

23 février 2023

Mise à jour concernant le dénosumab dans la fiche du RUSHGQ sur la «GESTION APPROPRIÉE DE L'OSTÉOPOROSE EN UCDG», version du 25 avril 2017

Par :
Joëlle Flamand-Villeneuve, B. Pharm. M. Sc., pharmacienne clinicienne en gériatrie, Institut universitaire en cardiologie et en pneumologie de Québec
Suzanne Morin, M.D., endocrinologue, Département de médecine- Division de médecine interne, Université McGill

En ce qui concerne le dénosumab, l'effet sur l'os est complètement réversible six mois après l'arrêt du traitement. Le dénosumab ne possède pas d'effet résiduel et ne procure pas de protection fracturaire à moyen terme lors de son arrêt.

Qui plus est, **plusieurs données préoccupantes publiées dans la littérature depuis quelques années démontrent une incidence accrue de fractures vertébrales (dites "rebond") rapidement après l'arrêt du traitement.** Cette augmentation de fractures serait due à une augmentation rapide du remodelage osseux et à une accélération de la perte osseuse dès la fin de l'effet du dénosumab sur les ostéoclastes et les pré-ostéoclastes [1].

Suite à la publication de quelques rapports de cas relatant la survenue de fractures vertébrales rebond à l'arrêt du dénosumab, une analyse post-HOC de l'étude FREEDOM a été publiée en 2018 et rapporte les résultats suivants : l'incidence de fractures vertébrales passe de 1.2 à 7.1% patients-années dès 7 mois suivant l'arrêt du traitement (temps médian avant fracture = 10 mois post-dose prévue de dénosumab) chez les patients ayant reçu **au moins 2 doses de dénosumab** [2]. De ces patients avec fractures, plus de la moitié avaient des **fractures vertébrales multiples et symptomatiques**, versus 33% dans groupe placebo. Les patients avec antécédent de fractures vertébrales étaient plus à risque de récurrence à l'arrêt du dénosumab. Ces données ont été corroborées par deux études rétrospectives publiées en 2020, qui incluaient entre 2000 et 3000 patients. Elles ont démontré qu'un retard dans l'administration de la dose de dénosumab de 3 à 4 mois, soit suite à un arrêt de traitement ou suite au report d'une dose prévue, engendrait une augmentation de l'incidence de fractures ostéoporotiques en général, de fractures vertébrales, et de fractures vertébrales multiples [3, 4].

Il n'est pas clair si la survenue des fractures est liée à l'arrêt du dénosumab comme tel ou plutôt à l'absence d'un traitement actif, mais il est évident qu'il existe un préjudice possible pour les patients dont une dose est reportée, même seulement de quelques mois. Le pharmacien a donc un rôle clé afin de prévenir ce genre de situation. **Si un arrêt du dénosumab est envisagé, il faut prévoir une thérapie de relais temporaire (bisphosphonates per os ou IV), dont la durée optimale n'est pas connue, mais serait d'un an minimum. Ces agents doivent être débutés 6 à 9 mois suivant l'administration de la dernière dose de dénosumab** [5].

Références :

1. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J: **Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, **93**(6):2149-2157.
2. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Torring O, Valter I, Wang AT *et al*: **Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2018, **33**(2):190-198.
3. 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**:115150.
4. Lyu H, Yoshida K, Zhao SS, Wei J, Zeng C, Tedeschi SK, Leder BZ, Lei G, Tang P, Solomon DH: **Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis : A Population-Based Cohort Study.** *Ann Intern Med* 2020, **173**(7):516-526.
5. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, Bauer DC, Drake MT: **Osteoporosis Management in the Era of COVID-19.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2020, **35**(6):1009-1013.