

Ostéoporose

Dr BRIGITTE UEBELHART^a et Pr SERGE FERRARI^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 88-90

L'incidence des fractures est moindre après un an de traitement par dénosumab chez des patients préalablement traités par romosozumab pendant une année en comparaison de ceux initialement sous placebo. L'arrêt du dénosumab est suivi d'un rebond de la résorption osseuse avec diminution des densités osseuses et risque de survenue de fractures vertébrales multiples. Pour des raisons de sécurité d'emploi, l'odanacatib, un antirésorbeur inhibiteur de la cathepsine K, ne sera pas commercialisé. L'abaloparatide, un analogue de la PTHrp (protéine apparentée à la parathormone), réduit l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales. Celle des fractures de fragilité est augmentée chez les patients diabétiques en relation avec des altérations de la qualité osseuse.

Osteoporosis

After one year of treatment with denosumab, the incidence of fracture is lower in patients previously treated one year with romosozumab as compared with placebo. Cessation of denosumab injections is followed by a rebound of bone resorption, a decrease of bone mineral density and increased risk of multiple vertebral fractures. For safety reasons, odanacatib, an inhibitor of cathepsin K and consecutively of bone resorption will not be available. Abaloparatide, a PTHrp (Parathormone related protein) analog, decreases the incidence of vertebral and non vertebral fractures. In patients with diabetes, the incidence of fractures is increased mainly due to alterations quality of bone.

LE ROMOSUZUMAB, TRAITEMENT BIOLOGIQUE ANABOLIQUE OSSEUX

La sclérostine est une glycoprotéine synthétisée par les ostéocytes qui inhibe l'activité des ostéoblastes. De ce fait, l'anticorps monoclonal anti-sclérostine, le romosozumab est un agent anabolique osseux. Néanmoins, l'augmentation des marqueurs de la formation osseuse n'est que transitoire (6 mois), alors qu'on observe en parallèle une diminution prolongée des marqueurs de résorption. Dans la première étude de phase 2, chez des femmes ménopausées avec masse osseuse basse, une année de traitement par romosozumab était associée à une augmentation des valeurs de densité minérale osseuse supérieures à l'alendronate et au téraparatide. Ceci a conditionné le plan de l'étude clinique de phase 3 (Etude FRAME: FRActure study in postmenopausal woMen with osteoporosis): une année de romosozumab suivie d'une année de dénosumab.¹ Ont été enrôlées 7180 femmes avec une ostéoporose postménopausique qui ont reçu la première année des injections sous-cutanées mensuelles de 210 mg de romosozumab ou un placebo. La deuxième année, les

2 groupes ont reçu 60 mg de dénosumab par voie sous-cutanée tous les 6 mois. A la fin de la première année, l'incidence des fractures vertébrales ainsi que celle des fractures cliniques étaient significativement diminuées sous romosozumab par rapport au placebo (-73% et -36% respectivement). La diminution des fractures non vertébrales observée sous romosozumab (56 fractures chez 3589 femmes) vs placebo (75 fractures chez 3591 femmes) est aussi diminuée (-25%) mais sans atteindre la significativité statistique ($p = 0,096$). A la fin de la deuxième année, pendant laquelle toutes les patientes ont reçu du dénosumab, l'incidence des fractures vertébrales et cliniques est demeurée significativement plus basse dans le groupe préalablement traité avec romosozumab.²

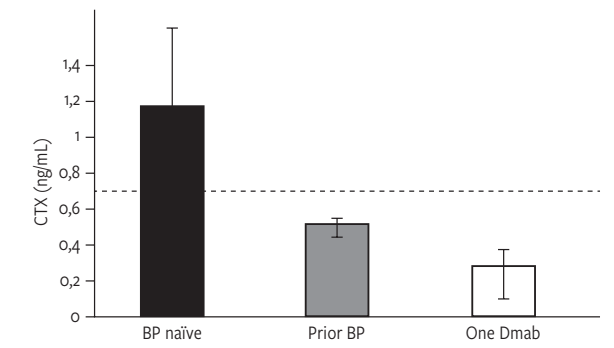
LE DÉNOSUMAB OU ANTICORPS ANTI-RANK-LIGAND

Après les 3 premières années de traitement par dénosumab ou placebo, toutes les patientes de l'étude FREEDOM ont reçu le dénosumab pendant la phase d'extension, soit pour une partie du collectif 10 ans de traitement continu (7 années pour le groupe initialement traité par placebo). Tout au long de la phase d'extension, les valeurs de densité minérale osseuse ont continué à augmenter régulièrement avec les années de traitement et l'incidence des fractures tant vertébrales que non vertébrales est restée basse. Mais l'attention des médecins a été retenue en 2016 par les conséquences de l'arrêt du dénosumab. En effet, des cas cliniques de fractures vertébrales spontanées et multiples ont été rapportés dans l'année suivant l'arrêt du traitement.³⁻⁶ Sachant que, contrairement aux bisphosphonates, à l'arrêt du traitement de dénosumab les effets sur l'inhibition du remodelage osseux sont rapidement réversibles avec perte osseuse, la survenue, voire la récurrence de telles fractures n'est pas étonnante, dans ce contexte d'interruption thérapeutique. De ce fait, la survenue de ces fractures a été recherchée chez 1001 participantes de FREEDOM ayant prématurément arrêté le traitement depuis au moins 7 mois et après au moins 2 injections de dénosumab. Effectivement, si sous dénosumab, les fractures vertébrales ont diminué, leur incidence a augmenté après son arrêt avec un niveau de risque comparable à celui observé initialement dans le groupe traité par placebo. Par ailleurs, le risque que ces fractures vertébrales soient multiples est plus important chez ces patientes qui ont stoppé le dénosumab par rapport à celles qui ont arrêté le placebo. Enfin, le facteur le plus puissant pour prédire la survenue de ces fractures à l'arrêt du dénosumab est la fracture vertébrale prévalente.⁷ En revanche, le rebond de la résorption osseuse observé à l'arrêt du dénosumab pourrait être prévenu chez les patientes préalablement traitées par bisphosphonates. Cette prévention du rebond de la résorption osseuse pouvant s'expliquer par la persistance des bisphosphonates dans le tissu osseux (figure 1).⁸ Des études cliniques sont actuellement en cours pour définir la meilleure stratégie thérapeutique lors de

^a Service des maladies osseuses, Département des spécialités de médecine, HUG, et Faculté de médecine de Genève, 1211 Genève 14
brigitte.uebelhart@hcuge.ch

FIG 1 Prévention du rebond de la résorption osseuse par les bisphosphonates

Valeurs sériques moyennes de CTX (C-télopeptide du collagène de type 1, marqueur reflétant la résorption osseuse) \pm DS à 1 année après l'arrêt du dénosumab chez des patients sans traitement osseux préalable («BP naïve», en noir), chez des patients ayant reçu auparavant des bisphosphonates («Prior BP», en gris) ou après une seule injection de dénosumab («One Dmab», en blanc). La ligne en pointillé indique la limite supérieure des normes préménopausiques. Aucun rebond de la résorption osseuse n'est observé après une seule injection de dénosumab, contrairement à l'augmentation du CTX chez les patients sans traitement préalable, alors qu'un traitement précédent par bisphosphonate atténue ou protège de cette augmentation.



L'arrêt du dénosumab chez les patientes n'ayant jamais été préalablement exposées aux bisphosphonates, par exemple par l'emploi d'une injection unique d'acide zolédronique.

L'ODANACATIB OU ANTICORPS ANTICATHEPSINE

L'odanacatib est un inhibiteur de l'enzyme cathepsine K, protéase en charge de la dégradation du collagène osseux par les ostéoclastes. Les résultats des études cliniques étaient prometteurs et la disponibilité du traitement annoncée comme imminente. Viennent d'être présentés les résultats de l'extension de 2 ans de l'étude LOFT (Long-term Odanacatib Fracture Trial) comparant, sur une durée totale de 5 ans, la prise de 50 mg oral hebdomadaire d'odanacatib ou d'un placebo, en plus du calcium et de la vitamine D. Sous odanacatib, les valeurs de densité minérale osseuse ont augmenté de plus de 10% sur 5 ans tant au niveau lombaire que pour la hanche totale par rapport au groupe traité par placebo. Une réduction significative ($p < 0,001$) de l'incidence des fractures (hanche et vertèbres) sous traitement par rapport aux patients sous placebo a été observée. Néanmoins, l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral sous odanacatib a conduit le laboratoire à décider d'interrompre le développement et la mise sur le marché de ce traitement.⁹

L'ABALOPARATIDE, ACTIVATEUR SÉLECTIF DU RÉCEPTEUR DE LA PARATHORMONE

L'abaloparatide (ABL) est un analogue du PTHrp (Parathormone related protein, en français: protéine apparentée à la parathormone) et de ce fait un agent qui stimule le remodelage osseux. Comparé à la PTH (parathormone), l'ABL pourrait avoir un effet plus favorable sur la balance formation/résorption osseuses, tout en étant moins hypercalcémiant, faisant de lui un agent anabolique intéressant. Les résultats de l'étude

ACTIVE, présentés en 2015, sont maintenant publiés. Il s'agit d'un essai de phase 3, en double aveugle, contrôlé par placebo, incluant 2463 femmes avec une ostéoporose postménopausique et des fractures vertébrale ou périphérique, randomisées pour recevoir soit de l'ABL (80 μ g sous-cutané/jour), soit un placebo (PBO) ou encore du tériparatide (TPT, 20 μ g sous-cutané/jour) en ouvert, ainsi que du calcium et de la vitamine D, pour une durée totale de 18 mois. L'incidence des nouvelles fractures vertébrales évaluées radiologiquement a significativement diminué sous ABL par rapport au groupe traité par placebo (respectivement 4 nouvelles fractures vertébrales vs 30, $p < 0,001$). Les fractures non vertébrales étaient également moins nombreuses sous ABL par comparaison au placebo (respectivement 18 vs 33, $p = 0,049$). Les valeurs de densité minérale osseuse ont davantage augmenté sous ABL que sous placebo ($p < 0,001$ à tous les sites mesurés). L'incidence des épisodes d'hypercalcémie a été moins élevée sous ABL comparée à celle du groupe traité en ouvert par tériparatide ($p = 0,006$). La réduction des fractures vertébrales et non vertébrales en cas d'ostéoporose fait de l'ABL un traitement prometteur de l'ostéoporose.¹⁰

LA «DIABÉTOSTÉOPOROSE»: UNE NOUVELLE COMPLICATION DU DIABÈTE?

Le risque relatif de fractures est augmenté en cas de diabète, plus nettement dans le type 1 (DT1) que dans le type 2 (DT2). L'incidence des fractures est d'autant plus élevée que le contrôle du diabète évalué par l'hémoglobine A1c est médiocre. Naturellement, les altérations osseuses ne sont surement pas les seules causes à l'origine des fractures chez le diabétique qui présentent de multiples facteurs de risque de chutes (neuropathie, troubles de la vue, malaises sur hypoglycémie...). Les valeurs de densité minérale osseuse sont, comme attendu en cas de fragilité osseuse, abaissées dans le DT1 alors qu'elles sont normales, voire au-dessus des normes dans le DT2. L'absence de diminution des densités osseuses dans le DT2 n'est pas aisément explicable. Les hypothèses sont techniques, liées à l'inexactitude des mesures induites par l'importance de la masse grasse, voire hormonales avec augmentation des œstrogènes in situ à partir des dérivés androgéniques, conséquence de l'activité de l'enzyme aromatisation présente dans le tissu adipeux.

Chez le patient diabétique de type 2, cette apparente normalité densitométrique néanmoins associée à une augmentation du risque de fracture réduit la performance de l'outil FRAX utilisé pour évaluer la probabilité de fractures à 10 ans et aider à la décision thérapeutique. Contrairement à la carence œstrogénique de la ménopause qui induit une augmentation de la résorption osseuse et par phénomène de couplage, également de la formation, le remodelage osseux chez le diabétique est caractérisé par une résorption osseuse normale et surtout par une diminution de la formation osseuse. Ce bas niveau de remodelage rapproche l'os du diabétique de celui observé lors d'une corticothérapie prolongée. Les altérations osseuses chez le diabétique intéressent la micro-architecture comme mis en évidence par des techniques radiologiques telles que le micro-CT ou la micro-IRM avec entre autres une augmentation de la porosité corticale par rapport à des sujets non diabétiques associée à une involution adipeuse. Enfin, les

techniques de micro-indentation mettent en évidence des altérations qualitatives intrinsèques du matériau osseux en lui-même. Ces anomalies sont d'autant plus marquées que le patient diabétique présente des complications de la micro-vascularisation (rétinopathie, atteinte rénale).

Les outils d'évaluation du risque de fracture chez le diabétique (surtout Dt2) reflétant les altérations de la qualité osseuse sont à développer. Il convient de mentionner que l'évaluation du «TBS» ou score trabéculaire osseux qui utilise l'image d'acquisition lombaire de la densité pourrait améliorer la prédiction du risque de fracture dans ce contexte. Enfin, les traitements du diabète peuvent aussi avoir un impact osseux négatif. Ainsi, les glitazones induisent une diminution des densités minérales osseuses et augmentent le risque de fracture. Des effets néfastes similaires ont été rapportés avec la canagliflozine. A ce jour et en l'absence d'études cliniques évaluant spécifiquement l'effet des traitements antiostéoporotiques chez les diabétiques, les recommandations sont limitées. Néanmoins, les recommandations d'hygiène de vie (apport calcique et vitaminique D, exercice physique en charge, pas d'habitudes toxiques) sont d'actualité de même que le meilleur contrôle glycémique possible.^{11,12}

CONCLUSIONS

Les nouveautés 2016 dans le domaine de l'ostéoporose confirment le romosozumab et l'abaloparatide comme futurs agents anaboliques, nous ont rendus attentifs aux effets de l'arrêt du dénosumab, et malheureusement l'odanacatib ne rejoindra pas la famille des inhibiteurs de la résorption osseuse. Enfin, ces données nous alertent sur un nouveau facteur de risque de fragilité osseuse et de fractures: le diabète.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'arrêt d'un traitement par dénosumab doit rendre attentif au risque de survenue de fractures vertébrales multiples et faire considérer le recours ponctuel à un bisphosphonate pour contrôler le rebond de la résorption osseuse
- L'incidence des fractures ostéoporotiques est augmentée chez les diabétiques aussi bien dans le type 1 que dans le type 2 et doit faire considérer le diabète comme un nouveau facteur de risque osseux

1 McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412-20

2 Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.

3 Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, et al. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016;27:1923-5.

4 Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016;27:1917-21.

5 Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 2016;27:1929-30.

6 * Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, et al. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; epub ahead of print.

7 Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from FREEDOM and its extension. *ASBMR, Atlanta16-19 sept 2016; abstract 1100.*

8 Uebelhart B, Rizzoli R, Ferrari SL. Exposure to bisphosphonates prevents the rebound of bone turnover markers after denosumab therapy cessation. *Osteopo-*

ros Int 2016, WCO-IOF-ESCEO, Malaga, abstract OC 10.

9 McClung MR. Odanacatib efficacy and safety in postmenopausal women with osteoporosis: 5-year data from the extension of the phase 3 long-term odanacatib fracture trial (LOFT). Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from FREEDOM and its extension. *ASBMR, Atlanta16-19 sept 2016, abstract 1099.*

10 Miller PD, Hattersley G, Juel RLIS B, et al. Effects of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:722-33.

11 * Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanism of diabetes mellitus

induced bone fragility. *Nature Rev Endocrinol* 2016; epub ahead of print.

12 * Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, et al. Mechanism and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2016;174:R127-38.

* à lire

** à lire absolument