

La calcitonine et le risque accru de cancer : La calcitonine est-elle toujours indiquée lors de douleurs aiguës dues à une fracture vertébrale?

Nushin Sadeghi^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Marjorie Rempel Friesen³, B.Sc.Pharm.

¹ Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, (Québec) Canada;

² Résidente en pharmacie spécialisée en oncologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, (Québec) Canada;

³ Pharmacienne, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, (Québec) Canada

Reçu le 3 juin 2014; Accepté après révision le 6 juillet 2014

Exposé de la question

La calcitonine synthétique (saumon) sous forme injectable est approuvée au Canada depuis 1983 et en vaporisation nasale depuis 1999^{1,2}. Après avoir procédé à une évaluation d'innocuité, Santé Canada a conclu que l'utilisation prolongée de la calcitonine était associée à un risque accru de cancer. Ainsi, le vaporisateur nasal, indiqué pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, a été retiré du marché canadien le 1^{er} octobre 2013³. Par contre, la forme injectable, indiquée pour le traitement de la maladie de Paget et l'hypercalcémie sévère, demeure disponible⁴. Des changements ont cependant été apportés à la monographie du produit. La durée du traitement avec la forme injectable devrait être aussi limitée que possible, et la dose efficace, aussi faible que possible⁵. L'utilisation de la molécule pour soigner la maladie de Paget ne devrait pas dépasser trois mois et devrait être restreinte aux patients ne répondant pas ou n'étant pas des candidats aux autres traitements⁵.

Alors que le rapport complet de Santé Canada n'est pas encore disponible, les rapports d'innocuité de l'Agence américaine (FDA) et de l'Agence européenne (EMA) des médicaments ont été publiés et ont tous deux tiré des conclusions similaires à celles de Santé Canada⁶⁻⁸. Par contre, les analyses des risques et avantages n'ont mentionné aucune utilisation non indiquée, alors que dans la pratique, la formulation injectable est utilisée pour les fractures ostéoporotiques vertébrales par compression. Ainsi, aucune mention n'indique clairement si l'utilisation de la calcitonine injectable pour cette indication non approuvée demeure appropriée.

Réponse à la question

Signal d'innocuité initial et évaluation du risque

Depuis que la calcitonine a été autorisée au Canada, aucun cas de cancer associé à son utilisation n'a été rapporté à Santé Canada¹. Une crainte quant au risque potentiel a été soulevée lorsque des études de phase trois évaluant une

nouvelle forme orale de la calcitonine ont démontré une incidence accrue de néoplasmes en présence de calcitonine, principalement le cancer de la prostate et le carcinome basocellulaire⁸.

Les titulaires d'autorisation de mise en marché ont été priés de soumettre toute information en leur possession sur le risque de cancer associé à toutes formes de calcitonine. La majorité des données examinées dans les évaluations de l'EMA et de la FDA provenait de Novartis.

Méthodologie et études prises en considération

Novartis a mené une revue de la littérature médicale sur Embase, PubMed et dans ses dossiers internes. Cette méta-analyse comprenait 20 études à répartition aléatoire, contrôlées et financées par Novartis, dont 17 évaluaient la calcitonine nasale et trois évaluaient la forme orale non commercialisée. Aucune étude randomisée, contrôlée et à double insu de la forme injectable n'a été trouvée. La majorité des études évaluant la forme nasale était de petite taille. La plus grande d'entre elles, l'étude PROOF, comportait 844 patients répartis aléatoirement, qui étaient comparés au groupe recevant la calcitonine. Les études comprenant un groupe placebo et évaluant la forme orale étaient de plus grande taille, puisqu'elles comptaient 2334, 488 et 521 patients répartis aléatoirement, qui recevaient la calcitonine⁶.

Résultats

La méta-analyse de Novartis portant sur les études évaluant la calcitonine nasale a montré une augmentation du risque de cancer parmi les patients ayant été traités avec la calcitonine par rapport au groupe placebo (respectivement 4,6 % versus 2,2 %) avec un rapport de cotes de 1,6 (IC 95 % :1,1- 2,3). La méta-analyse de la FDA a montré une différence de risque de 1,6 % (IC 95 % :0,5- 2,8)⁶.

L'analyse des trois études à répartition aléatoire et contrôlées évaluant la nouvelle forme de calcitonine orale révèle une incidence globale de cancer de 3,8 % (132/3439) en présence

de calcitonine et 3,1 % (107/3423) en présence du placebo, ce qui résulte en une différence de 0,7 %⁶. L'évaluation de la proportion de participants rapportant un cancer dans des intervalles de six mois a montré une augmentation du risque de cancer en présence de la calcitonine, qui semblait survenir seulement après les 12 premiers mois de traitement et qui se poursuivait jusqu'à 36 mois. D'autre part, aucune relation entre le risque de cancer et la dose de calcitonine n'a pu être établie⁶.

Évaluation des avantages

La revue d'efficacité de l'EMA a tiré la conclusion voulant que les données étaient suffisantes pour confirmer que l'utilisation de la calcitonine injectable était bénéfique pour lutter contre l'hypercalcémie et la maladie de Paget⁸. L'évaluation des avantages procurés par la calcitonine intranasale était largement basée sur l'étude PROOF⁹. Cette étude a démontré une diminution significative du risque de nouvelles fractures vertébrales en présence d'une dose quotidienne de 200 UI de calcitonine par voie intranasale, mais aucun effet statistiquement significatif n'a été observé avec des doses de 100 UI ou de 400 UI par jour. On a noté une augmentation de la densité de la masse osseuse de la colonne lombaire sous l'effet de la calcitonine durant la première année, puis une stabilisation s'est installée avec les trois doses évaluées, soit 100, 200 et 400 UI par voie intranasale administrées une fois par jour. La validité des résultats de cette étude a été mise en doute en raison de plusieurs lacunes, dont l'absence de relation entre la dose et l'effet et le taux élevé de retraits de l'étude⁶. Les données probantes portant sur l'efficacité, telle qu'elles sont décrites dans la monographie canadienne de la calcitonine intranasale, étaient donc basées sur l'augmentation de la densité de la masse osseuse lombaire et non sur un effet bénéfique sur le risque de fracture¹⁰.

La calcitonine pour la douleur associée aux fractures vertébrales

Le mécanisme exact expliquant l'effet analgésique de la calcitonine n'est pas connu, mais certaines hypothèses ont été avancées, dont la liaison aux récepteurs de la calcitonine ayant un effet direct sur le système nerveux central et une augmentation de la concentration de bêta-endorphines¹¹. Plusieurs études ont émis l'hypothèse voulant que la calcitonine nasale et sous-cutanée joue un rôle sur la maîtrise de la douleur des patients souffrant d'une fracture ostéoporotique vertébrale par compression¹¹⁻¹³.

Une revue systématique de cinq études à répartition aléatoire contrôlées (total de 260 patients) a montré que la calcitonine se révélait efficace après une semaine pour réduire la douleur dorsale aiguë au repos, liée aux fractures ostéoporotiques vertébrales par compression lorsqu'on la comparait au placebo, avec une différence moyenne de 3,4 sur une échelle visuelle analogue de 10 points. À quatre semaines, la différence moyenne standardisée de score de douleur lors de la mobilisation était de -5,99 (IC 95 % : -6,78- -5,19). Trois de ces études évaluaient la formulation injectable, une évaluait la calcitonine intranasale et la dernière les suppositoires rectaux. Les données probantes concernant les patients souffrant de douleur chronique liée à d'anciennes fractures étaient moins convaincantes¹².

Puisque la calcitonine intranasale a été retirée du marché, les patients qui en recevaient pour le traitement de la douleur nécessiteront une réévaluation de leur thérapie. Les patients nécessitant des doses élevées de narcotiques ou ne pouvant tolérer les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticostéroïdes, comme c'est souvent le cas pour la population gériatrique, devraient donc être orientés vers la forme sous-cutanée de la calcitonine, qui semble encore être une solution intéressante. Bien que le manufacturier n'ait encore formulé aucune recommandation de dose pour cette indication non approuvée de la calcitonine injectable, une étude à répartition aléatoire contrôlée et à double placebo comparant une dose de 50 UI par jour de calcitonine sous-cutanée à une dose de calcitonine intranasale de 100 UI deux fois par jour (200 UI/jour) pour un traitement de 30 jours a démontré une efficacité équivalente pour la maîtrise de la douleur liée à une fracture vertébrale et pour l'innocuité de la molécule¹⁴.

Le professionnel de la santé doit néanmoins faire preuve de jugement clinique à l'égard de chaque patient pour comparer les risques aux avantages que procure ce traitement. De plus, la durée du traitement à la calcitonine injectable devrait être limitée au maximum, soit une durée maximale de six mois selon la recommandation de Santé Canada, ce qui correspond au seuil à partir duquel on a observé une augmentation du risque de cancer.

Conclusion

La décision de Santé Canada de retirer la calcitonine intranasale du marché tout en gardant les formes injectables a été basée sur l'évaluation du rapport risque-avantage de chaque produit pour leur indication approuvée. Le risque accru de cancer surpassait les avantages procurés par la calcitonine intranasale pour le traitement de l'ostéoporose. D'autres changements ont aussi été apportés à la monographie de la forme injectable, ce qui limite son utilisation pour le traitement symptomatique de la maladie de Paget et l'hypercalcémie sévère. La décision de traiter un patient avec la calcitonine injectable pour les fractures ostéoporotiques vertébrales par compression, une indication non approuvée, devra être prise pour chaque patient individuellement et être basée sur l'évaluation du rapport risque-avantage ayant trait en particulier à l'augmentation du risque de cancer associée à la calcitonine.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

1. Santé Canada. Médicaments contenant de la calcitonine: Santé Canada évalue les risques cancérigènes liés à une utilisation à long terme. [en ligne] <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15044a-fra.php> (site visité le 25 mars 2014).
2. Liachenko A. Miacalcin : A new drug option for treating established osteoporosis. [en ligne] <http://www.healthplexus.net/topics/Miacalcin> (site visité le 20 juin 2014).
3. Santé Canada. Calcitonine (de saumon) synthétique en vaporisateur nasal – Retrait du marché de tous les produits, en vigueur le 1^{er} octobre 2013 – Pour les professionnels de la santé. [en ligne] <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34783a-fra.php> (site visité le 22 mars 2014).
4. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de produit : Solution Calcimar. [en ligne] <http://products.sanofi.ca/fr/calcimar.pdf> (site visité le 25 mars 2014).
5. Santé Canada. Calcimar (calcitonine de saumon synthétique – Solution pour injection) – Changements à la monographie de produit en raison d'un risque accru de cancer avec l'utilisation à long terme – Pour les professionnels de la santé. [en ligne] <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34781a-fra.php> (site visité le 22 mars 2014).
6. Food and Drug Administration. Background document for meeting of advisory committee for reproductive health drugs and drug safety and risk management advisory committee. [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM341779.pdf> (site visité le 22 mars 2014).
7. European Medicines Agency. Monthly report – Pharmacovigilance Working Party (PHVWP) – January 2010 plenary meeting. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500069737.pdf (site visité le 22 mars 2014).
8. European Medicines Agency. Assessment report for calcitonin containing medicinal products. [en ligne] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146172.pdf (site visité le 22 mars 2014).
9. Chestnut CH, Silverman S, Adriano K, Genant H, Gimona A, Harris S et coll. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
10. Novartis Pharmaceutical Canada Inc. Monographie de Miacalcin. Novembre 2011.
11. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother* 2003;37:564-70.
12. Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, Cummings GG, Voaklander D. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote vertebral compression fractures: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012;23:17-38.
13. Maksymowych WP. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Can Fam Physician* 1998;44:2160-6.
14. Combe B, Cohen C, Aubin F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997;61:10-5.