

Alendronate et ostéoporose chez l'homme

Laurie Soulière, étudiante en pharmacie

Mélina Tsoumis, étudiante en pharmacie

Louise Mallet, Pharm.D., professeur adjoint de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pharmacienne clinicienne en gériatrie

Centre universitaire McGill, pavillon Royal Victoria

Titre - Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. NEJM 2000; 343 : 604-10.

Auteurs - Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et collaborateurs.

Commanditaires - Merck.

Cadre de l'étude - Le recrutement s'est effectué dans 20 centres aux États-Unis et dans dix autres pays.

Devis - Étude multicentrique à répartition aléatoire avec intention de traiter, à double insu et contrôlée avec un placebo.

Patients - Les patients admissibles devaient avoir : une densité minérale osseuse au col du fémur d'au moins 2 déviations standards (DS) sous la valeur moyenne normale chez les jeunes hommes et une densité minérale osseuse au niveau de la vertèbre lombaire d'au moins 1 DS sous la valeur moyenne normale chez les jeunes hommes, ou une densité minérale osseuse au col du fémur d'au moins 1 DS sous la valeur moyenne normale chez les jeunes hommes et au moins une déformation vertébrale ou un antécédent de fracture ostéoporotique. Les hommes étaient identifiés principalement lors de leur visite à des cliniques d'ostéoporose ou durant des mesures de densité minérale osseuse dans des centres communautaires.

Les hommes présentant des causes secondaires d'ostéoporose autres qu'une diminution des concentrations plasmatiques de testostérone libre étaient exclus de l'étude, incluant ceux qui présentaient les critères suivants : 1) prise de médicaments ou problèmes de santé associés avec une diminution de la masse osseuse; 2) maladies osseuses autres que l'ostéoporose; 3) déficience en vitamine D (concentration plasmatique de 25-hydroxyvitamine D de moins de 25 ng/mL); 4) maladie rénale (créatinine de plus de 1,6 mg/dL); 5) maladie cardiaque sévère; 6) histoire de cancer autre qu'un carcinome des cellules basales de la peau; 7) antécédents récents d'ulcère peptique ou de problèmes oesophagiens; 8) anomalies oesophagiennes retardant la vidange oesophagienne; 9) incapacité à suivre les instructions pour la prise du médicament à l'étude; 10) antécédents de traitement pour l'ostéoporose. Les hommes prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens n'étaient pas exclus de l'étude.

Interventions

Les hommes étaient assignés de façon aléatoire dans un rapport de 3 pour 2 à un groupe d'alendronate 10 mg ou au groupe placebo une fois par jour pendant une période de 2 ans. Les pa-

tients étaient classés selon leur concentration plasmatique initiale de testostérone libre, soit comme ayant une déficience en androgène ou une concentration androgénique normale.

Ces patients étaient distribués dans deux sous-groupes de traitement de façon aléatoire stratifiée afin d'assurer que les groupes soient équivalents. Des suppléments calciques à raison de 500 mg par jour sous forme de carbonate de calcium et de vitamine D, 400 UI par jour aux États-Unis et de 400 à 450 UI de vitamine D dans les autres pays, étaient donnés à tous ces patients.

Points évalués

La densité minérale osseuse de la vertèbre lombaire, de la hanche et du corps en entier était établie par absorptiométrie bi-énergétique à rayons X (ABEX). L'évaluation des fractures vertébrales était effectuée avant le début du traitement et durant l'étude par radiographie, changement de taille, des méthodes morphométriques semi-quantitatives et quantitatives.

Des mesures biochimiques ont été effectuées telles que la concentration plasmatique en oestradiol et la concentration plasmatique de testostérone libre. Les marqueurs de la régénération osseuse (phosphatase alcaline sérique spécifique aux os, excrétion urinaire du collagène N-télopeptide de type I corrigée par rapport à la concentration de créatinine), le calcium sérique et le phosphate sérique ont également été mesurés.

Résultats

Les pourcentages de changement dans la densité minérale osseuse avant le début et à la fin de l'étude pour les groupes placebo et alendronate respectivement pour les différents endroits étaient les suivants : région lombaire 1,8 % et 7,1 % ($p < 0,001$); col du fémur -0,1 % et 2,5 % ($p < 0,001$); hanche 0,6 % et 3,1 % ($p < 0,001$); corps entier 0,4 % et 2,0 % ($p < 0,001$). La proportion des hommes qui ont vu leur taille diminuée d'au moins 10 mm sur une période de 2 ans était de 13 % dans le groupe placebo et de 3 % dans le groupe alendronate. L'incidence de fractures vertébrales était de 7,1 % dans le groupe placebo et de 0,8 % dans le groupe alendronate à la suite de la lecture des radiographies ($p = 0,02$).

Conclusion

Chez les hommes souffrant d'ostéoporose, l'alendronate a augmenté la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche et du corps entier. L'alendronate prévient les fractures vertébrales et la réduction de la taille.

Tableau 1 : Résultats principaux

Fractures	Placebo	Alendronate	RRR	RAR	NPT
Mesure semi-quantitatives	8,1 %	3,1 %	62 %	5 %	20
Mesures quantitatives	7,1 %	0,8 %	89 %	6,3 %	16
Taille	13 %	3 %	77 %	10 %	10

RRR : réduction relative du risque; RAR : réduction absolue du risque; NPT : nombre de patients à traiter

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI, les patients ont été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement pour un rapport de 3 pour 2 (alendronate ou placebo). L'assignation aléatoire a été stratifiée selon leur valeur de testostérone sérique libre initiale pour s'assurer de l'uniformité entre les deux groupes.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	NON MENTIONNÉ, le nombre de patients qui ont quitté l'étude est indiqué. Le suivi a été effectué sur une période de 2 ans.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI, les statistiques étaient effectuées selon l'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été à « l'insu » des patients, des médecins ou du personnel impliqués?	OUI, l'étude était à double insu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de la recherche?	OUI

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	En analysant le Tableau I (fractures-analyse quantitative), nous constatons qu'il faudrait traiter seulement 16 patients pendant 2 ans pour prévenir les fractures reliées à l'ostéoporose chez les hommes.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Les intervalles de confiance ne sont pas précisés dans l'étude.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?	Il faut considérer tous les critères d'inclusion de l'étude qui peuvent s'appliquer aux patients. Toutefois, il y a plusieurs critères d'exclusion qui pourraient limiter la généralisation à tous nos patients qui souffrent d'ostéoporose.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été considérés?	La diminution des fractures et la diminution de la taille sont les paramètres importants à évaluer. Les valeurs de densité minérale osseuse peuvent ne pas être représentatives de la diminution des fractures osseuses. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la densité minérale osseuse dans la région lombaire. La diminution des fractures était un objectif secondaire.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI, les résultats sont importants et s'appliquent à la pratique.

Discussion et conclusion

L'ostéoporose est une maladie pouvant occasionner plusieurs complications importantes telles que la diminution de la masse osseuse, des fractures et une diminution de la taille par affaïssement. Plusieurs études sur les biphosphonates ont été menées chez les femmes (1). Peu d'études d'envergure ont été effectuées chez les hommes.

Cette étude nous démontre qu'il faudrait traiter seulement 16 patients avec 10 mg d'alendronate par jour pendant deux ans, pour prévenir une fracture vertébrale associée à l'ostéoporose chez les hommes. Il faut cependant faire attention de ne pas extrapoler les résultats de cette étude au-delà des critères d'inclusion à l'étude. Cette étude prouve que le nombre de fractures a diminué avec l'alendronate chez les hommes souffrant d'ostéoporose primaire.

Bien qu'on ait mesuré la densité minérale osseuse des patients pour vérifier l'efficacité de l'alendronate, ce n'est toutefois pas le paramètre principal à surveiller pour pouvoir affirmer qu'il y a un avantage à utiliser cet agent. En effet, la diminution de l'incidence des fractures serait un élément plus important.

Les médecins devraient être à l'affût de l'ostéoporose chez les hommes, en particulier chez les patients présentant des

facteurs de risque tels qu'un indice de masse corporelle faible, le tabagisme, une consommation élevée d'alcool, une thérapie aux corticostéroïdes, l'inactivité physique et l'hypogonadisme.

Cette étude a démontré que chez les hommes présentant de l'ostéoporose, l'alendronate augmentait la densité minérale osseuse, réduisait le taux de fractures vertébrales et prévenait des réductions de la taille verticale. Les bienfaits de l'alendronate chez les hommes souffrant d'ostéoporose sont comparables à ceux observés chez les femmes présentant le même problème (1).

Cette étude faisait le suivi pendant deux ans de 241 hommes souffrant d'ostéoporose. Il est nécessaire d'effectuer de nouvelles études sur des sujets plus nombreux pour évaluer les effets à long terme de l'alendronate et ses effets sur la prévention des fractures de la hanche chez les hommes.

Ce travail a été effectué dans le cadre du cours Pharmacothérapie gériatrie - PHM 6504 à l'automne 2000 - Faculté de Pharmacie, Université de Montréal.

Référence

1. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, et coll. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med 1997; 157: 2617-24.