Journal Pre-proof

Fractures vertébrales associées à l'effet rebond de l'arrêt du dénosumab: rapport sur quatre cas

Jolan Dupont Michaël R. Laurent Lenore Dedeyne Frank P. Luyten
Evelien Gielen Marian Dejaeger

PII: S1169-8330(20)30068-5

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.rhum.2020.02.010>

Reference: REVRHU 5180

To appear in: *Revue du rhumatisme*

Please cite this article as: Dupont J, Laurent MR, Dedeyne L, Luyten FP, Gielen E, Dejaeger M, Fractures vertébrales associées à l'effet rebond de l'arrêt du dénosumab: rapport sur quatre cas, *Revue du rhumatisme* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.02.010>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Fractures vertébrales associées à l'effet rebond de l'arrêt du dénosumab : rapport sur quatre cas

Jolan Dupont^{1,2}, Michaël R. Laurent^{1,3,4}, Lenore Dedeyne¹, Frank P. Luyten^{3,5}, Evelien Gielen^{1,2,3},
Marian Dejaeger^{1,2,3}

1. Gerontology & Geriatrics, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Ageing (CHROMETA), KU Leuven, Herestraat 49 box 7003, B-3000 Leuven, Belgium
2. Department of Geriatric Medicine, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium
3. Centre for Metabolic Bone Diseases, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium
4. Imelda Hospital, Imeldalaan 9, B-2820 Bonheiden, Belgium
5. Skeletal Biology and Tissue Engineering Centre, Department of Development and Regeneration, KU Leuven, Herestraat 49, B-3000 Leuven, Belgium

Auteur correspondant :

Jolan Dupont

University Hospitals Leuven

Herestraat 49 PO box 7003

3000 Leuven

BELGIUM

Tél. : +32 16 34 32 01

Jolan.dupont@uzleuven.be

Mots-clés : marqueurs du remodelage osseux, dénosumab, ostéoporose, fractures vertébrales, vertébroplastie, femmes

Le dénosumab est un puissant antirésorbeur réversible qui augmente la densité minérale osseuse (DMO) et réduit le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche dans l'ostéoporose post-ménopausique. Après l'arrêt du dénosumab, un effet rebond fait remonter temporairement les marqueurs du remodelage osseux au-dessus des valeurs initiales [1]. La DMO et le risque de fracture reviennent ensuite à leur niveau initial, mais les résultats d'essais cliniques et des rapports de cas récents suggèrent une augmentation transitoire du risque de fractures vertébrales multiples après l'arrêt du dénosumab, un phénomène baptisé « fractures vertébrales associées à l'effet rebond » (RAVF, *rebound-associated vertebral fractures*) [2-6]. Nous rapportons ici quatre cas de RAVF.

Le premier concerne une femme de 75 ans ayant des antécédents de fractures ostéoporotiques vertébrales (L2 et L4), du poignet et de la cheville, sous raloxifène. Son traitement a été remplacé en 2011 par du dénosumab. Après neuf injections, le dénosumab a été arrêté en raison de faibles taux de phosphatases alcalines (30 U/l, référence 35–105 U/l) et d'une suspicion d'hypophosphatasie. Neuf mois plus tard, la patiente s'est présentée aux urgences avec une lombalgie et des fractures vertébrales spontanées de L2 (perte supplémentaire de hauteur), L3 et L5 (**figure 1A-B**) ; [Annexe A, Fig. S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article]. Une vertébroplastie de L2-L3 a été réalisée et un traitement par zolédronate a été mis en place. Les taux de phosphatases alcalines s'étaient normalisés entre-temps et la recherche génétique d'hypophosphatasie était négative. Deux mois après l'intervention, la patiente a présenté de nouvelles fractures vertébrales spontanées de T12 et L1 (**figure 1C**), pour lesquelles une nouvelle vertébroplastie a été effectuée.

La deuxième patiente est une femme de 64 ans atteinte d'ostéoporose post-ménopausique, sans antécédents de fractures mais ayant des antécédents familiaux d'ostéoporose, qui a commencé un traitement par dénosumab en 2012. Le traitement a été temporairement interrompu après dix injections. Huit mois plus tard, cette patiente présentait plusieurs fractures vertébrales spontanées (T8-T9). Elle a bénéficié d'une vertébroplastie de T8-T9 et un traitement par zolédronate a été instauré. Huit mois après la vertébroplastie, de nouvelles fractures vertébrales spontanées se sont produites (T5, T10, L1 et L3).

Le troisième cas est celui d'une femme de 60 ans présentant une ostéoporose post-ménopausique, commençant un traitement par dénosumab en 2013. Le traitement a été arrêté après six injections pour subir une chirurgie dentaire. Neuf mois plus tard, une dorsalgie soudaine s'est déclarée après le port d'un objet lourd. Plusieurs fractures vertébrales récentes (T10, T11 et T12) ont été diagnostiquées

(annexe A, **figure S2A-B**). Les marqueurs du remodelage osseux étaient élevés (bêta-CTx 1 592 ng/l [référence 104-1 008 ng/l] et phosphatases alcalines 164 U/l). Un traitement par raloxifène a été mis en place, suivi par de l'alendronate.

La quatrième patiente est une femme de 52 ans présentant une ostéoporose post-ménopausique, commençant un traitement par dénosumab en 2014. Elle avait reçu un traitement adjuvant d'inhibiteur de l'aromatase pour un cancer du sein. Le dénosumab a été temporairement interrompu après huit injections. Neuf mois plus tard, la patiente souffrait d'une dorsalgie aiguë et présentait plusieurs fractures vertébrales (T7 et L4) (annexe A, **figure S3**). Son taux de bêta-CTx était élevé (1 100 ng/l). Un traitement par zolédronate a été mis en place.

Aucune des patientes n'avait reçu de bisphosphonates auparavant et toutes ont présenté plusieurs fractures vertébrales sévères huit à dix mois (moyenne $8,5 \pm 0,58$ ET) après la dernière dose de dénosumab (**figure 2**). Deux patientes ont bénéficié d'une vertébroplastie et présenté de nouvelles fractures vertébrales. Compte tenu des connaissances actuelles, il est recommandé de ne pas arrêter le dénosumab sans envisager un traitement alternatif visant à prévenir une perte rapide de DMO et un risque possible de fractures vertébrales dues à l'effet rebond [7, 8]. En outre, la vertébroplastie semble ne pas donner de résultats satisfaisants pour les RAVF et devrait être évitée chez ces patientes. Il est nécessaire d'identifier rapidement les patientes à risque de RAVF et d'établir des protocoles de prise en charge optimale pour l'arrêt du dénosumab.

Déclaration d'intérêts

J. D. a reçu une aide aux déplacements de la fondation de recherche des Flandres (FWO) et une bourse d'Eli Lilly, sans lien avec ce travail. M. R. L. a reçu une aide et des honoraires de conférencier d'Amgen, des honoraires de conférencier de Menarini et des honoraires de consultant d'Alexion, Kyowa Kirin, Sandoz, Takeda et UCB, sans lien avec le présent travail. F. L. a reçu des honoraires de consultant d'UCB et Amgen et une aide aux déplacements d'Amgen. E. G. a reçu des honoraires de conférencier d'Amgen et Takeda, des honoraires de consultant d'Alexion et UCB et une aide aux déplacements d'Amgen et UCB, sans lien avec ce travail. L. D. et M. D. déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Consentement éclairé : Le consentement éclairé écrit de toutes les patientes mentionnées dans ce manuscrit a été obtenu.

Sources de financement : aucune.

Remerciements

Nous adressons nos remerciements au Professeur Jos Tournoy et à Herman Borghs pour la relecture de notre manuscrit.

Annexe A. Matériel complémentaire

Du matériel complémentaire (Fig. S1-S3) accompagnant cet article est disponible sur ...

Références

1. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):972-80.
2. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291-6.
3. Anastasilakis AD, Yavropoulou MP, Makras P, et al. Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):677-83.
4. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: 9 Clinical Cases Report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):354-8.
5. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping Denosumab. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(1):8-15.
6. Brown JP, Roux C, Torring O, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28(4):746-52.
7. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11-7.
8. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine.* 2018;85(5):515-7.

Figure 1.

Images de la patiente 1.

A : images tomodensitométriques de septembre 2016 montrant une fracture vertébrale récente de L2 (perte supplémentaire de hauteur).

B : images IRM (T1) de septembre 2016 montrant des fractures récentes de L2, L3 et L5.

C : images IRM (T1) deux mois après la première vertébroplastie ; les flèches désignent les fractures récentes de T12 et L1.

Figure 2.

Aperçu de la durée du traitement par dénosumab et du temps écoulé avant la première fracture chez les quatre patientes. Les flèches noires indiquent l'administration d'une dose de dénosumab.

Légendes du matériel complémentaire en ligne**Figure S1.**

Patiente 1

Images IRM (T2), septembre 2016. Les flèches indiquent des fractures récentes de L2, L3 et L5.

Figure S2.

Patiente 3

A : radiographies au moment du diagnostic de RAVF. Les flèches indiquent des fractures de T10, T11 et T12.

B : images IRM (T1) au moment du diagnostic de RAVF. Les flèches indiquent des fractures de T10, T11 et T12.

Figure S3.

Patiente 4

Images TDM du rachis au moment du diagnostic de RAVF. Les flèches indiquent des fractures de T7 et L4.

À noter que la vertèbre L5 présente une fracture par compression centrale limitée.

Figr-1

Figr-2

Figr-3

Figr-4

Figr-5