

Ostéoporose: ce qui a changé en 2022

Dre ELENA GONZALEZ RODRIGUEZ^a, Dre ANNE-CÉCILE DEBRACH^a et Pr OLIVIER LAMY^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 62-5 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.809-10.62

L'année 2022 a vu de nombreuses études questionner l'utilité de la vitamine D et s'intéresser à l'effet des traitements de l'ostéoporose sur la mortalité ou encore au bénéfice de la parathyroïdectomie sur les fractures lors d'hyperparathyroïdie primaire. L'efficacité du romosozumab est diminuée selon les traitements prescrits avant son introduction. Finalement, et heureusement, de nouvelles molécules prometteuses sont disponibles dans différents pays pour le traitement des maladies osseuses rares.

Osteoporosis: what's new in 2022

The year 2022 has seen numerous studies: questioning the usefulness of vitamin D, the effect of osteoporosis treatments on mortality, and the benefit of parathyroidectomy on fractures in primary hyperparathyroidism. The efficacy of romosozumab is diminished by the treatments prescribed before its introduction. Finally, and fortunately, promising new molecules are available in various countries for the treatment of rare bone diseases.

INTRODUCTION

L'excès d'engouement pour la vitamine D a été démontré comme étant infondé suite à la publication de nombreuses grandes études randomisées et contrôlées. De plus en plus d'études observationnelles confirment que les traitements de l'ostéoporose diminuent la mortalité. D'autres études observationnelles nous offrent une bonne évidence pour dire que le traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie primaire diminue le risque fracturaire. Les traitements de l'ostéoporose donnés avant le romosozumab peuvent influencer négativement son efficacité. Enfin, grâce à la connaissance des mutations génétiques et des mécanismes biologiques impliqués dans les maladies osseuses rares, de nouvelles molécules voient le jour. Ces différents sujets mis en avant en 2022 sont détaillés ci-dessous.

VITAMINE D: STOP

Supplémentation dans une population en bonne santé

La vitamine D à une dose de 800-1000 UI/jour a démontré son efficacité sur la santé musculosquelettique chez les personnes fragiles. Des spéculations sur un bénéfice plus large de la vitamine D ont fait l'objet de grandes études randomisées et contrôlées. Dans l'étude D-HEALTH, 21 315 Australiens de 60 ans ou plus ont reçu 60 000 UI de vitamine D3 ou un placebo 1 fois par mois pendant 5 ans.¹ Le critère d'évaluation

principal était la mortalité. Il n'y a eu aucune différence de mortalité entre les deux groupes, quelle qu'en soit la cause (toutes, cardiovasculaire, oncologique, autre). En revanche, les 2 premières années, la mortalité par cancer était augmentée dans le groupe vitamine D (HR: 1.24; IC 95%: 1,01-1,54). Dans l'étude VITAL, 25 871 participants américains de 50 ans ou plus ont reçu, entre autres, 2000 UI de vitamine D3 ou un placebo 1 fois par jour pendant 5 ans.² La vitamine D3, comparée au placebo, n'a pas eu d'effet significatif sur les fractures totales, non vertébrales ou de la hanche, indépendamment de l'âge, du sexe, du groupe ethnique, de l'indice de masse corporelle ou de la vitamine D sérique initiale. Dans l'étude DO-HEALTH, 2157 participants européens (âge moyen 75 ans) ont reçu, entre autres, 2000 UI de vitamine D3 ou un placebo 1 fois par jour pendant 3 ans.³ La vitamine D n'a pas eu d'effet sur la prévention des chutes.

Dépistage

En 2021, l'USPSTF (United States Preventive Services Task Force) n'a pas identifié d'études montrant que le dépistage d'une carence en vitamine D améliorait l'état de santé ou causait des dommages directs. Toutefois, ces dosages représentent chaque année des coûts de plusieurs dizaines, voire centaines, de millions d'euros pour certains pays (un dosage coûte environ CHF 50). Les recommandations internationales récentes déconseillent le dépistage systématique d'une carence en vitamine D chez les personnes ne présentant pas de symptômes cliniques ou de risque de carence. L'article «CHANGE. Do not routinely test for vitamin D» reprend l'argumentaire ci-dessus et insiste sur quelques points: la décision partagée avec les patients pour parler des risques et avantages des tests inutiles, l'éducation des médecins, le retour d'informations sur les pratiques de prescription, les changements systémiques en matière de prescription et de rémunération, etc.⁴ En Suisse, l'assurance obligatoire des soins (AOS) a limité la prise en charge des coûts du dosage de la vitamine D dès le 1^{er} juillet 2022. Seuls les cas de maladies, avérées ou soupçonnées, dues à une carence en vitamine D donnent droit au remboursement (**tableau 1**).

Implications pour la pratique

Donner de la vitamine D à des personnes en bonne santé, même à 75 ans, n'apporte aucun bénéfice en termes de santé globale. Le principe de précaution parle contre l'usage de hautes doses de vitamine D.

Le dépistage systématique de la carence en vitamine D chez les personnes ne présentant pas de symptômes cliniques ou de risque de carence n'est pas recommandé. Par ailleurs, son coût est très élevé. Deux recommandations de plus pour «smarter medicine»!

^aCentre interdisciplinaire des maladies osseuses, Département de l'appareil locomoteur, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
elena.gonzalez-rodriguez@chuv.ch | anne-cecile.debrach-schneider@chuv.ch
olivier.lamy@chuv.ch

TABLEAU 1

Conditions de remboursement
du dosage de la vitamine D

Le remboursement du dosage de la vitamine D est limité depuis le 1^{er} juillet 2022 par l'assurance obligatoire des soins aux situations suivantes.

Patients souffrant ou suspectés de souffrir d'une des pathologies suivantes

- Ostéomalacie, rachitisme
- Ostéopénie
- Ostéoporose
- Fracture non traumatique
- Après une chute de cause peu claire \geq 65 ans
- Risque anamnestique accru de fracture \geq 65 ans

Patients avec les pathologies suivantes affectant le métabolisme de la vitamine D ou son absorption

- Maladies rénales, y compris urolithiases
- Troubles de l'hormone parathyroïdienne, de la calcémie et/ou de la phosphatémie
- Maladies gastro-intestinales
- Syndromes de malabsorption
- Maladies hépatiques

Patients prenant des médicaments influençant le métabolisme de la vitamine D ou son absorption

TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE, ESPÉRANCE
DE VIE ET MORTALITÉ

Une méta-analyse a inclus 10 études randomisées et contrôlées comparant un bisphosphonate (BP) à un placebo afin d'évaluer la durée de traitement nécessaire pour prévenir une fracture ostéoporotique⁵. L'âge moyen des 23 384 femmes incluses présentant une ostéoporose allait de 63 à 74 ans et la durée du suivi de 12 à 48 mois. Il fallait 12,4 mois (IC 95%: 6,3-18,4) pour éviter une fracture non vertébrale pour 100 femmes. Pour éviter une fracture de la hanche, respectivement une fracture vertébrale clinique, 200 femmes devaient être traitées pendant 20,3 mois (IC 95%: 11,0-29,7), respectivement 12,1 mois (IC 95%: 6,4-17,8). Les auteurs concluent qu'une espérance de vie d'au moins 1 année est nécessaire pour instaurer un traitement par BP mais ils n'abordent pas le rapport coût-efficacité. Les fractures vertébrales radiologiques qui représentent deux tiers des fractures vertébrales n'ont pas été incluses dans l'analyse.

Une seule étude randomisée et contrôlée avait démontré en analyse secondaire que le zolédronate administré après une fracture de la hanche opérée diminuait la mortalité. Plusieurs études de cohortes récentes montrent que les traitements de l'ostéoporose diminueraient la mortalité. Cette étude de cohorte, basée sur les registres nationaux de Taiwan, a évalué le bénéfice des traitements de l'ostéoporose sur la mortalité chez 45 226 patients opérés pour une fracture ostéoporotique de la hanche.⁶ Les patients décédés dans les 2 ans suivant la chirurgie ont été exclus de l'analyse. Après ajustements multiples, comparés aux patients qui n'ont pas reçu de traitement pour l'ostéoporose (n = 27 091), les patients traités avaient une mortalité significativement plus basse avec un HR entre 0,7 et 0,8. Les patients traités par acide zolédronique avaient une mortalité plus faible que ceux traités par BP oraux (HR: 0,89; IC 95%: 0,82-0,97). La mortalité était la même pour les patients recevant du DMAB ou de l'acide zolédronique. Une plus longue durée du traitement était associée à une mortalité plus faible.

Implication pour la pratique

Une espérance de vie d'au moins une année est nécessaire pour initier un traitement de l'ostéoporose. Les traitements de l'ostéoporose instaurés après l'opération d'une fracture de la hanche d'origine ostéoporotique diminuent la mortalité.

ZOLÉDRONATE: PLUS FORTS SONT LES EFFETS
SECONDAIRES, PLUS EFFICACE EST LE TRAITEMENT

Les BP IV peuvent induire un état pseudo-grippal. Il dure en général 2 à 3 jours et touche 25 à 30% des patients après la première perfusion de zolédronate. Existe-t-il une relation entre ces symptômes et l'efficacité du traitement? Les données de l'étude pivot HORIZON-PFT, effectuée chez des femmes ménopausées, ont été réanalysées.⁷ Les résultats montrent que, malgré l'absence de différence dans l'évolution de la densité osseuse, les patientes ayant présenté un état pseudo-grippal avaient un risque d'avoir une fracture vertébrale radiologique diminué de moitié pendant les 3 ans de l'étude. Pour les autres fractures, il n'y avait pas de différence. De quoi rassurer les patientes: «plus ça fait mal, plus c'est efficace»!

EFFICACITÉ DU ROMOSUZUMAB EN FONCTION
DES TRAITEMENTS ANTI-OSTÉOPOROTIQUES
PRÉALABLES

Le romosozumab a un double effet, ostéoformateur et antirésorbeur. Il est prescrit dans les ostéoporoses sévères, sous certaines conditions de remboursement. L'ordre de prescription des traitements de l'ostéoporose influence leur efficacité.

L'efficacité du romosozumab introduit sans fenêtre thérapeutique, après un traitement d'alendronate (436 patients) ou de dénosumab (52 patients), a été analysée à partir de données d'études randomisées et contrôlées.⁸ Son efficacité, que ce soit l'évolution des marqueurs du remodelage osseux (MRO) ou de la densité minérale osseuse (DMO), était moindre lorsqu'il était administré après un traitement antirésorbeur. Une étude prospective observationnelle a inclus 154 patients n'ayant jamais été traités (n = 55) ou précédemment traités par BP (n = 37), dénosumab (DMAB; n = 45) ou téraparatide (TPTD; n = 17).⁹ Ils ont reçu le romosozumab 12 mois, puis le DMAB pour 12 mois supplémentaires. L'augmentation de la DMO après 12 et 24 mois était la suivante: jamais traités (18,2 et 22,0%), BP (10,2 et 12,1%), DMAB (6,6 et 9,7%) et TPTD (10,8 et 15,0%) sur la colonne lombaire (p < 0,001 entre les groupes à 12 et 24 mois). Sur la hanche totale, les gains étaient: jamais traités (5,5 et 8,3%), BP (2,9 et 4,1%), DMAB (0,6 et 2,2%) et TPTD (4,3 et 5,4%) (p < 0,01 entre les groupes à 12 mois; p < 0,001 à 24 mois). L'augmentation de la DMO lombaire était négativement associée au niveau des marqueurs de résorption osseuse. Après BP ou téraparatide, l'évolution des MRO était similaire, avec une augmentation de la formation osseuse moins importante et une diminution de la résorption osseuse moins élevée que chez les patients jamais traités. Les MRO augmentaient de façon importante et continue chez les patients ayant reçu le romosozumab après le DMAB, avec un

gain de DMO très réduit à la colonne lombaire et inexistant à la hanche. Le romosozumab ne permet donc pas de contrôler l'effet rebond à l'arrêt du DMAB.

Implication pour la pratique

Le traitement de romosozumab peut être donné après un traitement par téraparotide ou bisphosphonates, mais le bénéfice sera moindre. Il ne doit, cependant, pas être prescrit après un traitement de dénosumab.

TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'HPP ET RISQUE FRACTURAIRE

Chez les patients avec une hyperparathyroïdie primaire (HPP), on observe un gain de densité osseuse après la parathyroïdectomie. En revanche, l'éventuel bénéfice antifracturaire est controversé. De grandes études rétrospectives menées à partir de grandes bases de données suggèrent un bénéfice de la chirurgie. 5009 patients opérés d'une HPP ont été comparés à 14983 contrôles.¹⁰ Les patients avec HPP avaient une augmentation progressive de l'incidence fracturaire durant les 10 ans avant l'opération par rapport aux contrôles. Elle diminuait immédiatement après l'opération jusqu'au niveau des contrôles et restait équivalente sur les 10 années suivantes. 210 206 patients de 65 ans et plus avec HPP ont été suivis pendant 3 ans: 30% ont été opérés l'année du diagnostic et 70% ont été suivis sans opération.¹¹ Après 3 ans, le risque ajusté de fracture ostéoporotique et de la hanche était inférieur chez les patients opérés (HR: 0,78; IC 95%: 0,76-0,80 et HR: 0,76; IC 95%: 0,72-0,79, respectivement) dans tous les groupes d'âge.

Implication pour la pratique

Les conséquences délétères des fractures ostéoporotiques chez les patients âgés et le faible risque chirurgical de la parathyroïdectomie font que celle-ci doit être, dans ce contexte, considérée rapidement.

MALADIES OSSEUSES RARES EN 2022: NOUVEAUX ESPOIRS

Les douleurs osseuses dues à la dysplasie fibreuse des os sont traitées par des antalgiques et des BP (pamidronate ou zolédronate). L'interleukine 6 (IL-6) est augmentée dans les cellules mutées de dysplasie fibreuse, stimulant l'expansion de la lésion par ostéolyse. Une étude randomisée et contrôlée a comparé le tocilizumab (anti-IL-6, Actemra) à un placebo chez des patients n'ayant pas répondu aux BP. Malheureusement, il n'y a pas eu de bénéfice en termes de diminution des douleurs ou des marqueurs de la résorption osseuse.¹²

Trois nouveaux traitements, non encore disponibles en Suisse, enrichissent les possibilités thérapeutiques pour les personnes avec maladies osseuses rares: le vosoritide, le palovarotène et l'alpélisib.

L'achondroplasie, la plus fréquente des chondrodysplasies osseuses génétiques (1 sur 25 000), résulte d'une mutation du gène codant pour le FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor Type 3). Elle se manifeste par une petite taille, une rhizomélie, une macrocéphalie et une hypoplasie de la face, avec des risques de compression médullaire et radiculaire et des déformations des membres. Le vosoritide (Voxzogo) est un peptide natriurétique de type C modifié (CNP) qui favorise la prolifération et la différenciation des chondrocytes. Il améliore la vitesse de croissance chez les enfants souffrant d'achondroplasie et a été approuvé par l'Agence européenne du médicament fin 2021 chez les enfants de plus de 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas encore fermées.

La fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP ou «homme de pierre») est une maladie héréditaire très invalidante du tissu conjonctif, avec des malformations congénitales des gros orteils et une ossification hétérotopique progressive formant de l'os qualitativement normal dans des tissus extra-squelettiques. Le palovarotène (Sohonos), un agoniste oral sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR γ), a été accepté au Canada en 2022 pour la prévention de l'ossification hétérotopique pour les patients avec FOP.

L'alpélisib (Vijoice), un inhibiteur oral α -spécifique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K α) de classe I, utilisé dans la prise en charge du cancer du sein, est efficace pour les patients avec syndrome de surcroissance ou d'anomalies vasculaires liées à une mutation PI3KCA (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS)), comme le syndrome de CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformation, Epidermal Naevi). Il a été approuvé en avril 2022 par la «Food and Drug Administration» (FDA) pour les adultes et les enfants dès 2 ans avec des manifestations sévères de PROS.

Implication pour la pratique

En présence d'une maladie osseuse rare, une évaluation dans un centre spécialisé est nécessaire, non seulement pour le diagnostic mais aussi dans l'espoir de pouvoir accéder à de nouveaux traitements.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

- 1 *Neale RE, Baxter C, Romero BD, et al. The D-Health Trial: A randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Feb;10(2):120-8. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00345-4.
- 2 *LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med.* 2022 Jul;387(4):299-309. DOI: 10.1056/NEJMoa2202106.
- 3 *Bischoff-Ferrari HA, Freystätter G, Vellas B, et al. Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: The DO-HEALTH randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2022 May;115(5):1311-21. DOI: 10.1093/ajcn/nqac022.
- 4 **McChesney C, Singer A, D'Arcy Duquette, Forouhi NG, Levinson W. Do not routinely test for vitamin D. *BMJ.* 2022 Jul;378:e070270. DOI: 10.1136/bmj-2022-070270.2022;378:e070270.
- 5 Deardorff WJ, Cencer I, Nguyen B, Lee SJ. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022 Jan;182(1):33-41. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6745.
- 6 **Tai TW, Hwang JS, Li CC, Wu CH. The Impact of Various Anti-Osteoporosis Drugs on All-Cause Mortality after Hip Fractures: A Nationwide Population Study. *J Bone Miner Res.* 2022 Aug;37(8):1520-6. DOI: 10.1002/jbmr.4627.
- 7 Black DM, Reid IR, Napoli N, et al. The Interaction of Acute-Phase Reaction and Efficacy for Osteoporosis After Zoledronic Acid: HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res.* 2022 Jan;37(1):21-8. DOI: 10.1002/jbmr.4434.
- 8 Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: The importance of treatment sequence. *Osteoporos Int.* 2022 Jun;33(6):1243-56. DOI: 10.1007/s00198-021-06174-0.
- 9 *Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1807-13. DOI: 10.1007/s00198-022-06386-y.
- 10 *Nilsson M, Stahl E, Akesson KE, et al. Reduced fracture incidence in patients having surgery for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Sep;97(3):276-83. DOI: 10.1111/cen.14703.
- 11 Seib CD, Meng T, Suh I, et al. Risk of Fracture Among Older Adults with Primary Hyperparathyroidism Receiving Parathyroidectomy vs Nonoperative Management. *JAMA Intern Med.* 2022 Jan;182(1):10-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.6437.
- 12 Chapurlat R, Gensburger D, Trolliet C, et al. Inhibition of IL-6 in the treatment of fibrous dysplasia of bone: The randomized double-blind placebo-controlled TOCIDYS trial. *Bone.* 2022 Apr;157:116343. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116343.

* à lire

** à lire absolument