



“Treat to target” dans la prise en charge de l’ostéoporose postménopausique

Treat to target in postmenopausal osteoporosis management

Thierry Thomas*

Mots-clés

Densité minérale osseuse
Ostéoporose postménopausique
Traitement

En exergue

» Les données scientifiques actuelles apportent d’indiscutables arguments pour progresser vers une stratégie thérapeutique de l’ostéoporose postménopausique fondée sur une valeur seuil de densité minérale osseuse à atteindre, ce qui peut permettre, pour une partie des patientes, un progrès important dans la prise en charge de cette maladie dont l’impact individuel et sociétal est élevé.

Underline

» Current scientific data yield strong evidence for progressing toward a therapeutic strategy based on a defined threshold of bone mineral density to achieve, which may provide at least to some patients improvement in the management of osteoporosis, a disease with high impact both at personal and societal levels.

Keywords

Bone mineral density
Postmenopausal osteoporosis
Treatment

* Inserm U1059, laboratoire de biologie intégrée du tissu osseux, université de Lyon ; service de rhumatologie, CHU de Saint-Étienne.

Pour qu’une approche de type “*treat to target*” (T2T) soit utile dans la prise en charge de l’ostéoporose postménopausique, la variation du paramètre mesuré ou le niveau atteint en réponse au traitement doit bien représenter une réduction significative du risque de fracture (1). La seule variable actuellement susceptible de répondre à cette exigence est la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X. Nous allons voir en effet que des données récentes se sont accumulées, montrant qu’il existe une bonne corrélation entre cette cible mesurée et l’objectif cliniquement important pour la maladie, la réduction du risque de fracture, et que l’atteinte ou non de la cible peut justifier une action thérapeutique cohérente avec cet objectif.

Après les résultats contradictoires des méta-analyses des années 2000 à partir des traitements administrés par voie orale et incluant souvent des molécules abandonnées depuis pour efficacité insuffisante, 2 publications récentes ont démontré solidement l’intérêt de la mesure de la DMO dans l’évaluation de l’efficacité des traitements de l’ostéoporose.

Le premier travail, conduit à partir de l’étude FREEDOM évaluant le dénosumab dans l’ostéoporose postménopausique, a en effet montré que l’efficacité antifracturaire du dénosumab à 3 ans était expliquée à plus de 50 % pour les fractures vertébrales et à 72 % pour les fractures non vertébrales par la variation de la DMO à la hanche totale (2). De surcroît, la relation entre la variation de la DMO et la réduction de fractures non vertébrales était tout à fait superposable entre les patientes sous traitement et celles sous placebo.

Le second travail a montré, quelques mois plus tard, des résultats très similaires avec l’acide zolédronique, avec respectivement 40 et 61 % de la réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales expliqués par le gain de DMO à la hanche totale (3). Alors que différentes hypothèses pouvaient être avancées pour expliquer ces données, notamment la puissance et la constance des effets pharmacologiques de ces traitements antirésorbeurs, avec pour corollaire l’amplitude et l’homogénéité de la réponse thérapeutique, il y a moins d’un an ont été présentés les résultats d’une grande méta-analyse suggérant une même relation pour la plupart des traitements (4). Cette étude, reprenant les données de 14 essais regroupant 73 000 femmes pour l’évaluation du risque de fracture de hanche et 30 essais avec plus de 75 000 femmes pour les fractures non vertébrales, montrait en effet que, tous traitements confondus, le changement de DMO à la hanche totale sous traitement était un facteur explicatif fort du risque de fracture de hanche ($r^2 = 0,57$; $p < 0,0001$).

Un deuxième et important aspect dans le T2T utilisant la variation de DMO sous traitement anti-ostéoporotique a ensuite été la démonstration d’une évolution différente de la maladie après une première séquence thérapeutique selon que les

patientes avaient ou non atteint un niveau donné de DMO. Ainsi, dans l'étude FLEX, la phase d'extension de l'essai pivot évaluant l'efficacité de l'alendronate dans l'ostéoporose postménopausique (5), les auteurs ont comparé des patientes traitées pendant 10 ans par alendronate et des patientes traitées pendant 5 ans par alendronate, puis par placebo les 5 années suivantes. Les résultats ont montré que seules les patientes ayant une DMO au col fémoral inférieure à $-2,5$ au T-score à l'issue des 5 premières années de traitement bénéficiaient de la poursuite du traitement en termes de réduction de l'incidence des fractures non vertébrales.

Des résultats complémentaires récemment publiés ont également montré que la proportion de femmes ayant une fracture clinique sous placebo pendant la deuxième période de 5 ans était significativement plus élevée chez celles dont la DMO était inférieure à $-2,5$ au col fémoral à l'initiation de cette phase de l'étude par rapport à celles dont la DMO était au-dessus de cette valeur (6).

Une étude d'extension de l'essai pivot évaluant cette fois l'efficacité de l'acide zolédronique dans l'ostéoporose postménopausique a rapporté des données tout à fait semblables (7). Seules les femmes ayant une DMO inférieure à $-2,5$ au T-score à la hanche totale après 3 ans de traitement tiraient bénéfice de la poursuite du traitement pendant 3 années supplémentaires en termes de réduction du risque de fractures vertébrales comparées à celles mises sous placebo après 3 ans d'acide zolédronique. Dans l'étude FREEDOM, évaluant le dénosumab, toutes les femmes participant à la première phase de 3 ans, randomisée et contrôlée contre placebo, recevaient ensuite du dénosumab (8). L'analyse en sous-groupes de la quatrième année en fonction de la valeur de la DMO au col fémoral a montré là encore de manière consistante que seules celles ayant une DMO inférieure à $-2,5$ continuaient de voir le risque de fracture non vertébrale diminuer par rapport aux 3 premières années de l'étude.

Ces études démontrent donc la pertinence de la mesure de la DMO à la fin d'une première séquence thérapeutique pour estimer le risque ultérieur de fracture d'une patiente et la justification de la poursuite du traitement, une recommandation déjà ancienne mais jusque-là non validée par des données scientifiques. Elles donnent ensuite une estimation de ce que pourrait être la valeur cible de DMO à atteindre pour les femmes ayant une DMO basse à la mise sous traitement.

Cette valeur reste cependant à déterminer avec plus de précision. Si les données des études de suivi sont assez cohérentes, il faut souligner les limites métho-

dologiques de ces analyses post hoc en sous-groupes avec une puissance statistique faible au sein d'une population sélectionnée. Si l'on analyse les données de cohortes beaucoup plus larges et représentatives comme celles de l'étude NORA, on constate en réalité que le risque de fracture augmente très significativement à partir d'une valeur comprise entre $-1,5$ et $-2,0$ au T-score (9). De même, les données de la cohorte islandaise AGES-Reykjavik de patientes suivies prospectivement pendant 5 ans révèlent que la quasi-totalité des fractures de hanche était survenue chez des patientes ayant une DMO au col fémoral initialement inférieure à $-1,5$ (10). Cette étude démontre par ailleurs que la pertinence de la mesure de la DMO est tout à fait acceptable par rapport à des analyses en éléments finis plus sophistiquées de la résistance biomécanique, dont elle peut donc constituer une approximation.

On pourrait donc imaginer qu'à l'avenir on déterminera la durée de traitement et le choix des molécules en fonction de cette cible densitométrique, en ayant à l'esprit qu'un gain de 1 point de T-score correspond à environ 10 % d'augmentation de la valeur de la DMO. Ainsi, une valeur de DMO préthérapeutique très basse pourrait faire choisir des médicaments ou des stratégies thérapeutiques séquentielles propices à une augmentation importante de la DMO. La mise en évidence, lors d'une évaluation intermédiaire, d'une progression insuffisante de la DMO pourrait conduire, dans la même logique, à un changement thérapeutique.

Conclusion

La prise en charge de l'ostéoporose postménopausique reste très insuffisante, y compris pour les patientes avec antécédent de fracture et donc faciles à identifier. Son objectif principal, la réduction du risque de fracture, est difficile à comprendre pour les malades et à expliquer pour les prescripteurs, et cela joue un rôle certain dans ce défaut de prise en charge. Le recours à une stratégie thérapeutique fondée sur une cible mesurable, une valeur seuil de DMO à atteindre, au minimum, comme le suggèrent certaines études, de $-2,5$, peut permettre, au moins pour une partie des patientes, celles avec une DMO basse au moment du diagnostic clinique ou densitométrique d'ostéoporose postménopausique, un progrès important dans la prise en charge de cette maladie dont l'impact individuel et sociétal est élevé. Les données actuelles apportent indiscutablement des arguments pour progresser vers une telle démarche. ■

Références bibliographiques

1. Kanis JA, McCloskey E, Branco J et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2014;25(11):2533-43.
2. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E et al.; FREEDOM Trial. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2012;27(3):687-93.
3. Jacques RM, Boonen S, Cosman F et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27(8):1627-34.
4. Black D, Vittinghoff E, Eastell R et al. Hip BMD by DXA can reliably estimate reduction in hip risk in osteoporosis trials: a meta-regression. *ASBMR 2015 Annual Meeting. Présentation orale n° 1145.*
5. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al.; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25(5):976-82.
6. Bauer DC, Schwartz A, Palermo L et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med* 2014;174(7):1126-34.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec Amgen, Roche Chugai, Génévrier, Gibaud, GSK, HAC Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Servier, UCB (honoraires pour lectures et expertises); Amgen, Bone Therapeutics, Roche Chugai, LCA, MSD, Novartis, Pfizer, Servier, UCB (soutiens financiers de recherche ou investigateur).

Références bibliographiques

7. Cosman F, Cauley JA, Eastell R 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(12):4546-54.
8. Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int* 2015;26(12):2763-71.
9. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004;164(10):1108-12.
10. Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF et al. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res* 2014;29(3):570-80.