



© Patricia Hofmeester / Dreamstime

L'ostéoporose étant une maladie chronique et incurable, on pourrait envisager d'administrer le dénosumab à vie.

Dénosumab: «C'est compliqué...»

Effet rebond Dans le traitement à long terme de l'ostéoporose, le dénosumab conduit à une augmentation impressionnante de la densité osseuse, qui n'est que partiellement conservée après l'arrêt du médicament, en dépit d'un traitement ultérieur par bisphosphonates. La raison en est un effet rebond, qu'il convient de détecter précocement.

Dre méd. Judith Everts-Graber, Dr méd. Thomas Lehmann, Prof. Dr méd. Hansjörg Häuselmann

Le dénosumab est un anticorps monoclonal qui se lie au ligand RANK synthétisé par les ostéoblastes. Il bloque ainsi la maturation, la fonction et la survie des ostéoclastes qui résorbent l'os [1]. Sur le plan clinique, le

traitement par dénosumab se traduit par une inhibition rapide et pratiquement complète de la résorption osseuse, une augmentation de la densité osseuse ainsi qu'une réduction de la fréquence des fractures, surtout des fractures

vertébrales, chez les femmes ménopausées [2]. Le traitement par dénosumab s'accompagne d'une augmentation continue de la densité osseuse d'environ 20% au niveau de la colonne vertébrale lombaire et d'environ 9% au niveau de la hanche lors d'une utilisation à long terme allant jusqu'à dix ans [3]. Cependant, l'arrêt du dénosumab entraîne une réactivation rapide des ostéoclastes avec une résorption osseuse dynamique non physiologique et un risque accru de fractures vertébrales durant cette phase [4, 5].

Cet effet rebond résulte principalement d'une accumulation d'ostéoclastes immatures au cours du traitement par dénosumab. Après l'arrêt, ceux-ci continuent à se différencier secondairement de manière synchrone, fusionnant en cellules géantes multinucléées qui, à leur tour, résorbent rapidement l'os [6]. Un rapport RANKL/ostéoprotégérine accru, qui stimule encore davantage la résorption osseuse par le couplage des ostéoblastes et des ostéoclastes [7], est une autre explication plausible. Le mécanisme exact de cette résorption n'est pas encore complètement élucidé.

Prise en charge de l'effet rebond

Afin de prévenir ou au moins atténuer cet effet rebond après l'arrêt du dénosumab, il est recommandé d'utiliser des bisphosphonates, le zolédronate administré durant six mois après la dernière injection de dénosumab étant le médicament le mieux étudié dans ce contexte [8-10]. Toutefois, il n'est pas toujours possible d'empêcher cet effet rebond de manière suffisante chez tous les patients traités par dénosumab. En particulier, les personnes ayant suivi un traitement de plus de trois ans présentent un risque accru de perte de densité osseuse et, bien que plus rarement, de fractures vertébrales après l'arrêt du dénosumab et le passage à un traitement aux bisphosphonates [11, 12]. Dans la pratique clinique quotidienne, il convient de détecter précocement l'effet rebond par la mesure répétitive des marqueurs biologiques du remodelage osseux (Bêta-CrossLaps ou PINP) et de le contrecarrer en administrant éventuellement plusieurs perfusions de zolédronate en l'espace d'un an, ce qui ne réussit pas toujours [13]. Bien qu'une surveillance avec détermination répétée des paramètres biologiques du remodelage osseux soit actuellement recommandée, l'évidence de cette mesure n'est pas encore démontrée [14].

Le «dénosumab à vie»?

L'ostéoporose étant une maladie chronique et incurable, il pourrait être envisagé d'administrer le dénosumab à vie [15], ce qui constituerait une solution pragmatique afin de contourner le problème du rebond. En revanche, les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du dénosumab ne sont disponibles que sur dix ans, et non au-delà [3]. En ce qui concerne les bisphosphonates, nous savons que le risque d'effets indésirables rares et graves (fractures atypiques du fémur) augmente de manière exponentielle lorsque la durée de traitement est supérieure à huit ans [16]. Il n'est pas encore clarifié si cela s'applique également au dénosumab ou à un traitement séquentiel par bisphosphonates et dénosumab [17]. Par ailleurs, il est connu que le dénosumab n'entraîne pas de réduction supplémentaire des fractures lorsque le T-score de la hanche dépasse -1,5 écart type [18]. Il ne serait donc pas envisageable, pour des raisons de rentabilité, de continuer à administrer le dénosumab pen-

dant des années dans ce contexte, étant donné que les bisphosphonates sont nettement moins chers. Chez les personnes âgées, en particulier lorsque l'espérance de vie ne dépasse pas sensiblement la durée de traitement par dénosumab étudiée jusqu'à ce jour (dix ans), le «dénosumab à vie» s'avère être une bonne option thérapeutique, à condition qu'une stricte adhérence au traitement soit garantie. Le report ou l'omission d'une dose de dénosumab est associé à un risque accru de perte de densité osseuse et de fractures vertébrales, tout comme l'effet de rebond constaté après l'arrêt du traitement [19].

Pertinence des données de registre clinique

En conclusion, nous relevons que les grandes études randomisées en vue de l'autorisation de mise sur le marché, comme pour le dénosumab, documentent certes des succès spectaculaires, mais que dans la pratique clinique quotidienne, l'utilisation à long terme entraîne parfois des complications qui ont été initialement sous-estimées.

C'est la raison pour laquelle nous devrions à l'avenir tenir compte des résultats des études randomisées, mais aussi obtenir des données robustes à long terme, indépendantes de l'industrie pharmaceutique, issues du quotidien clinique, qui documentent notamment l'effet des traitements séquentiels avec différents médicaments. En outre, les données «du monde réel» sont pertinentes pour analyser l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments chez les personnes multimorbides et fragiles, le plus souvent sous-représentées dans les études randomisées et contrôlées [20]. Le registre suisse de l'ostéoporose, créé il y a plusieurs années par la plate-forme Ostéoporose de la Société suisse de rhumatologie, s'est précisément fixé cet objectif.

Correspondance

judith.everts[at]hin.ch



Références

À consulter sous www.bullmed.ch ou via code QR



Dr. med. Judith Everts-Graber

Rhumatologue clinicienne travaillant dans un cabinet de groupe à Berne. Parallèlement, elle effectue des recherches dans le domaine de l'ostéoporose en collaboration avec l'Université de Berne.



Prof. Dr. med. H. J. Häuselmann

Rhumatologue indépendant à Zurich et président de la plate-forme Ostéoporose de la Société suisse de rhumatologie.



Dr. med. Thomas Lehmann

Rhumatologue et fondateur d'OsteoRheuma Bern AG, où il s'occupe depuis plus de 20 ans de personnes atteintes d'ostéoporose.