

# Quelles sont les options pharmacologiques envisageables pour un patient inobservant à son traitement au bisphosphonate oral ?

Simon Bordeleau<sup>1,2</sup>, Pharm.D., Nathalie St-Pierre<sup>3</sup>, B.Sc.Pharm.

<sup>1</sup>Pharmacien, Pharmacie Jean-Coutu, Sainte-Marthe-sur-le-Lac (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Candidat au programme de Doctorat en pharmacie de la Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada, au moment de la rédaction;

<sup>3</sup>Pharmacienne, Pharmacie Jean-Coutu, Saint-Eustache (Québec) Canada

Reçu le 15 décembre 2011; Accepté après révision le 21 juillet 2012

## Exposé de la question

Les bisphosphonates oraux de deuxième et de troisième génération, tels l'alendronate et le risédronate, sont actuellement les médicaments de premier recours pour les patients recevant un diagnostic d'ostéoporose<sup>1,2</sup>. Leur efficacité pour la réduction du risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche a été démontrée dans plusieurs études<sup>1-4</sup>. Cependant, leurs propriétés pharmacocinétiques particulières (biodisponibilité orale d'environ 0,6 % lors d'une prise optimale, soit à jeun avec de l'eau) rendent leur prise complexe et font en sorte que l'adhésion au traitement, quant à la fréquence des prises et la manière de les prendre est souvent inadéquate<sup>2,3,5-7</sup>.

Cette situation est d'ailleurs bien connue. Une étude mentionne que seuls 82 % des patients sous alendronate étaient fidèles à l'observance après six mois de traitement tandis que d'autres rapportent que 33,5 % des patients ont affirmé ne pas attendre le délai minimum de 30 minutes avant de manger une fois qu'ils avaient pris le bisphosphonate<sup>5,7</sup>. Quelles sont les solutions pharmacologiques disponibles pour un patient confronté à l'inobservance ou ayant de la difficulté à suivre les consignes pour la prise de bisphosphonate par voie orale ?

## Réponse à la question

Avant de proposer une solution à la non-observance du traitement oral aux bisphosphonates, il est important de cibler la cause de l'inobservance. Les solutions à privilégier seront donc différentes selon les scénarios, par exemple si l'inobservance du patient est due à des oublis ou à une intolérance du fait qu'il utilise un pilulier et qu'il prend son bisphosphonate au déjeuner avec ses autres médicaments.

## Nouveaux bisphosphonates

Actuellement, le risédronate est largement prescrit à la posologie de 35 mg une fois par semaine. Récemment, deux nouvelles formulations sont apparues sur le marché : le risédronate dosé à 150 mg, à prendre une fois par mois, est commercialisée depuis 2009 tandis que le risédronate dosé

à 35 mg, un comprimé gastrorésistant à libération retardée à prendre une fois par semaine, est approuvé depuis août 2011<sup>8</sup>. L'efficacité de ces deux produits serait comparable à celle de la formulation courante de risédronate<sup>2,8</sup>. La dose de 150 mg de risédronate pourrait s'avérer avantageuse pour les personnes qui mènent une vie active et qui tolèrent bien le risédronate, mais qui ont tendance à oublier de prendre le bisphosphonate chaque semaine.

Quant au risédronate à 35 mg à libération retardée, il doit être pris avec de la nourriture, et sa libération se fait tardivement dans le duodénum, où il est absorbé<sup>2,8</sup>. Il est à noter qu'il faut tout de même espacer sa prise de celle du calcium (réduction de la biodisponibilité de 38 %) ou de tout autre cation polyvalent (fer, magnésium, aluminium) étant donné que le risédronate à libération retardée contient un agent chélateur qui se lie compétitivement à ceux-ci<sup>8</sup>. La pertinence de ce produit se limite aux patients qui tolèrent bien le risédronate (même profil d'innocuité), mais qui prennent fréquemment le bisphosphonate au petit-déjeuner, comme c'est le cas de plusieurs patients ayant recours à un pilulier<sup>2,8</sup>. Ces deux nouvelles formulations ne sont actuellement pas couvertes par le Régime public d'assurance médicaments du Québec.

L'acide zolédronique est un bisphosphonate azoté de troisième génération, qui est également efficace pour la réduction du risque de fractures dans le traitement de l'ostéoporose<sup>1,3,4,9</sup>. Commercialisé depuis 2005, il possède les mêmes indications que l'alendronate et le risédronate<sup>10</sup>. Son administration une fois par année et son profil d'innocuité favorable en font une solution de prédilection pour les patients qui prennent déjà plusieurs médicaments oraux, qui subissent des effets gastro-intestinaux indésirables ou qui manquent d'observance au bisphosphonate par voie orale<sup>3,4</sup>.

À l'instar du risédronate et de l'alendronate, l'acide zolédronique n'est cependant pas recommandé pour les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance à la créatinine < 30 ml/min)<sup>4,10</sup>. L'acide zolédronique est couvert par le Régime d'assurance médicaments du Québec pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique des femmes

qui ne peuvent recevoir de bisphosphonates oraux en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication, ainsi que pour les patients souffrant de la maladie de Paget.

### Dénosumab

Le dénosumab a été approuvé en 2010 pour le traitement de l'ostéoporose à la dose de 60 mg par voie sous-cutanée tous les six mois. Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui réduit l'effet de la parathormone sur l'os en inhibant le ligand du *Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$  B* (RANK). Ceci empêche l'activation des ostéoclastes et réduit la résorption osseuse<sup>11,12</sup>. Il est généralement bien toléré et a démontré une bonne efficacité dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique<sup>1,12,13</sup>. Il représente donc un bon choix pour les femmes ménopausées qui prennent déjà plusieurs médicaments oraux, qui subissent des effets indésirables ou dont l'observance au bisphosphonate par voie orale est faible. De plus, il ne nécessite pas d'administration par voie intraveineuse, contrairement à l'acide zolédronique. Aucun ajustement posologique de cet agent ne semble nécessaire pour les patientes souffrant d'insuffisance rénale chronique. Une étude mentionne que le risque de réactions indésirables n'augmente pas dans cette population (insuffisance rénale chronique de stade 1 à 4, soit une clairance à la créatinine > 15 ml/min)<sup>14</sup>. À noter que le dénosumab ne comporte pas d'indication pour l'ostéoporose de l'homme<sup>1,11</sup>. Il est couvert par le Régime d'assurance médicaments du Québec pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique des femmes qui ne peuvent recevoir de bisphosphonates oraux en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication.

### Raloxifène

Le raloxifène est un modulateur des récepteurs oestrogéniques, qui possède une activité agoniste sur le tissu osseux<sup>15,16</sup>. Son efficacité est moindre que les bisphosphonates et le dénosumab et s'exerce surtout pour la prévention primaire ou secondaire des fractures vertébrales<sup>1,15</sup>. Sa posologie est de 60 mg une fois par jour régulièrement, ce qui nécessite une bonne adhésion au traitement par les patientes. Le raloxifène augmente légèrement le risque de thromboembolies, surtout durant les quatre premiers mois de traitement, mais diminuerait le risque de cancer du sein invasif des patientes à risque (cette diminution du risque de cancer invasif a seulement été démontrée parmi les patientes à risque et non parmi l'ensemble des patientes souffrant d'ostéoporose en général)<sup>1,13,15</sup>. Il peut donc être utile pour les femmes ménopausées qui présentent des effets indésirables aux bisphosphonates oraux et dont le risque cardiovasculaire est faible. Le raloxifène est couvert par le Régime d'assurance médicaments du Québec.

### Tériparatide

Ce médicament est un analogue de la parathormone qui, lorsqu'il est administré de façon intermittente, stimule la formation osseuse de façon plus marquée que la résorption osseuse<sup>17</sup>. Sa posologie est de 20  $\mu$ g par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 24 mois au maximum<sup>17,18</sup>. Cet agent anabolisant reste un choix de dernier recours pour les patients souffrant d'ostéoporose, étant donné son efficacité moindre que d'autres solutions, sa technique d'administration plus complexe, son profil d'innocuité moins avantageux ainsi que

la durée de traitement limitée à deux ans<sup>1</sup>. Par ailleurs, un autre traitement doit être instauré à l'arrêt du tériparatide afin de maintenir les avantages acquis<sup>17</sup>. Ce médicament ne constitue pas un choix de premier recours pour un patient qui se caractérise par son inobservance à la prise de bisphosphonate oral. Le tériparatide est un médicament d'exception au Régime d'assurance médicaments du Québec.

### Calcitonine

La calcitonine est une hormone ayant des propriétés antagonistes à la parathormone ; elle inhibe l'activité des ostéoclastes et réduit la résorption osseuse<sup>19</sup>. Principalement utilisée par voie nasale, son efficacité est moindre que celle des bisphosphonates, du dénosumab et du raloxifène<sup>1</sup>. Ses avantages se sont seulement révélés pour la réduction du risque de fractures vertébrales<sup>1,19</sup>. La posologie recommandée est de 200 unités intranasales une fois par jour pendant 4 à 6 semaines. Sa technique d'administration plus complexe et sa faible efficacité font en sorte que la calcitonine ne peut, dans la majorité des cas, se substituer aux bisphosphonates oraux<sup>1</sup>. La calcitonine est couverte par le Régime d'assurance médicaments du Québec.

### Conclusion

Plusieurs traitements sont actuellement disponibles pour les patients dont l'observance aux bisphosphonates oraux est inadéquate. Le choix du traitement de substitution doit prendre en considération le sexe du patient, la cause de l'inobservance, les préférences du patient, ses comorbidités ainsi que sa capacité à assumer les coûts liés à la thérapie. Finalement, il est intéressant de mentionner qu'aucun traitement en remplacement des bisphosphonates oraux n'est actuellement remboursé par le Régime d'assurance médicaments du Québec pour les hommes de faible observance ou qui ne les tolèrent pas.

### Addendum

Depuis la rédaction de cet article, un avis de Santé Canada concernant le dénosumab a été publié<sup>20</sup>. Dans l'étude FREEDOM, les cas de fracture atypique du fémur ont été rapportés chez des patients recevant le dénosumab<sup>21</sup>. La survenue des fractures atypiques du fémur est très rare (<1/10 000) sur une période de 31 266 années-sujets d'exposition au dénosumab. Au Canada, aucun cas confirmé de fracture atypique du fémur n'a été rapporté<sup>20</sup>. Durant le traitement avec le dénosumab, les patients doivent informer les professionnels de la santé de toute douleur nouvelle ou inhabituelle à la cuisse, à la hanche ou à l'aîne<sup>20</sup>.

### Financement

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

### Conflit d'intérêts

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

## Références

1. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et coll. 2010 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada : summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
2. McClung MR, Miller PD, Brown JP, Zanchetta J, Bolognese MA, Benhamou CL et coll. Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronate 35 mg once-a-week tablet. *Osteoporos Int* 2012;23:267-76.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et coll. Once-yearly zoledronic acid for treatment of post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
4. Rakel A, Boucher A, Ste-Marie LG. Role of zoledronic acid in the prevention and treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2011;6:89-99.
5. Ettinger B, Pressman A, Schein J, Chan J, Silver P, Connolly N. Alendronate use among 812 women : prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instruction, and discontinuation. *J Managed Care Pharm* 1998;4:488-92.
6. Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonate therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006;119(suppl. 1):S18-24.
7. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc* 2003;5:859-62.
8. Warner Chilcott. Monographie du risédronate (Actonel<sup>MD</sup>/Actonel DR<sup>MD</sup>). Toronto, Ontario. Juillet 2011.
9. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et coll. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
10. Novartis. Monographie de l'acide zolédronique (Aclasta<sup>MD</sup>). Dorval, Québec. Septembre 2009.
11. Amgen. Monographie du denosumab (Prolia<sup>MD</sup>). Mississauga, Ontario. Octobre 2011.
12. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et coll. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
13. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi M, Brown J, Czerwinski E et coll. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012;27:694-701.
14. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S et coll. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et coll. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999;282:637-45.
16. Eli Lilly. Monographie du raloxifène (Evista<sup>MD</sup>). Toronto, Ontario. Octobre 2008.
17. Jakob F, Oertel H, Langdahl B, Ljunggren O, Barrett A, Karras D et coll. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pretreated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2012;166:87-97.
18. Eli Lilly. Monographie du téraparatide (Forteo<sup>MD</sup>). Toronto, Ontario. Février 2010.
19. Body JJ. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis *Bone* 2002;30:75S-9S.
20. PROLIAMD (denosumab) - Association avec le risque de fractures fémorales atypiques - Pour les professionnels de la santé. [en ligne] [http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2012/prolia\\_hpc-cps-fra.php](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/prolia_hpc-cps-fra.php) (site visité le 25 novembre 2012).
21. Cumming SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et coll. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.