

Ostéoporose

Dr EMMANUEL BIVER^a et Pr SERGE FERRARI^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 78-80

Le traitement de l'ostéoporose ne se limite pas à 3 ou 5 ans, hormis peut-être avec les bisphosphonates, et doit être guidé par l'évolution densitométrique en ciblant des T-scores entre -2,0 et -1,5 DS. En cas d'arrêt du dénosumab, une seule perfusion de zolédronate 6 ou 9 mois après la dernière injection de dénosumab peut ne pas suffire à prévenir le rebond du remodelage osseux et un suivi du marqueur de résorption CTX s'impose. Il n'y a pas de bénéfice de la supplémentation en vitamine D sur la santé musculosquelettique dans la population générale, mais celle-ci reste indiquée chez les patients déficitaires en vitamine D ou recevant des traitements de l'ostéoporose. La séquence d'un an de romosozumab, suivi de deux ans de dénosumab, permet des gains densitométriques rapides et substantiels avec une nette diminution du risque fracturaire.

Osteoporosis

Except for bisphosphonates, the duration of anti-osteoporotic treatment is not limited to 3 to 5 years. T-score between -2.0 and -1.5 DS might be the BMD target to reach before considering discontinuing anti-osteoporosis treatment. A rebound of bone remodeling can occur in some patients despite receiving zoledronate after denosumab discontinuation, and the monitoring of CTX is required. There is no benefit of vitamin D supplementation on musculoskeletal health in the general population, but vitamin D remains indicated in patients with vitamin D deficiency or receiving osteoporosis treatment. A sequential treatment with romosozumab during one year, a bone anabolic anti-sclerostin antibody, followed by two years of denosumab, decreases vertebral and non-vertebral fractures with rapid and substantial BMD gains after 3 years.

LA DURÉE DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE N'EST PAS LIMITÉE À 3 OU 5 ANS

Les bisphosphonates ayant un effet rémanent par leur fixation dans l'os, le gain densitométrique se ralentit, voire s'arrête en général après quelques années de traitement, raison pour laquelle le risque de fracture et l'indication à stopper ou à poursuivre un traitement doivent être régulièrement réévalués. Une fenêtre thérapeutique est habituellement proposée après 3 à 5 ans de bisphosphonates, si le risque de fracture à ce moment n'est plus élevé (absence d'ostéoporose densitométrique et fracturaire). Au contraire, si la densité minérale osseuse (DMO) reste basse et/ou le risque reste élevé à ce stade, un traitement doit être poursuivi et un passage au dénosumab ou au téraparatide doit être discuté.¹

Hormis les bisphosphonates, les autres traitements de l'ostéoporose (SERM (modulateurs sélectifs des récepteurs

des œstrogènes), THM (traitement hormonal de la ménopause), dénosumab, téraparatide) n'ont pas d'effet rémanent dans l'os et leur durée de prise n'est pas limitée, à l'exception du téraparatide dont la durée maximale de traitement est limitée à 24 mois. Pour rappel, les patientes de l'étude FREEDOM ont reçu les 3 premières années 60 mg de dénosumab tous les 6 mois ou un placebo. Pendant la phase d'extension de 7 ans durant laquelle toutes les patientes de l'étude ont reçu le dénosumab, on note un gain continu de DMO sans augmentation de l'incidence des effets secondaires,² alors que l'efficacité antifracturaire se maintient, voire augmente au cours du temps (cf. ci-dessous). Par ailleurs, les biopsies osseuses de patientes traitées par dénosumab ne montrent pas d'altérations qualitatives de la matrice osseuse ni d'hyperminéralisation, même après 10 ans de traitement, ceci alors que le remodelage osseux reste parfaitement inhibé.³

Des données complémentaires de l'étude FREEDOM ont été récemment rapportées et recommandent le maintien du traitement de dénosumab au-delà de 5 ans si nécessaire:

- Chez les patientes ayant reçu 10 ans de dénosumab en continu, l'incidence des fractures non vertébrales était plus faible pendant la phase d'extension entre la 4^e et la 10^e année de traitement (1,44/100 patients-année; IC 95%: 1,24-1,66) que pendant les 3 premières années de traitement (1,98/100 patients-année; IC 95%: 1,67-2,34; RR: 0,74 (0,60-0,93; p = 0,008)) malgré l'âge des patientes qui augmente.⁴ Ceci reste vrai même chez les patientes qui ont malgré tout eu une fracture en cours de traitement et qui ont néanmoins poursuivi celui-ci.⁵ Ces données indiquent que les diminutions du risque de fracture sont d'autant plus marquées que la durée du traitement est longue.
- La DMO atteinte au cours de 10 ans de traitement par dénosumab demeure un très bon indicateur du risque de fracture: l'incidence des fractures non vertébrales est d'autant plus faible que le T-score pour la hanche totale est plus élevé, indépendamment de l'âge et des fractures vertébrales prévalentes. Cette diminution du risque de fracture à mesure que la DMO augmente tend à atteindre un plateau pour des T-scores entre -2,0 et -1,5 déviations standards (DS). Ces données soulignent l'importance d'un monitoring de la DMO sous traitement pour évaluer l'évolution du risque de fracture et suggèrent de cibler des T-scores au-delà de -2 DS avant d'envisager un arrêt du traitement, notamment chez des patientes âgées avec des antécédents de fractures et/ou à risque de chute (plutôt qu'une durée prédéfinie de traitement, la durée de traitement nécessaire pour atteindre la cible des -2 DS étant variable selon le niveau de DMO initial).⁶

Ces données sont corroborées par une méta-régression incluant 38 essais contrôlés versus placebo qui ont testé près de 19 traitements différents de l'ostéoporose.⁷ Dans cette analyse, le degré de diminution du risque de fracture est globalement corrélé au gain densitométrique observé en parallèle. Ainsi,

^a Service des maladies osseuses, Département de médecine, HUG et Faculté de médecine, 1205 Genève
emmanuel.biver@hcuge.ch

les agents thérapeutiques conférant les augmentations de DMO les plus importantes au rachis ou à la hanche sont ceux qui induisent la plus grande diminution du risque de fracture vertébrale, et respectivement de hanche.

QUE FAIRE À L'ARRÊT DU DÉNOSUMAB?

L'arrêt des traitements de l'ostéoporose s'accompagne d'une augmentation du risque de fracture, y compris à l'arrêt des bisphosphonates (risque 20 à 40% supérieur chez les patients stoppant les bisphosphonates par rapport à ceux continuant le traitement), bien que la diminution de la DMO soit lente compte tenu de leur effet rémanent dans l'os.⁸ Le dénosumab n'ayant pas d'effet rémanent, son arrêt s'accompagne d'un rebond rapide et variable du remodelage osseux, en particulier chez les patients non prétraités par bisphosphonates, associé à une diminution rapide de la DMO et à une augmentation du risque de fracture vertébrale, parfois multiple chez près de 5% d'entre eux, alors que le risque de fracture non vertébrale n'augmente pas à l'arrêt du traitement.^{8,9} Ce risque est plus élevé chez les patients ayant déjà eu des fractures vertébrales ainsi que chez ceux ayant présenté les gains de DMO les plus élevés sous traitement, alors que le rôle de la durée du traitement reste discuté. Les changements de DMO faisant suite à l'arrêt du dénosumab chez des patients inclus dans l'étude FREEDOM ont été rapportés par deux centres ayant inclus des patients dans cette étude: dans l'un, le gain densitométrique obtenu après 10 ans de dénosumab était de 21,2% au rachis lombaire et de 8,3% pour la hanche totale (versus DMO initiale). Un an après l'arrêt du dénosumab, la perte densitométrique était de 9,1% au rachis et de 12,7% à la hanche par rapport à la DMO à l'arrêt du traitement, soit un gain net de 10,2% au rachis et une perte nette de 5,5% à la hanche par rapport à l'inclusion dans l'étude.¹⁰ Dans l'autre, la perte densitométrique moyenne 17 mois après l'arrêt du dénosumab était de 8,1% au rachis et 8,4% pour la hanche totale.¹¹

Après l'arrêt du dénosumab il faut donc développer des stratégies de «consolidation» afin de ne pas reperdre la DMO précédemment gagnée et exposer quelques patients au risque de nouvelles fractures vertébrales. Cependant, ces modalités restent mal définies à l'heure actuelle. Une seule étude publiée menée chez 53 patientes, ayant atteint une DMO supérieure à un T-score de - 2,5 SD après 2-2,5 années de traitement par dénosumab et ensuite randomisées pour recevoir une année supplémentaire de dénosumab ou une injection de zolédronate, avec 2 ans de suivi, a rapporté un bon contrôle du remodelage et l'absence de perte osseuse significative dans le groupe zolédronate.¹² À noter toutefois que des données récemment présentées au congrès de l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) suggèrent qu'une seule perfusion de zolédronate administrée 6 ou 9 mois après la dernière injection de dénosumab peut ne pas suffire lorsque les patientes ont été traitées plus longtemps avec le dénosumab. La réponse est donc variable d'une patiente à l'autre et requiert un monitoring serré du remodelage osseux (CTX), car en cas de réascension, une perfusion d'acide zolédronique doit être répétée avant un an. Alternativement, on peut proposer un bisphosphonate oral hebdomadaire tel que l'alendronate dès l'arrêt du dénosumab, avec un «push» d'acide zolédronique si le CTX remonte malgré tout.

VITAMINE D, L'ÉTERNEL DÉBAT

Le débat sur l'intérêt des suppléments de vitamine D sur la santé musculosquelettique a été relancé à la faveur de deux méta-analyses récentes: la première incluait les essais randomisés contrôlés comparant l'effet de suppléments de calcium, vitamine D ou combinaison calcium-vitamine D versus placebo ou pas de traitement, sur l'incidence des fractures chez des patients de la communauté de plus de 50 ans;¹³ la deuxième, qui incluait 81 études ouvertes ou contrôlées, s'est limitée à l'effet des suppléments de vitamine D (sans calcium) sur les fractures, les chutes et la DMO.¹⁴ Ces deux méta-analyses sont négatives; elles concluent à l'absence d'effet de ces suppléments de vitamine D ± calcium sur l'incidence des fractures, et pour la deuxième, également à une absence d'effet sur l'incidence des chutes et l'évolution de la DMO.

Ces méta-analyses ont été vivement critiquées et ne doivent pas remettre en cause l'intérêt de ces suppléments dans le traitement de l'ostéoporose. En effet, un certain nombre d'études incluait des patients non déficitaires en vitamine D. Par ailleurs, ces méta-analyses n'ont pas différencié les faibles et fortes doses de vitamine D, étant établi que les bolus de fortes doses de vitamine D augmentent le risque de fracture et de chute.¹⁵⁻¹⁷ Les résultats négatifs de l'étude VITAL, récemment présentés au congrès de l'ASBMR, comparant la supplémentation par 2000 UI/j de vitamine D ± 1 g/j d'oméga 3 per os, versus placebo, sur la DMO et les chutes, vont dans le même sens en indiquant que la supplémentation systématique en vitamine D chez des sujets sains non déficitaires en vitamine D n'apporte pas de bénéfice pour améliorer la densité minérale osseuse ou le risque de chute.

Ainsi, ces études ne soutiennent pas l'usage généralisé de la supplémentation en vitamine D pour la santé musculosquelettique dans la population générale, non nécessairement déficiente en vitamine D. Par contre, elles ne remettent pas en question l'importance de la supplémentation en vitamine D chez les patients à haut risque de perte osseuse, de chute et de fracture qui présentent des déficits en vitamine D ± calcium, ainsi que son indication chez les patients recevant des traitements de l'ostéoporose, ou les patients traités par corticoïdes au long cours. Il faut rappeler que l'efficacité antifracturaire des traitements de l'ostéoporose a été démontrée en association avec les suppléments vitamino-calciques dans toutes les études.

TÉRIPARATIDE

Le tériparatide, unique agent anabolique osseux actuellement commercialisé en Suisse et réservé aux cas les plus sévères d'ostéoporose, réduit très efficacement les fractures vertébrales et cliniques chez les patientes à haut risque, y compris en comparaison d'un bisphosphonate oral tel que le risédronate.¹⁸ Néanmoins son efficacité en ce qui concerne les fractures de hanche n'a jamais été démontrée. Une méta-analyse récente incluant 9 essais randomisés contrôlés avec des patients de profils différents (hommes, femmes, ostéoporose idiopathique ou secondaire à la prise de glucocorticoïdes) conclut néanmoins à une réduction significative des fractures de hanches par ce traitement, même si le nombre d'observa-

tions reste très limité (10 fractures sous téraparatide versus 24 sous placebo au total).¹⁹

À noter dans ce contexte, l'arrivée sur le marché suisse d'un biosimilaire du téraparatide (Forsteo), commercialisé par deux laboratoires sous les noms de Movymia et Terrosa.

ROMOSUZUMAB

Le romosozumab est un anticorps monoclonal inhibant la sclérostine, une glycoprotéine synthétisée par les ostéocytes et qui inhibe la formation osseuse par les ostéoblastes. Il constitue donc un puissant agent anabolique osseux stimulant la formation osseuse, non seulement via le remodelage, mais également via le modelage osseux (formation d'os nouveau en surface). Récemment mis sur le marché aux États-Unis, il vient d'être approuvé par l'EMA (Agence européenne des médicaments) en Europe.

Les résultats de l'analyse finale sur une période de 36 mois de l'étude FRAME (FRActure study in postmenopausal woMen with osteoporosis) ont été publiés en 2019.²⁰ Les patientes ont été randomisées pour recevoir 210 mg de romosozumab en sous-cutané une fois par mois pendant 12 mois versus un placebo, suivis d'un traitement ouvert par 60 mg de dénosumab en sous-cutané tous les 6 mois pendant 24 mois supplémentaires dans les 2 groupes. 5743 patientes ont terminé l'étude de 36 mois (2851 romosozumab puis dénosumab; 2892 placebo puis dénosumab), représentant 80% des patientes incluses initialement. À 36 mois, en comparaison du placebo, chez les patientes traitées initialement par le romosozumab, on note une réduction du risque relatif de 66% pour les fractures vertébrales (incidence de 1,0 vs 2,8%; $p < 0,001$), de 27% pour les fractures cliniques (4,0 vs 5,5%; $p = 0,004$) et de 21%

pour les fractures non vertébrales (3,9% vs 4,9%; $p = 0,039$). La DMO augmente continuellement sous romosozumab puis dénosumab, atteignant en 3 ans un gain de DMO au rachis et à la hanche de respectivement 18,1 et 9,4%, vs 7,5 et 4,2% avec la séquence placebo puis dénosumab. Il n'a pas été observé de différence d'incidence des événements cardiovasculaires graves entre les deux groupes, tel que ce qui avait été rapporté dans l'étude ARCH (une année de romosozumab versus alendronate, suivie d'une année d'alendronate dans les deux groupes).²¹

Conflit d'intérêts: le Dr Emmanuel Biver ne déclare aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Le Pr Serge Ferrari a des contacts avec Amgen, UCB, Gedeon Richter, Eli Lilly.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le traitement de l'ostéoporose ne se limite pas à 3 ou 5 ans, hormis peut-être avec les bisphosphonates, et doit être guidé par des mesures répétées de la DMO (densité minérale osseuse)
- Une perfusion d'acide zolédronique après dénosumab peut prévenir le rebond du remodelage osseux, mais un monitoring des marqueurs du remodelage osseux reste nécessaire
- Il n'y a pas de bénéfice de la supplémentation en vitamine D sur la santé musculosquelettique dans la population générale, mais la vitamine D doit être proposée aux patients déficitaires en vitamine D ou recevant des traitements de l'ostéoporose
- Le traitement anabolique osseux par l'anticorps anti-sclérostine romosozumab pendant un an, suivi de deux ans de dénosumab, permet des gains densitométriques rapides et substantiels avec une nette diminution du risque fracturaire. Ce traitement n'est pas encore approuvé en Suisse

1 Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the SGO/ASCO. Swiss Med Wkly 2017;147:w14484.

2 Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:513-23.

3 Dempster DW, Brown JP, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of long-term denosumab on bone histomorphometry and mineralization in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2018;103:2498-509.

4 *Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, et al. further nonvertebral fracture reduction beyond 3 years for up to 10 years of denosumab treatment. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:3450-61.

5 *Kendler DL, Chines A, Brandi ML, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. Osteoporos Int 2019;30:71-8.

6 **Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, et al. Relationship between bone mineral

density t-score and nonvertebral fracture risk over 10 years of denosumab treatment. J Bone Miner Res 2019;34:1033-40.

7 *Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, et al. Change in bone density and reduction in fracture risk: a meta-regression of published trials. J Bone Miner Res 2019;34:632-42.

8 Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. Osteoporos Int 2019;30:1733-43.

9 Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. J Bone Miner Res 2018;33:190-8.

10 Popp AW, Varathan N, Buffat H, et al. bone mineral density changes after 1 year of denosumab discontinuation in postmenopausal women with long-term denosumab treatment for osteoporosis. Calcif Tissue Int 2018;103:50-4.

11 Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, et al. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. Osteoporos Int 2018;29:41-7.

12 *Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, et al. Zoledronate for the

prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical trial. J Bone Miner Res 2019; epub ahead of print.

13 **Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2017;318:2466-82.

14 **Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:847-58.

15 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:1815-22.

16 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176:175-83.

17 Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. Lancet Diabetes Endocrinol

2017;5:438-47.

18 Kendler DL, Marin F, Zerbin CA, et al. Effects of teriparatide and risendronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 2018;391:230-40.

19 Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF, et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. Bone 2019;120:1-8.

20 **Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, et al. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study. J Bone Miner Res 2019;34:419-28.

21 Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med 2017;377:1417-27.

* à lire

** à lire absolument