



HAL
open science

Cinétique et cible densitométrique sous dénosumab

Philippe Lim

► **To cite this version:**

Philippe Lim. Cinétique et cible densitométrique sous dénosumab. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. 2020. dumas-03035668

HAL Id: dumas-03035668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03035668v1>

Submitted on 2 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE de PICARDIE JULES VERNE AMIENS

Année 2020 N°2020 - 145.

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE RHUMATOLOGIE**

Cinétique et cible densitométrique sous dénosumab

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2020 par

M. Philippe LIM

JURY

Président du jury : Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE

Membres du jury : Madame le Professeur Catherine LOK

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Madame le Professeur Sophie LIABEUF

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Vincent GOEB

A mon Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Patrice FARDELLONE
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Rhumatologie)
Pôle "Autonomie"
CHU d'AMIENS

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Merci pour votre disponibilité et les corrections apportées à ce travail de recherche.

J'ai pu apprécier et apprécie encore l'étendue de vos connaissances scientifiques et culturelles mais également vos qualités humaines.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître et Juge

Madame le Professeur Catherine LOK
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Dermatologie-Vénérologie)
Membre du Conseil de l'UFR de Médecine
Chef du Service de Dermatologie
CHU d'AMIENS

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté d'être membre du jury. Je vous remercie pour mon semestre effectué dans votre service de Dermatologie. Au cours de ces 6 mois j'ai pu constater votre dynamisme et cette expérience m'a permis de gagner en rigueur.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Médecine physique et de Réadaptation)
Centre d'activité MPR Neurologique
Pôle "Autonomie"
CHU d'AMIENS

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury. C'est un honneur de bénéficier d'un regard expert en Médecine Physique et de Réadaptation, nos deux spécialités étant complémentaires.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon juge et directeur de thèse

Monsieur le Professeur Vincent GOEB
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du service de Rhumatologie
(Rhumatologie)
Chef du Pôle Autonomie
CHU d'AMIENS

Je vous remercie d'avoir dirigé cette thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je vous suis reconnaissant pour votre soutien au cours de mon internat. J'apprécie votre bienveillance, votre confiance et votre dynamisme. Merci de nous encourager à exprimer le maximum de notre potentiel.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître et Juge Mme le Professeur Sophie LIABEUF

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Service de Pharmacologie Clinique

Département de Recherche Clinique

CHU d'AMIENS

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury.

Je vous suis reconnaissant pour votre aide précieuse concernant les analyses statistiques et les résultats de mon étude. Merci pour votre disponibilité, vos conseils avisés et votre investissement.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Je dédie cette thèse :

A mes parents

Vous m'avez toujours soutenu au cours de ce cursus. J'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez fait et faites encore pour vos 3 enfants. J'espère vous rendre fiers. Merci pour tout ce que vous faites pour moi et pour avoir supporté ces années de stress post-concours et examens. Sans vous rien n'aurait été possible.

A mes sœurs Angèle et Clara

Merci pour votre soutien dans la vie et dans les études. Merci Angèle de m'avoir montré la voie de la persévérance et du courage. Merci Clara d'être toujours à l'écoute, pour ces instants musicaux que tu nous offres au piano et pour tous ces moments de rires.

A Nolan alias Nono

Merci pour toute la joie et le réconfort que tu apportes dans notre famille rien que par ton sourire.

A James

Merci pour cette belle amitié fidèle à toute épreuve et pour ton soutien. Merci pour toutes ces parties de ping-pong dans ton garage. Je compte bien te battre un jour dans 1 mois, 1 an ou 10 ans!

A tous mes autres amis alsaciens, particulièrement Maureen et la famille Jost, Raphaël, Nicolas, Anne, Clément, Arthur, Joel...

Merci votre présence pendant ces années.

Aux Dr Corinne THEVENOT et Dr May HANNA

Merci à vous de m'avoir guidé dans mes premiers pas d'interne avec bienveillance.

Au Dr Sarah SALOMON

Je te suis reconnaissant pour ton encadrement à mes débuts, et de toute l'aide que tu as su apporter en tant que chef de clinique. Merci pour ta grande patience, ta disponibilité et pour tes explications en échographie.

Au Dr Franck GRADOS

Merci d'être toujours disponible pour répondre à nos questions, même les plus basiques. Je te remercie pour avoir démêlé un bon nombre de situations.

Au Dr Isabelle HENRY-DESAILLY

Merci pour ta gentillesse et tes conseils avisés en Hôpital de Jour.

Au Dr Corina Daciana URUSU

Merci tout particulièrement pour votre aide au cours de la phase d'inclusion de cette étude et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A Thibault

Merci de ton aide, ta patience et pour tes conseils en échographie.

Aux assistants Maxime, Karine, Sanja et Laure

Merci pour votre aide, tout particulièrement en geste et en consultation.

A M. Salah MATTOUG

Merci de m'avoir aidé à rédiger mon protocole de thèse et pour votre disponibilité.

A Corinne

Merci pour m'avoir aidé à inclure des patients par le biais de la filière ostéoporose.

A Dominique et Laurence

Merci pour votre aide en geste, votre bonne humeur et votre professionnalisme.

Aux Dr CHABY, Dr ARNAULT, Dr LOMBART, Dr JOACHIM-NAEPELS et Dr LAFABREGUE

Merci pour votre accueil pendant mon semestre en Dermatologie.

Au Dr CRESSENT et au Dr LECLERCQ

Merci pour votre accueil chaleureux au CRF de Corbie et pour m'avoir fait découvrir la Médecine Physique et de Réadaptation.

A mes co-internes de promotion Estelle et Valentine

Merci Estelle pour m'avoir suivi dans cette quête émaillée finalement de bien de fous rires.
Merci surtout pour ton amitié.

Merci Valentine pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A mes autres co-internes de Rhumatologie,

Merci Jean-Marc pour ton aide, je te souhaite le meilleur pour ton clinicat ; merci Bastien pour avoir répondu à mes innombrables questions avant mon stage à Laon ; merci Laetitia pour ta bienveillance et d'être toujours à l'écoute; merci Maxime B. pour ces instants de rires et grâce à qui j'ai découvert le krav maga; merci Claire pour ta compagnie pendant ces week-ends de travail et ton amitié.

Merci à Jimmy, Marie et Raphaël, je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A mes autres co-internes des différents stages actuels et passés : Sofiane, Eulalie, Emilie, Raphaëlla, Caroline, Reda, Quentin, Constance, Nesrine, Aurélie, Manila, Sarah.

Merci pour votre présence, c'était un plaisir de travailler avec vous tous.

Aux équipes médicales, paramédicales et secrétariats du CH de Laon, du service de Rhumatologie et de Dermatologie au CHU d'AMIENS, et du CRF de Corbie.

Merci pour votre disponibilité et pour tout le travail que vous effectuez.

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-------------|---|
| ATCD | Antécédent |
| AVC | Accident Vasculaire Cérébral |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| DIM | Département d'Information Médicale |
| DMO | Densitométrie Osseuse |
| DS | Déviatiion Standard |
| HTA | Hypertension Artérielle |
| IC | Intervalle de Confiance |
| IMC | Indice de Masse Corporelle |
| IQR | Ecart interquartile |
| IDM | Infarctus Du Myocarde |
| TTT | Treat-To-Target |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| Résumé..... | 20 |
| Introduction..... | 21 |
| 1) Généralités sur l'ostéoporose..... | 21 |
| a) Définition et épidémiologie..... | 21 |
| b) Physiopathologie..... | 22 |
| i) L'ostéoblastogenèse..... | 22 |
| ii) L'ostéoclastogenèse..... | 23 |
| iii) Le système Rank/RankL/OPG et la régulation de la résorption osseuse..... | 24 |
| c) Traitements de l'ostéoporose..... | 24 |
| 2) Le dénosumab (PROLIA®)..... | 25 |
| a) Mécanisme d'action..... | 25 |
| b) Efficacité, tolérance et effet rebond..... | 25 |
| c) Dénosumab : suivi, séquence thérapeutique et intérêt d'une approche par TTT (treat-to-target)..... | 27 |
| 3) Objectifs de l'étude..... | 29 |
| Matériels et méthodes..... | 30 |
| 1) Conception de la recherche et population..... | 30 |
| 2) Critères d'inclusion et de non-inclusion..... | 31 |
| a) Critères d'inclusion..... | 31 |
| i) Critères relatifs à la population étudiée..... | 31 |
| ii) Critères nosologiques..... | 31 |
| iii) Critères relatifs aux actes..... | 31 |
| b) Critères de non-inclusion..... | 31 |
| i) Critères relatifs à la population étudiée..... | 31 |
| ii) Critères nosologiques..... | 32 |
| iii) Critères relatifs aux actes..... | 32 |
| 3) Schéma de l'étude et diagramme de flux..... | 32 |
| 4) Recueil des données..... | 35 |
| 5) Critères d'évaluation..... | 36 |
| 6) Méthodes statistiques..... | 37 |
| Résultats..... | 38 |
| 1) Description de la cohorte étudiée..... | 38 |
| a) Population générale..... | 38 |
| b) Traitements antérieurs..... | 38 |
| c) Indication thérapeutique et suivi..... | 38 |
| 2) Evolution densitométrique..... | 41 |
| a) Efficacité densitométrique à 2 ans..... | 41 |
| b) Efficacité densitométrique à 5 ans..... | 44 |
| c) Efficacité densitométrique à 7 ans..... | 46 |
| 3) Facteurs associés au gain de DMO..... | 47 |
| 4) Fractures incidentes sous dénosumab..... | 48 |
| 5) Persistance et suivi sous dénosumab..... | 49 |

| | |
|--|-----------|
| 6) Tolérance du traitement..... | 49 |
| 7) Fractures à l'arrêt du dénosumab..... | 50 |
| Discussion..... | 51 |
| A) Données de la littérature..... | 51 |
| 1) Caractéristiques de la population..... | 51 |
| 2) Gain de DMO des patients traités par dénosumab..... | 53 |
| 3) Atteinte d'une cible thérapeutique densitométrique..... | 54 |
| 4) Facteurs influençant la cinétique de la DMO..... | 55 |
| 5) Arrêt du dénosumab : effet sur la DMO et analyse des fractures rebonds..... | 56 |
| 6) Tolérance, effets secondaires du dénosumab..... | 58 |
| 7) Persistance du dénosumab..... | 59 |
| B) Forces et limites de notre étude..... | 60 |
| Conclusion..... | 61 |
| Références bibliographiques..... | 62 |
| Annexes..... | 66 |
| Annexe 1 : note d'information de l'ANSM..... | 66 |
| Annexe 2 : formulaire de consentement..... | 67 |

RESUME

Introduction. - Le suivi thérapeutique des patients sous dénosumab soulève des interrogations du fait d'un effet rebond fracturaire à son arrêt. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la cinétique des valeurs de densitométrie osseuse (DMO) permettant l'atteinte et le maintien d'une cible densitométrique chez des patients traités par dénosumab.

Matériels et méthodes. - Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique incluant des patients bénéficiant d'un traitement par dénosumab entre janvier 2013 et janvier 2020. Le critère de jugement principal était le T-score au col fémoral recueilli rétrospectivement à 2 et 5 ans de traitement.

Résultats. - Il est constaté chez les 162 patients bénéficiant d'une DMO à 2 ans une augmentation significative de la cinétique densitométrique, $p < 0,0001$. Le gain densitométrique était constant parmi les 60 patients suivis à 5 ans, 74 % des patients atteignant un T-score $> -2,5$ à 5 ans au col vs respectivement 62% et 69% à l'initiation et à 2 ans. L'âge, l'insuffisance rénale sévère, le nombre de fractures ostéoporotiques à l'initiation n'étaient pas associés à un frein du gain densitométrique à 2 et 5 ans ($p < 0,2$). Le taux de persistance du traitement était élevé (96%).

Conclusion. - Nous constatons un gain densitométrique constant à 2 et 5 ans avec atteinte croissante d'une cible densitométrique (T score $> -2,5$). Il n'est pas retrouvé de facteurs de mauvais pronostic d'atteinte de cette cible.

INTRODUCTION

1) Généralités sur l'ostéoporose

a) Définition et épidémiologie

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette se définissant par une baisse de la masse osseuse, accompagnée de la détérioration de la micro-architecture osseuse. Elle comprend donc une dimension quantitative et qualitative de l'altération du tissu osseux, conduisant à une fragilité osseuse et à une augmentation du risque de fractures (1).

Le diagnostic et le suivi des patients ostéoporotiques repose en grande partie sur la pratique d'une densitométrie osseuse, par la méthode de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA), aux sites à risque fracturaire (vertèbres, fémur) permettant la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). La mesure de la DMO est exprimée en équivalent de quantité d'hydroxyapatite par unité de surface de projection osseuse (g/cm^3), ainsi que par l'estimation du T-score qui représente la différence en écart-types entre les valeurs mesurées du patient et les valeurs normales de la population d'adultes jeunes du même sexe.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose en 1994 la définition d'ostéoporose densitométrique selon les critères suivants :

- masse osseuse normale : DMO supérieure à la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type ($\text{T-score} > -1$) ;
- ostéopénie : DMO comprise entre 1 et 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez la femme adulte jeune ($-2,5 < \text{T-score} \leq -1$) ;
- ostéoporose : DMO inférieure à la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écarts-types ($\text{T score} \leq -2,5$) ;
- ostéoporose sévère : DMO inférieure à la moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écarts-types ($\text{T score} \leq -2,5$), avec une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse.

Une relation positive entre le risque relatif de la survenue de fractures et la réduction de la valeur des résultats densitométriques a depuis été largement soulignée par plusieurs études (2).

La prévalence de l'ostéoporose est estimée dans les pays « industrialisés » (Europe, Etats-Unis, Japon), entre 16-38% et 3-8% respectivement parmi les femmes >50 ans et les hommes >50 ans (2) La prévention de l'ostéoporose et des fractures consécutives constitue ainsi un véritable enjeu de santé public, du fait de la morbi-mortalité associée en particulier aux fractures ostéoporotiques sévères (3).

b) Physiopathologie

Le tissu osseux est caractérisé par un remodelage constant du fait de l'activité des cellules osseuses (ostéoblastes, ostéoclastes et ostéocytes) et des interactions avec les cellules médullaires dont elles sont issues. L'ostéoporose apparaît comme une conséquence de la dérégulation de ce remodelage conduisant à une altération du tissu osseux, impliquant divers facteurs de régulation, de la différenciation cellulaire, ainsi que plusieurs voies de signalisation impliquées dans l'homéostasie osseuse (4).

i) L'ostéoblastogenèse

Les ostéoblastes, chargés de la synthèse et de la minéralisation osseuse sont issus de cellules souches mésenchymateuses, dont la différenciation est effectuée par l'expression de plusieurs facteurs de transcription dont Runx2 et Osterix (Osx). Différents facteurs (œstrogènes, Sonic hedgehog, leptine, BMP-2, TGF- β) favorisent la différenciation de la cellule souche vers l'ostéogenèse aux dépens de l'adipogenèse. L'accroissement de la graisse médullaire se fait réciproquement dans de nombreuses situations favorisant l'ostéoporose (ovariectomie, corticothérapie, immobilisation, vieillissement). Une fois devenue mature sous l'influence de plusieurs inducteurs, l'ostéoblaste mature se différencie en ostéocyte, en cellule bordante ou meurt par apoptose (5).

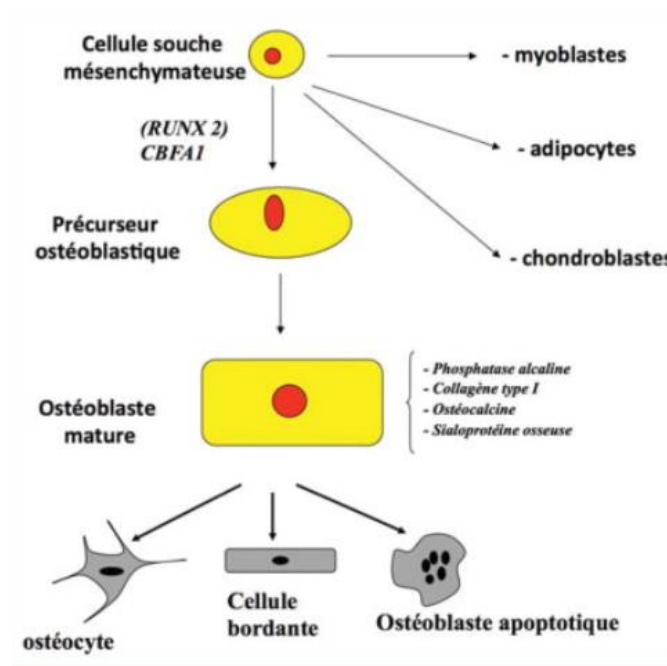


Figure.1. Ostéoblastogenèse (6)

L'ostéoblaste mature participe à la synthèse de la matrice osseuse et son renouvellement par la synthèse de collagène de type 1, d'autres protéines non collagéniques (fibronectine, ostéopontine, ostéonectine, ostéocalcine, sialoprotéine osseuse), et de protéoglycanes.

ii) L'ostéoclastogenèse

L'ostéoclaste est une volumineuse cellule provenant de la lignée monocyttaire hématopoïétique CFU-M ou CFU-GM (6). Elle adhère à la matrice osseuse et participe à sa dégradation par différentes protéases : les cathepsines, les métalloprotéases de 1 à 14 et les activateurs du plasminogène. La différenciation ostéoclastique des cellules souches est effectuée par l'intermédiaire de plusieurs facteurs solubles dont certains produits par les ostéoblastes (M-CSF) ainsi que l'interaction cellulaire directe avec ces derniers. Parmi ces facteurs de différenciation on distingue les cytokines produites par les cellules stromales ou les ostéoblastes (IL1, MCSF, IL6, TNF α) induisant un engagement du MCSF vers la différenciation ostéoclastique ainsi que la voie de signalisation induite par le complexe Rank/RankL/Ostéoprotégérine (OPG).

iii) *Le système Rank/RankL/OPG et la régulation de la résorption osseuse*

Le RANKL, cytokine appartenant à la famille des $TNF\alpha$ est produite par les ostéoblastes/ostéocytes. Les récepteurs au RANKL, les RANK sont présents à la surface des cellules ostéoclastiques. La fixation du RANKL vers le RANK va induire l'avancement et l'activation de la différenciation ostéoclastique, favorisant ainsi la résorption osseuse. L'ostéoprotégérine (OPG), cytokine de la famille du récepteur au $TNF\alpha$ empêche la fixation du RANKL, en se fixant sur le RANK, inhibant ainsi la différenciation ostéoclastique et la résorption (7–9).

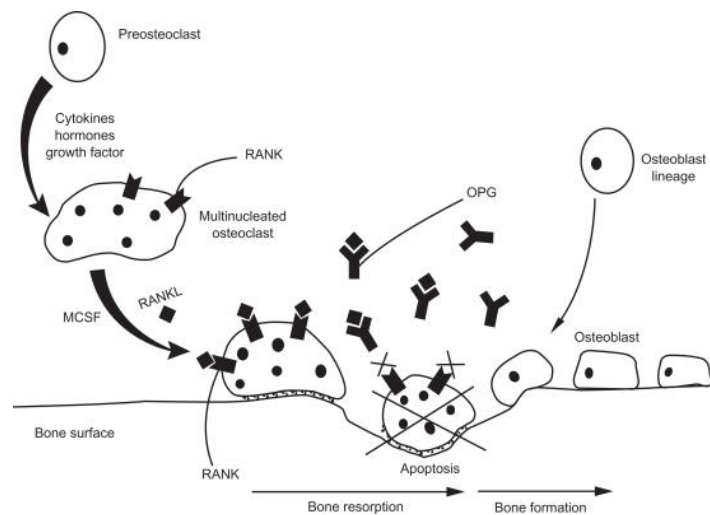


Figure.2.Voie de couplage RANK/RANKL (9)

c) *Traitements de l'ostéoporose*

Différents traitements anti-ostéoporotiques sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique du praticien. On distingue :

- les traitements ostéoformateurs : le tériparatide (FORSTEO®).

-les médicaments anti-ostéoclastiques anti-résorptifs parmi lesquels les bisphosphonates, les SERMs dont le raloxifène, les traitements hormonaux de la ménopause (THM), et un anticorps anti-RANK Ligand, le dénosumab (PROLIA®).

2) Le dénosumab (PROLIA®)

a) Mécanisme d'action

Les bisphosphonates constituent jusqu'à présent le traitement de 1ère intention de l'ostéoporose en France. Le dénosumab (PROLIA®), dernière molécule anti-ostéoclastique a obtenu son AMM en France en septembre 2013, à raison d'une injection SC de 60 mg tous les 6 mois (10).

Le dénosumab agit en tant qu'anticorps monoclonal entièrement humain anti-IgG dirigé contre le RANKL, une des voies de signalisations osseuse intriquée dans la genèse de l'ostéoporose. Il se lie ainsi avec une haute affinité et spécificité au RANKL, empêchant toute interaction possible entre le RANK et le RANKL et inhibant la différenciation des ostéoclastes. La neutralisation du RANK-Ligand, par l'introduction de dénosumab, permet, par conséquent, de freiner l'activité ostéoclastique et donc la résorption osseuse (11).

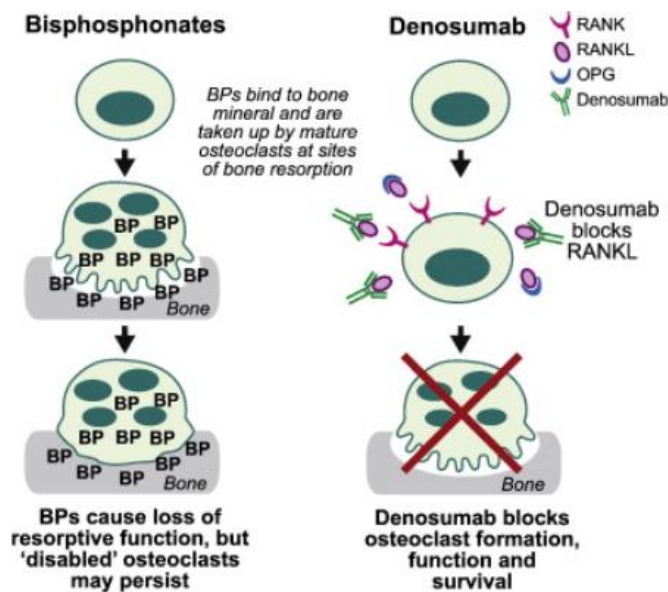


Figure.3. Mécanisme d'action du dénosumab (11)

b) Efficacité, tolérance et effet rebond

L'efficacité clinique anti-fracturaire du PROLIA® a été démontrée sur les sites vertébraux et non vertébraux, y compris la hanche, par l'étude multicentrique, randomisée en double aveugle et contre placebo FREEDOM (*Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months*) (12).

Il était ainsi constaté sur 10 ans une augmentation continue des pourcentages de gain de masse osseuse déterminée par la densitométrie osseuse, ainsi que la réduction des marqueurs du remodelage osseux. Les profils de tolérance du dénosumab démontrés ont été similaires à ceux des bisphosphonates.

Une revue de la littérature menée en 2013 (13), avait pour objectif de faire le point sur l'efficacité et la tolérance du dénosumab par rapport à l'alendronate, un bisphosphonate per os. Les auteurs concluaient que le dénosumab administré tous les 6 mois était associé à une diminution du risque fracturaire vertébral, non vertébral, ainsi qu'à une augmentation constante de la DMO par rapport au placebo et à l'alendronate. Des gains majeurs de DMO à la hanche étaient par ailleurs corrélés à une diminution du risque de fracture vertébral.

Il a cependant été récemment décrit des fractures secondaires à l'interruption du PROLIA[®] justifiant une mise en garde de l'ANSM en juin 2018 (14) (Annexe 1). L'interruption du dénosumab a en effet pour conséquence une perte du bénéfice acquis grâce au traitement, assimilé à un effet « rebond » : augmentation des marqueurs de remodelage osseux, décroissance du gain de DMO et retour d'un risque fracturaire au taux initial avant instauration du traitement, pouvant conduire théoriquement à la survenue de « cascades fracturaires » à l'arrêt du traitement. Cet effet rebond serait d'autant plus marqué que le traitement par dénosumab a été poursuivi sur une longue période (15).

A noter qu'au cours d'une analyse post-hoc de l'étude de phase III FREEDOM évaluant l'incidence des nouvelles fractures chez les patientes ayant arrêté le dénosumab au cours de l'étude, le taux de nouvelles fractures vertébrales chez ces patientes n'était pas supérieur à celui observé chez celles ayant arrêté le placebo (16) . La durée du traitement avant son interruption était cependant inférieure à 2 ans et la durée médiane après sortie de l'étude de seulement 8 mois.

La recrudescence du taux de fractures à l'interruption du dénosumab tend cependant à être confirmé par plusieurs « case reports » (17,18) ainsi que par une étude rétrospective de vraie vie en Israël, prochainement publiée dans *Bone* , menée par l'équipe du Dr Liana Tripto-Shkolnik (19).

c) *Dénosumab : suivi, séquence thérapeutique et intérêt d'une approche par TTT (treat-to-target)*

Le suivi des patients traités sous dénosumab soulève d'autant plus d'interrogations du fait de la description de cascades fracturaires vertébrales à son arrêt. Différentes lignes de conduite sont actuellement décrites.

Des études suggèrent l'intérêt d'un relai par bisphosphonates après réalisation d'une séquence thérapeutique de dénosumab (20) .

Une méta-analyse *Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS* (16) préconise pour les patients à bas risque fracturaire, une interruption du traitement par dénosumab à 5 ans, sous réserve d'un relai par bisphosphonates. Une poursuite du traitement au-delà de 10 ans est possible pour les patients à haut risque fracturaire.

Le bien-fondé de « vacances » thérapeutiques pour le dénosumab est également remis en question dans ce contexte.

Contrairement aux bisphosphonates, où la séquence initiale de traitement est définie à 5 ans, il n'a pas été défini jusqu'à présent de bénéfice de vacances thérapeutiques pour le dénosumab (21). Ce dernier constituerait ainsi un potentiel traitement à vie de l'ostéoporose.

La notion de vacances thérapeutiques (« vacances osseuses ») pour les bisphosphonates est justifiée par la présence d'évènements indésirables tels que l'ostéonécrose de la mâchoire ou bien la survenue de fractures atypiques, ainsi qu'un effet plateau du traitement. Elle ne semble pas justifiée en ce qui concerne le dénosumab, en raison d'un effet croissant continu du gain de DMO sans effet plateau mis en évidence par les différentes études, notamment l'étude FREEDOM Extension Trial citée plus haut (12), qui montre un gain continu de la DMO à 10 ans chez les patients traités par dénosumab, avec une diminution de l'incidence fracturaire, ainsi qu'une bonne tolérance clinique du traitement. Seuls 13 cas au total d'ostéonécrose de la mâchoire et 2 cas de fractures atypiques ont été décelés correspondant respectivement à 0,2 pour 10 000 personnes-années et 5,2 pour 10 000 personnes-années.

En dépit de l'absence du bien fondé de vacances thérapeutiques pour le dénosumab, de nombreux patients ne bénéficient plus du traitement au bout de 5 ans de façon non consensuelle. Les recommandations du GRIO de 2012 (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses), qui proposent de faire le point après 5 ans de traitement (22), sont parfois mal interprétées par certains rhumatologues et médecins généralistes qui concluent à tort que le traitement peut être dangereux et doit être arrêté au terme de ces 5 ans. Un congé thérapeutique au-delà de 5 ans est encore souvent préconisé, pouvant conduire en l'absence de relai par un bisphosphonate à la potentialisation d'un effet « rebond » du dénosumab.

L'indication d'un traitement à vie par dénosumab, avec pour objectif une cible thérapeutique à atteindre, selon le modèle du TTT, apparaît donc dans ce contexte, une approche bien séduisante. Elle est par conséquent de plus en plus évoquée par les dernières études (20,23,24).

Par rapport à la démarche habituelle qui consiste à définir plusieurs agents en première ligne et d'autres en seconde ligne, méthode le plus souvent fondée sur des considérations économiques, le TTT peut servir à personnaliser le choix du traitement en fonction du risque et/ou de la DMO du patient (24). Contrairement à la modification de traitement s'appuyant sur une durée empirique d'utilisation ou la non-réponse, le paradigme du TTT guiderait les décisions thérapeutiques afin d'optimiser la probabilité qu'un patient atteigne un niveau de risque de fracture acceptable.

Des études, menées avec l'alendronate ou le zolédronate, démontrent que les patientes dont le T-score reste inférieur à $-2,5$ sous traitement, tirent un bénéfice de la poursuite du traitement (25). Dans ces conditions, il pourrait être envisagé l'obtention et le maintien d'un T-score à la hanche supérieur à $-2,5$ avec mesure tous les 2 ans de ce paramètre. Cette attitude permettrait d'optimiser, notamment avec un traitement par dénosumab, le bénéfice en termes de prévention des fractures si la corrélation gain densitométrique et efficacité clinique se maintient à long terme, comme le laissent envisager les extensions à 8 et 10 ans de l'étude FREEDOM. Cette attitude permettrait également d'éviter l'effet rebond à l'arrêt du dénosumab.

Il apparaît donc nécessaire de conduire des études de « vraie vie », de longue durée, indépendantes de l'industrie pharmaceutique pour confirmer le rapport bénéfice-risque favorable d'une telle stratégie thérapeutique de TTT ainsi que son impact socio-économique.

Il est intéressant de déterminer le gain densitométrique au long cours du dénosumab (PROLIA®), avec atteinte d'une cible densitométrique et maintien au long cours de cette cible. La bonne tolérance et l'adhérence du traitement au long cours sont également nécessaires à évaluer sur des cohortes de « vraie vie », afin de pouvoir définir des recommandations pour l'arrêt ou bien la poursuite à vie du dénosumab.

3) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'évolution cinétique des valeurs de densitométrie osseuse dans une étude de vraie vie chez des patients ayant bénéficié, ou bénéficiant actuellement du traitement par dénosumab.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Evaluer les fractures sous traitement et à l'arrêt du traitement.
- Evaluer les facteurs associés à un gain de DMO au col fémoral.
- Evaluer l'adhésion du traitement.
- Evaluer la tolérance clinique et biologique du dénosumab.

MATERIELS ET METHODES

1) Conception de la recherche et population

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique réalisée chez des patients ayant bénéficié d'un traitement de l'ostéoporose par dénosumab, et suivis au CHU D'Amiens entre janvier 2013 et janvier 2020.

Notre étude a été approuvée par le Comité de Protection de la Personne (CPP) Ile de France II en avril 2020 sous le numéro d'approbation 2020-A00472-37. Un courrier a été envoyé aux patients les informant des objectifs de l'étude et de la possibilité d'un refus de participation.

Afin de constituer notre cohorte, la sélection des dossiers a été réalisée à partir de 3 différentes sources de recrutement :

- Une liste de patients procurée auprès du Département de l'Information Médicale (DIM). Pour constituer cette liste, nous avons demandé au DIM de retenir les codages M.809 et M.819 correspondant respectivement à « Ostéoporose avec fracture pathologique, sans précision » et « Ostéoporose, sans précision » suivant la classification CIM-10, sur une période s'étalant de janvier 2013 à janvier 2020.
- Une liste de patients procurée auprès de la filière ostéoporose du CHU d'AMIENS. Les patients intégrés dans la filière fracturaire du CHU et bénéficiant ou ayant bénéficié d'un traitement par dénosumab étaient ainsi identifiés sur une liste établie par l'infirmière coordinatrice de la filière ostéoporose.
- Une liste de patients traités par dénosumab, établie d'après les consultations effectuées par les rhumatologues du CHU d'AMIENS.

Les dossiers médicaux informatisés des patients retenus par ces 3 sources de recrutement étaient ensuite consultés et les différentes données recueillies après s'être assuré de la non-opposition du patient par l'envoi d'un formulaire de consentement assorti d'un délai de réflexion de 15 jours (cf Annexe 2). Au cours de la lecture des dossiers médicaux, les doublons étaient supprimés ainsi que les dossiers ne satisfaisant pas aux critères d'inclusion ou présentant des critères de non-inclusion.

En cas de données manquantes dans les dossiers médicaux, un appel téléphonique était effectué au patient, avec rappel de la participation du patient à l'étude et confirmation du consentement. Un second appel était réitéré à au moins 7 jours en cas d'impossibilité de joindre le patient une première fois.

2) Critères d'inclusion et de non-inclusion

a) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

i) Critères relatifs à la population étudiée :

- Age \geq 18 ans.
- Information et recueil de non-opposition.
- Affiliation à la sécurité sociale.

ii) Critères nosologiques :

-Patients chez qui a été diagnostiquée une ostéoporose fracturaire ou densitométrique. Les fractures ostéoporotiques aussi bien vertébrales que périphériques étaient prises en compte.

iii) Critères relatifs aux actes :

-Patients ayant bénéficié de plus de 2 injections de dénosumab à la posologie de 60 mg pour l'indication ostéoporose uniquement.

b) Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

i) Critères relatifs à la population étudiée :

- Age $<$ 18 ans.
- Personnes majeures sous sauvegarde de justice.

ii) Critères nosologiques :

-Patients atteints d'une pathologie néoplasique considérée comme évolutive.

-Patients traités par dénosumab pour une indication autre que l'ostéoporose, notamment à visée oncologique dans le cadre de métastases osseuses ou pour une autre ostéopathie (maladie de Paget, dysplasie fibreuse, etc.).

iii) Critères relatifs aux actes :

-Patients ayant bénéficié de moins de 2 injections de dénosumab.

3) Schéma de l'étude et diagramme de flux

Les 3 sources de recrutement présentées dans les paragraphes précédents ont permis d'inclure 201 patients.

- Les codages du DIM M.809 et M.819 ont permis d'établir une liste de 1350 patients. Parmi ces 1350 patients, 144 avaient bénéficié d'un traitement par dénosumab.

Soixante-sept de ces 144 patients ont été exclus de l'étude (7 pour refus, 1 patiente sous sauvegarde de justice, 9 patients décédés avant d'avoir eu plus de 2 injections, 22 patients injoignables après 2 appels, 10 patients ayant bénéficié d'une DMO dans un centre d'imagerie externe dont les résultats n'ont pu être récupérés, 5 patients n'ayant pas bénéficié d'une DMO à l'initiation du traitement, 13 patients non- interrogeables au téléphone).

Au total 77 patients ont pu être inclus par le biais de la source de recrutement « données du DIM ».

- La filière fracturaire du CHU d'AMIENS a permis de recruter 64 patients. Parmi ces 64 patients, 33 ont été exclus (5 doublons de la source de recrutement DIM, 6 qui ont présenté un autre traitement anti-ostéoporotique , 5 qui n'ont eu aucun traitement pour l'ostéoporose, 17 patients qui ont eu leur initiation de dénosumab il y a moins de 12 mois).

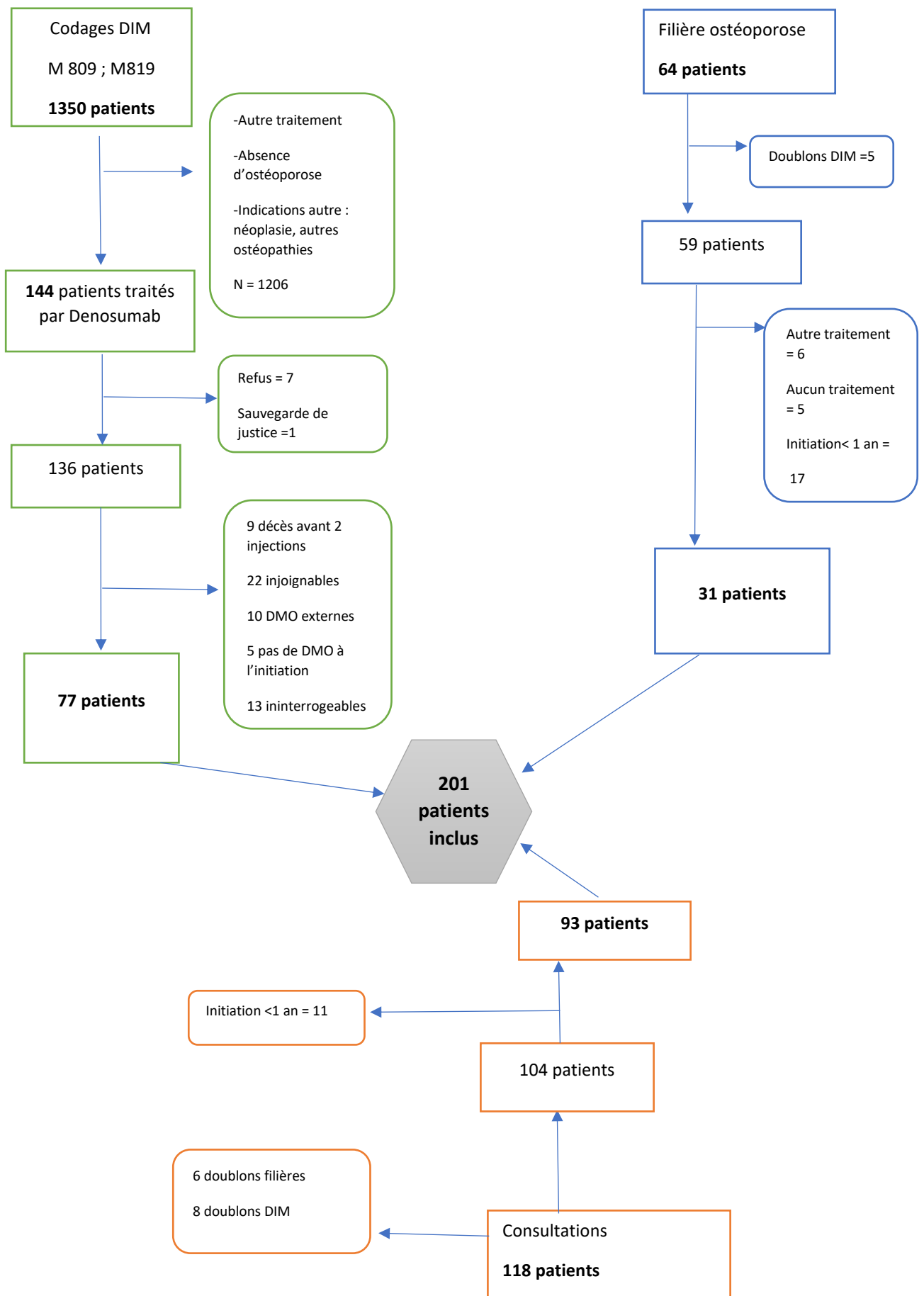
Au total 31 patients ont été inclus par la source de recrutement « filière fracturaire ».

- Les consultations des rhumatologues du service ont permis d'identifier 118 patients traités par dénosumab. Parmi les patients exclus, 6 patients étaient des doublons de la filière ostéoporose, 8 des doublons du DIM. Onze patients ayant eu leur initiation de traitement il y a moins de 12 mois ont été exclus.

Au total 93 patients ont été inclus par le biais des consultations en rhumatologie.

Le diagramme de flux est illustré par la Figure 4.

Figure 4 : Diagramme de flux



4) Recueil des données

Différentes données ont été recueillies en se basant sur les dossiers médicaux informatisés, éventuellement complétées par un appel téléphonique au patient.

- les caractéristiques démographiques de la population (sexe, âge, IMC).
- les résultats des mesures de DMO du col fémoral et du rachis à l'initiation du traitement par dénosumab (jusqu'à 6 mois avant introduction et 3 mois après), à 2 ans (entre 24 et 36 mois), à 5 ans (entre 48 et 72 mois), et éventuellement à plus de 7 ans (>72 mois) avec les valeurs brutes (g/cm²) et les résultats des T-scores en déviations standards.
- les antécédents suivants : diabète, HTA.
- les facteurs de risque d'ostéoporose : antécédents personnels de fractures, corticothérapie prolongée (définie comme la prise de $\geq 7,5$ mg/j d'équivalent prednisone pendant plus de 3 mois), IMC < 19 kg/m², dysthyroïdie, consommation excessive d'alcool (supérieure au seuil de consommation responsable décrit par l'OMS, soit 14 unités d'alcool par semaine ou 2 unités par jour), tabagisme, insuffisance en 25-OH-vitamine D3.
- la prise d'une supplémentation vitamino-calcique régulière.
- la notion de fractures ostéoporotiques avant initiation du dénosumab ainsi que leur localisation.
- la prise d'un autre traitement anti-ostéoporotique pendant plus de 3 mois avant instauration du dénosumab.
- les paramètres biologiques suivants à l'initiation du dénosumab (jusqu'à 6 mois avant introduction et 3 mois après), à 2 ans (entre 24 et 36 mois), à 5 ans (entre 48 et 72 mois), et éventuellement à plus de 7 ans (>72 mois): calcémie, phosphorémie, clairance de la créatinine, enzymes hépatiques (ASAT et ALAT), concentrations de 25-OH-vitamine D3.
- la présence de fractures rachidiennes et périphériques sous traitement par dénosumab ainsi qu'à l'arrêt du traitement.
- les effets indésirables du dénosumab potentiellement décrits par les patients.

- le nombre d'injections effectuées depuis le début de l'étude, la poursuite du traitement au moment de l'étude, le nombre d'injections effectuées par an, ainsi que leur espacement et l'arrêt anticipé du traitement.
- la présence d'un suivi de l'ostéoporose effectué par le rhumatologue ou bien par le médecin traitant.
- le statut vivant ou décédé du patient.

5) Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal de cette étude était la détermination du gain de DMO chez un patient traité par dénosumab à 2 ans et à 5 ans. Ce gain était évalué par recueil des valeurs de T-score à l'initiation du traitement par dénosumab (jusqu'à 6 mois avant introduction et 3 mois après), à 2 ans (entre 24 et 36 mois), à 5 ans (entre 48 et 72 mois).

Les autres critères d'évaluation étaient :

→ l'évaluation de la tolérance du traitement par dénosumab par détermination de l'incidence cumulée de patients ayant développé des effets indésirables graves et mineurs sous traitement par dénosumab.

- effets indésirables graves :

Ostéonécrose de la mâchoire, fracture fémorale atypique

- effets indésirables mineurs :

Troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées

→ l'évaluation des facteurs de risques associés à une augmentation du gain de DMO au col fémoral : valeurs de densitométries osseuses et T-score au rachis et col à l'initiation, à 2 ans et 5 ans, paramètres biologiques (calcémie corrigée, fonction rénale, phosphatémie), facteurs cardio-vasculaires (HTA, ATCD d'AVC, d'IDM, diabète, tabagisme, exogénose).

→ l'évaluation des fractures vertébrales et non vertébrales secondaires à une chute de la hauteur du patient, au cours du traitement par dénosumab ou à l'interruption du traitement.

→ l'évaluation de l'adhésion thérapeutique, notamment du respect de la réalisation d'une injection de dénosumab SC tous les 6 mois, sans interruption du traitement ni décalage des intervalles d'injection.

6) Méthodes statistiques

L'analyse statistique des données a été réalisée sur le logiciel SAS® version 9.2.

Le critère de jugement principal était le T-score au col fémoral recueilli rétrospectivement à 2 ans et 5 ans de traitement chez des patients traités par dénosumab. Cette variable étant une variable quantitative, pour chaque patient les différents T-Score étaient comparés à l'aide de test de comparaison pour échantillons appariés.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaire, les différentes analyses statistiques sont les suivantes :

- Pour la tolérance : analyse descriptive du type d'effet indésirable et de l'incidence cumulée des patients ayant développé des effets indésirables graves et mineurs lors du traitement par dénosumab.
- Pour l'analyse des facteurs de risque associés à un gain de DMO : une régression logistique multivariée a été réalisée après avoir sélectionné les variables d'ajustement à partir de la littérature scientifique et si leur lien en univarié est d'au moins 01.
- Pour les fractures vertébrales et non vertébrales : une analyse descriptive et la détermination de l'incidence cumulées des fractures ont été réalisées.
- Pour l'adhésion thérapeutique : l'analyse du pourcentage de patients dont l'administration de dénosumab est en accord avec les recommandations a été effectuée.

RESULTATS

1) Description de la cohorte étudiée

a) Population générale

Au total, notre étude a porté sur 201 patients ayant bénéficié de plus de 2 injections de dénosumab.

La grande majorité de la cohorte était composée de femmes (n= 195 ; 97%). L'âge médian à l'initiation du dénosumab (IQR interquartile) était de 71 (65 ; 79) ans. La comorbidité la plus souvent rencontrée était l'hypertension artérielle (n=70 ; 35%). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $23,3 \pm 3,9$ kg/m².

Les paramètres biologiques suivants (calcémie, phosphatémie, concentrations de 25-OH-Vit D3, DFG selon MDRD) ont été mesurés chez 70 à 79% de la population étudiée à l'initiation du traitement. Seuls 5 patients avaient un DFG inférieur à 60 ml/min. Concernant les concentrations de 25-OH-Vit D3, 77 et 36 patients ont respectivement moins de 30 ng/ml et 20 ng/ml (Tableau 1).

b) Traitements antérieurs

Sur les 201 patients de l'étude 75% avaient reçu un traitement anti-ostéoporotique antérieurement au dénosumab (61% un bisphosphonate per os ; 5% un bisphosphonate IV ; 10% un autre traitement). Une supplémentation vitamino-calcique était effective chez 185 patients (92%) (Tableau 1).

c) Indication thérapeutique et suivi

La grande majorité des patients bénéficiait d'un suivi au moins annuel de l'ostéoporose par un rhumatologue (n=189 ; 94%). L'indication majoritaire de la prescription du dénosumab était une absence de réponse thérapeutique (fracture ou inefficacité densitométrique) d'un traitement antérieur par bisphosphonates (n=83 ; 41%). Le dénosumab a été mis en première

intention chez 47 patients, soit 24% de la population étudiée, respectivement en raison d'un refus du traitement par bisphosphonates (n=42), d'une insuffisance rénale avec une Clairance MDRD < 35ml/min (n=4), d'un patient atteint de fibrillation atriale non éligible au bisphosphonate IV (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'initiation du dénosumab (n=201)

| | Population étudiée (n=201) | Données manquantes |
|--|-----------------------------|--------------------|
| Age (années) | 71,6 ± 9,3 71 (65;79) | 0 |
| Femmes | 195 (97) | 0 |
| IMC (kg/m ²) | 23.3 ± 3.9 | 4 |
| Tabagisme actif | 30 (15) | |
| Ethylisme | 6 (3) | |
| Comorbidités | | |
| Diabète | 11 (6) | 0 |
| Hypertension | 70 (35) | 0 |
| Dysthyroïdie | 30 (15) | 0 |
| Corticothérapie | 14 (7) | 0 |
| Antécédent fracturaire | 109 (54) | |
| Traitements passés | | |
| Supplémentation vitamino-calcique | 185 (92) | 0 |
| Bisphosphonate per os | 123 (61) | 0 |
| Bisphosphonate IV | 11 (5) | 0 |
| Autre traitement anti-ostéoporotique | 17 (9) | 0 |
| Absence de traitement anti-ostéoporotique passé | 50 (25) | 0 |
| Paramètres biologiques | | |
| Calcémie (mmol/L) | 2,3 ± 0,13 | 21 |
| Phosphorémie (mmol/L) | 1,3 ± 3,2 | 33 |
| 25-OH-Vit-D3 (ng/ml) | 28,6 ± 13,5 | 33 |
| DFG ml/min (MDRD) | 89,0 ± 26,0 | 30 |
| Suivi médical | | |
| Rhumatologue | 189 (94) | 0 |
| Médecin traitant | 12 (6) | |
| Indication thérapeutique du dénosumab | | |
| Refus du bisphosphonate | 42 (21) | 0 |
| Inefficacité du bisphosphonate | 83 (41) | 0 |
| Inefficacité d'un autre traitement antiostéoporotique hors bisphosphonates | 8 (4) | 0 |
| Insuffisance rénale chronique | 4 (2) | 0 |
| Effet indésirable sous bisphosphonate | 25 (12) | 0 |
| Effet indésirable sous un autre traitement anti-ostéoporotique | 1 (1) | 0 |
| Fracture sous bisphosphonates | 11 (5) | 0 |
| Fracture sous tériparatide | 2 (1) | 0 |
| Fin de séquence thérapeutique par tériparatide | 2 (1) | 0 |
| Fin de séquence thérapeutique par bisphosphonates | 22 (11) | 0 |
| Fibrillation atriale | 1 (1) | 0 |

2) Evolution densitométrique

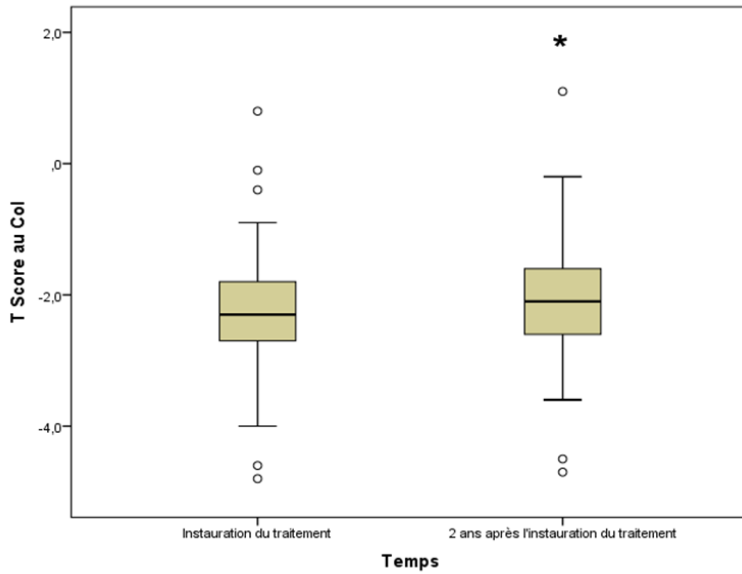
a) Efficacité densitométrique à 2 ans

L'évolution de la densitométrie à 2 ans de l'initiation du traitement par dénosumab a pu être déterminée chez 162 patients. A l'inclusion, respectivement 38% et 57% des valeurs de T-score col femoral et rachis total atteignaient un seuil d'ostéoporose densitométrique (Tscore < -2,5) (Tableau 3). Les valeurs densitométriques moyennes étaient à $-2,22 \pm 0,74$ et $-2,43 \pm 1,09$ (Tableau 2).

Il est constaté une augmentation significative de la cinétique densitométrique à 2 ans de traitement sur les 2 sites étudiés (col et rachis total), $p < 0,0001$ (Graphique 1, 2, 3, 4). Les variations de la médiane (écart inter-quartile) étaient respectivement à 0,20 (0 ; 0,30) et 0,50 (0,30 ; 0,80) pour le col et rachis total.

Tableau 2 : Évolution des paramètres d'ostéodensitométrie chez les 162 patients ayant des mesures à 2 ans après l'instauration du traitement

| | Instauration du traitement (n=162) | 2 ans après l'instauration du traitement (n=162) |
|--|------------------------------------|--|
| Moyenne T score au col ± écart type | $-2,22 \pm 0,74$ | $-2,06 \pm 0,75$ |
| Médiane T score au col ± écart inter-quartile | $-2,30 (-2,70 ; -1,80)$ | $-2,10 (-2,60 ; -1,58)$ |
| Moyenne densité au col | $0,67 \pm 0,11$ | $0,68 \pm 0,11$ |
| Médiane densité au col | $0,67 (0,57 ; 0,75)$ | $0,69 (0,59 ; 0,75)$ |
| Moyenne T score au rachis | $-2,43 \pm 1,09$ | $-1,88 \pm 1,13$ |
| Médiane T score au rachis | $-2,70 (-3,10 ; -1,90)$ | $-2,10 (-2,60 ; -1,50)$ |
| Moyenne densité au rachis | $0,82 \pm 0,13$ | $0,87 \pm 0,14$ |
| | $0,81 (0,74 ; 0,87)$ | $0,85 (0,79 ; 0,95)$ |



Graphique 1. T score au col à l'initiation du traitement et 2 ans après cette initiation (n=162) * p<0.001

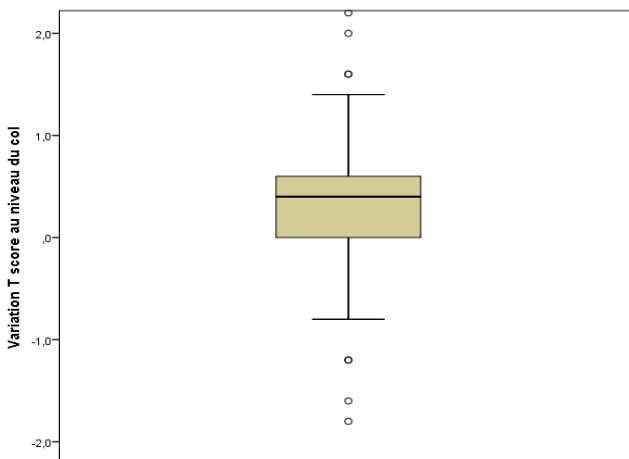


Figure 2 : Variation du T score au col entre l'initiation au traitement et 2 ans après cette initiation

Graphique 2: Variation du T score au col entre l'initiation du traitement et 2 ans après cette initiation.

Moyenne = $0,16 \pm 0,35$

Médiane (IQR)= 0,20 (0,0; 0,3)

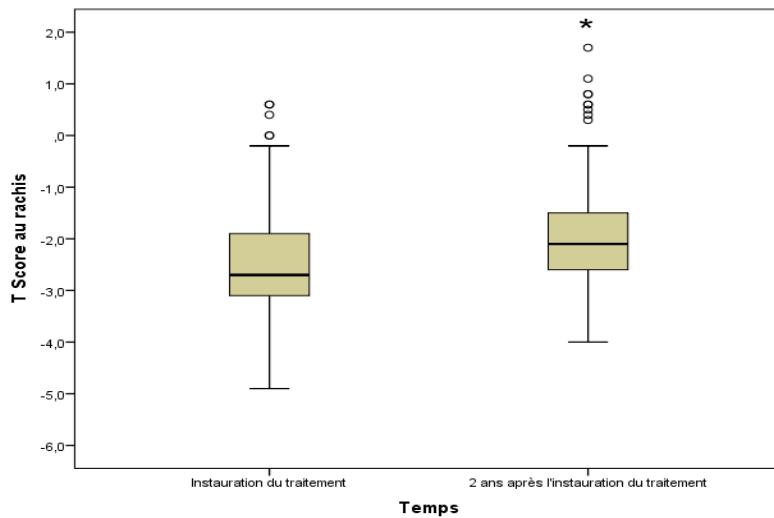
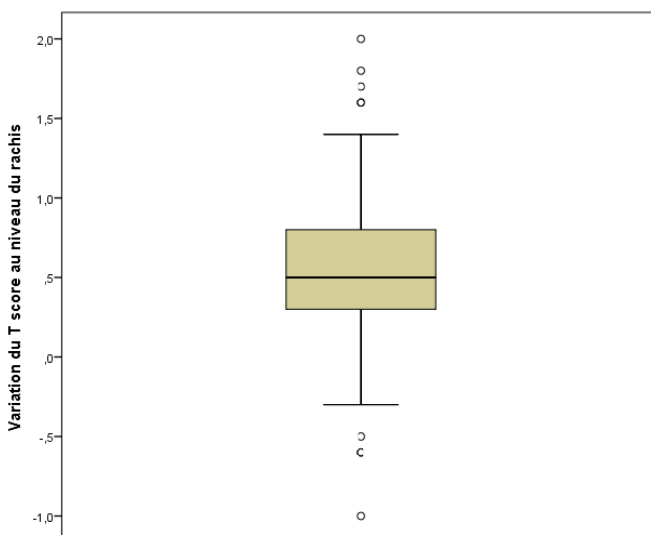


Figure 3 : T score au rachis à l'initiation au traitement et 2 ans après cette initiation (n=162)
 * p<0.001

Graphique 3 : T-score au rachis à l'initiation du traitement et 2 ans après cette initiation (n=162) * p<0,001



Graphique 4 : Variation du T score au rachis entre l'initiation du traitement et 2 ans après cette initiation (n=162)

Moyenne = $0,53 \pm 0,53$

Médiane (IQR) = 0,50 (0,30 ; 0,80)

Le pourcentage de patients avec une ostéoporose densitométrique (T score < ou = -2,5) était significativement plus bas par rapport à l'inclusion (26% vs 38% pour le col fémoral et 26% vs 57% pour le rachis lombaire total ; Tableau 3), révélant l'atteinte d'un T score cible col >-2,5 et T -score rachis lombaire total >-2,5 respectivement pour 32% et 54% des patients ayant au départ une ostéoporose densitométrique.

Tableau 3 : Évolution du T score sur l'ensemble des patients suivis à 2 ans (n=162) après l'instauration du dénosumab

| Classification | T-scores | T-score Col initial n (%) | T-score rachis initial n (%) | T-score Col à 2 ans n (%) | T-score rachis à 2 ans n (%) |
|----------------|---------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Normale | ≥ -1,0 | 8 (5) | 15 (10) | 15 (9) | 30 (19) |
| Ostéopénie | <-1,0 à ≥-2,5 | 92 (57) | 52 (33) | 105 (65) | 86 (55) |
| Ostéoporose | <-2.5 | 62 (38) | 89 (57) | 42 (26) | 40 (26) |

Tableau 4 : Gain significatif de DMO à 2 ans sur l'ensemble des patients suivis à 2 ans (n=162) (augmentation de 0.03 g/cm²)

| Site | Nombre de patients avec un gain significatif à 2 ans |
|-------------|--|
| Col fémoral | N=48 (30%) |
| Rachis | N=102 (62%) |

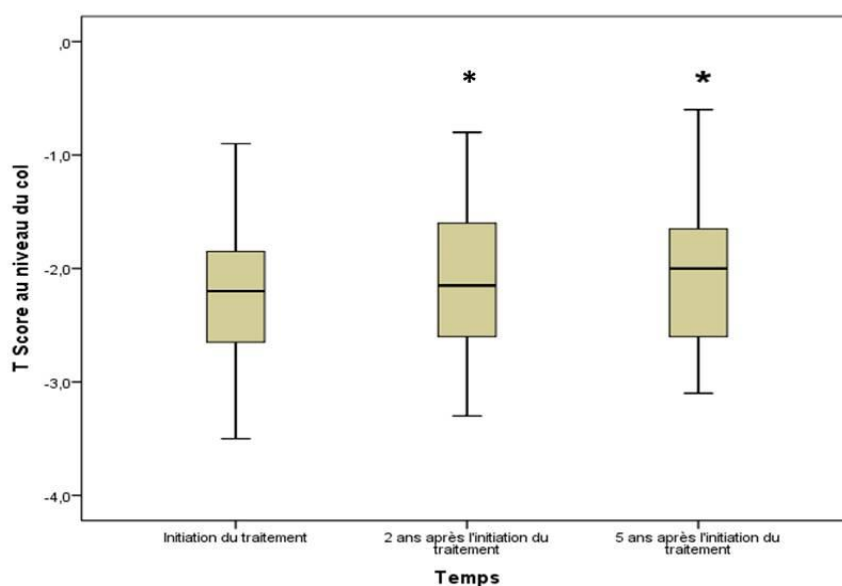
b) Efficacité densitométrique à 5 ans

L'évolution de la DMO à 5 ans a été effectuée chez 60 patients. En effet, pour pouvoir faire des comparaisons pertinentes les analyses présentées ci-dessous n'ont été réalisées que sur les 60 patients avec les mesures de DMO aux 3 temps sans données manquantes. Il est constaté un gain persistant de la densitométrie à 5 ans par rapport au suivi effectué à 2 ans (Tableau 5 ; Tableau 7 ; Graphique 5).

Tableau 5 : Évolution des DMO chez les 60 patients ayant des mesures à 5 ans après l'instauration du traitement

| | A l'instauration du traitement (n=60) | 2 ans après l'instauration du traitement (n=60) | 5 ans après l'instauration du traitement (n=60) |
|---|---------------------------------------|---|---|
| T score (DS) au col | | | |
| moyenne ± DS | -2,19 ± 0,72 | -2,06 ± 0,75 | -1,99 ± 0,76 |
| médiane ± IQR ^{95%} | -2,20 (-2,68 ; -1,83) | -2,10 (-2,60 ; -1,60) | -2,00 (-2,60 ; -1,63) |
| DMO (g/cm²) au col | | | |
| moyenne ± DS | 0,68 ± 0,12 | 0,69 ± 0,12 | 0,70 ± 0,12 |
| médiane ± IQR ^{95%} | 0,68 (0,57 ; 0,76) | 0,69 (0,59 ; 0,77) | 0,69 (0,62 ; 0,77) |
| T score (DS) au rachis | | | |
| moyenne ± DS | -2,55 ± 0,91 | -1,94 ± 1,01 | -1,62 ± 1,11 |
| médiane ± IQR ^{95%} | -2,65 (-3,00 ; -2,20) | -2,10 (-2,50 ; -1,50) | -1,90 (-2,30 ; -1,08) |
| DMO (g/cm²) au rachis | | | |
| moyenne ± DS | 0,81 ± 0,11 | 0,88 ± 0,13 | 0,93 ± 0,16 |
| médiane ± IQR ^{95%} | 0,81 (0,74 ; 0,86) | 0,87 (0,79 ; 0,95) | 0,91 (0,82 ; 0,98) |

Graphique 5 : Variations du T-score au col entre l'initiation du traitement, à 2 ans, et à 5 ans parmi les 60 patients ayant un suivi densitométrique pendant 5 ans, * p<0.001



Parmi ces 60 patients, 74 % atteignent un T-score $>-2,5$ au col à 5 ans contre 62% et 69% respectivement avant traitement et à 2 ans (Tableau 6).

Tableau 6: Classification des T scores à l'initiation, à 2 ans et 5 ans du dénosumab chez les patients suivi sur 5 ans (n=60)

| Classification | T-score | T-score Col initial n (%) | T-score rachis initial n (%) | T-score Col à 2 ans n (%) | T-score rachis à 2 ans n (%) | T-score Col à 5 ans n (%) | T-score rachis à 5 ans n (%) |
|----------------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Normale | $\geq -1,0$ | 3 (5) | 2 (3) | 5 (9) | 7 (12) | 6 (10) | 15 (25) |
| Ostéopénie | $<-1,0$ à $\geq -2,5$ | 34 (57) | 23 (38) | 36 (60) | 40 (66) | 38 (64) | 35 (59) |
| Ostéoporose | $<-2,5$ | 23 (38) | 35 (59) | 19 (31) | 13 (22) | 16 (26) | 10 (16) |

Tableau 7 : Gain significatif de DMO à 2 puis à 5 ans (par rapport à l'inclusion) sur l'ensemble des patients suivis à 5 ans (n=60) (augmentation de 0.03 g/cm^2)

| Site | Nombre de patients avec un gain significatif à 2 ans | Nombre de patients avec un gain significatif à 5 ans |
|-------------|--|--|
| Col fémoral | N=14 (23%) | N= 26 (43%) |
| Rachis | N=42 (70%) | N=47 (78%) |

c) Efficacité densitométrique à 7 ans

L'évolution de la DMO a été présentée uniquement chez les patients ayant des résultats de DMO sur un suivi de 7 ans. Pour pouvoir faire des comparaisons pertinentes les analyses présentées ci-dessous n'ont été réalisées que sur les 13 patients avec les mesures de DMO aux 4 temps sans données manquantes.

Il est constaté non seulement un maintien mais également une poursuite du gain de DMO moyenne chez les 13 patients aux 2 sites (Tableau 8).

Tableau 8 : Évolution des DMO chez les 13 patients ayant des mesures à 7 ans après l'instauration du traitement

| | Instauration du traitement (n=13) | 2 ans après l'instauration du traitement (n=13) | 5 ans après l'instauration du traitement (n=13) | 7 ans après l'instauration du traitement (n=13) |
|------------------------------------|-----------------------------------|---|---|---|
| T score au col | -2,47 ± 0,61 | -2,34 ± 0,61 | -2,25 ± 0,65 | -2,13 ± 0,80 |
| Moyenne ± DS | -2,60 (-2,90 ; -2,15) | -2,50 (-2,75 ; -2,05) | -2,50 (-2,70 ; -1,90) | -2,30 (-2,70 ; -1,80) |
| Médiane ± IQR^{95%} | | | | |
| Densité au col | 0,61 ± 0,11 | 0,63 ± 0,11 | 0,64 ± 0,10 | 0,65 ± 0,13 |
| Moyenne ± DS | 0,60 (0,53 ; 0,68) | 0,64 (0,55 ; 0,69) | 0,62 (0,55 ; 0,70) | 0,63 (0,55 ; 0,73) |
| Médiane ± IQR^{95%} | | | | |
| T score au rachis | -2,30 ± 0,55 | -1,78 ± 0,81 | -1,52 ± 0,73 | -1,36 ± 0,86 |
| Moyenne ± DS | -2,40 (-2,65 ; -1,80) | -1,90 (-2,45 ; -1,15) | -1,50 (-2,15 ; -1,10) | -1,60 (-1,95 ; -0,80) |
| Médiane ± IQR^{95%} | | | | |
| Densité au rachis | 0,81 ± 0,07 | 0,88 ± 0,13 | 0,93 ± 0,16 | 0,93 ± 0,16 |
| Moyenne ± DS | 0,80 (0,76 ; 0,86) | 0,83 (0,79 ; 0,94) | 0,87 (0,83 ; 0,98) | 0,92 (0,83 ; 1,01) |
| Médiane ± IQR^{95%} | | | | |

3) Facteurs associés au gain de DMO

Il n'a pas été mis en évidence de facteur démographiques, de comorbidités ou de paramètres biologiques à l'initiation associés à l'atteinte d'une cible T-score col >-2.5 à 2 ans en analyse univariée. De même la survenue d'une fracture antérieurement à l'initiation du traitement n'était pas associée favorablement ou négativement au gain densitométrique à 2 ans (Tableau 9).

L'âge, l'insuffisance rénale sévère et le nombre de fractures ostéoporotiques à l'initiation ne constituent donc pas un frein au gain densitométrique à 2 et 5 ans ($p < 0,2$).

Tableau 9 : Facteurs associés à l'atteinte de la cible de T-score au col >-2.5 à 2 ans en analyse univarié

| | OR (IC95%) | p |
|-------------------------------|--------------------|-------|
| Age | 1,02 (0,97;1,06) | 0,405 |
| Femme vs Homme | 1,44 (0,13;16,29) | 0,769 |
| IMC | 1,08 (0,96;1,21) | 0,183 |
| Tabagisme actif | 1,98 (0,71 ;5,50) | 0,189 |
| Ethylisme | 0,35 (0,02 ;5,63) | 0,455 |
| Comorbidités | | |
| Diabète | 1,95 (0,31 ;12,09) | 0,473 |
| Hypertension | 0,75 (0,36 ;1,57) | 0,448 |
| Dysthyroïdie | 0,75 (0,30 ;1,88) | 0,539 |
| Corticothérapie > 3 mois | 1,18 (0,31 ;4,52) | 0,807 |
| ATCD fracturaire | 0,92 (0,721 ;1,17) | 0,483 |
| Suivi thérapeutique | | |
| Rhumatologue | 0,95 (0,10 ;9,40) | 0,966 |
| Paramètres biologiques | | |
| Calcémie | 0,46 (0,02;9,81) | 0,621 |
| Phosphorémie | 0,408 (0,3;5,05) | 0,408 |
| 25 OH Vitamine D3 | 0,98 (0,95;1,00) | 0,107 |
| DFG (Clairance MDRD) | 0,99 (0,98;1,01) | 0,506 |

De façon similaire à l'analyse réalisée pour l'atteinte de la cible de T-score au col >-2.5 à 2 ans, aucun facteur n'a pu être identifié comme associé (avec un seuil $p < 0.2$) à un T-score col >2,5 à 5 ans. Une analyse multivariée n'a donc pas été faite.

4) Fractures incidentes sous dénosumab

Au cours du suivi, 5 patients parmi les 201 inclus ont présenté une fracture périphérique (3 fractures de la hanche et 2 du poignet) et 4 patients ont présenté au moins une fracture vertébrale lombaire

Sur les 60 patients ayant bénéficié d'un suivi pendant 5 ans, aucun patient n'a développé de fractures périphériques ni du rachis pendant les 5 années de traitement.

5) Persistance et suivi sous dénosumab.

Dans la population étudiée, la durée moyenne de traitement était de 39 ± 19 mois, 193 (96%) étant toujours traités par dénosumab au moment de l'entretien avec le patient. Les individus ont reçu un nombre moyen de 7 ± 3 doses pendant le traitement (plage de 2 à 14 doses).

La persistance du traitement par injection était complète pour 192 (96%) patients. Les patients étaient essentiellement suivis par un rhumatologue et la principale indication était l'absence de résultats positifs avec le bisphosphonate ($n = 83$ (41%)). Un traitement antérieur par bisphosphonates a été réalisé chez 134 patients (66%) (Tableau 1).

6) Tolérance du traitement

Dans notre étude 17 patients ont présenté un évènement indésirable sous dénosumab, soit 8% des patients.

Évènements cardiovasculaires

Au cours du suivi, 4 patients ont présenté un évènement cardiovasculaire, 3 infarctus du myocarde et 1 AVC dont l'imputabilité n'a cependant pu être attribuée au traitement par dénosumab.

Fracture fémorale atypique et ostéonécrose de la mâchoire

Au cours du suivi aucun patient n'a présenté de fracture fémorale atypique ou d'ostéonécrose de la mâchoire.

Infections

Au cours du suivi 3 patients ont présenté une infection (2 infections urinaires ; 1 infection respiratoire).

Digestif

Au cours du suivi 2 patients ont présenté un effet indésirable digestif (nausées et flatulences ; ulcère gastro duodéal).

Autres effets indésirables

Au cours du suivi 8 patients ont présenté un autre effet indésirable dont 7 sans gravité (6 patients ont présenté des troubles musculosquelettiques ou bien une asthénie ; 1 patient a présenté des gingivalgies).

Un patient a présenté un évènement allergique (œdème de Quincke) au cours d'une 2nde injection de dénosumab, imputable au traitement par dénosumab après réalisation d'une consultation en allergologie.

7) Fractures à l'arrêt du dénosumab

A l'arrêt du traitement par dénosumab, un patient a subi une fracture périphérique. Ce patient, bénéficiant d'un suivi de l'ostéoporose par le médecin traitant avait été traité par dénosumab en raison de l'absence de réponse densitométrique lors d'un traitement précédent par bisphosphonates. Il a été traité pendant une durée de 4 mois (traitement interrompu à la suite de gingivalgies). Il a présenté une fracture du col du fémur 4 mois ½ après la date prévue de la 2nde perfusion, soit 10 mois ½ après l'arrêt du dénosumab.

Nous rapportons également le cas d'une patiente ayant présenté des fractures du rachis multiples (n=5) à l'interruption du dénosumab. Cette patiente, suivie par un rhumatologue de ville, a été mise sous dénosumab en raison d'une mauvaise tolérance aux bisphosphonates. Le médicament a été arrêté à la suite de la réalisation de soins dentaires, avec survenue secondairement de 5 fractures du rachis dorsolombaire 8 mois après l'interruption du dénosumab.

DISCUSSION

Dans notre étude de vraie vie, la persistance au traitement est satisfaisante étant donné que 96 % des patients étaient toujours traités à 39±19 mois.

Il était constaté peu de fractures sous dénosumab, 9 patients parmi les 201 inclus ayant présenté un épisode fracturaire.

Parallèlement, on note une bonne tolérance du traitement avec une faible proportion d'effets indésirables reportés (8%).

L'évolution de la DMO à 2 ans et 5 ans montrait une évolution constante et significative de la masse osseuse.

A) Données de la littérature

1) Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques de la population constituant l'étude pilote FREEDOM (26) comprenaient une proportion exclusive de femmes (n= 7868) âgées entre 60 et 90 ans , avec une densitométrie osseuse à l'inclusion comprenant une valeur de T-score entre -2,5 et -4. La valeur moyenne du T score au rachis lombaire total à l'inclusion était de -2,82 +/- 0,70 et de -2,15 +/- 0,72 au col fémoral. L'IMC moyen était de 26,0. Près d'un quart de la population avait une fracture ostéoporotique prévalente (n= 929 ; 23,8%). La concentration moyenne de 25-OH vitamine D3 était à 23,1 +/- 11,7 ng/ml.

Les patients de notre étude présentaient des caractéristiques initiales comparables à ceux de l'étude pilote FREEDOM en ce qui concerne les valeurs de densitométrie osseuse initiales, l'âge moyen, le taux de 25-OH-Vitamin D3, et la prévalence de fracture ostéoporotique à l'initiation. L'IMC était supérieur par rapport à notre étude. Dans l'étude FREEDOM, la population ciblée était cependant limitée aux femmes caucasiennes de 60 à 90 ans et certaines caractéristiques déterminées dans notre étude n'ont pas été décrites telle que la présence d'un antécédent de fracture ostéoporotique.

Une étude française (27), menée entre 2013 et 2014 dans les 14 premiers mois suivant l'introduction du dénosumab sur le marché avait pour objectif de décrire les caractéristiques des patients traités par dénosumab afin de vérifier le respect des bonnes indications de la prescription du traitement suivant l'AMM de l'époque (femmes présentant une ostéoporose primaire, à risque élevé de fractures, en traitement de 2nde ligne après les bisphosphonates). Les patientes ont bénéficié très majoritairement d'un traitement anti-ostéoporotique préalablement à l'injection du dénosumab (93,8% vs 75%) et le taux de patient ayant présenté une fracture ostéoporotique était également inférieur à celui présenté dans notre étude (20,7% vs 54%). Le nombre de patient sous corticothérapie au long cours était également plus important (25% vs 7%). Ceci peut s'expliquer par les conditions de remboursement du dénosumab limité en 2013 aux patients avec des facteurs de risque de fracture ostéoporotique élevé.

Les caractéristiques de nos patients sont toutefois comparables à plusieurs études de vraie vie publiées dans la littérature.

Une étude prospective multicentrique menée en République Tchèque et en Slovaquie (28) retrouvait pour les centres recrutés en République Tchèque des caractéristiques similaires à notre étude. Ainsi, l'âge moyen à l'inclusion des patientes était de 69 ans. Le T score était < -2,5 pour 81,7 % de la population sur un des 2 sites. A l'inclusion, le T score moyen au rachis lombaire total était de -2,74 et de -2,16 au col fémoral, ce qui est comparable aux valeurs retrouvées dans notre étude. A noter cependant que les deux tiers des patients (67,7%) présentaient une fracture ostéoporotique avant initiation du traitement par dénosumab et 85% ont bénéficié d'un autre traitement anti-ostéoporotique en première ligne, ce qui était légèrement supérieur aux valeurs retrouvées dans notre étude.

Les patients des centres inclus en Slovaquie présentaient quant à eux moins de fractures ostéoporotiques à l'inclusion (30%), étaient plus jeunes (64,3 ans) et avaient bénéficié pour une proportion moins importante d'un traitement en première intention (48,7%). A l'inclusion, le T-score moyen au rachis lombaire total était de -1,91 et de -1,87 au col fémoral. L'IMC moyen était respectivement à 25,4 et 26,8, respectivement en République Tchèque et en Slovaquie, soit supérieur à l'IMC moyen de notre étude.

Il est noté une différence de la population slovaque par rapport à la population tchèque et à celle de notre étude pouvant s'expliquer par des modalités de remboursement différentes en

Slovaquie et République Tchèque. Les caractéristiques de la population de notre étude était comparable à la population Tchèque.

La population d'une autre étude rétrospective de vraie vie menée à Belfast parmi 529 patients ayant reçu une initiation de dénosumab entre 2012 et 2017 au *Musgrave Park Hospital* (29) présentait également des caractéristiques similaires à notre étude. Les données concernant le sex-ratio (5,1% d'hommes), l'âge moyen (72,8 ans) et le taux de 25-OH Vit D3 (76,4 nmol/L, soit 30,4 ng/mL) étaient comparables. En revanche, la fonction rénale à l'inclusion était altérée par rapport à notre étude (DFG=56,5) et les valeurs de densitométrie étaient plus faibles à baseline avec respectivement un T-score moyen au rachis lombaire total à -3,0 (0,795 g/cm²) et au col fémoral à -2,6 (0,681 g/cm²).

Les caractéristiques de notre population sont donc globalement comparables aux données de la littérature, en particulier les études de vraie vie. Dans notre étude, le taux de patients ayant bénéficié préalablement d'un bisphosphonate (25%) était comparable à certaines études (27,30) , ou bien supérieur par rapport à d'autres études (28,31).

2) Gain de DMO des patients traités par dénosumab

BOLOGNESE et al. (31) a décrit en 2013 une augmentation précoce et croissante de la DMO dans la population de l'étude FREEDOM dont une mesure a été effectuée à l'inclusion puis à 12,24 et 36 mois au col fémoral et 36 mois uniquement pour le rachis lombaire. L'extension de l'étude FREEDOM (12) a ensuite permis une première approche de la tolérance et du gain de DMO du traitement par dénosumab sur une période de 10 ans en incluant les patients de l'étude pilote ayant reçu 3 ans de dénosumab ou bien 3 ans de placebo. Les patients des 2 groupes ont ensuite bénéficié d'un traitement par dénosumab 60 mg SC tous les 6 mois pendant 7 ans, soit respectivement 10 ans (n=1343) et 7 ans de traitement par dénosumab (n=1283). Il était noté une augmentation constante des chiffres de DMO, avec un gain final de 21,7% au rachis lombaire et de 9 % au col fémoral dans le groupe ayant bénéficié de 10 ans de dénosumab exclusivement ; et respectivement de 16,5 % et de 7,1% au rachis lombaire et col fémoral dans le groupe placebo initial ayant bénéficié de 7 ans de traitement par le dénosumab.

Dans notre étude, nous avons choisi comme critère de jugement l'évolution du T-score. A la différence de l'étude FREEDOM et extension, nos résultats ont été exprimé en valeur absolue et non en pourcentage. Dans le cadre d'une étude de vraie vie, nos effectifs étaient également moins importants que ceux de l'étude FREEDOM, avec respectivement 60 et 13 patients ayant bénéficié d'un traitement par dénosumab et d'un suivi densitométrique sur 5 et 7 ans. Les résultats de notre étude étaient toutefois comparables à l'étude FREEDOM et extension, avec l'observation d'un gain significatif ($p < 0,001$) de densitométrie osseuse et une évolution du T-score, constant et persistant sur 2 et 5 ans aux deux sites (rachis lombaire et col fémoral). Ces résultats justifient le maintien d'un traitement par dénosumab pendant au moins 5 ans, les bénéfices étant toujours significatifs à 5 ans dans notre étude.

3) Atteinte d'une cible thérapeutique densitométrique

A notre connaissance, il n'existe qu'une seule étude (32) déterminant la proportion de patient atteignant un T score cible à plus de 5 ans sous dénosumab. Une étude rétrospective se basant sur les effectifs de l'étude FREEDOM et FREEDOM ext, menée par Ferrari et al, a ainsi étudié la relation entre l'atteinte d'un T score cible au col fémoral et le risque de fracture non vertébrale sur 10 ans. Il était observé une phase de plateau et de stagnation de l'incidence des fractures non vertébrales correspondant à un T-score à -2 DS et une incidence de fracture non vertébrale à 2%, suggérant un seuil thérapeutique du T-score $>$ ou égal à -2,0. Il était de plus mis en évidence une proportion de 88 % et 95 % de patient atteignant un T-score $>$ -2,5 à respectivement 3 ans et 10 ans de traitement. Ces valeurs de T-score et le degré de réduction du risque fracturaire étaient dépendant du T-score à l'inclusion. Les fractures vertébrales n'avaient de plus pas été comptabilisées.

Dans notre étude, nous avons émis l'hypothèse qu'un gain densitométrique avec T score \geq à -2,5 DS au col fémoral était atteint au bout de 5 ans de traitement continu par dénosumab et qu'il se maintenait à 7 ans de traitement. Une valeur de T score $>$ 2,5 à 5 ans a été choisie dans notre étude conformément aux recommandations de l'ASBMR 2017, estimant ce paramètre comme le plus judicieux pour définir le TTT dans l'ostéoporose. Parmi les 162 patients ayant bénéficié d'un suivi sous 2 ans de dénosumab, l'atteinte d'un T score cible col $>$ -2,5 et T score rachis lombaire total $>$ -2,5 comportait respectivement 32% et 54% des patients ayant à l'inclusion une ostéoporose densitométrique. Parmi les 60 patients de notre

étude ayant un suivi sur 5 ans, 84 % atteignent un T-score $>-2,5$ à 5 ans contre 41% et 78% respectivement à l'inclusion et à 2 ans (Tableau 3, 5, 6). L'analyse sur les 60 patients n'a pas fait de distinction entre patients atteints d'une ostéoporose densitométrique à l'inclusion (T score $<-2,5$) et ceux non atteints. Il est constaté ainsi dans notre étude, un pourcentage de patient atteignant une cible densitométrique moins élevé par rapport à l'étude précitée. Plusieurs raisons peuvent expliquer les différences retrouvées dans notre étude. Nos patients inclus avaient dans la majorité (75%) bénéficié d'un traitement anti-ostéoporotique antérieur, alors que les patients de l'étude FREEDOM étaient naïfs de traitement antérieur. Un relai par dénosumab a été réalisé chez 51% de notre population d'étude en raison d'une inefficacité d'un traitement anti-ostéoporotique antérieur. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ces patients, bien que répondant favorablement au traitement, ont bénéficié d'une remontée moins spectaculaire de la DMO avec atteinte d'un T score cible retardé.

De même, dans une étude incluant des patients précédemment traité par Alendronate pendant 3 ans, le gain de DMO à 1 an était moins élevé par rapport à celui de la population de l'étude FREEDOM naïve de tout traitement préalable (33).

4) Facteurs influençant la cinétique de la DMO

Une étude prospective a été menée par le Pr LAROCHE en 2018 (34) s'intéressant aux facteurs influençant la variabilité de la réponse en termes de DMO après 1 an de dénosumab dans une cohorte de 60 patients ayant bénéficié du dénosumab en 2^{ème} intention, après un traitement antérieur anti-ostéoporotique. Parmi les 60 patients étudiés, 43 avaient à l'inclusion une fracture ostéoporotique antérieure. Les valeurs de DMO à l'inclusion étaient respectivement à 0,800 g/cm² (0,738–0,860); T-score: $-3,4$ ($-4,9$; $-1,2$) au rachis lombaire total et 0,690 g/cm² (0,634–0,740); T-score: $-2,8$ ($-4,8$; $-0,6$) au col fémoral. Le gain de la densité osseuse à 1 an au rachis lombaire était évalué à + 5,44% (2,19–8,14, avec une valeur médiane de la DMO à 0.833 (0,767–0,897). Il était de même constaté au col fémoral une augmentation du gain de masse osseuse à + 3,21% (1,17–5,56) pour une valeur médiane à 0,699 (0,668–0,780) up + 3,21% (1,17–5,56). Les patients de l'étude ont été réparti en 4 quartiles suivant leur réponse densitométrique au rachis lombaire. Tout comme dans notre étude, il n'était pas retrouvé de corrélation entre la réponse densitométrique du patient au site

rachidien et la survenue d'une fracture ostéoporotique antérieure. La nature du traitement anti-ostéoporotique préalablement en première intention n'était de même pas associé à une différence de gain densitométrique. Contrairement à notre étude, les patients appartenant au groupe « mauvais » (1^{er} quartile) étaient plus âgés. Ils avaient également bénéficié pendant plus longtemps d'un traitement antérieur pour l'ostéoporose. Dans notre étude le gain de densitométrie osseuse n'était pas associé à l'administration préalable d'un autre traitement anti-ostéoporotique que le dénosumab en 1^{ère} intention. Nous n'avons cependant pas étudié la durée de l'administration préalable du traitement.

5) Arrêt du dénosumab : Effet sur la DMO et analyse des fractures rebonds.

Le dénosumab est caractérisé par l'absence d'effet rémanent contrairement aux bisphosphonates. L'étude menée par BONE et al (35) s'est intéressée aux conséquences de l'interruption du traitement par dénosumab sur les valeurs de densitométrie osseuse et les marqueurs de résorption osseuse. Cette étude consistait en une extension d'une étude précédemment menée par les mêmes auteurs regroupant 2 groupes de 166 patients chacun ayant bénéficié respectivement d'un traitement par placebo pendant 24 mois ou bien d'un traitement par dénosumab (36). Les patients ayant bénéficié un traitement par dénosumab ou placebo pendant 24 mois étaient ensuite éligibles à la phase extension de l'étude qui consistait à mesurer à 27, 30, 36, 42, et 48 mois les marqueurs de résorption osseuse ainsi que l'évolution de la densitométrie osseuse, l'administration du placebo ou bien du traitement ayant été respectivement interrompue à 24 mois. Il a été montré un accroissement des marqueurs du remodelage osseux (CTX, P1NP) avec un pic atteint dès 3 mois après l'interruption du dénosumab (35). De même il était constaté une chute du gain de densitométrie osseuse à l'interruption du traitement, avec perte de la totalité du gain densitométrique 12 mois après l'arrêt. Il n'était dans cette étude pas observé de rebond fracturaire dans les 2 groupes, malgré la perte du gain densitométrique et l'augmentation du taux de résorption osseuse.

Il a été cependant décrit ces dernières années de multiples faits cliniques rapportant la survenue de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par dénosumab (17,18,37)

Dans notre étude, 21 patients ont interrompu leur traitement par dénosumab plus de 6 mois. Nous disposions ainsi d'un faible effectif d'analyse mais la durée de recul était plus conséquente, notre étude étant rétrospective. Parmi ces 21 patients ayant interrompu le traitement par dénosumab, on décomptait un cas de fracture périphérique ainsi qu'un cas de fractures vertébrales multiples.

Notre seul cas de fractures vertébrales multiples (n=5) à l'arrêt du dénosumab, correspondait à une patiente suivie par un rhumatologue, avec instauration du dénosumab du fait d'une mauvaise tolérance aux bisphosphonates. Le médicament avait été arrêté en raison de soins dentaires. Les fractures rachidiennes (Th6, Th11, Th12, L1, L2) ont eu lieu 8 mois après l'arrêt du traitement. La patiente avait bénéficié de 6 injections de dénosumab avec une bonne observance, et d'un traitement préalable par bisphosphonates pendant 4 mois, arrêté en raison d'une mauvaise tolérance (épigastralgies). La DMO à l'initiation et à 2 ans du traitement de cette patiente était respectivement à -2,1 DS (0,612g/cm²) et -1,9 DS (0,638g/cm²) au col fémoral. Au rachis lombaire ces valeurs étaient à -3,2DS (0,698 g/cm²) et -2,6 DS (0,718 g/cm²). Il n'a pas été effectué de densitométrie osseuse dans les suites immédiates des fractures vertébrales multiples. Par conséquent, nous n'avons pu évaluer le degré de perte densitométrique. Notre patiente âgée de 82 ans à l'initiation du traitement, présentait un antécédent de dysthyroïdie équilibrée au moment de l'évènement fracturaire, des antécédents de fractures ostéoporotiques (col du fémur et une fracture du rachis en L4) favorisant potentiellement l'effet rebond fracturaire du dénosumab. Il a en effet été décrit une corrélation entre la survenue de fractures ostéoporotique antérieure et la chute du gain de masse osseuse à l'arrêt du traitement (38).

Nous décrivons également le cas d'un patient ayant présenté une fracture périphérique (col du fémur) à l'arrêt du dénosumab. Un traitement préalable par bisphosphonates avait été introduit pendant 2 ans, relayé par du dénosumab en raison de l'inefficacité densitométrique du premier traitement. Le suivi de l'ostéoporose était effectué par son médecin traitant. Ce patient n'avait cependant bénéficié que d'une seule injection de dénosumab au moment de la survenue de sa fracture périphérique. Le traitement avait été arrêté 4,5 mois après la date prévue de la 2^{Nde} injection en raison d'une intolérance (gingivalgies). Il n'avait pas été retenu un effet rebond ou bien une absence d'efficacité du dénosumab, le patient n'ayant reçu qu'une seule injection. L'imputabilité de fractures non vertébrales à l'arrêt du dénosumab a été décrite mais reste toujours débattue (39–41).

Dans notre étude, la proportion de patients présentant des fractures à l'arrêt du dénosumab était plus importante que dans l'étude précitée (38) qui ne trouvait pas de corrélation entre arrêt du traitement par dénosumab et survenue de fractures vertébrales multiples. Ceci peut cependant s'expliquer par une durée de suivi plus longue, la durée de suivi étant limitée à 7 mois dans l'étude menée par Cummings et al, ce qui a pu sous-estimer l'incidence de fractures à l'arrêt du dénosumab.

Une étude de vraie vie menée par Tripto-Shkolnik et al (19) a montré une corrélation entre survenue de fracture vertébrales et périphériques et arrêt de plus de 3 mois d'un traitement par dénosumab chez des patients ayant bénéficié au moins de 12 mois de traitements (soit 2 injections), la durée de suivi à l'arrêt du traitement étant à 12 mois dans l'étude.

Bien qu'elle abonde dans le sens du travail mené par Tripto-Shkolnik et al (19), notre étude ne comportait cependant que peu d'effectifs ayant interrompu le traitement par dénosumab, une majorité du recrutement s'étant effectué par le biais de la filière ostéoporose et des consultations de rhumatologie garantissant un suivi et le maintien de l'observance du traitement.

6) Tolérance, effets secondaires du dénosumab.

Dans notre étude, 17 patients (8%) ont présenté un évènement indésirable sous dénosumab, soit un taux légèrement supérieur aux études de vraies vies menées en République Tchèque et en Slovaquie (28)

Dans notre étude, les effets les plus souvent décrits sont des troubles musculo-squelettiques à type de myalgies, asthénie (6); digestifs à types de flatulences et nausées (1); reflux gastro-œsophagien (1), infections urinaires (2), infection respiratoire (1), gingivalgies (1). Il a été rapporté 4 cas d'évènements cardio-vasculaires (3 IDM, 1 AVC) dont l'imputabilité n'a pu être attribuée au dénosumab. Dans la littérature, l'intolérance au traitement se manifestait tout comme dans notre étude par des troubles digestifs, un syndrome pseudo-grippal, des infections urinaires, respiratoires ou cutanées bénignes, des hypocalcémies. Il est décrit dans de rares cas la survenue d'ostéonécrose de la mâchoire ou de fracture fémorale atypique (12,42). Il n'est au contraire pas décrit d'augmentation des évènements cardio-vasculaires.

Nous n'avons de plus décrit aucun cas d'hypocalcémie dans notre étude. Une des explications potentielles serait une bonne supplémentation vitamino-calcique chez 92% de nos patients. Nous avons constaté un cas d'allergie grave (œdème de Quincke) au dénosumab. Cet effet reste cependant exceptionnel. Seuls de très rares cas d'hypersensibilité au dénosumab ont été décrits (43,44).

Il n'a été décrit dans notre étude aucun cas de fracture fémorale atypique, effet indésirable ayant été décrit chez 2 patients de la population FREEDOM and Extension (12), ni aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire.

Au cours du traitement par dénosumab, 5 patients de notre étude ont présenté une fracture périphérique (3 fractures de la hanche et 2 du poignet) et 4 patients ont présenté au moins une fracture du rachis lombaire. A noter que sur ces 9 patients, l'ensemble des événements fracturaires s'est déroulé à moins de 2 ans du traitement par dénosumab. Moins de 2 injections avaient été effectuées de plus parmi 5 patients au moment de la survenue des fractures. Nos données témoignent donc d'une bonne efficacité du dénosumab sur le plan de la prévention fracturaire en particulier sur le long terme et concordent avec ceux de la littérature (12,26).

7) Persistance du dénosumab

Dans notre étude l'adhésion au traitement par dénosumab en injection était bonne pour 192 (96%) patients. Les individus ont reçu un nombre moyen de 7 ± 3 doses pendant le traitement (plage de 2 à 14 doses). Les patients étaient essentiellement suivis par un rhumatologue (n = 189 ; 94%).

Le taux de persistance était plus élevé dans notre étude par rapport aux données de la littérature. Le taux de persistance était ainsi estimé entre 75 et 86% , à 24 mois dans une étude de vraie vie multicentrique menée en Allemagne , Autriche, Grèce , Belgique (45) Le tabagisme, l'âge et la présence de comorbidités étaient associés à une mauvaise persistance dans cette étude. Par manque de données, nous n'avons pu étudier dans notre étude les facteurs associés à une mauvaise persistance. Notre population de base était cependant comparable pour l'âge et le tabagisme par rapport à la population de l'étude citée ci-dessus.

Dans une étude menée par BOREK and al, (46) il a été montré une corrélation positive entre la persistance du traitement et un antécédent de fracture ostéoporotique ainsi qu'un traitement anti-ostéoporotique de 1^{ère} ligne antérieure. Notre étude comportait de même une proportion similaire de patients ayant ces deux caractéristiques par rapport aux caractéristiques des populations des autres études.

Les raisons d'une mauvaise persistance à un traitement incluent : des fausses croyances quant aux traitements anti-ostéoporotique, l'absence de suivi thérapeutique régulier (47). Dans notre étude, la majorité du recrutement a été réalisé par le biais de notre filière ostéoporose et des consultations de rhumatologie, ce qui peut expliquer un taux de persistance plus élevé, les patients provenant de ces recrutements étant revus de manière annuelle. Nous avons de plus exclu de cette étude les patients n'ayant pas bénéficié de plus de 2 injections de dénosumab, excluant ainsi potentiellement des patients perdus de vue après réalisation d'une seule injection.

B) Forces et limites de notre étude

Les données de notre étude sont issues d'une cohorte de vraie vie. A notre connaissance, il s'agit de la seule étude de vraie vie avec un recul du traitement de plus de 5 ans, évaluant la cinétique densitométrique et la tolérance du traitement par dénosumab. Elle propose de plus une approche innovante du suivi thérapeutique par la détermination du seuil de patient atteignant un seuil densitométrique à x année (« Treat-To-Target »).

Notre étude présentait cependant plusieurs limites.

Le caractère rétrospectif de notre étude a ainsi entraîné un manque de données, notamment biologiques. Les données recueillies par appel téléphonique pouvaient souffrir d'un biais de compréhension et de mémoire de la part du patient, en particulier la demande de survenue d'effets indésirable quand ceux-ci n'étaient pas documentés dans les dossiers médicaux.

Le mode de recrutement des patients via les consultations de rhumatologie et la filière ostéoporose du CHU d'AMIENS a pu entraîner un biais de sélection, ces patients bénéficiant d'un suivi régulier par un rhumatologue.

Par ailleurs, la puissance de notre étude était limitée avec respectivement 162 et 60 patients bénéficiant d'un recul du traitement à 2 ans et 5 ans.

CONCLUSION

Dans notre étude de vraie vie, nous avons constaté un gain densitométrique constant à 2 et 5 ans chez les patients bénéficiant d'un traitement par dénosumab.

Une cible densitométrique avec T score $>-2,5$ était atteinte à 2 et 5 ans par respectivement 57% et 84% des patients. Il n'a pas été retrouvé de facteurs clinique ou biologiques associés à une atteinte de cette cible densitométrique.

Parallèlement à cette progression constante du gain de DMO, il a été constaté une efficacité sur le plan de la prévention fracturaire, aucun patient n'ayant présenté de fractures à partir de 2 ans de traitement.

Le dénosumab était également associé à une très bonne tolérance, avec peu d'effets digestifs ou pseudo grippaux décrits. Le risque de rebond fracturaire à l'arrêt du traitement reste exceptionnel, décrit uniquement en cas d'une durée du traitement dépassant 12 mois, et arrêt de plus de 3 mois. Ce risque existe néanmoins et implique la nécessité d'une éducation thérapeutique et d'un suivi régulier du patient.

La persistance au cours du traitement par dénosumab était également supérieure aux autres traitement anti-ostéoporotique. Par sa tolérance au long court ainsi que par le gain de DMO constant, il peut se poser la question d'introduire des séquences thérapeutiques plus longues voire de garder le traitement par dénosumab à vie chez un patient atteint d'une ostéoporose sévère. D'autres études de vraies vies offrant un suivi thérapeutique de plus de 5 ans sont nécessaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
2. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O'Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. Arch Osteoporos. 2014;9:182.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2006;17:1726-33.
4. Marie PJ. The Molecular Genetics of Bone Formation: Implications for Therapeutic Interventions in Bone Disorders. Am J Pharmacogenomics. 2001;1:175-87.
5. Marie P. Osteoblastes: origine et différenciation. Traite des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris: Medecine-Science Flammarion; p. 21-9.
6. Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. Rev Francoph Lab. 012;2012:33-42.
7. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG–RANK–RANKL pathway and the development of denosumab. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:401-19.
8. Dore RK. The RANKL pathway and denosumab. Rheum Dis Clin North Am. 2011;37:433-52, vi-vii.
9. Trouvin A-P, Goëb V. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss. Clin Interv Aging. 2010;5:345-54.
10. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 2018;85:519-30.
11. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone. 2011;48:677-92.
12. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:513-23.
13. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, Carmona L, Loza E. Denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic literature review. Reumatol Clínica Engl Ed. 2013;9:42-52.
14. ANSM 10/06/2018 : Prolia (déno-sumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement – Point de situation.

15. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.*2018;10:209-23.
16. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11-7.
17. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int.* 2016;27:1923-5.
18. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab.*2017;102:354-8.
19. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone.*2020;130:115-150.
20. Chapurlat R. Arrêt du dénosumab : que faire ? *Rev Rhum.* 2019;86:122-4.
21. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research: MANAGING OSTEOPOROSIS PATIENTS ON LONG TERM BPs. *J Bone Miner Res.* 2016;31:16-35.
22. Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.*2012;79:304-13.
23. Laroche M. [Denosumab: Lifetime treatment of osteoporosis?]. *Presse Medicale Paris Fr.*2016;45:4-6.
24. Chapurlat R. Est-il temps de passer au treat to target dans l'ostéoporose ? *Rev Rhum.* 2017;84:88-90.
25. Cosman F, Cauley JA, Eastell R, Boonen S, Palermo L, Reid IR, et al. Reassessment of Fracture Risk in Women After 3 Years of Treatment With Zoledronic Acid: When is it Reasonable to Discontinue Treatment? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4546-54.
26. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
27. Emery C, Gourmelen J, Fagnani F, Suzan F, Desamericq G, Fardellone P. Profile of Women Initiated on Denosumab and Pattern of Use in a Restricted Postmenopausal Osteoporosis Indication: A French Database Analysis Over the Period 2013-2014. *Adv Ther.*2019;36:969-75.

28. Růžičková O, Killinger Z, Kasalický P, Hamilton L, Tyl R, Tomková S, et al. Real-world Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Denosumab: A Prospective Observational Study in the Czech Republic and Slovakia. *Adv Ther.* 2018;35:1713-28.
29. Moran CP, English S, Beringer T, Lindsay JR. Real World Experience of Denosumab Treatment in the Belfast Osteoporosis Service. *Ulster Med J.* 2019;88:150-6.
30. Silverman SL, Siris E, Belazi D, Recknor C, Papaioannou A, Brown JP, et al. Persistence at 24 months with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis: results of a prospective cohort study. *Arch Osteoporos.* 2018;13:85.
31. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26:2401-11.
32. Ferrari S, Libanati C, Lin CJF, Brown J, Cosman F, Czerwiński E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density *T*-Score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res.* 2019;34:1033-40.
33. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lilliestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.
34. Laroche M, Baradat C, Ruysen-Witrand A, Degboe Y. Variability of Denosumab densitometric response in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2018;38:461-6.
35. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:972-80.
36. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2149-57.
37. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2016; 27:1929-30.
38. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J-EB, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018; 33:190-8.
39. Adachi JD, Bone HG, Daizadeh NS, Dakin P, Papapoulos S, Hadji P, et al. Influence of subject discontinuation on long-term nonvertebral fracture rate in the denosumab FREEDOM Extension study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18-174.

40. Lyu H, Yoshida K, Zhao SS, Wei J, Zeng C, Tedeschi SK, et al. Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020; 20-0882.
41. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Escudero-Socorro M, Torregrosa Suau O. Hip fractures following denosumab discontinuation: three clinical cases reports. *J R Soc Med.* 2019;112 :472-5.
42. Compston J. Safety of long-term denosumab therapy for osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:485-7.
43. Gutiérrez-Fernández D, Cruz M-J, Foncubierta-Fernández A, Moreno-Ancillo A, Fernández-Anguita MJ, Medina-Varo F, et al. Monoclonal antibody desensitization in a patient with a generalized urticarial reaction following denosumab administration. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol.* 2015;11-29.
44. Torrente-Segarra V, Roig-Vilaseca D. Denosumab mid-term densitometric gain in postmenopausal osteoporosis women in clinical practice: comment on « Variability of denosumab densitometric response in postmenopausal osteoporosis ». *Rheumatol Int.* 2018;38:1161-2.
45. Fahrleitner-Pammer A, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Toffis C, Frieling I, et al. Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Arch Osteoporos.* 2017;12-58.
46. Borek DM, Smith RC, Gruber CN, Gruber BL. Long-term persistence in patients with osteoporosis receiving denosumab in routine practice: 36-month non-interventional, observational study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2019;30:1455-64.
47. Wong-Pack M, Kalani A, Hordyk J, Ioannidis G, Bensen R, Bensen WG, et al. The Effects of Noncompliance to Prolia (Denosumab) on the Changes in Bone Mineral Density: A Retrospective Review. *J Osteoporos.* 2016;2016:790-3128.

Annexe 1 : note d'information de l'ANSM

Prolia (dénozumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement – Point de situation

18/06/2018



Des rares cas de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement par Prolia ont été rapportés en France. Le lien de causalité avec le traitement par Prolia n'est pas établi à ce stade et le rapport bénéfice/risque de ce traitement n'est pas remis en cause. Toutefois, afin de mieux investiguer ce signal, l'ANSM a lancé une enquête de pharmacovigilance spécifique. Les résultats de cette enquête sont attendus pour l'automne.

L'ANSM rappelle par ailleurs que la Société française de rhumatologie et le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses ont émis des recommandations afin de prévenir et réduire ce risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt de traitement par Prolia.

Prolia (dénozumab) est un anticorps monoclonal indiqué dans le traitement de l'ostéoporose, notamment chez la femme ménopausée, et de la perte osseuse chez les patients à risque élevé de fracture. Le traitement par Prolia permet de rendre les os plus résistants et moins susceptibles de se fracturer en bloquant les processus naturels de résorption osseuse.

Ce médicament est recommandé par la Haute Autorité de Santé en 2^{nde} intention dans l'ostéoporose post-ménopausique.

Des cas de patients, notamment en Suisse, ayant développé à l'arrêt du traitement des fractures vertébrales multiples ont été notifiés. Une diminution de la densité minérale osseuse liée à un effet rebond de la résorption osseuse après l'arrêt du traitement, pourrait être un facteur explicatif de ces fractures.

Quelques cas (onze) ont été déclarés en France depuis sa commercialisation.

Ce médicament fait déjà l'objet d'un suivi national de **pharmacovigilance** initié par l'ANSM depuis sa mise sur le marché en 2011. Toutefois, afin d'établir l'existence ou non d'un lien de causalité entre l'arrêt du traitement par Prolia et la survenue de ces fractures vertébrales multiples, une enquête spécifique, en plus du suivi national, portera sur ces cas rapportés en France et à l'étranger. Les résultats sont attendus pour l'automne.

Par ailleurs, la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) recommandent, compte tenu de la perte osseuse et du risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement, d'instaurer, en relais de Prolia, un traitement par biphosphonate oral ou injectable pour une période de 6 à 12 mois.

L'ANSM a par ailleurs interrogé ses homologues européens pour savoir si des recommandations particulières existaient dans leur pays pour l'arrêt du traitement par Prolia.

L'ANSM rappelle que le risque de fractures vertébrales à l'arrêt du traitement avait fait l'objet d'une analyse par l'Agence européenne du médicament initiée en 2016. Cette dernière avait alors conclu en 2017 que les données disponibles n'étaient pas suffisantes et ne permettaient pas d'établir un lien.

Même si le risque de fractures vertébrales multiples lié à l'arrêt du traitement est en cours d'évaluation en France, le rapport bénéfice/risque apporté par ce médicament reste positif. Les patients ne doivent pas interrompre d'eux-mêmes le traitement et consulter leur médecin, si nécessaire.

La substance active de Prolia, le dénozumab, est également la substance active du médicament Xgeva qui est utilisé notamment pour prévenir des complications osseuses graves dues à des métastases chez l'adulte atteint de cancer avancé ou le traitement des tumeurs osseuses à cellules géantes chez l'adulte et l'adolescent. L'enquête spécifique de pharmacovigilance initiée pour Prolia sera également étendue à Xgeva.

Annexe 2 : formulaire de consentement

FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE NON-INTERVENTIONNELLE

| | |
|--|---|
| Titre de l'étude : Proportion de patients avec un gain densitométrique cible après traitement par Denosumab chez des patients ostéoporotiques : une étude en vie réelle | |
| Promoteur : CHU Amiens-Picardie SITE SUD – Entrée principale 1 rond-point du Professeur Christian Cabrol – 80054 Amiens Cedex 1 ☎ 03.22.08.80.51 ☎ 03.22.08.96.45 | Investigateur Principal : Pr GOEB Vincent Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens 80054 Amiens Cedex FRANCE Tel: 03 22 66 82 50. Fax: 03 22 66 82 59 e-mail: Goeb.Vincent@chu-amiens.fr |
| Délégué à la Protection des Données : dpo@chu-amiens.fr | |

Madame, Monsieur,

Vous avez été pris en charge au CHU Amiens-Picardie pour la prise en charge d'une ostéoporose.

Les Professeurs GOEB Vincent et FARDELLONE Fabrice vous proposent de participer à une recherche non interventionnelle observationnelle dont le CHU d'Amiens-Picardie est le promoteur.

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement cette lettre qui vous apportera les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et vous avez le droit de vous opposer à y participer. Dans ce cas-là, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles. *Vous pouvez vous retirer de cette étude à n'importe quel moment.*

1. Cadre général de la recherche

L'ostéoporose se définit par une baisse progressive et chronique de la masse osseuse, accompagnée de la détérioration de la micro-architecture osseuse. Ceci conduit à une fragilité osseuse et à une augmentation du risque de fractures.

Le diagnostic et le suivi des patients ostéoporotiques reposent en grande partie sur la pratique d'une densitométrie osseuse. La densitométrie osseuse est un examen médical qui permet de mesurer la quantité de calcium dans les os.

Différents traitements antiostéoporotiques sont disponibles parmi lesquels, le Denosumab (PROLIA), dernière molécule anti-ostéoclastique ayant obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en août 2013, à raison d'une injection de 60 mg tous les 6 mois.

Son efficacité clinique anti-fracturaire a été démontrée sur les sites vertébraux et non vertébraux, y compris la hanche.

Il était également constaté sur 10 ans une augmentation continue des pourcentages de gain de masse osseuse déterminée par la densitométrie osseuse.

2. L'objectif de cette recherche

Cette étude a pour objectif principal de déterminer à quelle vitesse s'accroît la masse osseuse sous Denosumab, en se basant sur les densitométries osseuses passées.

Les objectifs secondaires consistent à évaluer la tolérance du traitement, son adhésion, le taux de

fractures sous dénosumab ainsi qu'à son interruption.

3. Déroulement de la recherche

Sauf opposition de votre part dans un délai de 15 jours minimum à partir de la réception de cette note d'information, un recueil de données à partir de votre dossier médical sera réalisé pour cette étude.

En cas de données manquantes dans votre dossier, qui sont nécessaires pour répondre aux objectifs de cette recherche, vous serez contacté par téléphone pour collecter ces données manquantes. Les données qui pourraient être manquantes sont mentionnées dans le document « entretien téléphonique » joint à cette lettre d'information.

Pour participer à cette étude vous devez être affilié à un régime de sécurité sociale ou bien bénéficiaire d'un tel régime.

4. Personnes pouvant participer à cette recherche

- Tout patient adulte ne s'opposant pas à cette recherche ;
- Affilié à régime de sécurité sociale
- Patient avec ostéoporose fracturaire ou densitométrique, fractures ostéoporotiques vertébrales ou périphériques
- Patient ayant bénéficié d'un suivi densitométrique à l'initiation du traitement et à 2 ans
- Patient ayant bénéficié de plus de 2 injections de denosumab à la posologie de 60 mg pour l'indication ostéoporose uniquement

Ne pourra pas participer à cette étude :

- Patient mineur
- Personne majeure sous sauvegarde de justice
- Patient atteint d'une pathologie tumorale considérée comme évolutive
- Patients traité par DénoSumab pour une indication autre que l'ostéoporose
- Patients ayant bénéficié de moins de 2 injections de DénoSumab
- Patients n'ayant bénéficié d'aucun suivi densitométrique

5. Bénéfices et inconvénients possibles

Cette recherche ne comporte pas de procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. En cas de données manquantes, un appel téléphonique unique, d'une vingtaine de minutes, pourra cependant être réalisé par un des rhumatologues du CHU AMIENS-PICARDIE participant à l'étude, avec des questions concernant entre autres vos examens biologiques/radiologiques actuels et passés.

Cette étude nous permettra, nous espérons, de contribuer à un meilleur suivi et une amélioration de la prise en charge des patients traités sous Denosumab, et ainsi de continuer à répondre à nos objectifs dans le domaine de la prise en charge de l'ostéoporose.

6. Recueil et traitement des données

Dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine de type 3 à laquelle le CHU Amiens-Picardie vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche et aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, elles peuvent aussi être transmises aux Autorités de Santé Françaises. Ces données seront codées et identifiées par un N° et vos initiales sans votre nom.

Le traitement de ces données est fondé sur le motif d'intérêt public. L'article 9 du RGPD permet au promoteur de traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé.

Vos données pourront être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente recherche en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne.

7. Droits d'accès et de rectification de vos données

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée) et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de portabilité, de rectification, d'effacement et de limitation des données vous concernant.

Le CHU Amiens-Picardie est le responsable de traitement au sens du Règlement Européen 2016/679, puisqu'il détermine les finalités et les moyens du traitement des données dans le cadre de cette étude. L'article 9 de ce règlement lui permet de traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé.

Ces droits s'exercent auprès de l'investigateur qui vous suit dans le cadre de cette étude ou du Délégué à la Protection des Données du CHU Amiens-Picardie (dpo@chu-amiens.fr). Vous pouvez en discuter avec lui.

Pour toute réclamation relative au traitement de vos données de santé, vous pouvez saisir la CNIL en vous rendant sur le site suivant : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>

Vos données seront conservées pour un maximum de deux ans après la dernière publication scientifique liée à ce projet de recherche. Elles seront ensuite archivées, avec un accès très restreint, pour un maximum de 15 ans.

8. Suivi des données après arrêt de l'étude

Si votre participation à cette étude est terminée, que la décision ait été prise par vous-même ou par l'investigateur de cette étude les données précédemment recueillies dans le cadre de l'étude continueront à être utilisées pour les besoins de l'étude.

Dans le cas où vous vous retirez explicitement de l'étude, aucune donnée supplémentaire ne sera recueillie. Les données d'ores et déjà collectées seront conservées afin de préserver l'intégrité de l'étude.

9. Aspects légaux

Cette étude est une recherche non interventionnelle pour laquelle le Comité de Protection des Personnes Ile de France II a émis un avis favorable le 20/04/2020.

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par l'investigateur de cette étude dès que ceux-ci seront disponibles, si vous en faites la demande.

Votre médecin traitant sera prévenu de votre participation à l'étude si vous le souhaitez. L'investigateur de cette recherche doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche, n'hésitez pas à lui poser toutes les questions que vous désirez.

Nous vous remercions par avance pour votre participation.

Lettre d'information remise : le/...../20..... à

Par le Pr Vincent GOEB.

Signature

Résumé

Cinétique et cible densitométrique sous dénosumab.

Introduction. - Le suivi thérapeutique des patients sous dénosumab soulève des interrogations du fait d'un effet rebond fracturaire à son arrêt. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la cinétique des valeurs de densitométrie osseuse (DMO) permettant l'atteinte et le maintien d'une cible densitométrique chez des patients traités par dénosumab.

Matériels et méthodes. - Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique incluant des patients bénéficiant d'un traitement par dénosumab entre janvier 2013 et janvier 2020. Le critère de jugement principal était le T-score au col fémoral recueilli rétrospectivement à 2 et 5 ans de traitement

Résultats. - Il est constaté chez les 162 patients bénéficiant d'une DMO à 2 ans une augmentation significative de la cinétique densitométrique, $p < 0,0001$. Le gain densitométrique était constant parmi les 60 patients suivis à 5 ans, 74 % des patients atteignant un T-score $> -2,5$ à 5 ans au col vs respectivement 62% et 69% à l'initiation et à 2 ans. L'âge, l'insuffisance rénale sévère, le nombre de fractures ostéoporotiques à l'initiation n'étaient pas associés à un frein du gain densitométrique à 2 et 5 ans ($p < 0,2$).

Le taux de persistance du traitement était élevé (96%).

Conclusion. - Nous constatons un gain densitométrique constant à 2 et 5 ans avec atteinte croissante d'une cible densitométrique (T score $> -2,5$). Il n'est pas retrouvé de facteurs de mauvais pronostic d'atteinte de cette cible.

Mots clés : ostéoporose ; dénosumab ; cible densitométrique ; cinétique densitométrique ; persistance.

Abstract

Kinetics and densitometric target under denosumab.

Introduction. - The therapeutic monitoring of patients on denosumab raises questions because of a fracture rebound effect when it is stopped. The main objective of our study was to evaluate the kinetics of bone densitometry (BMD) values allowing the achievement and maintenance of a densitometric target in patients treated with denosumab.

Materials and methods. - We conducted an observational, retrospective, single-center study including patients receiving treatment with denosumab between January 2013 and January 2020. The primary endpoint was the femoral neck T-score collected retrospectively after 2 and 5 years of treatment.

Results. - A significant increase in densitometric kinetics was observed in the 162 patients benefiting from BMD at 2 years, $p < 0.0001$. The densitometric gain was constant among the 60 patients followed at 5 years, 74% of patients achieving a T-score > -2.5 at 5 years at the femoral neck vs. 62% and 69% respectively at baseline and at 2 years. Age, severe renal impairment, number of osteoporotic fractures at initiation were not associated with reduced densitometric gain at 2 and 5 years ($p < 0.2$).

The treatment persistence rate was high (96%).

Conclusion. - We observe a constant densitometric gain at 2 and 5 years with increasing achievement of a densitometric target (T score > -2.5). No factors of poor prognosis for reaching this target were found.

Keywords: osteoporosis; denosumab; densitometric target; densitometric kinetics; persistence.