

Effet du risédronate sur le risque de fracture de la hanche chez les femmes âgées

Marie-Claude Génois, B.Pharm., M.Sc., pharmacienne, CUS McGill

André Paquette, B.Pharm., pharmacien, pharmacie Alain Lauriault, Repentigny

Louise Mallet, Pharm.D., professeure agrégée de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pharmacienne clinicienne en gériatrie, Centre universitaire de santé McGill

Professeure adjointe de clinique

Faculté de médecine, Université McGill

Titre de l'article - Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. NEJM 2001; 344 : 333-40..

Auteurs - McClung MR, Geusens P, Miller PD et collaborateurs.

Commanditaire - Sociétés pharmaceutiques Procter & Gamble et Aventis Pharma.

Cadre de l'étude - Le recrutement a été effectué dans 183 centres en Amérique du Nord, en Europe, en Nouvelle-Zélande et en Australie de novembre 1993 à avril 1998.

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

Patientes - Les patients admissibles à cette étude étaient des femmes postménopausées demeurant en milieu ambulatoire. Deux groupes différents ont été formés pour cette étude et 98 % des patientes étaient de race blanche.

Le premier groupe comprenait des femmes âgées de 70 à 79 ans atteintes d'ostéoporose déterminée soit par une densité minérale osseuse au col du fémur (score T) d'au moins quatre déviations standards sous la valeur normale chez les jeunes adultes (-4) ou par un score T au col du fémur de -3 et au moins un facteur de risque de fracture de la hanche. Ces facteurs de risque étaient les suivants : difficulté à se lever à partir de la position assise, une démarche en tandem précaire, une blessure causée par une chute au cours de la dernière année, un résultat de 5 ou moins au test modifié de *Clifton Gibson Spiral Maze*, le tabagisme ou des antécédents de tabagisme au cours des cinq dernières années, des antécédents maternels de fracture de la hanche, des antécédents de fracture de la hanche et une longueur de l'axe de la hanche de 11,1 cm ou plus.

Le deuxième groupe incluait des femmes âgées de 80 ans ou plus qui avaient au moins un facteur de risque non squelettique de fracture de la hanche, une faible densité minérale osseuse au col du fémur, score T inférieur à -4 ou inférieur à -3 avec une longueur de l'axe de hanche de 11,1 cm ou plus.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : un problème médical majeur, des antécédents récents de cancer, un autre problème métabolique osseux au cours de la dernière année, une anomalie majeure dans les résultats d'une des valeurs de laboratoire lors de l'examen de routine, une utilisation récente d'un médicament pouvant affecter les os, une allergie à un bisphosphonate, des antécédents de fracture bilatérale de la hanche et toute autre condition physique ou mentale pouvant compromettre la participation à une étude clinique. Aucun critère spécifique d'exclusion n'était spécifié quant à l'utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'acide acétylsalicylique, des inhibiteurs de la pompe à protons ou des antiacides et à des antécédents récents ou antérieurs de troubles du tractus gastro-intestinal supérieur.

Interventions

Les patientes de chacun des deux groupes ont été assignées de façon aléatoire à prendre soit le risédronate (2,5 mg), le risédronate (5 mg) ou le placebo (d'apparence identique) une fois par jour pour une durée de trois ans. Elles ont été informées de prendre le comprimé avec 240 mL d'eau sur un estomac vide, 30 à 60 minutes avant le déjeuner, et de demeurer dans une position verticale pendant 60 minutes après la prise du comprimé.

Toutes les patientes ont également reçu un supplément de calcium sous forme de carbonate de calcium à raison de 1 000 mg de calcium élémentaire par jour qu'elles prenaient au milieu de la journée ou avec le repas du soir. Un supplément en vitamine D de 500 UI ou moins par jour a été donné aux femmes qui avaient une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D inférieure à 40 nmol/L au début de l'étude.

Points évalués

L'objectif primaire d'évaluation était l'incidence des fractures de la hanche confirmée par radiographie. Les événements secondaires étaient l'incidence des fractures non vertébrales, c'est-à-dire une fracture du poignet, de la jambe, de l'humérus, du pelvis ou de la clavicule, évaluées par radiographie. La densité minérale osseuse, un autre élément secondaire, a été mesurée par absorptiométrie biénergétique à rayons X. La présence ou l'absence d'une fracture vertébrale a été déterminée par radiographie de la colonne vertébrale selon les méthodes publiées.

Résultats

Un nombre de 9 331 femmes ont été admises dans l'étude et ont reçu au moins une dose du médicament étudié. Notons que les résultats de densité minérale osseuse au début de l'étude ont été obtenus chez seulement 31 % des patientes dans le groupe de plus de 80 ans. De plus, les données complètes de suivi étaient disponibles chez seulement 64 % des patientes et la durée de suivi pour les femmes était en moyenne de 2,3 ans.

Dans le devis expérimental d'origine, les investigateurs avaient planifié de comparer les différentes posologies de risédronate, soit 2,5 mg et 5 mg. Puisque l'incidence des fractures de la hanche dans cette étude a été inférieure à celle estimée et qu'une autre étude publiée avait démontré que le risédronate à une dose de 2,5 mg ou de 5 mg était aussi efficace pour diminuer le risque de fracture vertébrale, les auteurs ont jumelé dans les analyses statistiques les patientes sous risédronate 2,5 mg et 5 mg en les comparant au groupe recevant le placebo.

En général, l'incidence de fracture de la hanche chez toutes les femmes admissibles à l'étude a été de 2,8 % dans le groupe ri-

sédronate et de 3,9 % dans le groupe placebo (RR de 0,7; intervalle de confiance 95 %, 0,6 à 0,9; p = 0,02). Dans le groupe des femmes âgées de 70 à 79 ans, l'incidence de fracture de la hanche a été de 1,9 % dans le groupe risédronate et de 3,2 % dans le groupe placebo (RR de 0,6; intervalle de confiance 95 %, 0,4 à 0,9; p = 0,009). Chez les femmes âgées de plus de 80 ans, le risédronate n'a eu aucun effet sur l'incidence de fracture de la hanche.

Dans l'analyse de toutes les femmes, l'incidence de fracture non vertébrale a été de 9,4 % dans le groupe risédronate compa-

rativement à 11,2 % dans le groupe placebo (RR de 0,8; intervalle de confiance 95 %, 0,7 à 1,0; p = 0,03)

Conclusion

Le risédronate a réduit le risque de fracture de la hanche chez les femmes âgées de 70 à 79 ans avec ostéoporose confirmée mais non chez les femmes âgées de plus de 80 ans sélectionnées principalement sur les facteurs de risque autre que celui d'une diminution de la densité minérale osseuse.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI, les patientes ont été assignées de façon aléatoire par groupe de traitement, soit le risédronate (2,5 mg), le risédronate (5 mg) ou le groupe placebo.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude? Le suivi des patientes a-t-il été complété?	OUI, toutes les patientes qui ont reçu au moins une dose de risédronate ou de placebo ont été incluses dans l'analyse. La durée moyenne de suivi a été de 2,3 ans et la durée moyenne de traitement de deux ans. Il n'y a cependant pas de mention d'évaluation de l'observance au traitement. Remarquons que seulement 55 % des patientes ont terminé l'étude et que des données complètes de suivi étaient disponibles chez seulement 64 % des patientes.
Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe auquel elles étaient réparties de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI, les statistiques ont été effectuées selon l'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été à l'« insu » des patientes, des médecins et du personnel impliqués?	Le terme « double insu » n'est aucunement mentionné dans l'étude. Les patientes étaient à l'insu car le placebo était identique au risédronate.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Cependant, les femmes qui ont arrêté leur traitement prématurément étaient peut-être plus à risque de fracture de la hanche parce qu'elles étaient plus âgées, plus minces et qu'elles fumaient plus que celles qui ont terminé le traitement. Cela a pu limiter l'ampleur de l'effet du traitement.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI

Quels sont les résultats?

Quel est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le Tableau I indique qu'il faut traiter 125 femmes pendant un an pour prévenir 1 fracture de la hanche. On remarque également que chez les femmes âgées de 70 à 79 ans avec ostéoporose et ayant des antécédents de fracture vertébrale, il faut traiter 42 femmes pendant 3 ans pour prévenir 1 fracture de la hanche. L'ampleur du traitement semble donc être plus important chez un sous-groupe de patientes. Le fait de prévenir une fracture de la hanche est important étant donné l'incidence élevée de morbidité et de mortalité associées à une telle fracture.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé pour le risque relatif. L'échantillon de l'étude étant grand, l'IC est étroit et n'inclut pas le 1 pour les résultats significatifs. On peut donc avoir une certaine confiance aux résultats obtenus.

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

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?	Ces résultats peuvent être extrapolés et appliqués à nos patients ambulatoires. Cependant, dans la réalité québécoise, la densité minérale osseuse n'est pas disponible d'emblée chez tous les patients de plus de 70 ans pour identifier les candidates ayant une ostéoporose établie. Le fait d'avoir inclus dans cette étude des femmes de 80 ans et plus est représentatif des patientes admises à un étage de gériatrie.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	L'objectif primaire de l'étude était de vérifier si le risédronate diminue le risque de fracture de la hanche qui est associée à une morbidité et une mortalité importantes. Selon les résultats de cette étude, il semble que le risédronate aurait un effet plus important chez les femmes de 70 à 79 ans avec ostéoporose déjà établie. Il aurait été intéressant de voir si ces effets se voient aussi chez l'homme.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI, les résultats sont importants, en particulier si on cible bien les patientes qui auront le plus de chance de bénéficier du traitement. Les résultats s'appliquent à la pratique.

Tableau I : Synthèse des résultats au niveau des fractures de la hanche

	Riséronate (n = 6 197)	Placebo (n = 3 134)	RRR	RAR	NPT	P
Toutes les femmes	137	95	27 %	0,8 %	125	0,02
Femmes de 70 à 79 ans						
	Riséronate (n = 3 624)	Placebo (n = 1 821)	RRR	RAR	NPT	P
Avec ostéoporose établie	55	46	40 %	1,0 %	100	0,009
+ antécédents de fracture vertébrale au début de l'étude	Riséronate (n = 1 128)	Placebo (n = 575)	RRR	RAR	NPT	P
	22	25	55 %	2,4 %	42	0,003
+ absence de fracture vertébrale au début de l'étude	Riséronate (n = 1 773)	Placebo (n = 875)	RRR	RAR	NPT	P
	14	12	42 %	0,6 %	167	0,14
Femmes de ≥ 80 ans						
	Riséronate (n = 2 573)	Placebo (n = 1 313)	RRR	RAR	NPT	P
Avec ≥ 1 facteur de risque pour fracture de la hanche	82	49	15	0,5	200	0,35

RRR = Réduction du risque relatif
 RAR = Réduction du risque absolu
 NPT = Nombre de patients à traiter

Discussion

Avec le vieillissement de la population et les coûts élevés des soins de santé, la prévention de l'ostéoporose représente un facteur important pour la santé de nos personnes âgées. Les biphosphonates constituent une classe de médicaments de choix pour augmenter la densité minérale osseuse. Il est également important de démontrer que l'augmentation de la densité minérale osseuse se traduit par une diminution du nombre de fractures pour déterminer si les traitements offerts sont cliniquement efficaces.

Cette étude avait pour but de démontrer l'impact clinique du risédronate sur l'incidence des fractures de la hanche chez des femmes âgées. Selon les résultats de cette étude, on peut conclure que les femmes âgées entre 70 et 79 ans avec ostéoporose établie et ayant en plus des antécédents de fracture vertébrale bénéficieront le plus du traitement avec le risédronate. Il faut traiter 42 femmes avec ces caractéristiques pendant 3 ans pour prévenir une fracture de la hanche.

La qualité de l'étude permet d'affirmer la fiabilité des résultats et des conclusions tirées par les auteurs. Il est décevant de constater que le risédronate n'a eu aucun effet sur l'incidence de fracture de la hanche chez les femmes de 80 ans ou plus ayant au moins un facteur de risque d'ostéoporose. Il aurait été essentiel d'utiliser les mêmes critères d'inclusion pour les deux groupes afin de pouvoir les comparer.

Les auteurs ont négligé de discuter des résultats qui semblent être semblables avec la dose de risédronate 2,5 mg ou 5 mg. Si on obtient les mêmes résultats de diminution du risque de fracture de la hanche, faudrait-il diminuer le dosage du risédronate à 2,5 mg dans la pratique clinique au lieu d'utiliser 5 mg?

D'autres études seront nécessaires pour déterminer le traitement de premier choix chez les femmes âgées de plus de 80 ans avec une faible densité minérale osseuse. Il serait intéressant également d'évaluer l'utilisation du risédronate chez les femmes non caucasiennes et chez les hommes.

Pour toute correspondance :
 Louise Mallet, Pharm.D., professeure agrégée de clinique
 Faculté de pharmacie, Université de Montréal
 C.P. 6128, Succursale Centre-Ville
 Montréal (Québec) H3C 3J7
 Tél. : (514) 343-7002 Téléc. : (514) 343-6120
 courriel : louise.mallet@umontreal.ca