

Que faire devant une nouvelle fracture vertébrale

SURVENANT CHEZ UNE PATIENTE TRAITÉE POUR OSTÉOPOROSE ?



Dr Bastien Léger, Pr Martine Cohen-Solal

Inserm U1132 Bioscar et université de Paris, hôpital Lariboisière, Paris

Introduction

L'ostéoporose est un désordre de l'ensemble du squelette caractérisé par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture osseuse, entraînant une augmentation de la fragilité osseuse et un risque fracturaire accru (1). Son diagnostic, chez la femme ménopausée, repose sur la mesure de la densitométrie osseuse avec un T-Score < -2,5, au rachis et/ou au col fémoral, associé ou non à une fragilité osseuse se traduisant cliniquement par des fractures survenues à basse cinétique. Les traitements anti-ostéoporotiques se répartissent selon l'inhibition de la résorption tels que des bisphosphonates *per os* ou intraveineux, les modulateurs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), la biothérapie anti-RANKL dénosumab (Dmab) ou encore les ostéoformateurs tels que le tériparatide, et dans un avenir proche le romosozumab. Tous ces traitements réduisent l'incidence des fractures au moins vertébrales et pour la majorité d'entre eux les fractures périphériques. La réduction du risque fracturaire varie de 30 à 70 % pour les fractures vertébrales, de 40 à 50 % pour les fractures de la hanche et de 15 à 20 % pour les autres sites osseux selon l'agent thérapeutique (2).

Le risque est réduit significativement, mais est incomplet comme observé avec plusieurs thérapies qui

ciblent les pathologies chroniques. Les essais cliniques et études observationnelles ont montré une incidence de nouvelles fractures aussi bien périphériques que vertébrales au cours du traitement. Des études suggèrent que la prévalence de la réponse inadéquate aux traitements de l'ostéoporose varie de 9,5 % à 53 % (3). La définition de la non-réponse ou de la réponse inadéquate au traitement de l'ostéoporose ne fait pas l'objet d'un consensus. Une réponse inadéquate peut être définie comme la survenue d'une fracture majeure et/ou de multiples fractures mineures et/ou d'une diminution significative de la DMO après au moins 1 an de traitement (4, 5, 6, 7). Les principaux facteurs retrouvés expliquant la réponse inadéquate au traitement sont un apport faible en calcium et en vitamine D, ainsi qu'une mauvaise observance. Le taux de phosphatase alcaline sérique et le tabagisme actuel pourraient également prédire une réponse inadéquate au traitement à visée anti-fracturaire (2). L'analyse des biopsies osseuses a suggéré qu'il existe une persistance de la résorption osseuse avec une diminution de la formation chez ces patients traités (8). À ce jour, il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge médicamenteuse de ces fractures incidentes qui surviennent lors d'un traitement.

Toutefois, le défi est d'établir une stratégie avant de modifier le traitement. En effet, il convient d'affirmer que la fracture incidente soit de nature ostéoporotique, de déterminer l'efficacité présumée du traitement et son adhérence, de s'assurer de la bonne prise de calcium et de vitamine D.

Évaluation étiologique de la fracture incidente

Confirmer le caractère ostéoporotique de la fracture incidente

On éliminera dans un premier temps une fracture de haute cinétique. Les circonstances de la chute doivent être précisées à l'interrogatoire et ne considérer que les fractures à basse cinétique, c'est-à-dire correspondant à une chute de sa hauteur ou un effort mineur pour les fractures vertébrales. **Toutefois, les fractures à traumatisme élevé doivent motiver un dépistage de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (9).**

La survenue d'une fracture incidente doit faire éliminer une affection intercurrente.

Une autre affection osseuse doit être recherchée avant de conclure à l'inefficacité du traitement, car une autre pathologie peut survenir indépendamment de l'ostéoporose

connue. L'examen clinique et l'exploration biologique doivent être minutieux à la recherche d'étiologies secondaires, telles que des métastases de cancers solides.

Les données de l'imagerie sont également importantes, précisant le caractère bénin ou malin de la fracture. Enfin, l'exploration biologique doit rechercher des signes en faveur d'un myélome avec la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques, le dosage des chaînes légères sanguines et urinaires et complétées par une évaluation endocrinienne et minérale comprenant le dosage de la 1-25OH vitamine D, de la PTH et de la TSH afin d'éliminer une hyperparathyroïdie, une ostéomalacie, une hyperthyroïdie.

Optimisation du traitement à visée anti-fracturaire

L'optimisation du traitement en cours est une étape cruciale. S'agissant d'une nouvelle fracture vertébrale dans un contexte de fracture vertébrale prévalente, on discutera l'introduction du tériparatide dont l'efficacité anti-fracturaire est la plus élevée. La réduction est de l'ordre de 70 % (10). Cependant, le remboursement n'est autorisé en France qu'à partir de deux fractures vertébrales.

L'optimisation inclut d'abord la durée du traitement. Dans les essais cliniques, l'effet anti-fracturaire s'observe au bout de 6 à 18 mois comparativement au placebo selon la molécule. Il est admis que la réponse inadéquate au traitement est définie par une fracture incidente après au moins 1 an de traitement (4, 5, 6, 7). Si une fracture survient dans ce délai, il n'y a pas, *a priori*, de raison de changer de traitement compte tenu de l'absence d'efficacité totale acquise.

La survenue d'une fracture incidente pose la question de l'adhérence correcte au traitement, qu'il soit oral ou injectable. Plusieurs études montrent que l'observance au traitement en condition de vraie vie est médiocre, à l'instar de plusieurs autres pathologies chroniques. Environ la moitié des patients interrompent le traitement au cours de la première année (11, 12), en particulier en raison de l'absence de signes cliniques évocateurs d'efficacité. Avec les bisphosphonates oraux, le taux de persistance à 1 an était de 43,6 % à 50,5 % et l'adhérence était de 59 % à 81 % (13). **La mauvaise observance est un facteur majeur du risque de nouvelle fracture.**

La surveillance de la réponse au traitement repose sur les changements de la densité minérale osseuse (DMO) et des marqueurs du remodelage osseux. Cependant, ces paramètres ne sont que des substituts imparfaits de l'efficacité anti-fracturaire. En effet, jusqu'à la moitié des patients présentant des fractures incidentes ont une DMO de base supérieure au seuil diagnostique de l'Organisation mondiale de la santé pour l'ostéoporose (14). Certaines études montrent que les biomarqueurs du remodelage osseux témoignent d'une diminution du risque fracturaire. De plus, ils peuvent être utiles pour surveiller l'adhésion au traitement lorsqu'ils sont mesurés avant et en cours de traitement (15). Cependant, de nombreux facteurs limitent l'interprétation de ces dosages comme la reproductibilité et la survenue de fracture.

Enfin, on s'interrogera si les apports en calcium et vitamine D étaient suffisants. L'objectif est d'atteindre un taux sanguin de 25OH vitamine D

de > 30 ng/ml alors que les apports calciques recommandés sont d'environ > 1 000 mg/j chez la femme ménopausée (16).

Un taux correct en vitamine D a été associé avec un risque faible de chute, essentiel dans la survenue de fractures. De plus, l'augmentation du taux sanguin de vitamine D était associée à une DMO plus élevée (17, 18). Inversement, un mauvais apport en calcium ou en vitamine D diminue l'effet thérapeutique des bisphosphonates et des SERMS (19, 20). Une étude a rapporté que l'effet du tériparatide était indépendant du taux de vitamine D (21). S'assurer, voire suppléer les patients traités par les traitements anti-ostéoporotiques en vitamine D et calcium est primordial pour optimiser la diminution du risque fracturaire liée aux traitements.

Changer le traitement, choisir la meilleure stratégie

Fournir une meilleure protection contre les fractures peut supposer une modification du traitement de l'ostéoporose lorsque survient une fracture incidente. Plusieurs options peuvent être envisagées. Les modalités d'administration peuvent être modifiées afin d'améliorer l'observance et, dans certains cas, d'augmenter l'absorption lorsque l'on soupçonne **une malabsorption intestinale**. Un changement peut également s'imposer **si une patiente qui suivait son traitement comme prescrit a perdu confiance dans le médicament**. En effet, l'un des objectifs du changement de médicament est d'améliorer l'adhésion au traitement. L'efficacité des traitements de deuxième intention contre l'ostéoporose a été évaluée uniquement sur la

base des données de laboratoire et de la DMO. **Les changements dans les valeurs de la DMO** ne reflètent que partiellement les changements dans les taux de fracture. De plus, lors de l'interprétation des résultats des études, il faut tenir compte de **l'efficacité antérieure de plusieurs médicaments** (par exemple les bisphosphonates) après l'arrêt du traitement. Bien qu'il n'existe pas de consensus et peu de données scientifiques solides, plusieurs scénarios peuvent être envisagés.

Lorsque la fracture survient sous un bisphosphonate oral tels que l'alendronate (ALN) et le risédronate, qui sont des thérapies de premier choix en termes de réduction des fractures, la stratégie de réponse inadéquate n'a pas été définitivement déterminée. On peut discuter diverses transitions.

Transition vers l'acide zolédronique (ZOL)

Le passage de l'ALN au ZOL maintient les effets thérapeutiques pendant 12 mois. Une étude multicentrique en double aveugle contrôlée par placebo a été menée chez 225 femmes ménopausées qui présentaient un faible T-score malgré au moins 1 an de traitement par ALN (moyenne de 4 ans) (22). Les patientes ont été réparties entre la poursuite du traitement par ALN 70 mg hebdomadaire et ZOL annuel. Après 1 an, le gain de DMO lombaire était de 0,16 % avec l'acide zolédronique et de 0,8 % avec l'alendronate (22). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux bras de traitement.

Transition vers le dénosumab

Dans une étude en double aveugle, les patients préalablement traités par l'ALN pendant au moins 6 mois ont reçu de l'ALN 70 mg une fois par

semaine pendant 1 mois. Ils ont ensuite été répartis au hasard entre la poursuite du traitement hebdomadaire par ALN et l'administration de 60 mg de dénosumab (Dmab) tous les 6 mois, et suivis pendant 12 mois (23). Dans les deux groupes, environ la moitié des patients randomisés présentaient des valeurs de CTX inférieures à la limite inférieure pré-ménopausique de référence. Au 12^e mois, les patientes passant au Dmab, comparées à celles continuant à prendre de l'ALN, présentaient une augmentation significative de la DMO totale de la hanche et de la colonne lombaire. Le niveau de CTX restait proche de la ligne de base dans le groupe recevant l'ALN, en revanche, le niveau de CTX diminuait de façon notable dans le groupe recevant le Dmab avec une diminution majeure à partir du jour 5 et une stabilité aux mois 1 et 3. Cette diminution a été suivie d'une atténuation de la réduction au mois 6. Un schéma similaire a été observé après la deuxième dose de Dmab des mois 6 à 12. Le niveau de PINP, un marqueur de la formation osseuse, restait stable dans le groupe ALN, mais diminuait de manière significative dans le groupe Dmab (23).

Une autre étude s'est intéressée à l'observance du Dmab. Il s'agissait de l'étude DAPS (*Dmab adherence preference satisfaction*) (24). Elle a été menée auprès de femmes ménopausées n'ayant jamais utilisé l'ALN ou le Dmab. La moitié des femmes ont d'abord été traitées pendant 12 mois par l'ALN à raison de 70 mg par semaine, puis ont entamé la 2^e année en recevant le Dmab tous les 6 mois (deux fois). L'autre groupe a été randomisé pour recevoir initialement 1 an de Dmab tous les 6 mois, puis 1 an d'ALN hebdomadaire. Après 1 an d'ALN par voie orale, puis 1 an de Dmab, les

femmes ont déclaré être plus satisfaites et plus observantes au Dmab. La DMO du rachis lombaire a augmenté de 2,9 % et celle de la hanche totale de 1,5 % (24).

Transition vers le téraparatide

L'effet d'un traitement par téraparatide pendant 18 mois a été évalué chez 59 femmes ménopausées âgées de 60 à 87 ans qui avaient été traitées auparavant par des médicaments anti-résorptifs (risédronate ou alendronate) pendant 18 à 36 mois (25). Après 6 mois de traitement par téraparatide, le groupe précédemment traité par alendronate n'a présenté aucun gain de DMO au niveau de la colonne vertébrale ou de la hanche, alors que le groupe précédemment traité par risédronate a présenté une augmentation des valeurs de DMO, avec une différence statistiquement significative. Après 18 mois de traitement par téraparatide, les gains de DMO au niveau de la colonne vertébrale étaient significativement plus importants dans le groupe risédronate que dans le groupe alendronate (+10,2 % contre +4,1 % avec $p < 0,005$).

À la hanche, la DMO a augmenté de façon significative dans le groupe risédronate (1,8 %, $p < 0,05$), mais pas dans le groupe alendronate. Ainsi, un traitement antérieur à l'alendronate a atténué l'effet thérapeutique du téraparatide par rapport à un traitement antérieur au risédronate. Les augmentations de la DMO avec le téraparatide dans le groupe ayant déjà reçu du raloxifène étaient similaires à celles observées chez les patients naïfs de traitement.

Une autre étude a donné des résultats différents. Le téraparatide a été administré pendant 2 ans à 245 femmes ménopausées ayant des antécédents de traitement

anti-résorptif depuis au moins 1 an (26). Le médicament précédent était l'alendronate chez 107 patients, le risédronate chez 59, l'étidronate chez 30 et un non-bisphosphonate chez 49. Les mesures de la DMO effectuées à 6 mois d'intervalle n'étaient pas significativement différentes dans les quatre groupes, et elles n'étaient pas non plus significativement affectées par le temps écoulé depuis l'arrêt du médicament précédent. Ces données suggèrent que le téraparatide peut être efficace pour améliorer la minéralisation osseuse, indépendamment de la prise antérieure d'un anti-résorptif (26).

Le passage au téraparatide pourrait être utilisé pour un intervalle de temps limité chez des patients spécialement sélectionnés mais doit être suivi d'un traitement anti-résorptif pour prévenir la perte osseuse précédemment gagnée. (27)

Transition du téraparatide vers les bisphosphonates

Chez les patients présentant des fractures vertébrales prévalentes, le téraparatide diminue le risque de fractures vertébrales de 65 % et le risque de fractures non vertébrales de 53 %. L'effet thérapeutique ne

est aussi longtemps que le médicament est pris. Ainsi, la question est de savoir si un traitement ultérieur par bisphosphonate maintient les améliorations induites par 1 an de traitement par téraparatide. Dans une étude menée auprès de 119 femmes ménopausées ayant reçu du téraparatide pendant 1 an, puis réparties au hasard entre l'alendronate (n = 59) et le placebo (n = 60), la DMO a augmenté de façon significative dans le groupe alendronate par rapport au groupe placebo (rachis lombaire, 12,2 % contre 4,1 % ; et col du fémur, 4 % contre 0 %) (28). Un traitement antirésorptif est approprié chez les patients qui ont terminé la séquence de traitement par téraparatide.

Conclusion

Des recommandations officielles fondées sur des preuves sont disponibles pour l'initiation du traitement de l'ostéoporose. Cependant, il n'existe pas de recommandations pour la prise en charge des patients présentant des fractures incidentes pendant le traitement de l'ostéoporose. Les preuves disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre l'élaboration de telles

recommandations.

Nous suggérons qu'un diagnostic d'échec du traitement doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation étiologique et du métabolisme minéral afin d'éliminer une nouvelle ostéopathie fragilisante comme cela a été suggéré précédemment (29). Si cette évaluation confirme le caractère idiopathique, un changement de traitement doit être envisagé. Bien qu'aucune des études disponibles sur les traitements de deuxième intention contre l'ostéoporose n'ait utilisé le risque de fracture comme résultat primaire, l'adaptation du traitement repose sur trois règles générales : un anti-résorptif plus faible est raisonnablement remplacé par un médicament plus puissant de la même classe, un traitement oral doit être remplacé par une forme injectable et enfin un anti-résorptif peut être remplacé par un agent ostéo-anabolique. ■

✦ MCS déclare des interventions ponctuelles pour Amgen et UCB.

✦ BL déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Mots-clés :

Ostéoporose, Fracture vertébrale, Bisphosphonates



Bibliographie

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993 ; 94 : 646-50.
2. Compston JE, McClung MR, Leslie WD et al. Osteoporosis. *The Lancet* 2019 ; 393 : 364-76.
3. Cairoli E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM et al. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporosis International* 2014 ; 25 : 1401-10.
4. Adami S, Isaia G, Luisetto G et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: The ICARO study. *J. Bone Miner Res* 2006 ; 21 : 1565-70.
5. Diez-Pérez A, Adachi JD, Adami S et al. Risk factors for treatment failure with anti-osteoporosis medication: The global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res* 2014 ; 29 : 260-7.
6. Diez-Pérez A, Adachi JD, Agnusdei D et al. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012 ; 23 : 2769-74.
7. Diez-Pérez A, Olmos JM, Nogués X et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res* 2012 ; 27 : 817-24.
8. Léger B, Fardellone P, Cormier C et al. Inadequate response to treatment reveals persistent osteoclast bone resorption in osteoporotic patients. *Bone* 2021 ; 153 : 116167.
9. Crandall CJ, Larson JC, LaCroix AZ et al. Risk of Subsequent Fractures in Postmenopausal Women After Nontraumatic vs Traumatic Fractures. *JAMA Intern Med* 2021 ; 181 : 1055-63.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2001 ; 344 : 1434-41.
11. Rabenda V, Hilgsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2009 ; 10 : 2303-15.
12. Cortet B, Benichou O. Adherence, persistence, concordance: do we provide optimal management to our patients with osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 : e1-7.
13. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteopo-*

