

Ostéoporoses : quoi de neuf ?



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

Nous disposons actuellement de traitements efficaces pour traiter l'ostéoporose. D'autres molécules issues d'une meilleure connaissance des voies de signalisation du remodelage osseux seront un jour disponibles. Nous connaissons les patients à risque de fracture qui doivent être traités. La mise en avant ces derniers mois d'événements rares associés à la prise de traitements anti-ostéoporotiques impose de discuter du rapport bénéfice/risque lié à leur utilisation lors de leur institution et de leur poursuite. L'actualisation des recommandations dans le traitement des ostéoporoses (post-ménopausique et cortisonique) devrait permettre de clarifier la prise en charge pour les médecins.

Actualisation des connaissances sur le remodelage osseux

1. L'ostéocyte : un rôle clé dans le contrôle de la résorption osseuse

Les ostéocytes ont longtemps été considérés comme des ostéoblastes matures, mais ils ont un rôle clé dans le remodelage osseux. Le rôle des ostéocytes via la sécrétion de sclérostine (qui inhibe la voie Wnt) sur le contrôle la formation osseuse est déjà connu [1].

L'idée que le recrutement des ostéoclastes à la surface osseuse était initié par les ostéocytes en réponse à un stress mécanique avait déjà été avancée [2]. Les ostéocytes et leur réseau canaliculaire sont situés à un emplacement privilégié pour organiser la résorption osseuse. Des travaux expérimentaux in vitro et in vivo ont récemment suggéré que l'ostéocyte exprimait le RANKL et favorisait la différenciation des ostéoclastes. Les facteurs qui permettent de réguler l'expression de RANKL par l'ostéocyte (apoptose ?) restent à déterminer [3, 4].

2. Cytokines et remodelage osseux : la liste des cytokines impliquées s'allonge

Un nombre croissant de travaux ont montré ces dernières années que la régulation du remodelage osseux dans la situation de carence estrogénique impliquait les cellules de l'inflammation et notamment les lymphocytes T. Des travaux anté-

rieurs ont suggéré que l'interleukine 17 (IL-17), impliquée dans la médiation de l'inflammation des rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies), pouvait jouer un rôle dans la perte osseuse liée à la carence des estrogènes via la libération de TNF- α et d'IL-6. L'administration d'un anticorps anti-IL-17 dans un modèle murin d'ovariectomie prévient la perte osseuse induite par la carence en estrogènes, suggérant que l'IL-17 pourrait jouer un rôle clé et être également un jour une cible thérapeutique dans l'ostéoporose postménopausique [5].

L'interleukine 33 (IL-33), cytokine pro-inflammatoire, a récemment été identifiée comme une cytokine produite par les cellules de la lignée ostéoblastique et capable de diminuer la formation des ostéoclastes in vitro. Les souris déficientes en IL-33 ont une masse osseuse faible et une augmentation de la formation des ostéoclastes. A l'inverse, les souris qui surexpriment l'IL-33 dans les ostéoblastes ont une hyperdensité osseuse modérée. D'autres études sont nécessaires pour savoir si l'IL-33 a un effet anabolique osseux [6, 7].

3. Facteurs couplant la résorption et la formation osseuse

Au sein du tissu, la résorption et la formation osseuse sont fortement intriquées. Plusieurs facteurs couplants ont été identifiés ces dernières années, comme les éphrines et plus récemment la sémaphorine 3A, protéine

OSTÉOPOROSSES

impliquée dans le développement du système nerveux et dans l'immunité. Des études expérimentales chez la souris ont suggéré que la sémaphorine 3A augmentait la densité osseuse, en diminuant la résorption osseuse mais également en augmentant la formation osseuse [8].

Actualités sur les traitements futurs de l'ostéoporose

Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de l'os et du remodelage osseux, des cellules osseuses et de leurs voies de signalisation ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

1. Inhibiteurs de la résorption osseuse : les inhibiteurs de la cathepsine K

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. Elle n'est pas complètement spécifique des ostéoclastes et elle est exprimée dans le cœur, les poumons et le foie. Les souris déficientes en cathepsine K ont une ostéopathie ressemblant à la pycnodysostose avec un épaississement des travées osseuses. 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 préclinique et clinique le plus avancé.

Dans une étude de phase II menée sur une période de deux ans (prévue pour durer 10 ans), 399 femmes ménopausées, d'âge moyen 64,2 ans, avec un T-score ≤ -2 à au moins un site, ont reçu l'ODN par voie une fois par semaine à une dose de 3 à 50 mg, ou un placebo [9]. A 24 mois, la DMO augmentait sous ODN, de manière

dose-dépendante, avec, pour la dose de 50 mg par semaine, une augmentation de 5,5 % au rachis, et 3,2 % au col fémoral qui était associée à une diminution des marqueurs du remodelage. A partir de la 3^e année, les patientes ont été à nouveau randomisées pour recevoir l'ODN 50 mg/semaine ou le placebo et durant les 4^e et 5^e années, les femmes qui recevaient le placebo ont reçu l'ODN 50 mg [10].

Les données à 5 ans de l'étude de phase II ont récemment été publiées et montrent que chez les femmes qui ont reçu 5 ans d'ODN 50 mg/semaine (n = 13), la DMO a augmenté par rapport à l'inclusion de 11,9 % au rachis et de 9,8 % au col fémoral [11]. Les marqueurs de résorption osseuse sont restés bas pendant les 5 ans (-67,4 % par rapport à l'inclusion) alors que les taux de phosphatases osseuses ont peu diminué (-15,3 %). Dans le groupe qui a reçu l'ODN pendant 2 ans puis le placebo, le gain de DMO obtenu a été perdu après 1 an d'arrêt. La tolérance est bonne et est comparable à celle observée pendant les 2 premières années de traitement. L'incidence des effets secondaires cutanés était de 17 % dans le groupe ODN et 12 % dans le groupe placebo [11].

L'étude de phase III de l'odanacatib vient de s'achever et les résultats devraient bientôt être disponibles.

2. Agents stimulant la formation osseuse : inhibiteurs de la sclérostine

La sclérostine est un antagoniste circulant de la voie Wnt, voie impliquée dans la formation osseuse. Les souris transgéniques qui surexpriment la sclérostine humaine ont une masse osseuse basse et un risque augmenté de fractures, et les souris déficientes en sclérostine ont une augmentation de la densité osseuse. Ces différentes données ouvrent des perspectives thérapeutiques basées sur l'effet anabolisant osseux de l'inhibition de la sclérostine.

Chez des rates ovariectomisées avec masse osseuse basse, différentes doses d'anticorps (Ac) antisclérostine ont été administrées pendant cinq mois : l'analyse histomorphométrique montre une augmentation dose-dépendante des paramètres de formation osseuse, sans augmentation de la résorption osseuse [12].

Une étude de phase I conduite chez 72 sujets a montré qu'une injection sous-cutanée de l'anticorps antisclérostine AMG 785 augmentait significativement la formation osseuse et diminuait la résorption ; cet effet découplant sur le remodelage osseux était associé à un gain significatif de DMO de 5,3 % au rachis lombaire et de 2,8 % à la hanche totale comparativement au placebo [13].

Les résultats de l'étude de phase II développée avec l'anticorps antisclérostine AMG 785 ont récemment été présentés. L'objectif de cette étude randomisée en double aveugle contre placebo était d'évaluer à 24 semaines les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et la tolérance de différentes doses d'anticorps antisclérostine (6 injections sous-cutanées de 1 ou 2 mg/kg toutes les 2 semaines ou 3 injections de 2 ou 3 mg/kg toutes les 4 semaines) chez des sujets âgés de 45 à 80 ans avec densité osseuse basse. 48 sujets (36 traités par anticorps antisclérostine et 12 placebo) d'âge moyen de 59 ans ont été analysés. Chez les sujets traités par anticorps antisclérostine, il existe une augmentation des taux du marqueur de formation osseuse (P1NP) dose-dépendante (entre 66 à 147 %). Cette augmentation de la formation osseuse est associée à une diminution des marqueurs de résorption osseuse, également dose-dépendante (entre 15 et 50 %). Ces variations du remodelage osseux sont associées à un gain significatif de la DMO au rachis lombaire qui atteint un maximum de 7,2 % à 18 semaines [14].

Des recommandations pour mieux guider le médecin dans la prise en charge des ostéoporoses

1. Actualisation des recommandations du traitement de l'ostéoporose postménopausique

Des données récentes sur l'épidémiologie des fractures, la mise à disposition par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) du score FRAX, des données sur l'utilisation à long terme des traitements de l'ostéoporose et la mise à disposition de nouveaux traitements ont conduit à l'actualisation des recommandations du traitement de l'ostéoporose postménopausique publiées en 2006 par l'HAS (Haute autorité de santé). Ces nouvelles recommandations, réalisées sous l'égide de la Société française de rhumatologie (SFR) et du Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), sont basées sur la sévérité de la maladie et non plus sur l'âge [15].

>>> Le concept de fracture sévère

Les recommandations de l'ostéoporose postménopausique s'intéressaient jusqu'ici à l'impact sur les morbidités. Les nouvelles recommandations ont individualisé une nouvelle entité, celle des fractures sévères qui ont un impact sur la mortalité. Ce sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, des vertèbres, du bassin, du tibia proximal et des côtes multiples, survenant sans traumatisme ou pour un traumatisme minime, et qui sont considérées comme sévères parce qu'associées à un excès de mortalité avant et après 75 ans chez les femmes [16].

>>> Indication d'un traitement anti-ostéoporotique

Compte tenu des conséquences des fractures sévères, il est justifié, quel que soit l'âge de la patiente, de mettre en route un traitement de l'ostéoporose sans qu'il

soit forcément obligatoire de pratiquer une mesure de la densité minérale osseuse préalable si la fracture survient en l'absence de traumatisme ou pour un traumatisme minime [15]. Dès qu'il y a le moindre doute sur une origine traumatique de la fracture, une densité minérale osseuse doit être pratiquée.

En cas de fractures non sévères (comme la fracture du poignet) ou en l'absence de fracture, un traitement est indiqué si le T-score est très bas ≤ -3 . Dans les autres cas, la décision repose sur la valeur du FRAX et le seuil d'intervention dépend de l'âge [15].

>>> Choix des traitements et durée des traitements anti-ostéoporotiques

Il n'y a pas de données permettant de comparer directement l'efficacité anti-fracturaire des traitements. Par conséquent, ceux-ci doivent être administrés en fonction du risque de fracture vertébrale et/ou périphérique, de la sévérité de la fracture dans le respect des conditions de remboursement.

En cas de fracture sévère, tous les traitements peuvent être prescrits. L'acide zolédronique est à privilégier en première intention après une fracture de hanche. Dans les autres cas (avec ou sans fracture non sévère), tous les traitements peuvent être utilisés, le raloxifène étant réservé aux patientes à faible risque de fracture périphérique. Le traitement sera prescrit pour une séquence de 3 à 5 ans, sa poursuite ou son interruption dépendront des résultats de la réévaluation [15].

2. Recommandations européennes pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite

L'ostéoporose cortisonique est la plus fréquente des ostéoporoses secondaires et la première cause d'ostéoporose chez l'adulte jeune. La corticothérapie prolongée (≥ 3 mois) est un des facteurs de risque d'ostéoporose retenus pour

l'élaboration du score FRAX, développé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la prédiction du risque de fracture. La fréquence d'utilisation de la corticothérapie – d'efficacité indiscutable dans de nombreuses maladies –, les progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie et surtout les possibilités thérapeutiques actuelles justifient les recommandations de prévention et de traitement des conséquences osseuses des corticothérapies prolongées. Les stratégies thérapeutiques proposées dans les recommandations françaises ont été élaborées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en 2003.

La mise à disposition de nouveaux traitements et du score FRAX avait conduit à l'actualisation des recommandations de l'ostéoporose cortico-induite par l'*American College of Rheumatology* (ACR) en 2010 [17]. La fondation internationale de l'ostéoporose (*International Osteoporosis Foundation* [IOF]) et l'*European Calcified Tissue Society* (ECTS) ont proposé en 2012 des recommandations qui ont pour but de servir de document de travail aux pays qui souhaitent actualiser leurs recommandations [18].

Ce document aborde de nombreux aspects de la prévention et du traitement de l'ostéoporose cortico-induite ainsi que des indications concernant la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique [18]:

> Les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans doivent être considérés à haut risque et être largement traités. En cas d'antécédent de fracture ostéoporotique, un traitement anti-ostéoporotique doit être débuté. Lorsque l'ostéoporose est sévère caractérisée, c'est-à-dire par la présence de 2 fractures vertébrales et plus, un traitement par tériparatide est particulièrement indiqué. En l'absence de fracture, un traitement anti-ostéoporotique est indiqué chez

OSTÉOPOROSSES

les sujets âgés de plus de 70 ans ou si la dose quotidienne de glucocorticoïdes $\geq 7,5$ mg/j, quelle que soit la valeur du T-score. Dans les autres situations, il est proposé d'utiliser le FRAX [18].

> Chez les femmes non ménopausées et les hommes de moins de 50 ans, le risque de fracture est faible et la décision est complexe en raison des données faibles sur l'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques dans cette population et du risque possible de la prise d'un bisphosphonate sur une grossesse ultérieure chez les femmes non ménopausées.

Tolérance des traitements de l'ostéoporose en 2012 : le point sur les fractures "atypiques" fémorales

Des études ont rapporté depuis 2008 la possibilité de survenue de fractures fémorales dites atypiques chez les patients traités par bisphosphonates [19]. La réalité des fractures atypiques ne fait aucun doute et la prise de bisphosphonates est un facteur de risque. L'ensemble des données épidémiologiques confirment que l'événement reste rare (1 % des fractures du fémur) [20]. Une étude cas-témoins publiée en 2012 conduite chez 477 patients hospitalisés pour fracture sous-trochantérienne et comparés à 200 témoins non fracturés a montré que le taux d'incidence des fractures atypiques fémorales est bas (32 cas par million d'années-patients) [21]. Trente-neuf patients avaient une fracture fémorale atypique, 32 d'entre eux (82,1 %) avaient reçu des bisphosphonates comparativement à 6,4 % dans le groupe fracture non atypique [21]. Le risque de fracture atypique augmentait avec la durée d'exposition aux bisphosphonates : OR = 35,1 pour une durée ≤ 2 ans, 46,9 pour une durée entre 2 et 5 ans, 117,5 pour une durée entre 5 et 9 ans et 175,7 pour une durée supérieure à 9 ans [21].

Mais les données de la littérature ont de nombreuses limites. Par exemple, dans l'analyse des registres et les études rétrospectives, les événements fracturaires étaient retrouvés à l'aide du codage et sans qu'il y ait d'information sur le contexte clinique.

Une étude rétrospective française réalisée dans 3 centres de rhumatologie a confronté les données du codage des fractures fémorales aux données radio-cliniques pour déterminer la fréquence des fractures typiques et atypiques du fémur. Parmi les 4 592 patients avec fracture fémorale hospitalisés dans les 3 centres pendant 5 ans, 574 cas de fractures de localisation sous-trochantérienne et de la diaphyse fémorale ont été recensés par codage. Or près de la moitié de ces fractures étaient mal classées par le codage, la plupart étant des fractures pertrochantériennes. Vingt-trois patients avaient des fractures dont les caractéristiques radiologiques étaient celles de fractures atypiques ; l'analyse des données cliniques a montré que près de la moitié de ces fractures étaient des fractures pathologiques ou traumatiques.

Compte tenu des limites des études publiées et de la rareté de la fracture atypique, des études prospectives sont nécessaires pour connaître l'incidence de ce type de fractures et recueillir tous les facteurs de risque potentiels : comorbidités, traitements associés, informations précises sur l'ostéoporose et les traitements anti-ostéoporotiques, en dehors même de ceux suggérés par les analyses rétrospectives.

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments avait conclu en 2011 que le risque de fracture atypique fémorale était rare et ne remettait pas en cause le rapport efficacité/tolérance très favorable des bisphosphonates dans l'ostéoporose, le nombre de fractures épargnées par ces traitements dépassant le risque de fractures

atypiques (www.ema.europa.eu). Il est recommandé aux médecins de réévaluer l'indication au traitement après trois à cinq ans et d'être vigilants aux symptômes évocateurs d'un syndrome préfissuraire (douleur ou gêne dans la cuisse ou l'aîne).

Bibliographie

1. VAN BEZOOIJEN RL, ROELEN BAJ, VISSER A *et al.* Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*, 2004 ; 199 : 805-814.
2. ZHAO S, ZHANG YK, HARRIS S *et al.* MLO-Y4. Osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res*, 2002 ; 17 : 2068-2079.
3. NAKASHIMA T, HAYASHI M, FUKUNAGA T *et al.* Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*, 2011 ; 17 : 1231-1234.
4. CHEUNG WY, SIMMONS CA, YOU L. Osteocyte apoptosis regulates osteoclast precursor adhesion via osteocytic IL-6 secretion and differentiated osteoblasts and blocks osteoclast formation from endothelial ICAM-1 expression. *Bone*, 2012 ; 50 : 104-110.
5. ABDUL M. TYAGI, KAMINI SRIVASTAVA, MOHD NIZAM MANSOORI *et al.* Estrogen Deficiency Induces the Differentiation of IL-17 Secreting Th17 Cells: A New Candidate in the Pathogenesis of Osteoporosis. *PLoS One*, 2012 ; 7 : e44552.
6. KELLER J, CATALA-LEHNEN P, WINTGES K *et al.* Transgenic over-expression of interleukin-33 in osteoblasts results in decreased osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012 ; 417 : 217-222.
7. SCHULZE J, BICKERT T, BEIL FT *et al.* Interleukin-33 is expressed in differentiated osteoblasts and blocks osteoclast formation from bone marrow precursor cells. *J Bone Miner Res*, 2011 ; 26 : 704-717.
8. HAYASHI M, NAKASHIMA T, TANIGUCHI M *et al.* Osteoprotection by semaphorin 3A. *Nature*, 2012 ; 485 : 69-74.
9. BONE HG, McCLUNG MR, ROUX C *et al.* Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*, 2010 ; 25 : 937-947.
10. EISMAN JA, BONE HG, HOSKING DJ *et al.* Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*, 2011 ; 26 : 242-245.
11. LANGDAHL B, BINKLEY N, BONE H *et al.* Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: 5 years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res*, 2012. doi : 10.1002/jbmr.1695.

12. LI X, OMINSKY MS, WARMINGTON KS *et al.* Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in a rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2009; 24: 578-588.
13. PADHI D, JANG G, STOUCH B *et al.* Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res*, 2011; 26: 19-26.
14. PADHI D, ALLISON M, KIVITZ AJ *et al.* The effects of multiple doses of sclerostin antibody AMG 785 in healthy men and postmenopausal women with low bone mass. EULAR 2012 : OP0044.
15. 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.
16. BLIUC D, NGUYEN ND, MILCH VE *et al.* Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*, 2009; 301: 513-521.
17. GROSSMAN JM, GORDON R, RANGANATH VK *et al.* American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010; 62: 1515-1526.
18. LEKAMWASAM S, ADACHI JD, AGNUSDEI D *et al.* A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2012; 23: 2257-2276.
19. SHANE E, BURR D, EBELING PR *et al.* Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2010; 25: 2267-2294.
20. DELL RM, ADAMS AL, GREENE DF *et al.* Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res*, 2012. doi: 10.1002/jbmr.1719.
21. MEIER RP, PERNEGER TV, STERN R *et al.* Increasing occurrence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate use. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 930-936.
22. ABRAHAMSEN B, EIKEN P, EASTELL R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res*, 2009; 24: 1095-1102.
23. ABRAHAMSEN B, EIKEN P, EASTELL R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 5258-5265.
24. VESTERGAARD P, SCHWARTZ F, REJMARK L *et al.* Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int*, 2011; 22: 993-1001.
25. GIUSTI A, HAMDY NA, DEKKERS OM *et al.* Atypical fractures and bisphosphonate therapy: A cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone*, 2010; 48: 966-971.
26. BEAUDOUIN-BAZIRE C, DALMAS N, BOURGEOIS J *et al.* Real frequency of ordinary and atypical sub-trochanteric and diaphyseal fractures in France based on X-rays and medical file analysis. *Joint Bone Spine*. 2012. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.07.012.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.