

# Traitement médicamenteux de l'ostéoporose: durée et procédure après la fin du traitement

Prof. Dr méd. Christian Meier<sup>a</sup>, PD Dr méd. Brigitte Uebelhart<sup>b</sup>, Dr méd. Bérengère Aubry-Rozier<sup>c</sup>, Prof. Dr méd. Martin Birkhäuser<sup>d</sup>, Prof. Dr méd. Heike A. Bischoff-Ferrari<sup>e</sup>, Dr méd. Diana Frey<sup>f</sup>, Prof. Dr méd. Reto W. Kressig<sup>g</sup>, Prof. Dr méd. Olivier Lamy<sup>c</sup>, Prof Dr méd. Kurt Lippuner<sup>h</sup>, Prof. Dr méd. Petra Stute<sup>i</sup>, Prof. Dr méd. Norbert Suhm<sup>j</sup>, Prof. Dr méd. Serge Ferrari<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital und Universität Basel, <sup>b</sup> Service de Maladies Osseuses, Hôpitaux Universitaires (HUG) et Faculté de Médecine, Genève, <sup>c</sup> Service de Maladies Osseuses, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne,

<sup>d</sup> Gynécologique Endocrinologie et Reproductive Medizin, Universität Bern, Basel, <sup>e</sup> Klinik für Geriatrie, Universitätsspital und Universität Zürich,

<sup>f</sup> Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich, <sup>g</sup> Universitäre Altersmedizin, Basel Mobility Center, Universität Basel,

<sup>h</sup> Universitätspoliklinik für Osteoporose, Universitätsspital und Universität Bern, <sup>i</sup> Abteilung für Gyn. Endokrinologie und Reproductive Medizin, Universitäts-Frauenklinik Bern, <sup>j</sup> Klinik für Traumatologie und Orthopädie, Universitätsspital und Universität Basel



L'Association Suisse contre l'Ostéoporose (SVG0/ASCO) a récemment formulé des recommandations relatives à la durée du traitement de l'ostéoporose et à la prise en charge après son achèvement. Ci-après sont résumés les principaux aspects pour le quotidien clinique.

## Introduction

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une perte progressive de substance osseuse et des modifications de l'architecture des os. La baisse de résistance de l'os et la fragilité osseuse qui en résulte entraînent la survenue de fractures suite à des traumatismes de faible énergie. L'indication d'un traitement médicamenteux de l'ostéoporose dépend du risque individuel de fracture et est recommandée a) chez les patients présentant des fractures vertébrales ou de hanche suite à un traumatisme léger ou b) chez les patients dont le risque de fracture est accru en raison de facteurs de risque cliniques et/ou d'une faible densité minérale osseuse (DMO). Outre la garantie de mesures non médicamenteuses, un principe thérapeutique anti-résorptif, c'est-à-dire des médicaments qui inhibent la fonction et/ou la formation d'ostéoclastes (bisphosphonates, dénosumab, modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes [SERM]), est initialement appliqué chez la plupart des patients. Chez les femmes jusqu'à 60 ans et dans un délai de 10 ans après la ménopause, une hormonothérapie peut être employée. Le téraparatide peut être utilisé comme traitement de seconde ligne chez les patients atteints d'ostéoporose progressive ou d'ostéoporose induite par les stéroïdes. En raison

de son effet ostéo-anabolique prononcé, le téraparatide est également de plus en plus recommandé comme traitement de première ligne chez les patients présentant un risque de fracture élevé [1].

Tandis que l'établissement de l'indication d'un traitement médicamenteux de l'ostéoporose fait l'objet d'un consensus global, des incertitudes relatives à la durée optimale du traitement et à la prise en charge des patients après arrêt des médicaments demeurent au vu de l'évaluation des bénéfices et risques de préparations à effet anti-résorptif. L'Association Suisse contre l'Ostéoporose (SVG0/ASCO) a récemment formulé, dans une prise de position, des recommandations concernant la durée du traitement de l'ostéoporose et la prise en charge après son achèvement [2]. Les principaux aspects et les conséquences pratiques pour le quotidien clinique sont ci-après résumés.

## Les options thérapeutiques médicamenteuses et leurs modes d'action

La formulation des recommandations thérapeutiques relatives à l'utilisation de préparations anti-résorptives se fonde sur la compréhension des différents modes d'action des bisphosphonates et du dénosumab. Les *bisphosphonates* se déposent sur la surface des os

minéralisés, sont absorbés par les ostéoclastes matures et agissent au niveau intracellulaire. Du fait de leur temps de rétention prolongé sur la surface osseuse (principalement alendronate et zolédronate), les bisphosphonates exercent un effet à long terme inhabituel pour les médicaments, qui perdure même après l'arrêt du traitement. L'anticorps monoclonal circulant *dénosumab* inhibe quant à lui la maturation et l'activité des ostéoclastes en se liant au RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) et en bloquant son activité. Après administration sous-cutanée, la molécule est progressivement éliminée et l'efficacité du dénosumab se limite ainsi à la durée du traitement [3]. Par ailleurs, l'arrêt du dénosumab est associé à un effet rebond important, ce qui signifie que la fin du traitement est suivie d'un remodelage osseux accru avec perte rapide du contenu minéral osseux [4, 5]. Ce phénomène n'est pas observé après l'arrêt des bisphosphonates, la perte minérale osseuse survenant de manière plus progressive [6].

Le mode d'action du *tériparatide* dépend de sa capacité à stimuler les processus de formation osseuse. Comme pour de nombreux anti-résorptifs (à l'exception des bisphosphonates), l'effet du tériparatide sur le métabolisme osseux n'est que temporaire et se limite à la durée d'utilisation. D'où la nécessité d'un traitement séquentiel par des substances anti-résorptives pour favoriser la minéralisation secondaire de l'os nouvellement formé et le maintien de la densité minérale osseuse [7, 8].

### Durée du traitement

La durée d'administration des traitements de l'ostéoporose dépend en majeure partie de leur efficacité et de leur sécurité à long terme. Les données sur la réduction du risque de fracture sous traitement de longue durée concernent principalement les anti-résorptifs. En Suisse, l'emploi du tériparatide comme substance ostéo-anabolique est limité à une durée de 24 mois. En ce qui concerne les bisphosphonates, les résultats d'études à long terme ou de prolongation examinant l'alendronate, le risédronate et le zolédronate ont été publiés. Selon ces études, une réduction des fractures vertébrales cliniquement apparentes et/ou morphométriquement documentées a pu être obtenue avec un traitement par alendronate d'une durée de 10 ans et un traitement par zolédronate d'une durée de 6 ans par rapport à l'interruption du traitement par alendronate au bout de 5 ans ou du traitement par zolédronate au bout de 3 ans. Toutefois, l'incidence des fractures non vertébrales était semblable chez les femmes ayant poursuivi la prise d'alendronate au-delà de 10 ans ou

celle de zolédronate au-delà de 6 ans et chez celles ayant interrompu le traitement actif pendant les études de prolongation. Il est intéressant de noter que l'étude FLEX a montré que, par rapport au groupe ayant reçu le placebo suite à 5 ans d'alendronate, le traitement par alendronate sur 10 ans a permis d'enregistrer une diminution du risque relatif de fractures non vertébrales uniquement chez les femmes dont la densité minérale osseuse au niveau du col du fémur était de  $-2,5$  T-score ou inférieur au moment de l'interruption.

### La durée d'utilisation des médicaments anti-résorptifs dépend en majeure partie de leur efficacité et de leur sécurité à long terme.

L'extension de l'étude FREEDOM fournit des données concernant la réduction du risque de fracture en cas de traitement à long terme par dénosumab sur une période allant jusqu'à 10 ans. Après une baisse significative des fractures vertébrales et non vertébrales dans le groupe de traitement par dénosumab par rapport au placebo au cours de l'étude FREEDOM (au cours des 3 premières années), l'incidence annuelle de nouvelles fractures vertébrales est restée faible, tandis que les fractures non vertébrales ont continué de diminuer significativement durant la 4<sup>e</sup> année, puis sont demeurées significativement moins fréquentes qu'au début du traitement.

Globalement, les substances anti-résorptives présentent un bon profil de sécurité. Les effets indésirables varient d'un médicament à l'autre, il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux après la prise de bisphosphonates oraux, ou encore de symptômes pseudo-grippaux suite à l'administration intraveineuse de bisphosphonates. Néanmoins, des effets indésirables rares mais sévères tels que des ostéonécroses de la mâchoire (ONM) et des fractures atypiques du fémur (FAF) ont été signalés pour les bisphosphonates et le dénosumab utilisés à long-terme.

### Prise en charge après la fin du traitement

En règle générale, l'effet de tout médicament disparaît après achèvement du traitement. Ainsi, dans le cas des maladies chroniques, les symptômes et complications réapparaissent. Cela est également valable pour la plupart des préparations utilisées dans le cadre de l'ostéoporose (œstrogènes, SERM, dénosumab et tériparatide). Toutefois, en raison de leur haute affinité osseuse, les bisphosphonates demeurent plus longtemps dans l'os, même après l'arrêt du traitement.

Le dénosumab étant uniquement efficace pour la durée du traitement, non seulement une perte d'efficacité est observée après son interruption, mais un effet inverse,

limité dans le temps, avec un rebound transitoire du remodelage osseux a été observé dans plusieurs études. Dans un délai de 2 ans après l'arrêt du dénosumab, le remodelage osseux retourne à la valeur initiale de base. Parallèlement, la densité osseuse diminue indépendamment de la durée du traitement précédent, rejoignant les valeurs pré-traitement dans un délai de 1-2 ans après achèvement du traitement [5]. Suite à la publication de quelques cas cliniques de fracture vertébrale après arrêt du dénosumab [9, 10], une observation de plus de 1000 patientes ayant interrompu la prise de dénosumab ou de placebo dans l'étude FREEDOM et dans son extension indique que l'incidence des fractures vertébrales dans un délai d'un an après arrêt du dénosumab est environ quatre fois supérieure à la très faible incidence sous traitement [11]. Toutefois, l'incidence absolue des fractures vertébrales demeurait comparable à celle observée chez les patientes ayant interrompu la prise du placebo. Pourtant, l'incidence de nouvelles fractures vertébrales multiples semble être supérieure chez les patientes ayant interrompu le dénosumab que chez celles ayant interrompu la prise du placebo [11]. Par comparaison le risque de fracture vertébrale avait doublé après l'arrêt du traitement par bisphosphonates. Au vu de ces observations, les autorités sanitaires Suisse ont, en consultation avec le fabricant (Amgen), adapté l'étiquetage du médicament de sorte que les médecins prescripteurs soient mis en garde concernant l'arrêt subit du dénosumab et informés que le traitement doit être complété pendant au moins un an par un bisphosphonate (traitement séquentiel). Les facteurs de risque de fracture vertébrale après arrêt du dénosumab actuellement identifiés incluent les fractures prévalentes et les valeurs très faibles de contenu minéral avant l'initiation du traitement [10, 12]. Dans ce contexte, il convient de noter que chez certaines patientes ayant été précédemment traitées par des bisphosphonates, l'effet rebond relatif à la résorption osseuse et à la DMO a pu être évité. Cela est probablement dû à l'effet résiduel des bisphosphonates au sein du tissu osseux [13, 14].

### Conséquences pour le quotidien clinique

Au vu des données mentionnées ci-dessus, nous proposons une aide à la décision pour la prise en charge de patientes atteintes d'ostéoporose sous traitement de longue durée (fig. 1). Il convient de rappeler que les études de prolongation relatives à l'efficacité portant sur la réduction des fractures à long terme en cas de poursuite ou d'arrêt du traitement ont été exclusivement menées avec des femmes ménopausées. C'est la raison pour laquelle notre recommandation s'applique

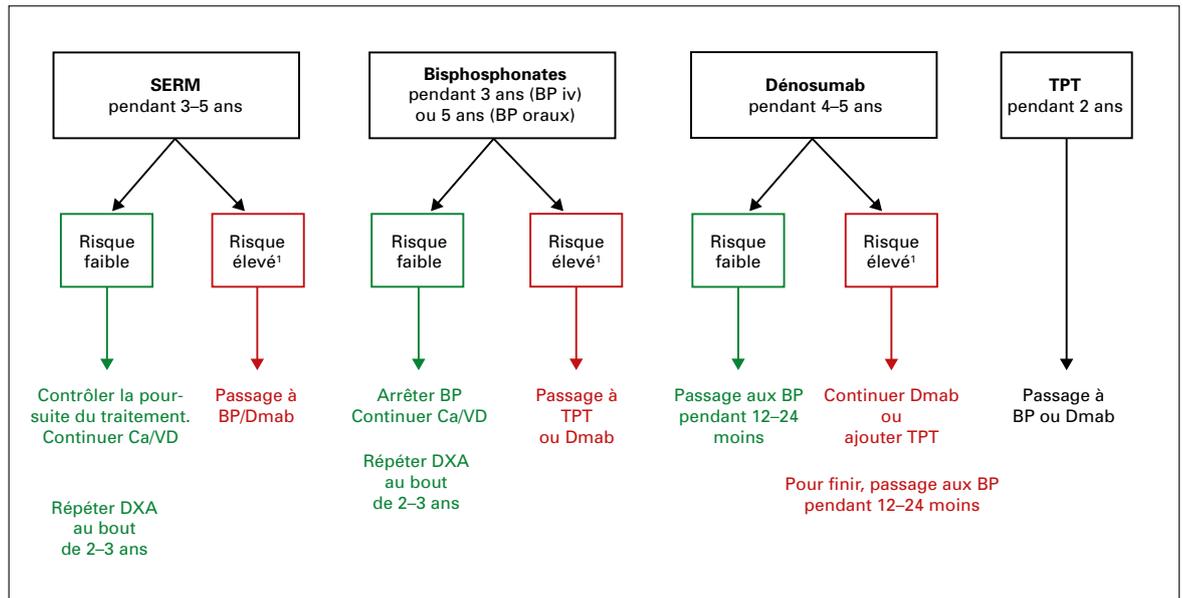
à l'utilisation de produits chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique. Une stratégie similaire semble toutefois pertinente en cas d'ostéoporose masculine. Il convient également de noter que les propositions suivantes concernant les modalités thérapeutiques à long terme en cas d'ostéoporose ne sont pas basées sur des preuves, mais constituent une interprétation des données actuellement disponibles.

### Ces recommandations s'appliquent à l'utilisation chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique et constitue une interprétation des données actuellement disponibles.

1) Une réévaluation régulière du risque de fracture s'avère essentielle pour définir la durée du traitement. Il existe encore un risque de fracture élevée chez une patiente en présence d'au moins un des facteurs suivants:

- Fractures (multiples) suite à des traumatismes de faible énergie, siégeant principalement au niveau de la colonne vertébrale et du col du fémur dans un délai de 5 ans avant et/ou pendant le traitement.
- Risque absolu de fracture élevé (selon FRAX®) et/ou risque de fracture continuellement élevé selon l'évaluation clinique ou en raison de maladies concomitantes (par ex. utilisation permanente de glucocorticoïdes, d'inhibiteurs de l'aromatase, diabète, infirmité).
- Densité minérale osseuse (DMO) continuellement faible. Selon les résultats d'études de prolongation (étude FLEX, études de prolongation HORIZON et FREEDOM), les patientes dont le score T est constamment inférieur à -2,5 SD au niveau du col du fémur (ou <-2,0 SD chez les patientes âgées et les personnes présentant un risque de chute) bénéficient le plus de la poursuite du traitement.

2) Chez les femmes ménopausées qui ont été traitées par des bisphosphonates pendant 3 ans (voie intraveineuse) ou pendant 5 ans (voie orale), une réévaluation du risque individuel de fracture s'avère nécessaire (voir ci-dessus). Chez les femmes présentant un risque élevé, le traitement doit préférablement passer au dénosumab, puisque des études comparatives ont conclu qu'en termes de modifications de la DMO liées au traitement, une meilleure efficacité était obtenue avec le dénosumab qu'avec les bisphosphonates. Chez les femmes présentant une fracture vertébrale sous traitement, un traitement ostéoanabolique par téraparatide d'une durée de 24 mois est recommandé. En fonction de l'évaluation du risque (risque ONM et FAF accru) et du bénéfice escompté (baisse du risque de fracture), il est également possible de considérer la poursuite du traitement sur



**Figure 1:** Procédure relative au traitement à long terme en cas d'ostéoporose post-ménopausique (reproduction avec l'aimable autorisation de: Meier C, Uebelhart B, Aubry-Rozier B, Birkhäuser M, Bischoff-Ferrari HA, Frey D, et al. Osteoporosis drug treatment: duration and management after discontinuation. A position statement from the Swiss Association against Osteoporosis [SVGO/ASCO]. Swiss Med Wkly. 2017;147:w14484).

<sup>1</sup> Le risque de fracture élevé est défini comme a) fractures de la hanche, de la colonne vertébrale ou à plusieurs endroits avant ou pendant le traitement; b) Score T du col du fémur <-2,5 SD pour un âge <65 ans; <-2,0 SD pour un âge >65 ans et/ou chutes fréquentes; c) poursuite d'un traitement hormonal après ablation (inhibiteurs de l'aromatase, déprivation androgénique); d) ostéoporose secondaire, poursuite d'un traitement par glucocorticoïdes.

Abbréviations: SERM = modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes; BP = bisphosphonate; Dmab = dénosumab; TPT = tériparatide; Ca/VD: supplémentation en calcium et vitamine D; DXA = mesure de la densité osseuse au moyen de la «dual energy x-ray absorptiometry».

une période allant jusqu'à 10 ans (bisphosphonates oraux, dénosumab) ou jusqu'à 6 ans (bisphosphonates intraveineux). Chez les patientes présentant un risque de fracture faible à moyen, une interruption temporaire des bisphosphonates et une réévaluation clinique, biochimique et densitométrique tous les 2 à 3 ans sont recommandées.

3) Chez les femmes ménopausées qui ont été traitées par SERM pendant 3 à 5 ans et chez lesquelles un risque de fracture élevé est apparu, il convient d'envisager de passer aux bisphosphonates ou au dénosumab.

4) Chez les femmes ménopausées qui ont été traitées par dénosumab pendant au moins 4 à 5 ans, une réévaluation du risque individuel de fracture est recommandée. Chez les femmes présentant un risque élevé, la poursuite du traitement doit être envisagée pour une durée allant jusqu'à 10 ans. La poursuite du traitement est particulièrement indiquée chez les femmes traitées par des inhibiteurs de l'aromatase. En cas de risque de fracture très élevé (par ex. nouvelles fractures vertébrales incidentes sous traitement par dénosumab), il convient de considérer un traitement combiné par

tériparatide (pendant 24 mois, suivi d'un anti-résorptif), puisque cette procédure a montré un effet favorable sur la DMO. Toutefois, la preuve qu'un traitement combiné fasse baisser le risque de fracture fait encore défaut.

5) Chez les femmes qui répondent favorablement au traitement et chez lesquelles un arrêt du traitement par dénosumab est envisagé (risque de fracture faible, augmentation de la DMO à des valeurs adaptées à l'âge, arrêt des inhibiteurs de l'aromatase), un traitement consécutif par des anti-résorptifs non réversibles (bisphosphonates ou SERM en cas d'intolérance aux bisphosphonates) est absolument nécessaire. Cela est particulièrement valable pour les femmes âgées présentant fréquemment des fractures vertébrales et pour les femmes n'ayant jusqu'à présent reçu aucun traitement de longue durée à base de bisphosphonates plus puissants (alendronate, zolédronate). Chez les patientes ayant précédemment reçu un traitement (sur plusieurs années) par bisphosphonates (principalement alendronate, zolédronate), il est possible de baser la décision d'un traitement consécutif par la détermination des marqueurs du remodelage osseux (par ex.

Correspondance:  
Prof. Dr méd.  
Christian Meier  
Klinik für Endokrinologie,  
Diabetologie und  
Metabolismus,  
Universitätsspital Basel  
Missionsstrasse 24  
CH-4055 Basel  
christian.meier[at]unibas.ch

CTX sérique). Le traitement séquentiel à base d'anti-résorptifs non réversibles peut s'avérer nécessaire pour une période de 12 à 24 mois.

6) L'effet anabolique du tériparatide sur les os se limite à la durée d'utilisation. Un traitement anti-résorptif consécutif (bisphosphonates, dénosumab) est indispen-

sable pour maintenir la masse osseuse et améliorer la minéralisation secondaire.

7) Lors de l'évaluation de la durée et des options du traitement de l'ostéoporose, il convient de prendre en considération les potentielles conséquences d'une mauvaise observance thérapeutique, un statut de vitamine D inadéquat, un risque de chute élevé ou de nouveaux facteurs de risque. Selon les recommandations actuelles [15], le traitement par un médicament de l'ostéoporose quel qu'il soit doit toujours être complété par la prise de vitamine D à une dose de 800 U.I./jour afin d'assurer un bon apport en vitamine D. Des apports suffisants de calcium à raison de 1000 mg/jour issus des aliments sont également recommandés. Si les sources alimentaires ne peuvent à elles seules garantir un apport calcique suffisant, une supplémentation de calcium de 500 à 1000 mg/jour est recommandée.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## L'essentiel pour la pratique

- Un traitement médicamenteux de l'ostéoporose est clairement indiqué en cas d'antécédents de fracture (principalement d'une vertèbre ou de la hanche) ou de risque de fracture élevé. Diverses préparations dont l'efficacité et la sécurité à long terme sont documentées sont actuellement disponibles.
- La durée d'un traitement anti-résorptif et la procédure après la fin du traitement dépendent du risque individuel de fracture, de la préparation employée et de son mode d'action.
- Du fait de leur efficacité résiduelle à long terme, la prise de bisphosphonates peut être interrompue au cours du traitement chez les patients présentant un risque de fracture faible à moyen.
- En raison de l'efficacité du dénosumab limitée à la durée du traitement et de la survenue d'un effet rebond après la fin du traitement (accélération de la perte de masse osseuse, survenue de fractures vertébrales chez les patients à haut risque), un traitement continu (si haut risque persistant) ou traitement séquentiel par des bisphosphonates est recommandé pendant 12 à 24 mois.