

Ostéoporose

Dr^e ELENA GONZALEZ RODRIGUEZ^a, Dr^e ANNE-CÉCILE DEBRACH-SCHNEIDER^a et Pr OLIVIER LAMY^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 56-8 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.764-65.56

L'année 2021 est marquée par des articles visant à une meilleure stratification du risque d'ostéoporose pour définir les groupes à très haut risque ou à risque imminent de fractures. Cette stratification détermine qui doit bénéficier d'un traitement anabolisant osseux en première ligne. Un état des lieux de l'ostéoporose était donc indispensable; il montre que la Suisse accuse un certain retard. En termes de prévention de la fragilité osseuse, les produits laitiers sont probablement une stratégie de premier plan, notamment chez les personnes âgées. La gestion pratique de l'arrêt du dénosumab est enfin mieux comprise. Finalement, grâce à l'arrivée d'un nouveau traitement, le burosumab, nous vivons une révolution thérapeutique pour les maladies rares hypophosphatémiques.

Osteoporosis

The year 2021 is marked by several articles aimed at better risk stratification of osteoporosis to define the groups of patients at very high risk of fractures or at imminent risk of fractures. This stratification determines who should benefit from a first line bone anabolic treatment. A review of the current state of osteoporosis was therefore essential; it shows that Switzerland is lagging. In terms of prevention of bone fragility, dairy products are probably a leading strategy, especially in the elderly. The practical management of denosumab discontinuation is finally better understood. Finally, with the arrival of a new treatment, Burosumab, we are experiencing a therapeutic revolution for rare hypophosphatemic diseases.

INTRODUCTION

Le poids économique de l'ostéoporose en Suisse est l'un des plus élevés d'Europe, et pourtant, contrairement à d'autres pays européens, l'ostéoporose n'est pas une priorité sanitaire. Il existe des moyens originaux pour investir dans une prévention efficace, à l'image du recours aux produits laitiers dans les EMS. La connaissance des effets bénéfiques des traitements, la reconnaissance de leurs effets indésirables et une politique de transparence de l'industrie pharmaceutique et du corps médical amélioreraient certainement l'adhérence thérapeutique. La saga du dénosumab en est un bon exemple. Enfin, les connaissances étiologiques et physiopathologiques des maladies rares permettent des développements thérapeutiques passionnants et prometteurs à l'image du burosumab pour les pathologies hypophosphatémiques.

OSTÉOPOROSE: ÉTAT DES LIEUX EN EUROPE, POUR LA SUISSE, CE N'EST PAS UNE PRIORITÉ!

Le scorecard pour l'ostéoporose en Europe (SCOPE) 2021 de la Fondation internationale pour l'ostéoporose (IOF) résume les indicateurs principaux des coûts de cette pathologie dans les 27 pays de l'Union européenne ainsi que le Royaume-Uni et la Suisse.¹ La prévalence de l'ostéoporose en 2019 chez les plus de 50 ans est estimée pour ces 29 pays à 6,6% chez les hommes et 22,1% chez les femmes, et à 6,6 et 22,6% respectivement en Suisse. Les coûts directs de l'ostéoporose en 2019 ont augmenté de 64% en moyenne depuis 2010, atteignant 56,9 milliards d'euros en 2019. Le coût par habitant est le plus élevé en Suisse, avec 402,78 euros, en comparaison de 104,20 euros pour la France et 82,45 euros pour le Royaume-Uni. Les coûts liés aux fractures représentent 4,5% des dépenses de santé publique en Suisse, 3,7% en Allemagne et 2,6% en France. Sur la base du FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), 7% de la population de ces 29 pays ont un risque de plus de 20% d'avoir une fracture majeure ostéoporotique dans les 10 ans à venir, ce risque est de 16% en Suisse. En ce qui concerne les fractures de la hanche chez les femmes, la Suisse occupe le 4^e rang, avec une incidence standardisée à l'âge pour 100 000 personnes/an de 510 en 2020, après la Suède (730), le Danemark (677) et l'Autriche (608). L'ostéoporose est sur la liste des priorités de soins nationales dans certains pays comme la France, l'Allemagne et l'Italie, avec des parcours de soins établis, alors que malgré les coûts décrits ci-dessus, ce n'est pas le cas en Suisse. Cela se ressent en termes de fossé thérapeutique, c'est-à-dire du nombre de personnes qui devraient être traitées et qui ne le sont pas, avec seulement 143 personnes sur 837 en moyenne recevant un traitement, plaçant la Suisse à l'avant-dernière place des 29 pays analysés. Les «trajectoires de la fracture» sont malheureusement peu développées en Suisse, qui tombe dans le groupe des seulement 1 à 25% des hôpitaux ayant une trajectoire fracture. En revanche, l'accès à la densitométrie est satisfaisant sur le territoire helvétique avec 26,9 machines par million d'habitants, et des délais avoisinant 14 jours versus 180 jours en Espagne.

Avec le vieillissement de la population, il est prévu une augmentation de 57% du nombre de personnes de plus de 75 ans d'ici à 2034. Ainsi, le nombre de fractures prédict augmenterait de 24,8% pour les 29 pays, mais de 37,5% pour la Suisse. Il semble donc crucial, tant aux niveaux médical que sociétal, que l'ostéoporose devienne l'une des priorités nationales de soins.

LES PRODUITS LAITIERS, BONS POUR DIMINUER LES CHUTES ET LES FRACTURES DANS LES EMS

La consommation de lait, de yoghourts et de fromages, aliments riches en calcium, en phosphate et en protéines, ralentit la

^aCentre interdisciplinaire des maladies osseuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
elena.gonzalez-rodriguez@chuv.ch | anne-cecile.debrach-schneider@chuv.ch
olivier.lamy@chuv.ch

perte osseuse. Leur bénéfice sur la santé osseuse a été démontré dans des études de cohortes proches de chez nous: GERICO à Genève et OsteoLaus à Lausanne. Peu ont examiné l'efficacité d'une approche nutritionnelle visant à réduire le risque de fractures chez les personnes âgées vivant en institution. Une étude randomisée contrôlée a été réalisée en Australie dans près de 60 établissements de soins pour personnes âgées accueillant principalement des résidents «ambulants».² Le but de l'intervention était d'atteindre un apport quotidien de 1300 mg de calcium et de 1 g de protéines/kg de poids corporel chez des personnes ayant un taux sanguin de vitamine D dans les normes. Les suppléments étaient composés de lait, yoghourts et/ou fromages selon les préférences des résidents. 7195, dont 4920 (68%) femmes, ayant $86,0 \pm 8,2$ ans, ont été randomisés et suivis pendant 2 ans. Les établissements témoins ont conservé leurs menus habituels, apportant 700 ± 247 mg/jour de calcium et 58 ± 14 g/jour de protéines (0,9 g/kg de poids corporel). Dans les établissements avec intervention, les résidents ont reçu des suppléments de lait, yoghourts, et/ou fromages apportant 562 ± 166 mg/jour de calcium et 12 ± 6 g/jour de protéines, permettant d'atteindre au total 1142 ± 353 mg/jour de calcium et 69 ± 15 g/jour de protéines (1,1 g/kg de poids corporel).

L'intervention a été associée à une réduction du risque de 33% pour toutes les fractures (121 vs 203; $p = 0,02$), de 46% pour les fractures de la hanche (42 vs 93; $p = 0,005$), et de 11% pour les chutes (1879 vs 2423; $p = 0,04$). La réduction du risque pour les fractures de la hanche et les chutes était significative après 5 mois ($p = 0,02$) et 3 mois ($p = 0,004$), respectivement. La mortalité est restée inchangée. Ces résultats très encourageants avec une intervention permettant de tenir compte des préférences des résidents demandent à être confirmés dans d'autres pays.

DÉNOSUMAB: RISQUE FRACTURAIRE À L'ARRÊT ET GESTION DU REBOND

L'augmentation de l'activité des ostéoclastes pendant les 2 ans qui suivent l'arrêt du dénosumab (Prolia) entraîne un risque accru de fractures vertébrales (FV), comme cela a bien été décrit pour la première fois au monde en Suisse dès 2015. Cette étude, observationnelle, est la plus grande à ce jour, ayant suivi 797 patientes pendant toute la période du rebond, c'est-à-dire 30 mois après la dernière injection de dénosumab (6 mois d'efficacité + 24 mois de rebond).³ Elle permet ainsi d'avoir des données correspondant à la vie réelle. Le but principal était d'identifier les facteurs de risque pour les FV et d'examiner le rôle protecteur des bisphosphonates. Vingt-deux spécialistes de toute la Suisse ont fourni les données de patientes traitées par dénosumab pour une ostéoporose ($n = 680$) ou en prévention de l'ostéoporose en présence d'un cancer du sein sans métastases sous inhibiteurs de l'aromatase ($n = 117$), et ayant reçu au moins 2 injections de dénosumab. Le T-score de la colonne lombaire a augmenté de 26% pendant le traitement par dénosumab ($p < 0,001$, mesuré 36 mois en moyenne après la première injection) et a diminué de 12,4% par la suite ($p < 0,001$, mesuré 20 mois en moyenne après la dernière injection de dénosumab). Les changements correspondants des T-scores étaient de +11,9% et -6,3% au niveau du col du fémur et de +17,3% et -12,4% au niveau de la hanche

totale ($p < 0,001$ pour chaque analyse). Avant le traitement par dénosumab, 131 femmes (16,4%) ont eu 243 FV sur plusieurs années. Pendant le traitement par dénosumab (en moyenne 35 mois), 18 femmes (2,2%; 0,75%/an) ont eu 31 FV. Après l'arrêt du dénosumab, entre 6 et 30 mois après la dernière injection, 82 femmes (10,3%; 4,1%/an) ont présenté une ou plusieurs FV, soit au total 215 FV. Septante pour cent de ces femmes ont eu 2 FV ou plus, et 21% 5 ou plus. La première FV est survenue en moyenne 13 mois (médiane 12) après la dernière injection de dénosumab, et 75% des FV sont survenues entre 6 et 15 mois après celle-ci. Des fractures non vertébrales sont survenues avant le traitement par dénosumab chez 162 patientes (20,3%), chez 25 pendant le traitement (3,1%) et chez 16 après (2,0%). La survenue de FV après l'arrêt du dénosumab était associée à un risque accru de fractures non vertébrales. La présence de fractures vertébrales antérieures, l'augmentation des marqueurs de résorption osseuse après l'arrêt du dénosumab et la perte de la densité minérale osseuse (DMO) de la hanche totale après l'arrêt du dénosumab augmentaient le risque de FV après le dénosumab. L'augmentation de la DMO de la hanche totale pendant le traitement, un traitement antérieur par bisphosphonate et surtout après le dénosumab avaient un rôle protecteur contre la survenue de FV. Les bisphosphonates administrés avant le dénosumab n'ont pas diminué davantage le risque de FV chez les femmes ayant reçu des bisphosphonates après le dénosumab.

Plusieurs autres études de petite taille,⁴⁻⁶ randomisées ou observationnelles, permettent de confirmer ce que vous annonçait la *Revue médicale suisse* en 2017 déjà.⁷ Elles montrent que: a) l'effet rebond à l'arrêt du dénosumab augmente avec la durée du traitement de dénosumab; b) les bisphosphonates à l'arrêt du dénosumab réduisent le risque de FV; c) le zolédronate semble être le bisphosphonate le plus efficace pour contrôler le rebond à l'arrêt du dénosumab; d) pendant le rebond sous bisphosphonate, la DMO diminue; e) des doses de bisphosphonates plus élevées que celles utilisées dans le traitement classique de l'ostéoporose (par exemple, 2 à 3 perfusions de zolédronate en une année) sont nécessaires pour contrôler le rebond et f) le suivi rapproché des marqueurs de résorption osseuse à l'arrêt du dénosumab est nécessaire pour adapter les doses de bisphosphonates afin de maintenir ces marqueurs dans le bas de la norme de la femme non ménopausée.

Une question importante reste ouverte. Faut-il toujours donner un bisphosphonate (1 ou 2 ans) avant de débiter le dénosumab? En tout cas, procéder de la sorte n'est jamais faux. Cela permet de laisser le traitement de première ligne de l'ostéoporose aux mains des médecins généralistes et, lors du passage au dénosumab, en cas d'un retard ou d'un oubli de dose, de diminuer le risque de FV. Quant à la gestion de l'effet rebond à l'arrêt du dénosumab, comme il n'existe pas de protocole standardisé à ce jour, cela devrait se faire avec l'aide d'un spécialiste.

BUROSUMAB: UNE RÉVOLUTION DANS LES MALADIES RARES HYPOPHOSPHATÉMIQUES

Le FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23) est une hormone produite par les ostéocytes en réponse à une élévation de la

concentration extracellulaire de phosphate, par exemple, en cas d'insuffisance rénale. Elle réduit l'absorption intestinale et augmente la perte rénale de phosphate. Plusieurs maladies métaboliques osseuses rares sont associées à un taux excessif de FGF23 et donc à une hypophosphatémie chronique. Le rachitisme hypophosphatémique, dont la forme la plus fréquente (1/20000 à 1/60000 naissances) est liée à l'X (XLH pour X-Linked Hypophosphatemic Rickets), est une maladie congénitale dans laquelle la métabolisation et l'inactivation du FGF23 sont déficientes, provoquant son accumulation dans la circulation.⁸ L'hypophosphatémie chronique induit un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte. Le traitement consiste en une substitution en phosphate et calcitriol (1,25-OH vitamine D) au long cours, mais ne permet pas d'éviter une croissance insuffisante et une déformation des membres inférieurs chez l'enfant, ainsi que des fractures ostéomalaciques à l'âge adulte. L'ostéomalacie induite par la tumeur (TIO: Tumor-Induced Osteomalacia) est un syndrome paranéoplasique rare. Ce sont des tumeurs mésoenchymateuses, presque toujours bénignes, de petite taille et de croissance lente, qui sécrètent du FGF23 induisant une hypophosphatémie. Les patients présentent une diminution de la force musculaire. Le traitement définitif consiste en l'ablation de la tumeur, mais dans 35 à 40% des cas, elle n'est pas localisée et la substitution en phosphate et calcitriol est souvent insuffisante. Finalement, la dysplasie fibreuse des os est une affection osseuse bénigne rare dont la prévalence n'est pas bien connue car souvent asymptomatique. Dans les régions osseuses atteintes, on observe un défaut de différenciation des ostéoblastes qui sécrètent différentes cytokines ainsi que du FGF23, produisant un tissu fibreux immature au lieu du tissu osseux. Si l'atteinte osseuse est étendue, une hypophosphatémie liée à l'excès de FGF23 et une ostéomalacie peuvent apparaître. Enfin, on peut observer une hypophosphatémie par diminution de la métabolisation du FGF23 après perfusion de certaines formulations intraveineuses de fer, suffisamment sévère dans certains cas pour induire une ostéomalacie.⁹

Le burosumab, anticorps IgG1 (immunoglobuline G1) monoclonal humain recombinant anti-FGF23, inhibe son activité. Il a été étudié dans l'XLH chez les enfants et les adultes, avec une normalisation du phosphate chez > 90% des patients. Chez les enfants, déjà sous traitement conventionnel, on observe une amélioration des signes radiologiques de rachitisme et de la déformation des membres inférieurs, une correction de la croissance, une diminution des douleurs et une amélio-

ration de la capacité physique, bénéfiques maintenus jusqu'à 3 ans sans effets secondaires majeurs.¹⁰ Chez les adultes, en plus de l'amélioration clinique qui se maintient après 2 ans de traitement, on a observé une guérison en un an de 63% des fractures ostéomalaciques.¹¹ La première étude clinique de phase 2 incluant des patients avec une TIO non opérable a montré que le burosumab permettait de normaliser le phosphate chez 86% des patients en 22 semaines, améliorant les douleurs, la fatigue et les capacités fonctionnelles.¹² Les caractéristiques histomorphométriques étaient améliorées à 48 semaines et les fractures ostéomalaciques guéries dans 46% des cas à 96 semaines. Un rapport de cas a montré également une bonne efficacité du burosumab lors d'ostéomalacie secondaire à une perfusion de fer avec de multiples fractures malgré une substitution en phosphate.¹³

Le burosumab a été, dès 2014, au début de son développement, reconnu comme «médicament orphelin» pour le traitement du XLH par l'Agence européenne du médicament. Il est approuvé en Europe et aux États-Unis depuis 2018 pour le XLH et pour le traitement de TIO depuis 2020. Depuis février 2020, il peut être prescrit en Suisse pour le traitement d'enfants et d'adultes avec XLH. Le remboursement est décidé au cas par cas en raison de son prix très élevé.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- En raison du poids économique de l'ostéoporose, les autorités politiques et sanitaires suisses devraient l'inscrire comme priorité
- Les produits laitiers sont une prévention efficace de la fracture chez les personnes vivant en EMS
- L'augmentation du risque de fractures à l'arrêt du dénosumab est une réalité. La gestion de l'effet rebond nécessite un suivi régulier des marqueurs de résorption osseuse qui doivent rester bas pendant cette période grâce à des doses souvent élevées de bisphosphonates
- Le burosumab, anticorps IgG1 monoclonal humain recombinant anti-FGF23 inhibe son activité. Il a sa place pour traiter le rachitisme hypophosphatémique, certaines formes de tumeurs induisant une ostéomalacie ainsi que des formes sévères de dysplasie fibreuse

1 *Kanis AJ, Norton N, Harvey N, et al. SCOPE 2021: A New Scorecard for Osteoporosis in Europe. Arch Osteoporosis 2021;16:82. DOI: 10.1007/s11657-020-00871-9.

2 **Iuliano S, Poon S, Robbins J, et al. Effect of Dietary Sources of Calcium and Protein on Hip Fractures and Falls in Older Adults in Residential Care: Cluster Randomised Controlled Trial. BMJ 2021;375:n2364.

3 **Burckhardt P, Fouzi M, Buclin T, Lamy O, The Swiss Denosumab Study Group. Fractures after Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. J Bone Miner Res 2021;36:1717-28. DOI: 10.1002/jbmr.4335.

4 Everts-Graber J, Reichenbach S, Gahl B, et al. Risk Factors for Vertebral Fractures and Bone Loss after Denosumab Discontinuation: A Real-World Observational Study. Bone 2021;144:115830. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115830.

5 Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment with Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: A 2-Year Randomized Study. J Bone Miner Res 2021;36:1245-54. DOI: 10.1002/jbmr.4305.

6 Makras P, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE, et al. The Duration of Denosumab Treatment and the Efficacy of Zoledronate to Preserve Bone Mineral Density after Its Discontinuation. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:e4155-e4162. DOI: 10.1210/clinem/dgab321.

7 Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Aubry-Rozier B. Déno-sumab en routine clinique: précautions à prendre avant, pendant et après. Rev Med Suisse 2017;13:863-6.

8 **Athonvarangkul D, Insogna KL. New Therapies for Hypophosphatemia Related to FGF23 Excess. Calcif Tissue Int 2021;108:143-57.

9 Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, et al. Hypophosphatemia after Intravenous Iron Therapy: Comprehensive Review of Clinical Findings and Recommendations for Management. Bone 2021;154:116202.

10 Linglart A, Imel EA, Whyte MP, et al. Sustained Efficacy and Safety of Burosumab, a Monoclonal Antibody to FGF23, in Children with X-Linked Hypophosphatemia. J Clin Endocrinol Metab 2021;dgab729.

11 Briot K, Portale AA, Brandi ML, et al. Burosumab Treatment in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: 96-Week

Patient-Reported Outcomes and Ambulatory Function from a Randomised Phase 3 Trial and Open-Label Extension. RMD Open 2021;7:e001714.

12 Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. J Bone Miner Res 2021;36:627-35.

13 Amarnani R, Travis S, Javaid MK. Novel Use of Burosumab in Refractory Iron-Induced FGF23-Mediated Hypophosphatemic Osteomalacia. Rheumatology (Oxford) 2020;59:2166-8.

* à lire

** à lire absolument