

Le téraparatide ou l'alendronate dans l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes

Élisabeth Gélinas-Lemay

Titre de l'article : *Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med 2007 ; 357 : 2008-29*

Auteurs : Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA et coll.

Commanditaire : *Lilly Research Laboratories*

Cadre de l'étude : Il s'agit de la publication des résultats provisoires, après 18 mois, d'une étude d'une durée prévue de 36 mois¹. Quatre cent vingt-huit (428) patients souffrant d'ostéoporose induite par des corticostéroïdes ont été recrutés dans 12 pays d'Amérique du Nord, d'Afrique du Sud et d'Europe, entre décembre 2002 et janvier 2005.

Devis : Essai clinique, randomisé, avec groupe contrôlé, à double aveugle.

Patients : Ambulatoires, de 21 ans ou plus, ayant utilisé au moins 5 mg de prednisone par jour (ou une dose équivalente d'un autre agent corticostéroïde) pendant les trois mois précédant le début de l'étude ou depuis plus longtemps. Le score T de la densité minérale osseuse (DMO) lombaire devait être ≤ -2 ou ≤ -1 en présence de fracture due à la fragilité osseuse. Critères d'exclusion : moins de trois vertèbres lombaires pouvant être évaluées lors de la mesure de DMO, valeur de laboratoire anormale, maladie rhumatologique non résolue (autre que l'ostéoporose), cancer au cours des cinq années précédentes, risque accru d'ostéosarcome, trouble gastro-intestinal susceptible de réduire la tolérabilité de l'alendronate, insuffisance rénale « substantielle » (non définie), anomalie thyroïdienne ou dose d'hormone thyroïdienne instable, usage de biphosphonate pendant plus de deux semaines au cours des six derniers mois ou pendant plus de deux ans au cours des trois dernières années et exposition à d'autres traitements de l'ostéoporose.

Interventions : Les patients ont été assignés de façon aléatoire au groupe alendronate, 10 mg par voie orale une fois par jour avec injection sous-cutanée (SC) de placebo, ou au groupe téraparatide, 20 µg SC une fois par jour avec comprimé de placebo. Les patients des deux groupes recevaient quotidiennement un supplément de 1000 mg de calcium élémentaire et de 800 UI de vitamine D. Les visites de suivi étaient prévues à 1, 3, 6, 12 et 18 mois. L'observance au traitement était évaluée avec le patient et par le décompte de la médication restante.

Points évalués : L'objectif primaire était le changement de DMO lombaire après 18 mois (ou au retrait de l'étude) par rapport à la valeur de base. Les objectifs secondaires visaient le changement de la DMO de la hanche, des marqueurs de remodelage osseux, la durée de traitement après laquelle la DMO différait de façon statistiquement significative dans la région lombaire et à la hanche, l'incidence de fractures (vertébrales ou non) et les effets secondaires.

Résultats : Un nombre de 345 hommes et 83 femmes (un total de 428 participants) ont satisfait aux critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude. Seuls 68,7 % des participants ont terminé l'étude. Les pertes au suivi avaient plusieurs causes, dont des effets secondaires dans 18,6 % des cas dans le groupe de l'alendronate comparativement à 39,1 % pour le groupe téraparatide. Les variables démographiques présentées par les deux groupes ne différaient pas significativement au début de l'étude. À partir de 6 et 12 mois respectivement, le groupe téraparatide a connu un gain statistiquement plus élevé de DMO dans la région lombaire et à la hanche que le groupe alendronate. L'incidence de fractures vertébrales détectées radiologiquement était statistiquement supérieure dans le groupe alendronate comparativement au groupe téraparatide. La différence ne s'est toutefois pas révélée statistiquement significative quant aux fractures non vertébrales.

Élisabeth Gélinas-Lemay, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Pavillon Hôtel-Dieu

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement ?	OUI. Une stratification a également été réalisée selon le sexe, l'usage ou non de biphosphonate par le passé et le site de l'étude. Cette dernière stratification est importante pour tenir compte des taux endogènes de vitamine D pouvant varier avec la latitude géographique où demeure le sujet.
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 terminé ?	OUI.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ?	L'étude a été réalisée en double aveugle. Lors de l'évaluation de la médication administrée par voie SC, ce type de devis est généralement limité par les effets secondaires locaux. Dans cette étude, ceux causés par le tériparatide sont peu décrits. La DMO est un paramètre suffisamment objectif pour que l'impact du bris de la condition « en double aveugle » soit limité. Toutefois, un biais d'information est possible, puisqu'une radiographie pouvait être demandée en tout temps par le médecin traitant.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	OUI, pour les paramètres rapportés. Toutefois, la répartition de plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture, incluant les médicaments, (variables confondantes) est inconnue.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche ?	OUI.

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Objectif primaire : Voir tableau I . L'augmentation de la DMO lombaire après 18 mois dans le groupe alendronate est similaire à celle obtenue dans d'autres études pour un même usage ²⁴ . Objectifs secondaires : Voir tableau I
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Le calcul préalable de la taille d'échantillon requise n'est pas précisé. Un intervalle de confiance à 95 % a été fixé. La précision de la mesure de la DMO par ces investigateurs n'est pas spécifiée.

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

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?	Ces résultats peuvent s'appliquer aux patients chez qui on désire entreprendre une prévention secondaire de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes, car les critères d'exclusion sont adéquats. L'administration quotidienne d'alendronate, bien qu'elle soit davantage étudiée pour cette indication, ne reflète toutefois pas la pratique actuelle et peut avoir contribué aux abandons en cours d'étude.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ?	L'incidence de fracture est l'impact clinique le plus pertinent et a été prise en considération parmi les objectifs secondaires. La qualité de vie et la satisfaction par rapport au traitement n'ont pas été évaluées dans cette étude.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ?	Une faible densité minérale osseuse constitue un facteur de risque de fracture. Ce paramètre n'est pas garant d'un impact clinique significatif. D'un autre côté, l'incidence des fractures a une répercussion cliniquement significative, mais ne représente qu'un objectif secondaire de cette étude. Cependant, les agents actuellement recommandés n'ont, pour la plupart, pas été étudiés en ayant l'incidence de fractures comme objectif primaire.

Tableau I : Résumé des résultats

Résultats	Tériparatide (n = 214)	Alendronate (n = 214)	p
Gain de DMO lombaire après 18 mois, g/cm ² (valeur relative,%)	0,067 (7,2)	0,033 (3,4)	< 0,001
Gain de DMO de la hanche après 18 mois, g/cm ² (valeur relative,%)	0,027 (3,8)	0,018 (2,4)	0,008
Nombre (%) de fractures vertébrales détectées radiologiquement	1/171 (0,6)	10/165 (6,1)	0,004
Nombre (%) de fractures non vertébrales	12 (5,6)	8 (3,7)	0,36

Discussion

L'usage de corticostéroïdes a été associé à une réduction de la densité minérale osseuse et à une incidence accrue de fractures. Le mécanisme de cet effet indésirable impliquerait une réduction de l'activité des ostéoblastes, de la synthèse du collagène, de l'absorption du calcium par le tractus gastro-intestinal et des taux d'hormones sexuelles de même qu'une augmentation de l'activité ostéoclastique et de l'élimination urinaire du calcium^{5,6}. Il appert également que, pour une même DMO, les patients sous corticostéroïdes courraient un risque accru de fractures, ce qui laisse supposer un effet contributif de la myopathie induite par ces agents.⁶

Les recommandations canadiennes actuelles préconisent l'usage d'un biphosphonate avec un apport suffisant de calcium et de vitamine D⁷. Le téraparatide est une forme synthétique de la parathormone (PTH) humaine qui, lorsqu'il est administré de manière intermittente, accroît la densité minérale osseuse⁸. Son usage ne devrait toutefois pas dépasser deux ans selon la *Food and Drug Administration*⁹ (18 mois selon la monographie canadienne) et est restreint par de nombreuses contre-indications liées à son potentiel carcinogène théorique⁵.

L'objectif primaire de cette étude, bien qu'il soit de nature peu clinique, est comparable à celui utilisé pour réaliser les études sur lesquelles se basent nos recommandations actuelles^{2-4,7}. Bien que la précision de la mesure de DMO par les investigateurs ne soit pas spécifiée, la calibration et l'analyse centralisée des données assurent une certaine uniformité. Le gain relatif de DMO lombaire avec l'usage du téraparatide se compare favorablement à celui obtenu avec les études sur les biphosphonates publiées antérieurement²⁻⁴. La réduction statistiquement significative de l'incidence de fractures lombaires est aussi un résultat clinique intéressant, limité par le fait qu'il s'agit d'un objectif secondaire. Le nombre de patients à traiter pour prévenir une fracture vertébrale dans cette étude est de 18, soit le double de ce qui avait été observé avec l'usage du risédronate dans une autre étude⁴.

Les critères d'inclusion de cette étude visaient à obtenir une population pour qui une prévention secondaire était souhaitable. Bien que les définitions utilisées soient standards⁷, on peut remettre en question le rôle des corticostéroïdes. En effet, on ne peut exclure la possibilité qu'un certain nombre de ces patients aient souffert d'ostéoporose avant même d'entreprendre le traitement aux corticostéroïdes. Pour ces patients, la physiopathologie de leur ostéoporose pourrait être différente. Les critères d'exclusion sont adéquats, étant donné les précautions et contre-indications liées à l'emploi des deux agents étudiés^{9,10}. Des marqueurs de remodelage osseux ont été examinés chez 199 des sujets. Ces données ne seront toutefois pas présentées dans le présent article.

Un taux d'abandon de plus de 30 % est relativement important, surtout pour une étude de prévention secondaire d'une durée de 18 mois. Ceci peut s'expliquer par plusieurs raisons : schéma posologique de l'alendronate, acceptabilité des injections par les patients, inclusion de

patients ayant déjà reçu et cessé un traitement par des biphosphonates, possiblement en raison d'effets indésirables pour ensuite les randomiser à l'alendronate. Des sujets ont également été exclus par le commanditaire sans que la raison n'ait été précisée.

Le profil d'effets indésirables variait de façon importante entre les groupes. On retient l'hyperuricémie (8,0 vs 4,8 %, p = 0,18) et la goutte pour les sujets du groupe téraparatide de même qu'une augmentation de la calcémie de 0,03 mmol/L après 18 mois, significative sur le plan statistique mais peu sur le plan clinique. Parmi les effets indésirables gastro-intestinaux, la nausée a été rapportée plus souvent dans le groupe téraparatide (14 % vs 7 %, p = 0,02) alors que le groupe alendronate a expérimenté plus de dyspepsie (7 % vs 3,3 % p = 0,07).

Conclusion

Cette étude conclut qu'il y aurait une place pour le téraparatide dans l'arsenal de traitement de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes. Compte tenu de la faible qualité générale des études en ostéoporose induite par les corticostéroïdes et de l'ampleur du gain de DMO lombaire observé dans le groupe téraparatide de cette étude, ce médicament pourrait occuper une place de plus en plus importante dans cette indication. La tendance actuelle demeure toutefois axée sur la prévention primaire de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes, et le rôle de ce nouvel agent pour cette indication risque d'être plus fortement affecté encore par des problèmes d'inobservance au traitement.

Pour toute correspondance :

Élisabeth Gélinas-Lemay

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Département de pharmacie

Pavillon Hôtel Dieu

3840, rue Saint-Urbain

Montréal (Québec) H2W 1T8

Téléphone : 514 890-8000, poste 36163

Télécopieur : 514 412-727118

Courriel : elisabeth.gelinas-lemay.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA et coll. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
2. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E et coll. A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
3. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et coll. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group*. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9.
4. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF et coll. Effects of risédronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-85.
5. Liu RH, Werth VP. What is new in the treatment of steroid-induced osteoporosis? *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:72-8.
6. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.
7. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):S1-S4.
8. Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as an anabolic skeletal therapy. *Drugs* 2005;65:2481-98.
9. Forteo (teriparatide [rDNA origin] injection) [package insert]. Product Information. Indianapolis, IN, Eli Lilly and Co, 2002.
10. Canadian Pharmacists Association. Compendium of nonprescription products. 7^e éd. Ottawa (Canada); 2007: 1059-62.