

L'imagerie osseuse en pratique clinique



Rapport du dr. Olivier Malaise, MD, PhD
Service de rhumatologie, Centre Hospitalier
Universitaire de Liège

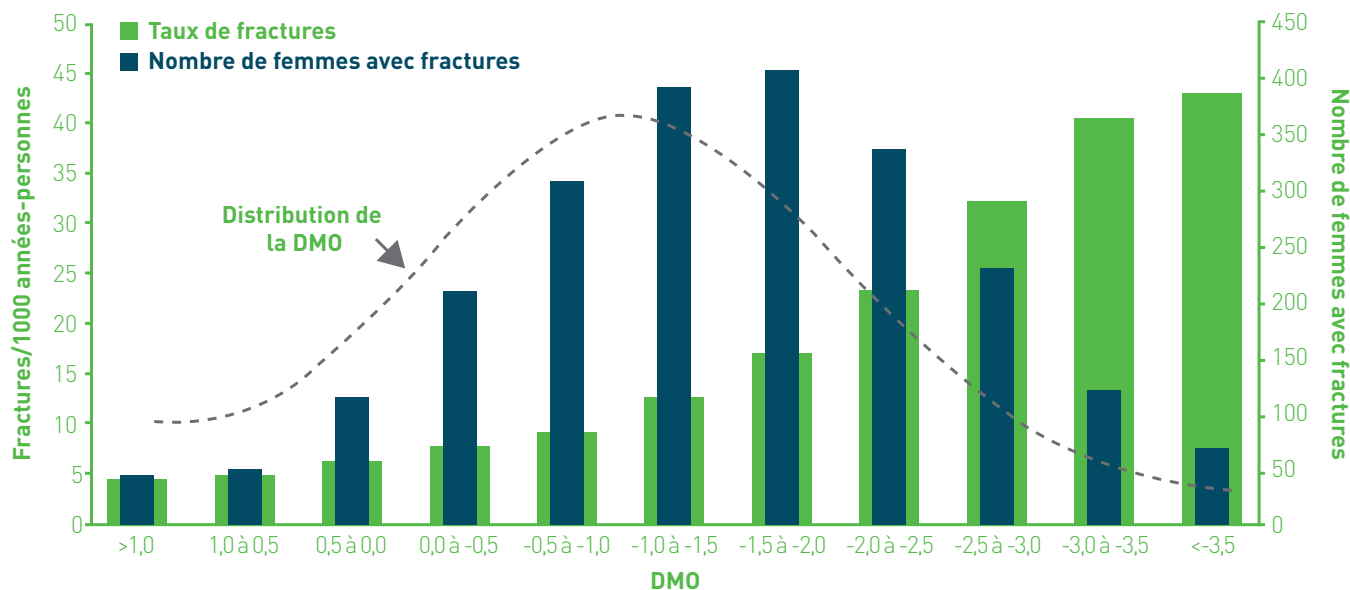
Bone Academy 2018

La Bone Academy annuelle vise à fournir l'information scientifique la plus à jour dans le domaine de l'ostéoporose. Une séance complète a été consacrée à la prédiction du risque de fracture fondée sur des méthodes qui vont au-delà des mesures classiques de la DMO, comme les techniques d'imagerie et les biopsies osseuses. Plusieurs conférenciers ont donné leur vision.

The logo for Bone Academy, featuring the word "BONE" in a bold, white, sans-serif font with a stylized bone icon above the letter "O", followed by "Academy" in a smaller, white, sans-serif font. The entire logo is set against a dark blue rectangular background.

BONEAcademy

Fig. 1 L'augmentation du risque de fracture et la distribution de la DMO de la population¹



Roland Chapurlat (Lyon, France) s'est interrogé sur la nécessité de se baser sur d'autres éléments que la **densité minérale osseuse** (DMO) pour prédire le risque fracturaire. D'abord, il a rappelé que la plupart des fractures non vertébrales surviennent chez des sujets ayant un T-score pour le col du fémur $>-2,5$ ^{1,2} (fig. 1). En outre, la DMO ne permet pas d'analyser la micro-architecture de l'os.

Le **TBS (score de l'os trabéculaire)** peut-il dès lors améliorer la prédiction du risque fracturaire? Il semble que oui: dans l'étude OFELY, 35% des femmes ostéopéniques victimes d'une fracture avaient un TBS faible³. Le TBS peut également être utilisé pour ajuster le score FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), même si le gain obtenu par rapport au FRAX seul n'est pas spectaculaire^{4,5}.

Et même si elle est toujours expérimentale, la **tomographie computerisée quantitative périphérique haute résolution** (High Resolution Peripheral QCT; HR-pQCT) est elle aussi une technique prometteuse. Elle permet, par l'analyse des paramètres osseux du squelette périphérique, d'établir une distinction entre les femmes ostéopéniques avec et sans fracture, avec par exemple une corrélation très claire entre les paramètres morphométriques de l'os et le risque fracturaire, en particulier pour le quartile inférieur de la distribution⁶.

Un **"score de fragilité structurelle"** (Structural Fragility Score, SFS), basé sur la porosité corticale et la densité trabéculaire à la HR-pQCT, peut être utilisé pour évaluer le risque fracturaire: fait intéressant, la plupart des sujets identifiés à l'aide du FRAX et de la DMO l'étaient également par le SFS, mais le SFS a identifié 26,1% de patientes supplémentaires⁷.

En conclusion, Roland Chapurlat a affirmé que nous avons besoin de plus que la DMO pour prédire le risque fracturaire, certainement pour les fractures non vertébrales et les fractures autres que les fractures de la hanche, peut-être pour les fractures vertébrales mais probablement pas pour les fractures de la hanche. Le TBS permet la reclassification de certains sujets mais l'ampleur de la valeur ajoutée en pratique clinique est mal connue.

La micro-architecture mesurée au niveau du radius distal à l'aide de la HR-pQCT aura probablement sa place dans une évaluation en plusieurs étapes. Hormis l'analyse dans des situations d'hyperparathyroïdie, Roland Chapurlat a rappelé qu'il n'y avait malheureusement pas de corrélation correctement validée entre la DMO au niveau du radius et le risque fracturaire.

Outre le TBS et la HR-pQCT, **Tony Keaveny** (Berkeley, Californie) a présenté une

nouvelle manière d'améliorer la détection de l'ostéoporose en utilisant les **CT scans opportunistes** (computed tomography). Le concept de l'étude est d'utiliser ces TC (réalisés pour une raison quelconque) afin de les analyser de manière rétrospective. Ils permettent bien entendu d'identifier les fractures mais aussi la DMO et la solidité de l'os⁸.

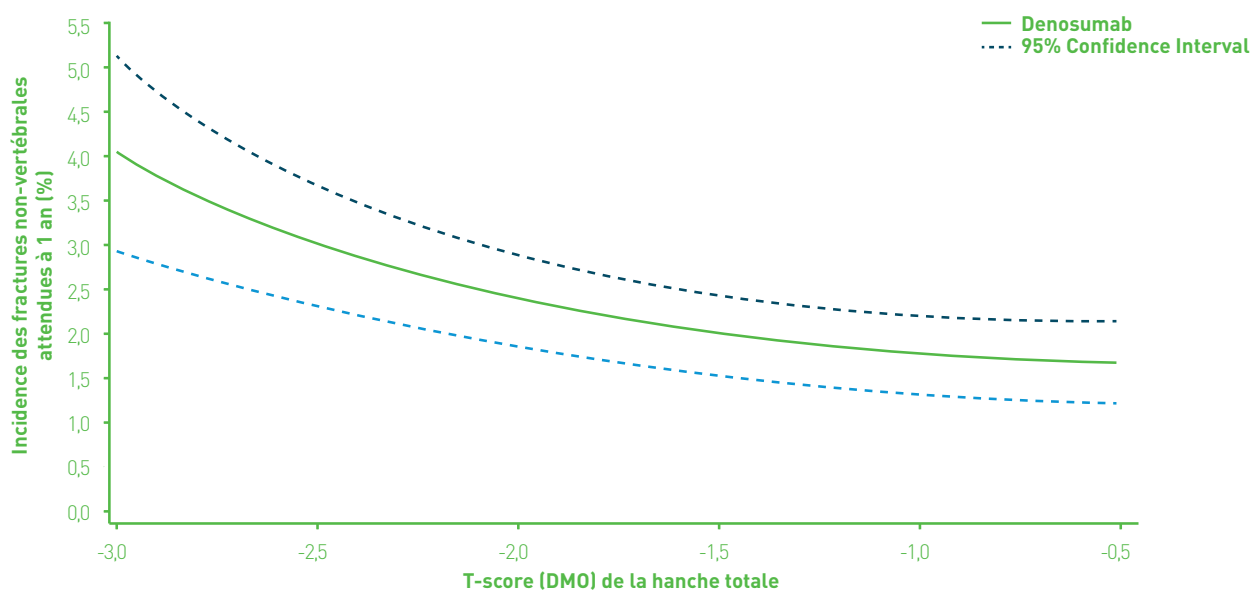
Même si elle est moins précise qu'une HR-pQCT, l'analyse de la solidité de l'os apporte un complément d'informations pertinentes à la DMO seule.

Socrates Papapoulos (Leiden, Pays-Bas) a résumé ce que l'on pouvait attendre d'une **biopsie osseuse**. En plus de visualiser les

ostéocytes, les ostéoblastes, les ostéoclastes et la bordure ostéoïde, elle fournit des informations à propos des adipocytes, de la moelle osseuse et du remodelage osseux grâce à la fixation de la tétracycline. Ces analyses sont très importantes pour comprendre l'effet thérapeutique de nos médicaments, et leurs résultats sont associés à des résultats cliniques significatifs à d'autres endroits du squelette⁹⁻¹³. En pratique clinique quotidienne, l'orateur rappelle que la biopsie osseuse n'a que très peu d'indications, par exemple pour diagnostiquer des maladies osseuses rares et pour définir le type de maladie osseuse chez un patient souffrant d'insuffisance rénale chronique¹⁴.

Fig. 2 Relation entre le T-score total de la DMO de la hanche et les fractures non-vertébrales¹⁵

L'incidence des fractures non-vertébrales était plus faible lorsque le T-score de la hanche totale était plus élevé.




En conclusion, il existe différentes méthodes d'imagerie osseuse. La DMO mesurée à l'aide de la **DXA** reste un prédicteur important du risque fracturaire en pratique clinique. D'autres techniques d'imagerie comme le TBS, les biopsies osseuses et la HR-pQCT peuvent avoir une valeur prédictive ajoutée, jouer un rôle crucial dans des situations spécifiques et faire progresser notre connaissance des facteurs prédictifs du risque fracturaire.

Le lien entre les augmentations de la DMO et la réduction du risque fracturaire suite à une intervention thérapeutique a aussi évolué. Le Prof. Papapoulos a rappelé que si dans les études menées chez des sujets âgés, la robustesse de ce lien était moins bien établie, **le gain de DMO au niveau de la hanche totale pouvait, dans l'étude FREEDOM, expliquer jusqu'à 87% de la réduction du risque de fracture non vertébrale sous traitement par denosumab¹⁵** (fig 2.).

Prolia® 60 mg solution injectable en seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Prolia 60 mg solution injectable en seringue préremplie. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque seringue préremplie contient 60 mg de denosumab dans 1 mL de solution (60 mg/mL). Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. **Excipient à effet notable :** Chaque mL de solution de ce médicament contient 47 mg de sorbitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection), Solution limpide, incolore à légèrement jaune. **4. INFORMATIONS CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures (voir rubrique 5.1). Chez les hommes atteints de cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif, Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales. Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures (voir rubrique 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration :** Posologie : La posologie recommandée de Prolia est de 60 mg administrée en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D (voir rubrique 4.4). Les patients traités par Prolia devront recevoir la notice et la carte d'information au patient. La durée totale optimale d'un traitement anti-résorbeur de l'ostéoporose (y compris le denosumab et les bisphosphonates) n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être ré-évaluée périodiquement sur la base des bénéfices et des risques potentiels liés à la prise du denosumab chez chaque patient, particulièrement après 5 ans de traitement ou plus (voir rubrique 4.4). **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 pour les recommandations relatives à la surveillance de la calcémie). Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) et ayant reçu un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes. **Insuffisance hépatique :** La sécurité et l'efficacité du denosumab n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Population âgée (> 65 ans) :** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Population pédiatrique :** Prolia ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Prolia n'ont pas été étudiées chez ces patients. Chez l'animal, l'inhibition du complexe RANK/RANK ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire (voir rubrique 5.3). **Mode d'administration :** Par voie sous-cutanée. L'administration doit être réalisée par une personne formée de manière appropriée à la technique d'injection. Pour les instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination, voir rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypocalcémie (voir rubrique 4.4). **4.8 Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquents avec Prolia (retrouvés chez plus d'un patient sur dix) sont les douleurs musculosquelettiques et les douleurs aux extrémités. Des cas peu fréquents de cellulite, de rares cas d'hypocalcémie, d'hypersensibilité, d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture fémorale atypique (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8 - Description de certains effets indésirables) ont été observés chez les patients traités par Prolia. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Les données du tableau 1 ci-dessous décrivent les effets indésirables rapportés dans le cadre d'essais cliniques de phase II et III chez des patients atteints d'ostéoporose et de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif ; et/ou les effets indésirables issus de notifications spontanées. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables (voir tableau 1) : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Dans chaque groupe de fréquence et de classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1. Effets indésirables rapportés chez des patients atteints d'ostéoporose et des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif : Infections et infestations :** Fréquent : Infection du tractus urinaire, Infection des voies respiratoires supérieures ; Peu fréquent : Diverticulite¹, Cellulite¹, Infection de l'oreille. **Affections du système immunitaire :** Rare : Hypersensibilité médicamenteuse¹, Réaction anaphylactique¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Rare : Hypocalcémie¹. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Sciatique. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Constipation, Gêne abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Rash, Eczéma. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Très fréquent : Douleurs dans les membres, Douleur musculo-squelettique¹ ; Rare : Ostéonécrose de la mâchoire¹, Fractures fémorales atypiques¹ ; Fréquence indéterminée : Ostéonécrose du conduit auditif externe². ¹ Voir paragraphe Description de certains effets indésirables. ² Voir rubrique 4.4. L'analyse des données poolées de l'ensemble des études cliniques de phase II et de phase III, contrôlées contre placebo, a mis en évidence la survenue d'un syndrome pseudo-grippal avec un taux brut d'incidence de 1,2 % dans le groupe denosumab et de 0,7 % dans le groupe placebo. Bien que cette différence ait été identifiée par une analyse poolée, elle n'a pas été mise en évidence par une analyse stratifiée. **Description de certains effets indésirables : Hypocalcémie :** Au cours de deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique, une diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/L) après administration de Prolia a été observée chez environ 0,05 % des patientes (2 sur 4 050). Il n'a pas été rapporté de diminution de la calcémie (< 1,88 mmol/L) ni dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo menés chez des patients recevant un traitement hormono-ablatif, ni dans l'essai clinique de phase III contrôlé contre placebo mené chez des hommes atteints d'ostéoporose. Après commercialisation, de rares cas d'hypocalcémie symptomatique sévère ont été signalés principalement chez des patients ayant un risque élevé d'hypocalcémie, traités par Prolia, la majorité des cas survenant durant les premières semaines suivant l'initiation du traitement. Les exemples de manifestations cliniques d'hypocalcémie symptomatique sévère incluent un allongement de l'intervalle QT, une tétanie, des convulsions et un état mental altéré (voir rubrique 4.4). Les symptômes d'hypocalcémie au cours des études cliniques avec le denosumab incluaient des paresthésies ou des raideurs musculaires, des contractions, des spasmes et des crampes musculaires. **Infections cutanées :** Dans les essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo, l'incidence globale des infections cutanées a été similaire dans les groupes placebo et Prolia, que ce soit chez les femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique (placebo [1,2 %, 50 sur 4 041] versus Prolia [1,5 %, 59 sur 4 050]) ; chez des hommes atteints d'ostéoporose (placebo [0,8 %, 1 sur 120] versus Prolia [0 %, 0 sur 120]) ; chez les patients atteints de cancer de la prostate ou du sein recevant un traitement hormono-ablatif (placebo [1,7 %, 14 sur 845] versus Prolia [1,4 %, 12 sur 860]). Des infections cutanées nécessitant une hospitalisation, correspondant principalement à des cas de cellulite, ont été rapportées chez 0,1 % (3 sur 4 041) des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique recevant le placebo versus 0,4 % (16 sur 4 050) de celles recevant Prolia. L'incidence des infections cutanées rapportées comme graves a été similaire dans les groupes placebo [0,6 %, 5 sur 845] et Prolia [0,6 %, 5 sur 860] au cours des essais menés dans le cancer du sein et de la prostate. **Ostéonécrose de la mâchoire :** L'ONM a été rarement rapportée, chez 16 patients, dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'ostéoporose et chez des patients atteints d'un cancer du sein ou de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif incluant un total de 23 148 patients (voir rubrique 4.4). Treize de ces cas d'ONM sont survenus chez des femmes atteintes d'ostéoporose post-ménopausique pendant l'extension de l'essai clinique de phase III allant jusqu'à 10 ans de traitement par Prolia. L'incidence de l'ONM était de 0,04 % à 3 ans, 0,06 % à 5 ans et 0,44 % à 10 ans de traitement par Prolia. Le risque d'ONM a augmenté avec la durée de l'exposition à Prolia. **Fractures atypiques du fémur :** Dans le programme d'études cliniques menées dans l'ostéoporose, des fractures fémorales atypiques ont été rapportées, avec une fréquence rare, chez les patients traités par Prolia (voir rubrique 4.4). **Diverticulite :** Une différence dans la survenue des événements indésirables de type diverticulite a été observée [1,2 % denosumab, 0 % placebo] dans un seul essai clinique de phase III contrôlé contre placebo, mené chez des patients atteints de cancer de la prostate recevant un traitement anti-androgénique. L'incidence de diverticulite a été comparable entre les groupes de traitements que ce soit chez les femmes ménopausées ou les hommes atteints d'ostéoporose, et chez les femmes atteintes de cancer du sein non-métastatique traitées par un inhibiteur de l'aromatase. **Réactions d'hypersensibilité liée au médicament :** Après commercialisation, de rares événements d'hypersensibilité liée au médicament, incluant rash, urticaire, gonflement du visage, érythème et des réactions anaphylactiques ont été rapportés chez des patients recevant Prolia. **Douleurs musculo-squelettiques :** Des douleurs musculo-squelettiques, y compris des cas graves, ont été rapportées chez des patients traités par Prolia après la commercialisation. Dans les essais cliniques, les douleurs musculo-squelettiques étaient très fréquentes dans le groupe denosumab et dans le groupe placebo. Les douleurs musculo-squelettiques ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient peu fréquentes. **Autres populations particulières : Insuffisance rénale :** Au cours des essais cliniques, en l'absence de supplémentation en calcium, les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou dialysés ont présenté un risque plus élevé de développer une hypocalcémie. Un apport adapté de calcium et de vitamine D est important chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dialysés (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance ; EUROSTATION II ; Place Victor Horta, 40/40 ; B-1060 Bruxelles ; www.afmps.be ; adversedrugreactions@afagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments ; Villa Louvigny - Allée Marconi ; L-2120 Luxembourg ; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, tél. 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/10/618/003. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** juin 2018.

1. Siris et al. *Arch Intern Med*. [2004]24;164(10):1108-12. 2. Schuit SC et al. *Bone* 2004;34:195-202. 3. Boutroy S et al. *Osteoporosis Int* 2013;24:77-85. 4. McCloskey E et al. *J Bone Miner Res* 2016;31:940-8. 5. Holloway KL, et al. *Osteoporosis Int* 2018;29:101-08. 6. Boutroy S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6508-15. 7. Boutroy S et al. *IOF Regionals Abstract* 2016. 8. Adams et al. *J Bone Miner Res*. 2018;33(7):1291-1301. 9. Reid I et al. *J Bone Miner Res* 2010;25:2256-65. 10. Ominsky M et al. *J Bone Miner Res* 2015;30:1280-9. 11. Dempster D et al. *ASBMR* 2016. 12. Arlot M et al. *J Bone Miner Res* 2005;20:1244-53. 13. Dempster DW et al. *J Bone Miner Res* 2018;33(2):298-306. 14. Evenepoel et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(10):1608-1613. 15. Austin M, et al. *J Bone Miner Res* 2012;27;3:687-693.


prolia[®]
denosumab
ACT BEFORE IMPACT

AMGEN[®]

E.R. s.a. Amgen Telecomlaan 5-7 1831 Diegem
BL-P-162-0818-066879
date de création 13 août 2018