucun bénéfice sous traitement par biphosphonates en prévention primaire chez les femmes à risque élevé [7-9]. D'après une analyse post-hoc comparant 3 ans de biphosphonates à 6 ans dans des essais randomisés, il y a une augmentation de l'incidence des fractures dans le groupe traité 6 ans par rapport au groupe sous placebo les 3 ans qui suivent l'arrêt du traitement [6].



• **Figure 4.** Effet des programmes d'exercice de prévention des chutes sur l'incidence des chutes compliquées de blessure chez des personnes âgées vivant en établissement.

Mise au point | À propos du traitement de l'ostéoporose : Quoi de neuf en 2015 ?

90 % des fractures de hanche sont favorisées par les chutes. Les différents moyens pour prévenir les chutes par des exercices réguliers et par des actions sur les troubles de l'équilibre réduisent de façon efficace les risques de fractures chez les personnes âgées. Ainsi, une méta-analyse de prévention des chutes montre une réduction de risque fracturaire de 60 % [10] (figure 4).

Conclusion

Le bénéfice attribuable au traitement pharmacologique pour la prévention des fractures de hanche est donc

minime en termes de santé publique par rapport à une prise en charge non médicamenteuse, d'autant plus qu'il s'accompagne d'effets indésirables.

Ainsi, bien que les biphosphonates soient les traitements pharmacologiques les mieux évalués, ils ne constituent pas la panacée.

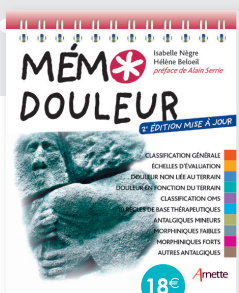
Quant aux traitements plus récents, ils n'ont pas démontré leur supériorité et le retrait du ranélate de Strontium en raison des risques cardiovasculaires doit nous rendre prudents.

~ Liens d'intérêts l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (8) : 756-65.
2. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass : a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009 ; 24 (1) : 153-61.
3. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010 ; 25 (1) : 72-81.
4. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. Risque de syndrome de fuite capillaire associé au Filgrastim (Neupogen®) et au Pegfilgrastim (Neulasta®) chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains. ansm.sante.fr/content/download/531871/.../DHCP_130906_neupogen.pdf.

5. La rédaction de Prescrire. Denosumab (Prolia®). Peu d'efficacité en termes de fractures, beaucoup trop de risques. *Rev Prescrire* 2011 ; 31 (329) : 168-72.
6. Järvinen TL, Michaëlsson K, Jokihara J, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *BMJ* 2015 ; 350 : h2088.
7. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *N Engl J Med* 2001 ; 344 (5) : 333-40.
8. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007 ; 357 (18) : 1799-809.
9. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2010 ; 58 (2) : 292-9.
10. El-Khoury F, Cassou B, Charles M-A, Dargent-Molina P. The effect of fall prevention exercise programmes on fall induced injuries in community dwelling older adults : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013 ; 347 : f6234.



MÉMO DOULEUR
2^e ÉDITION MISE À JOUR

18€

Arnette

MÉMO DOULEUR

2^e ÉDITION MISE À JOUR


Une aide précieuse pour une prise en charge optimale de la douleur

Ce guide incontournable d'évaluation et de prescription reprend :


- les aspects sémiologiques des principaux syndromes douloureux que ceux-ci soient liés ou pas au terrain (douleur et cancer, douleur induite par les soins, douleur en pédiatrie, etc...)
- les principales échelles d'évaluation de la douleur,
- les méthodes thérapeutiques : médicamenteuses, non médicamenteuses validées, psychothérapeutiques, chirurgicales.


Volontairement concis et de format poche, il délivre des informations synthétiques pour une utilisation instantanée en pratique quotidienne.

Il s'avérera vite indispensable pour vérifier une donnée ou chercher une recommandation.



Dr Isabelle NÈGRE, Dr Héléne BELOEL





Tous les ouvrages de la collection sont disponibles sur www.jle.com

