

## **Bénéfices secondaires des traitements de l'ostéoporose**

*Prof. Serge Ferrari*

Un petit rappel tout de même, sur l'efficacité de réduction du risque relatif de fractures des différents traitements, par gradient croissant d'efficacité:

Anti-résorbeurs: freinent la résorption

- Raloxifène: agoniste sélectif du Rc aux oestrogènes, un choix "alternatif" du traitement hormonal de substitution, sans effet stimulant sur le sein notamment.
- Bisphosphonates: Alendronate (PO), Zoledronate (IV)
- Denosumab: anticorps monoclonal

Ostéo-anabolisants: stimulent la reconstruction de l'os.

- Tériparatide, romosozumab puis alendronate ou romosozumab seul.

[Une méta-analyse](#) comparative ne montre, pour les fractures cliniques, pas de différence significative entre anti-résorbeurs, mais une meilleure efficacité des ostéo-anabolisants par rapport aux anti-résorbeurs lors de hauts risque de fracture

Quels bénéfices secondaires des anti-résorbeurs?

Ce sont des informations utiles à partager avec les patients qui viennent souvent angoissés par rapport aux bisphosphonates, en particulier lié aux risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire...

**Raloxifène** ([revue](#))

4 études majeures:

- MORE (1994-1999): réduction de fracture chez les femmes ostéoporotiques?...une issue secondaire montre un effet potentiel sur le cancer du sein
- CORE, une extension de MORE : réduction du risque de cancer du sein invasif?
- RUTH, raloxifène vs placebo, → effet cardiovasculaire? cancer du sein invasif?
- STAR (n=19 000), Tamoxifène vs raloxifène, → effet sur le cancer du sein invasif?

Nb: Tamoxifène est un traitement utilisé contre le cancer du sein sensible aux oestrogènes avant l'avènement des inhibiteurs de l'aromatase.

Toutes ces études ont montré une réduction significative de l'incidence du cancer du sein.

[L'extension](#) de STAR (pt2), montre une efficacité similaire du tamoxifène et du raloxifène contre les fractures, avec moins de risques de cancer utérin et de troubles thrombo-emboliques dans le groupe raloxifène que dans le groupe tamoxifène...

L'analyse de sous-groupe à haut-risque cardiovasculaire de l'étude MORE avait montré une diminution des événements, principalement des AVC. Mais l'étude [RUTH](#) ne parvient pas à confirmer ces résultats.

## Effets potentiels des Biphosphonates

- Réduction de la mortalité et augmentation de la durée de vie: (Lyles et al NEJMed 2007; Center et al Bone 2020)
  - Préventions de cancers, dont le colon (Pazianas et al 2019)
  - Réduction de la mortalité des arrêts cardiaques... (Wolfe et al 2013; Sing et al JBMR 2018)
  - Survie augmentée aux soins intensifs (Lee et al. JCEM 2016)
  - Meilleure survie aux pneumonies après fracture des hanches (Sing et al. JBMR 2020)

### **Rationnel bio-chimique**

Les bisphosphonates agissent sur la voie du mévalonate (la même voie bloquée par les statines) en inhibant la FPP synthase, ce qui bloque l'action des ostéoclastes. Cela provoque également l'accumulation d'isopentenyl diphosphate (IPP). Cette accumulation active la multiplication de lymphocytes T, qui relarguent des cytokines.

Au niveau clinique, c'est probablement ce qu'il se passe lors d'une réaction de phase aiguë qui peut arriver après injection de zoledronate.

Cependant, l'effet peut être bénéfique, car le surplus d'IPP active également des cellules T spécifiques, au nom barbare, qui sont clefs dans la réaction contre les parasites et les tumeurs.

[Lyles et al](#): Zoledronate vs placebo après fracture de hanche, suivi de 3 ans. Les fractures secondaires sont largement diminuées, tout comme la mortalité qui chute de presque 30%. Logique, les fractures de hanche c'est assez mortel dans la population à risque...

Pourtant, [Sing et al](#) montrent que cette réduction de la mortalité est due à une réduction des pneumonies et de leur mortalité après la première fracture de hanche.

[Reid et al](#) prouvent l'utilité du zoledronate en prévention primaire lors d'ostéopénie, contre placebo (1000:1000)...et montre une tendance à la réduction de la mortalité, les maladies coronariennes et les cancers...

[Une méta-analyse](#) sur les effets des anti-ostéoporotiques sur la mortalité est globalement négative, mais relève des résultats très hétérogènes entre les études concernant le zoledronate (n=7000) pour lequel elle conclut que plus d'études sont nécessaires....

[Une autre méta-analyse](#) (n=12 000) sur la réduction des risques cardiovasculaires par les bisphosphonates est presque significative et très en faveur des bisphosphonates.

[Une étude observationnelle](#) sur la réduction des risques cardiovasculaires sous alendronate après une fracture de hanche (n= 4000 traités pour 13 000 non traités). Sur un suivi de 12 ans, la réduction de la mortalité est significative et observable dès 1 an. Une réduction des infarctus du myocarde et des AVC est aussi observée (après 5-10ans).

L'impact sur les AVC découle d'un autre processus, à voir avec l'effet sur les plaques d'athérosclérose...

[Reid et al](#) reviennent sur l'étude citée plus haut et montre une réduction significative des infarctus du myocarde (↓ 42%)...il conclut à une NNT de 200 pour prévenir un événement cardiovasculaire. Les auteurs trouvent également une réduction de risque de cancer du sein et d'autres types de cancer.

Les bisphosphonates sont utilisés en traitement adjuvant pour les cancer du sein, soit en cas de métastases osseuses, soit en prévention de la perte osseuse sous anti-aromatase.

[Cette méta-analyse](#) montre d'ailleurs un risque réduit de récurrence du cancer du sein chez les femmes ménopausées avec un cancer à stade précoce (↓ 14%), probablement lié à l'effet immunomodulateur.

### Denosumab

Il pourrait avoir des effets positifs sur la sarcopénie et le diabète.

Dans les effets secondaires observés dans les grandes études principales ([FREEDOM](#)), il y a moins de chutes dans le groupe traitement comparé au placebo...cela semble fortuit, mais intrigant tout de même!

[Cette analyse groupée](#) confirme la possibilité d'une réduction du risque de chute sous denosumab.

[L'étude exploratoire](#) de l'orateur montre que le dénosumab augmente la masse musculaire maigre et la force au dynamomètre, ce qui est lié à une amélioration de la sensibilité à l'insuline et à une meilleure absorption de glucose par le muscle. Cela n'a pas été le cas pour l'alendronate ni le placebo avec lesquels le denosumab est comparé. 3 ans de suivi.

Toujours au sein de l'étude FREEDOM, dans le sous-groupe de patients pré-diabétiques ou avec un diabète précoce, le dénosumab diminue l'hémoglobine glyquée et la glycémie.

Une [étude exploratoire](#) est lancée: calcium-vitD ou alendronate vs denosumab pendant 12 mois chez des diabétiques précoces. Elle montre une diminution de l'hémoglobine glyquée et de la glycémie sous denosumab uniquement.

[Une étude observationnelle](#) sur une cohorte tirée de l'expérience de médecin de famille (UK, 18 mio de patients), compare denosumab (n=4000) et bisphosphonates (n=21 000), et montre à un an moins d'apparition de diabète de type 2 dans le groupe denosumab, ce qui est plus marqué en cas de pré diabète et d'obésité.

### Résumé

- SERMs (Raloxifène) en prévention de la perte osseuse: bénéfices secondaires attendus en cas de risques élevés de cancer du sein ...
- Zoledronate en prévention ou traitement osseux: bénéfices possibles sur la mortalité, les infections, les événements cardiovasculaires, le cancer...
- Denosumab en traitement de l'ostéoporose: améliore la sarcopénie et la glycémie chez les pré-diabétiques surtout.

## Réponses aux questions

- Les méta-analyses sur les analogues du GLP1 se montrent favorables au niveau osseux. Le seul traitement du diabète qui est défavorable c'est le glitazone, qui n'est plus utilisé.
- Des études qui tentent la supplémentation en vitD par dose bolus (500 000 U vs 800-1000 U recommandé par jour en temps normal), montre un risque de chute augmenté, ce qui est probablement dû à une hypercalcémie et hypercalciurie transitoire avec un impact sur la volémie, hypotensions, ... → chutes. Avec une dose modérée, le risque de chute est réduit à travers une amélioration de la fonction musculaire, et ce lié au mécanismes de la vit D.
- Il n'y a pas d'effet délétère relevé entre denosumab et maladies auto-immunes tel que le lupus.

