

Éviter de ramasser les os cassés acide zolédronique (Aclasta) et denosumab (Prolia)

Geneviève Ouellet, Catherine Martineau et Cristina Biagioni



**Vous voulez prescrire... ?
Lisez ce qui suit !**

En 2010, Ostéoporose Canada publiait ses nouvelles lignes directrices¹ (encadré 1). La prévention des fractures de fragilisation, conséquence de l'ostéoporose, et de leurs répercussions en est l'élément central. De plus, il importe de mentionner que malgré la forte prévalence des fractures de fragilisation dans la population canadienne, aussi peu que 20 % des hommes et des femmes reçoivent des traitements pour prévenir les fractures ultérieures¹. En plus de la faible proportion de gens traités, peu de patients sont fidèles à leur traitement. En effet, une analyse faite aux États-Unis révèle que parmi les femmes ayant entrepris un traitement de première ligne contre l'ostéoporose, près de la moitié y mettent fin au cours de la première année². L'inobservance du traitement explique en partie la divergence importante entre l'effet sur la diminution du risque de fracture observée dans les études cliniques et la réalité. La complexité du schéma d'administration des bisphosphonates par voie orale peut contribuer au non-respect du traitement. Deux nouvelles molécules à régime posologique simplifié, l'acide zolédronique (Aclasta) et le denosumab (Prolia), s'ajoutent maintenant à l'arsenal thérapeutique.



**Quelques outils
pour vous aider à prescrire**

L'acide zolédronique est un bisphosphonate admi-

M^{me} Geneviève Ouellet, pharmacienne, exerce à l'Hôpital Charles LeMoine, à Greenfield Park. La D^{re} Catherine Martineau, omnipraticienne, pratique à l'unité de médecine familiale de l'Hôpital Charles LeMoine. La D^{re} Cristina Biagioni, omnipraticienne, exerce à la Clinique médicale Lorraine.

Encadré 1

Ostéoporose : quelques sites et outils cliniques

Ostéoporose Canada – www.osteoporosecanada.ca

🔗 Lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada

www.osteoporosecanada.ca/index.php/ci_id/10159/la_id/2.htm

🔗 Aide-mémoire des lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada

www.osteoporosis.ca/multimedia/pdf/Quick_Reference_Guide_October_2010_FR.pdf

🔗 Outil de prédiction du risque de fracture sur 10 ans d'Ostéoporose Canada

www.osteoporosecanada.ca/multimedia/pdf/CAROC_FR.pdf

🔗 Outils pour appareil mobile

www.osteoporosecanada.ca/multimedia/fracture-risk-tool-fr.html

nistré en CLSC par perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 15 minutes.

Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG₂ humain qui s'administre par voie sous-cutanée à raison de 60 mg (une seringue préremplie) tous les six mois. L'injection peut être effectuée par un professionnel de la santé ou par la patiente si elle veut apprendre à le faire³. Le denosumab se lie au ligand RANK (*Receptor Activator for Nuclear Factor kappa B Ligand*) et inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes et de ses précurseurs. Il en résulte une diminution de la résorption osseuse et une augmentation de la masse et de la force des os corticaux et trabéculaires². Une

Encadré 2

Indications pour le traitement de l'ostéoporose, approuvées par Santé Canada³⁻⁵

Acide zolédronique

- ⊗ Traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée en vue de réduire la fréquence des fractures de la hanche et des fractures vertébrales et non vertébrales
- ⊗ Augmentation de la densité minérale osseuse :
 - ⊕ dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose provoquée par les glucocorticoïdes ;
 - ⊕ dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéopénie ;
 - ⊕ dans le traitement de l'ostéoporose chez l'homme^{4,5}.

Denosumab

- ⊗ Traitement de l'ostéoporose des femmes ménopausées en vue de réduire la fréquence des fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche³ :
 - ⊕ à risque élevé de fractures (antécédents de fractures ostéoporotiques, multiples facteurs de risque) ;
 - ⊕ échec des autres traitements ou intolérance.

étude a montré un accroissement plus marqué de la densité minérale osseuse après un an avec le denosumab comparativement à l'alendronate. Toutefois, elle n'était pas conçue pour évaluer une différence entre les deux molécules quant au risque de fracture².

Les indications de ces deux nouvelles molécules pour le traitement de l'ostéoporose sont résumées dans l'encadré 2³⁻⁵.



Les pièges à éviter

L'acide zolédronique

L'acide zolédronique est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 35 ml/min). Il faut s'assurer d'une bonne hydratation du patient (500 ml par voie orale avant et après), surtout en présence des facteurs de risque (prise de médicaments néphrotoxiques, diurétiques, âge avancé)⁴.

Le denosumab

Le denosumab, quant à lui, ne nécessite aucun ajustement en cas d'insuffisance rénale et de dialyse, mais son profil d'innocuité n'a pas été établi chez les per-

sonnes souffrant d'insuffisance hépatique. Comme il s'agit d'un agent immunomodulateur, il faut faire preuve de prudence dans la décision de l'administrer aux patients immunodéprimés. Le risque d'infection grave est, en effet, accru dans cette population³. Il est à noter que le profil d'innocuité du denosumab n'a été évalué que sur une durée de quatre à six ans. D'autres études sont en cours en ce qui a trait à son innocuité à plus long terme².

Les deux molécules

Comme ces deux molécules peuvent entraîner une hypocalcémie, généralement asymptomatique, il est nécessaire d'obtenir un taux de calcium sérique avant chaque traitement et de surveiller les signes et les symptômes d'hypocalcémie (picotements, engourdissements, crampes et spasmes musculaires)³⁻⁵. L'hypocalcémie devrait être corrigée avant chacun des traitements. Par ailleurs, des suppléments adéquats de calcium et de vitamine D devraient être administrés à tous¹.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes médicaments ?

La perfusion d'acide zolédronique peut causer une réaction pseudogrippale, accompagnée de fièvre, d'arthralgies, de myalgies et de céphalées, qui dure habituellement trois jours après la perfusion, mais qui peut se prolonger jusqu'à quatorze jours. Il est possible de prévenir et de traiter ces symptômes par l'acétaminophène, la fréquence diminuant après plusieurs traitements⁵. On peut aussi craindre l'insuffisance rénale aiguë, même chez les patients dont la fonction rénale est normale⁴. On peut observer une hausse transitoire de la créatinine sérique de neuf à onze jours après la perfusion, qui se résout généralement en un mois⁵. De rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire, de même que divers troubles oculaires, ont aussi été signalés chez les femmes ménopausées recevant de l'acide zolédronique^{4,5}. Il est préférable de pratiquer les interventions dentaires importantes avant le début du traitement. Le patient doit aussi maintenir une hygiène buccale adéquate. Comme pour les bisphosphonates par voie orale, des fractures atypiques du fémur (diaphyse fémorale et sous-trochantérienne) peuvent être associées à l'utilisation de l'acide zolédronique^{4,5}.

Le denosumab est bien toléré, son profil d'effets indésirables étant comparable à celui du placebo. Les effets

Encadré 3**Indication de remboursement du denosumab et de l'acide zolédronique par la RAMQ (médicament d'exception)**

Femme ménopausée ne pouvant recevoir de bisphosphonates par voie orale en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication (code MS 153).

les plus fréquents sont l'eczéma (3 % contre 1,7 %), les flatulences (2,2 % contre 1,4 %) et les cellulites (0,3 % contre < 0,1 %). Deux cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été observés, mais les deux patients avaient subi une intervention dentaire importante précédemment. L'incidence d'infections et de cancers est semblable pour l'alendronate et le denosumab, mais les infections sérieuses sont plus fréquentes avec le denosumab (4,9 % contre 0,6 %)³.

**Ya-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?**

La prise de diurétiques de l'anse, d'aminosides ou d'autres bisphosphonates accentue le risque d'hypocalcémie chez les patients traités par l'acide zolédronique. De même, les médicaments néphrotoxiques augmentent le risque d'insuffisance rénale aiguë⁴. Malheureusement, aucune étude officielle n'a encore été menée sur les interactions médicamenteuses du denosumab³.

**Et le prix ?**

Le prix du denosumab est de 330 \$ par seringue de 60 mg/ml, pour un coût annuel de 660 \$. Quant à l'acide zolédronique, le traitement de 5 mg coûte chaque année 668,60 \$. Il est à noter qu'un traitement annuel par les bisphosphonates par voie orale à prise hebdomadaire, comme le risédronate ou l'alendronate, revient à environ 130 \$⁶. Les prix indiqués excluent les honoraires professionnels et les frais inhérents à l'administration.

**Est-ce sur la liste ou pas ?**

Les deux traitements sont remboursables par la RAMQ à titre de médicaments d'exception depuis février 2011 pour le denosumab et depuis octobre 2008 pour l'acide zolédronique (encadré 3). Pour toute autre indication

**Ce que vous devez retenir...**

- ⊕ Le denosumab et l'acide zolédronique sont deux molécules qui s'ajoutent aux autres options thérapeutiques du clinicien dans le traitement de l'ostéoporose. La voie et la fréquence d'administration ainsi que le profil d'effets indésirables facilitent grandement l'observance du traitement. Par contre, les restrictions de remboursement imposées par la RAMQ en limitent l'accès.
- ⊕ Il faudra également demeurer prudent dans l'utilisation à long terme de l'agent immunomodulateur denosumab, car certains effets indésirables potentiels, tels que l'apparition de cancers et d'infections graves, demeurent préoccupants.
- ⊕ Il est à noter qu'aucune étude clinique n'a, à ce jour, comparé le risque de fracture associé aux différents agents antirésorptifs.
- ⊕ L'efficacité de ces deux nouvelles molécules est comparable à celle des bisphosphonates par voie orale.
- ⊕ L'acide zolédronique semble un choix intéressant en cas d'intolérance digestive ou pour faciliter l'observance.
- ⊕ Seul le denosumab est approuvé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

(ex. : échec des bisphosphonates par voie orale ou ostéoporose chez l'homme), on doit inscrire le code XX sur l'ordonnance et remplir un formulaire de patient d'exception afin que chaque cas soit analysé⁶. 📄

M^{me} Geneviève Ouellet et les D^{res} Catherine Martineau et Cristina Biagioni n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Papaioannou A, Morin S, Cheung A et coll. Lignes directrices de pratique clinique 2010 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada – Sommaire. *JAMC* 2010 ; 182 (17) : 1864-73.
2. Chitre M, Shechter D, Grauer A. Denosumab for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Health Syst Pharm* 2011 ; 68 (15) : 1409-18.
3. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de Prolia. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 2230-6.
4. Association des pharmaciens du Canada. Monographie d'Aclasta. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 36-42.
5. Recknor C. Zoledronic acid for prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2011 ; 12 (5) : 807-15.
6. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Liste de médicaments assurés*. Édition 36. Québec : La Régie ; 20 avril 2012.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.