

REVUES GÉNÉRALES

Ostéoporose

Ostéoporoses : quoi de neuf en 2013 ?

RÉSUMÉ : Les données épidémiologiques récentes et l'actualisation des recommandations du traitement de l'ostéoporose postménopausique ont mis en avant les patients à risque de fracture qui doivent être traités c'est-à-dire ceux avec fractures sévères qui sont à risque d'excès de mortalité et de refracture. Il semble que le profil de ces patients et que les facteurs de risque de fracture se soient modifiés ces dernières années avec l'allongement de l'espérance de vie et la meilleure prise en charge des maladies chroniques. Nous disposons actuellement de traitements efficaces pour traiter l'ostéoporose et d'autres molécules seront disponibles dans le futur mais il y a peu de données sur les stratégies d'utilisation de ces traitements : choix de la séquence optimale, intérêt des combinaisons pour les patients les plus sévères...



→ **K. BRIOT**
Service de Rhumatologie,
Hôpital Cochin,
PARIS.

Épidémiologie des fractures sévères

L'actualisation des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique, publiée en 2012, a introduit le concept de fracture sévère [1]. Ces fractures sont considérées comme sévères parce qu'elles sont associées de manière constante dans les études prospectives à un excès de mortalité et de morbidité [2, 3], notamment chez les sujets les plus jeunes [4]. Parmi les fractures fémorales, les fractures de la région sous-trochanterienne et fémorale, rapportées chez les utilisateurs de bisphosphonates, ont été mises en avant. De nouvelles données épidémiologiques font le point sur ces fractures.

1. Mortalité liée aux fractures sévères : rôle clé de la nouvelle fracture

Le suivi à cinq ans des patients (952 femmes et 343 hommes) avec fractures incidentes de la cohorte australienne DUBBO a montré que 24 % des femmes et 20 % des hommes ont fait une nouvelle fracture et que 26 % des

femmes et 37 % des hommes sont décédés sans nouvelle fracture. Parmi les sujets qui ont fait une nouvelle fracture, la mortalité totale à cinq ans était de 39 % chez les femmes et de 51 % chez les hommes. Cette étude confirme l'excès de mortalité et de refracture dans les cinq ans qui suivent la fracture ; la nouvelle fracture reste un déterminant essentiel de cet excès de mortalité [5].

2. Profil et conséquences des fractures vertébrales hospitalisées en France

L'incidence annuelle des fractures vertébrales ostéoporotiques est difficile à déterminer compte tenu du caractère peu symptomatique de deux tiers d'entre elles. Qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques, les fractures vertébrales sont associées à une augmentation de la mortalité, maximale les deux premières années, et qui reste significative jusqu'à 15 ans après la fracture [2]. L'analyse du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a montré qu'en 2009, 13 624 patients ont été hospitalisés en France pour une fracture vertébrale symptomatique. La mortalité en cours d'hospitalisation est

REVUES GÉNÉRALES

Ostéoporose

de 0,9 %. Une vertébroplastie a été réalisée chez 6,4 % des patients ; c'étaient les patients les plus jeunes et en meilleure santé avec moins de comorbidités [6]. Cette étude suggère que la mortalité intrahospitalière des fractures vertébrales symptomatiques est faible, moins fréquente chez les sujets traités par vertébroplastie, qui étaient plus jeunes et en meilleur état de santé.

3. Les fractures atypiques fémorales : une actualisation du rapport de la Task Force de l'ASBMR en 2013

Des fractures atypiques fémorales localisées, en région sous-trochantérienne et diaphysaire, ont été rapportées chez les sujets traités par bisphosphonates et dénosumab et chez les patients non traités (**fig. 1**). La Task Force de l'ASBMR (*American Society for Bone and Mineral Research*) a récemment actualisé son rapport de 2010. Elle met en avant les données épidémiologiques et physiopathologiques qui suggèrent que les fractures atypiques sont bien des fractures par insuffisance osseuse avec des signes prodromiques qui précèdent de quelques semaines à quelques mois la survenue de la fracture.

La définition radiographique de la fracture atypique a été modifiée (**tableau I**) : la fracture peut être peu comminutive, la réaction périostée est devenue un critère majeur et l'association à des maladies spécifiques et des traitements (comme les bisphosphonates) ne rentre pas dans les critères de la définition. Les études avec analyses des radiographies montrent une association constante entre la prise de bisphosphonates et le risque de fracture atypique. Le risque de fracture atypique fémorale reste cependant très faible de l'ordre de 3,2 à 50 cas pour 100 000 patients par année ; il semble que l'usage prolongé soit associé à un risque plus élevé avec un risque de 50 cas pour 100 000 patients par année. Le risque diminue à l'arrêt des bisphosphonates et il n'existe pas de preuve



Fig. 1 : Aspect radiographique d'une fracture fémorale atypique.

évidente que le téraparatide accélère la consolidation de ces fractures. Ces éléments ne font pas reconsidérer la balance bénéfice-risque favorable des traitements chez les sujets à risque de fracture ostéoporotique [7].

Évaluation du risque de fracture : de nouveaux facteurs de risque

Certains facteurs de risque sont bien connus, mais l'évolution de l'épidémiologie a fait émerger d'autres facteurs de risque potentiels de fracture et d'ostéoporose.

1. Rôle des comorbidités

● L'arthrose : un facteur de risque de fracture

Il est classique de dire que les sujets arthrosiques ont une densité osseuse plus élevée mais la question est de savoir s'ils sont à risque de fracture. Dans la cohorte observationnelle prospective, multicentrique GLOW (*Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women*) qui comprend 60 393 femmes non institutionnalisées âgées de plus

Fracture entre le petit trochanter et le condyle fémoral

● Critères d'exclusion

Fractures pathologiques, traumatiques, sur matériel.

● Critères majeurs indispensables

Quatre des cinq critères majeurs sont nécessaires :

- fracture de faible traumatisme ou liée à une chute de sa hauteur ;
- **trait de fracture partant de la corticale externe, d'orientation transversale, qui peut ensuite être oblique en progressant vers la corticale interne ;**
- **fracture non comminutive ou faible comminutive ;**
- **épaississement périosté ou endostéale de la corticale externe, localisé au site de fracture ;**
- fracture bilatérale possible ; elle peut également ne concerner que la corticale externe.

● Critères mineurs

La présence de critères mineurs n'est pas forcément indispensable :

- épaississement généralisé des corticales ;
- signes prodromiques uni ou bilatéraux ;
- fractures bilatérales complètes ou incomplètes de la diaphyse fémorale ;
- retard de la consolidation de la fracture.

TABLEAU I : Nouveaux critères des fractures atypiques fémorales selon la Task Force de l'ASBMR 2013. Les critères modifiés par rapport à 2010 sont **en vert**.

de 55 ans, les patientes qui rapportent un antécédent d'arthrose (40 %) ont une augmentation du risque de fracture (RR = 1,21 ; IC 95 % 1,13-1,30 ; $p < 0,0001$) et de chutes (RR = 1,24 (IC 95 % 1,22-1,26 ; $p < 0,0001$) [8]. Mais, la relation entre arthrose et risque augmenté de fracture n'est pas significative après ajustement sur les chutes (RR = 1,06 (IC 95 % 0,98-1,15 ; $p = 0,13$). Cette étude montre que les femmes ménopausées qui rapportent un antécédent d'arthrose ont une augmentation du risque de fracture de 20 % ; c'est le risque de chute augmenté chez ces femmes qui expliquerait le risque de fracture.

● **Obésité et fracture**

Un indice de masse corporelle (IMC) bas est un facteur de risque bien connu de fracture mais des études ont récemment mis en évidence que l'obésité est également un facteur de risque de fracture à certains sites. Chez les femmes ménopausées participant à l'étude GLOW, l'IMC bas est associé à une augmentation du risque de fracture de hanche, vertébrale et poignet alors qu'un IMC élevé est associé à une augmentation de fracture de cheville [9].

Une méta-analyse réalisée à partir d'études prospectives concernant au total 398610 femmes, âgées en moyenne de 63 ans, a révélé que l'IMC élevé était un facteur de risque de fracture du membre supérieur (humérus et coude). Après ajustement sur la valeur de la densité minérale osseuse (DMO), l'IMC élevé reste un facteur de risque de fracture du membre supérieur, mais aussi un facteur de risque de fracture ostéoporotique [10]. Des facteurs liés à l'obésité comme l'insuffisance en vitamine D et la diminution des capacités physiques sont associés au risque de fracture. Une des questions non résolues est la définition d'une DMO normale chez les obèses, c'est-à-dire celle qui préviendrait les fractures.

● **Maladie de Parkinson et risque d'ostéoporose**

La maladie de Parkinson et l'ostéoporose touchent les sujets les plus âgés. La maladie de Parkinson est la comorbidité la plus fortement associée à la survenue d'une fracture incidente au cours du suivi de 2 ans de 52 960 sujets de la cohorte internationale GLOW [11]. L'augmentation du risque de chute des patients peut expliquer le risque de fracture, mais des études récentes suggèrent que la maladie de Parkinson peut être un facteur de risque d'ostéoporose.

Une méta-analyse de 15 études a montré que le risque d'ostéoporose est élevé chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson (OR = 1,18 ; IC 95 % 1,09-1,27) comparativement aux sujets contrôles [12]. Ce risque est plus élevé chez les hommes (OR = 2,44 ; IC 95 % 1,37-4,34) que chez les femmes (OR = 1,16 ; IC 95 % 1,07-1,26). L'ostéoporose, au cours de la maladie de Parkinson, peut être observée à tous les stades de la maladie et dépend de plusieurs mécanismes : rôle de la maladie elle-même et de l'akinésie, désordres endocriniens, insuffisance en vitamine D.

2. Répéter une mesure de DMO n'améliore pas la prédiction du risque de fracture

La valeur de la DMO lors du dépistage est utile pour la prédiction du risque de fracture. Chez les sujets non traités, il peut être utile de répéter cette mesure après 2 à 3 ans selon la valeur de la DMO de départ. Une étude, récemment publiée, conduite à partir du suivi de 310 hommes et de 492 femmes (âge moyen : 75 ans) de l'étude Framingham Ostéoporose, qui avaient 2 mesures de DMO au col fémoral, a permis d'indiquer que la mesure de la DMO au début du suivi était associée à une augmentation du risque de fracture de hanche et de fracture majeure de l'ostéoporose. La 2^e mesure de la DMO, réalisée en moyenne 4 ans après la première,

n'améliore pas la prédiction du risque de fracture de hanche et de fracture majeure de l'ostéoporose [13]. Cette étude confirme le rôle déterminant de la mesure de la DMO initiale qui reste un facteur de risque significatif au cours du suivi.

Des nouveautés sur les traitements anti-ostéoporotiques

1. Des données sur l'utilisation prolongée du dénosumab

L'étude FREEDOM est une étude de phase III qui a démontré l'efficacité anti-fracturaire du dénosumab (anticorps anti-RANKL) pour réduire le risque de fractures à trois ans. Il est prévu d'évaluer à dix ans l'efficacité et la tolérance du dénosumab. Les données à trois ans de l'extension en ouvert ont été publiées cette année. Pendant la période d'extension, toutes les femmes ont reçu 60 mg de dénosumab tous les 6 mois, soit 4 450 femmes ; 77 % des femmes qui ont participé à l'étude FREEDOM étaient suivies dans l'étude d'extension [14].

Après 6 ans de traitement par dénosumab, le gain de DMO au rachis lombaire est significatif (15,2 %) et à la hanche totale (7,5 %). Pour les femmes ayant débuté le dénosumab après avoir été traitées par placebo durant l'étude FREEDOM, le gain de DMO pendant les 3 ans est de 9,4 % au rachis lombaire et de 4,8 % à la hanche totale ; ces variations sont comparables à celles observées les 3 premières années dans le groupe traité par dénosumab. Le taux d'incidence annuelle des fractures vertébrales et non vertébrales reste inférieur au taux observé au cours de l'étude FREEDOM dans le groupe placebo. Les 6 ans de traitement par dénosumab sont associés à une bonne tolérance et l'incidence des effets secondaires n'augmente pas avec le temps. Il existe 6 cas confirmés d'ostéonécrose de la mâchoire et 1 cas de fracture atypique.

REVUES GÉNÉRALES

Ostéoporose

Cette étude montre qu'après 6 ans de traitement, il existe une poursuite de gain de densité osseuse avec une bonne tolérance. Selon les recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose postménopausique, le traitement doit être réévalué après une première séquence thérapeutique de 3 à 5 ans [1].

2. L'odanacatib : de nombreuses études mais pas de résultats de l'étude phase III

La cathepsine K est une cystéine protéase fortement exprimée dans les ostéoclastes ; cette enzyme contribue à la dégradation de la matrice osseuse et est capable de dégrader le collagène de type I, l'ostéopontine et l'ostéonectine. L'inhibition de la cathepsine K bloque la résorption osseuse sans diminuer la formation osseuse. L'odanacatib (ODN) est l'inhibiteur de la cathepsine K qui a le développement clinique le plus avancé, mais les résultats de l'étude de phase III sont toujours attendus.

Une étude de phase II de 24 mois a étudié l'efficacité et la tolérance de l'odanacatib chez 243 femmes âgées de plus de 60 ans avec DMO basse, traitées par alendronate pendant au moins 3 ans, randomisées pour recevoir l'odanacatib 50 mg par semaine ou le placebo [15]. Dans le groupe odanacatib, il existe une augmentation significative de la DMO à 24 mois au col fémoral, au fémur total et au rachis lombaire (1,7 %, 1,8 % et 2,3 %, respectivement), comparativement au groupe placebo. Cette augmentation de la DMO est associée à une diminution de l'excrétion urinaire du télopeptide N terminal du collagène de type I et à une augmentation du Propeptide N-Terminal du procollagène de type I, comparativement au placebo. De façon inattendue, le taux sérique de C-télopeptides du collagène de type I augmente dans le groupe odanacatib. Le profil de tolérance est comparable entre les 2 groupes. Cette étude

montre qu'après un traitement par alendronate, l'odanacatib est efficace sur la DMO. Les résultats de l'essai de phase III sont attendus pour l'année prochaine.

3. La suite des études cliniques des anticorps anti-sclérostine

La sclérostine, protéine sécrétée par l'ostéocyte, joue un rôle essentiel dans la régulation de la formation osseuse par les ostéoblastes. Les études expérimentales chez l'animal ont montré que l'anticorps anti-sclérostine augmente la formation osseuse, la DMO ainsi que la résistance osseuse. Dans ces études, l'augmentation de la formation osseuse est associée à une diminution de la résorption osseuse qui est dose dépendante. L'effet densitométrique observé avec l'anticorps anti-sclérostine est expliqué par un mécanisme d'action original : un effet ostéoformateur associé à une diminution de la résorption osseuse.

Les résultats de 2 études de phase I du blosozumab portant sur la tolérance, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été publiés cette année [16]. Ces études de phase I, randomisées contre placebo, ont évalué différentes doses de blosozumab : 750 mg en intraveineuse (IV) en dose unique, 150 mg en sous-cutané (SC) en dose unique, doses multiples de 750 mg IV toutes les 2 semaines pendant 8 semaines, multiples doses de 270 mg en SC toutes les 2 semaines pendant 8 semaines, ou le placebo. La tolérance du blosozumab est bonne ; des anticorps anti-sclérostine ont été détectés sans lien entre le mode d'injection et la dose, et sans effet sur la réponse pharmacodynamique.

Il existe une augmentation dose dépendante des marqueurs de formation osseuse et de la DMO au rachis lombaire de 3,4 % ($p = 0,002$) à 7,71 % ($p < 0,001$) à 85 jours après l'administration du

blosozumab. L'utilisation antérieure de bisphosphonates n'a pas d'effets sur la réponse au blosozumab. Ces effets anaboliques osseux encouragent la poursuite des essais cliniques des anticorps anti-sclérostine dans l'ostéoporose postménopausique.

Stratégies d'utilisation des traitements : un avenir pour les combinaisons ?

Les recommandations du traitement de l'ostéoporose postménopausique abordent le choix du premier traitement et il n'y a pas de données scientifiques sur les rotations des traitements en dehors de la séquence téraparatide suivie de bisphosphonates [1]. Des données ont été publiées cette année sur l'intérêt des combinaisons de traitement téraparatide et inhibiteurs de la résorption osseuse. La base théorique de ces combinaisons est d'utiliser un antirésorbeur pour freiner l'augmentation de la résorption osseuse liée à l'usage du téraparatide. La combinaison téraparatide et acide zolédronique n'est pas plus efficace que l'usage séparé des traitements sur la DMO [17].

Une étude randomisée contrôlée a comparé la combinaison dénosumab et téraparatide, dénosumab seul et téraparatide seul, chez 100 femmes ostéoporotiques. Il existe, à 12 mois, un gain significatif de DMO au rachis lombaire chez les femmes recevant la combinaison ($9,1 \pm 3,9\%$), comparativement au groupe téraparatide ($6,2 \pm 4,6\%$, $p = 0,0139$) et dénosumab ($5,5 \pm 3,3\%$, $p = 0,0005$) [16]. La DMO au col fémoral a également augmenté dans le groupe combinaison ($4,2 \pm 3\%$) que dans les groupes téraparatide ($0,8 \pm 4,1\%$, $p = 0,0007$) et dénosumab ($2,1 \pm 3,8\%$, $p = 0,0238$). Les limites de cette étude sont nombreuses, en particulier, la taille de l'effectif et l'absence de démonstration d'un bénéfice antifracturaire de cette combinaison [18].

Le téraparatide est un traitement efficace de l'ostéoporose, avec une augmentation de la formation osseuse et une augmentation de la résorption osseuse. Une étude a évalué l'intérêt de coadministrer le téraparatide et un inhibiteur de la résorption osseuse (raloxifène ou alendronate), 9 mois après le début du téraparatide pour "rouvrir" la fenêtre d'ostéoformation.

Dans une étude randomisée et ouverte chez 125 femmes ménopausées avec ostéoporose sévère, traitées par téraparatide, réparties en 3 groupes, la combinaison d'un inhibiteur de la résorption osseuse et du téraparatide a un effet favorable sur la DMO volumique mesurée par scanner, et diminue les marqueurs de résorption osseuse qui restent élevés chez les patients recevant le téraparatide seul [19]. Il n'y a pas de données antifracturaires dans cette étude ouverte, conduite dans un faible effectif.

Conclusion

Ces résultats ne permettent pas de recommander les combinaisons de traitements, mais compte tenu de la possibilité de mise à disposition dans les années à venir de nouvelles molécules dans l'ostéoporose, il faudra réfléchir en termes de stratégie thérapeutique: rotation des traitements, combinaison des traitements chez les sujets les plus à risque...

Bibliographie

1. BRIOT K, CORTET B, THOMAS T *et al.* 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 2012;79:304-313.
2. BLIUC D, NGUYEN ND, MILGH VE *et al.* Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*, 2009;301:513-521.
3. MORIN S, LIX LM, AZIMAE M *et al.* Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int*, 2011;22:2439-2448.
4. LE BLANC ES, HILLIER TA, PEDULA KL *et al.* Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. *Arch Intern Med*, 2011;171:1831-1837.
5. BLIUC D, NGUYEN ND, NGUYEN TV *et al.* Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and re-fracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res*, 2013 Apr 24. [doi: 10.1002/jbmr.1968].
6. MARAVIC M, TAUPIN P, ROUX C. Hospital burden of vertebral fractures in France: influence of vertebroplasty. *Osteoporos Int*, 2013;24:2001-2006.
7. SHANE E, BURR D, ABRAHAMSEN B *et al.* Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res*, 2013 May 28.
8. PRIETO-ALHAMBRA D, NOGUES X *et al.* An increased rate of falling leads to a rise in fracture risk in postmenopausal women with self-reported osteoarthritis: a prospective multinational cohort study (GLOW). *Ann Rheum Dis*, 2013;72:911-917.
9. COMPSTON JE, FLAHOVE J, HOSMER DW *et al.* Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: The global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res*, 2013 Jul 22.
10. JOHANSSON H, KANIS JA, ODÉN A *et al.* A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *PLoS One*, 2013;8:e55077.
11. DENNISON EM, COMPSTON JE, FLAHOVE J *et al.* Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*, 2012;50:1288-1293.
12. ZHAO Y, SHEN L, JI HF. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23000281>. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Bone*, 2013;52:498-505.
13. BERRY SD, SAMELSON EJ, PENCINA MJ *et al.* Repeat bone mineral density screening and prediction of hip and major osteoporotic fracture. *JAMA*, 2013;310:1256-1262.
14. BONE HG, CHAPURLAT R, BRANDI ML *et al.* The Effect of 3 or 6 Years of Denosumab Exposure in Women with Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 Aug 26.
15. BONNIC S, DE VILLIERS T, ODIO A *et al.* Effects of Odanacatib on BMD and Safety in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women Previously Treated With Alendronate: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013 Sep 24.
16. MCCOLM J, HU L, WOMACK T *et al.* Single- and multiple-dose randomized studies of bloszumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2013 Aug 31.
17. COSMAN F, ERIKSEN EF, RECKNOR C *et al.* Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2011;26:503-511.
18. TSAI JN, UIHLEIN AV, LEE H *et al.* Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet*, 2013;382:50-56.
19. MUSCHITZ C, KOČIJAN R, FAHRLEITNER-PAMMER A *et al.* Resch H Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 2013;28:196-205.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts en tant qu'expert pour les laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Novartis.