



Dénosumab

MÉCANISME D'ACTION



Anticorps monoclonal humain IgG-2 ciblant le RANK-L (ligand du récepteur activateur du NFκB)

- Inhibe la maturation et l'activité des ostéoclastes, entraînant une suppression de la résorption osseuse- Liaison au RANK-L empêchant son interaction avec RANK sur les pré-ostéoclastes et ostéoclastes matures
- Actuellement considéré comme l'anti-résorbeur osseux le plus puissant

INDICATIONS



Hors-AMM chez l'adolescent et l'adulte

Maladies liées à une hyperactivité ostéoclastique

- Dysplasie fibreuse des os (DFO)
- Chérubisme (données très limitées)
- Kyste osseux anévrisimal (ABC)
- Tumeur à cellules géantes de l'os (GCTB)
- Granulome central à cellules géantes (CGCG)

CONTRE-INDICATIONS



- Hypersensibilité au médicament ou à un de ses excipients
- Antécédent de réaction allergique sévère à l'un des composants
- Grossesse et allaitement (catégorie C, absence de données fiables)
- **Enfant < 12 ans** : risque d'hypercalcémie grave de 30%
→ Impact sur le développement du thymus (trouble de la croissance osseuse et +/- poussée dentaire)
- **Insuffisance rénale** : ne semble pas affecter la pharmacocinétique/pharmacodynamie du dénosumab
Hypocalcémie observée chez 30% des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux sous dialyse
→ Surveillance rigoureuse de la calcémie

EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES



Rarement observés

- Fracture fémorale atypique
- Ostéonécrose de la mâchoire - ONM (significatif vers ≈ 18 mois de traitement à dose ostéoporotique)

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES



AVANT LE TRAITEMENT

Exploration phosphocalcique et correction des carences en vitamine D et/ou calcium

- Enquête diététique et exploration du métabolisme phosphocalcique avec mesure du taux de vitamine D pour s'assurer d'un pool satisfaisant
Objectifs : **vitamine D > 75 nmol/L [30 ng/mL]**
- Prescrire des **suppléments en calcium et/ou vitamine D**, si besoins non couverts

Suivi bucco-dentaire régulier

- Avulsions/implants possibles si bonne hygiène bucco-dentaire : à distance des injections (6^{ème} mois si acte non urgent) et mettre sous antibiothérapie prophylactique
- Prévenir l'ONM : brossage biquotidien, consultation annuelle chez le chirurgien-dentiste sensibilisé à l'ONM

Recommandations du GRIO : dénosumab (indication ostéoporotique) et problématiques bucco-dentaires

PENDANT LE TRAITEMENT

Supplémentation orale en calcium et cholécalciférol indispensable

- Adolescent
500 mg de calcium et 400 UI de cholécalciférol par jour recommandés (en plus des apports nutritionnels recommandés)
La dose est ajustée en fonction des concentrations sériques en calcium (besoins calciques plus élevés pendant le traitement)
- Adulte
500 mg de calcium élément/jour et 1 000 UI de cholécalciférol par jour recommandés
Les concentrations sériques de 25(OH)-D doivent être ≥ 75 nmol/L (20 ng/mL) avant de débiter le traitement et être maintenues tout au long de celui-ci

Protocoles d'urgence de l'hypocalcémie de l'enfant et de l'adulte

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES (SUITE)



À L'ARRÊT DU TRAITEMENT

Un relais avec bisphosphonates IV est indispensable pour prévenir l'effet rebond lié à la résorption osseuse et l'hypercalcémie de rebond

Effet rebond de la résorption osseuse

- Diminution rapide de la DMO, augmentation du risque de fractures vertébrales multiples et élévation brutale des marqueurs de la résorption osseuse
- Adulte
Entre 3 et 24 mois après l'arrêt du traitement

Surveillance

- Tous les mois, pendant 6-8 mois
- Marqueurs CTX, calcium, PTH, rapport calcium/créatinine urinaire (possible réapparition de l'hypercalcémie lorsque l'effet antirésorptif diminue à nouveau)

Hypercalcémie de rebond

- Adolescent
0,05 mg/kg d'acide zolédronique en perfusion IV
Si persistance : dose supplémentaire d'acide zolédronique (0,05 mg/kg) ou de dénosumab (0,25 mg/kg)
- Adulte
5 mg/100mL d'acide zolédronique en perfusion IV
Si persistance : dose supplémentaire d'acide zolédronique (5 mg/100mL) ou de dénosumab (0,25 mg/kg)

⚠ La perte osseuse n'est que ralentie et le retour à la DMO pré-thérapeutique est inéluctable sous 24 mois

PROCÉDURE D'ADMINISTRATION

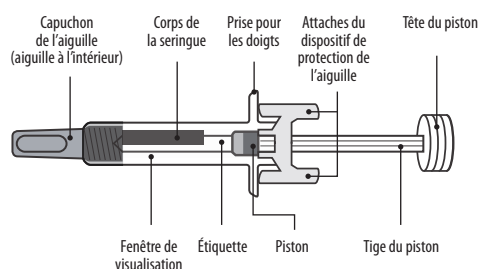


CONDITIONNEMENT

Solutions injectables en sous-cutané

- Spécialité à 60 mg
- 1 seringue préremplie en verre de 1 mL (aiguille acier avec protège-aiguille conditionnée sous plaquette thermoformée)
- Spécialités à 120 mg (réservé à l'oncologie ou adulte si pas de relais bisphosphonate)
- 1 seringue préremplie en verre de 1 mL
- 1 flacon en verre à usage unique de 1,7 mL
- Biosimilaires du dénosumab (moins coûteux)

Présentation de la seringue préremplie munie d'un dispositif automatique de protection de l'aiguille



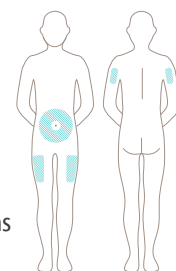
CONSERVATION ET TRANSPORT

- Réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) avant ouverture. Ne pas congeler
- Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière
- Ne pas injecter la solution si elle est trouble. Ne pas agiter
- Une fois sorti du réfrigérateur : peut-être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) jusqu'à 30 jours dans l'emballage d'origine. Doit être utilisé dans la limite de cette période de 30 jours

RÉALISATION DE L'INJECTION

Sites d'injection en sous-cutané

- Varier les sites d'injection : abdomen à distance de l'ombilic, face externe des cuisses, arrière haut du bras
- Surveillance : déceler toutes éventuelles réactions



Chez adolescent/adulte

INDICATIONS	POSOLOGIES TYPES	FRÉQUENCES
DFO Chérubisme	120 mg	J1, puis tous les mois pendant 6 mois
CGCG / GCTB / ABC	120 mg	J1, J8, J15, puis tous les mois

+ Supplémentation en calcium & vitamine D recommandée

SITE INTERNET OSCAR



RÉFÉRENCES

1. Denosumab: an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643220/>).
2. Denosumab in pediatric bone disorders and the role of RANKL blockade: a narrative review (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37035391/>).
3. Management of RANKL-mediated Disorders With Denosumab in Children and Adolescents: A Global Expert Guidance Document (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38041865/>).