

## Les thiazolidinediones et le risque de fracture

Les thiazolidinediones (TZD) sont une classe de médicaments utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Au Canada, seules la rosiglitazone (Avandia<sup>MD</sup>) et la pioglitazone (Actos<sup>MD</sup>) sont commercialisées. Ces deux médicaments sont indiqués en monothérapie ou en association avec la metformine et/ou une sulfonurée.<sup>1, 2</sup> Toutefois, en raison de leur profil d'effets indésirables, la Société Canadienne du Diabète ne recommande plus leur utilisation en monothérapie en première intention.<sup>3</sup> En février 2007, la compagnie GlaxoSmithKline Inc. produisant la rosiglitazone (Avandia<sup>MD</sup>) a émis un communiqué à Santé Canada afin d'informer les professionnels de la santé d'un risque accru de fracture chez les femmes diabétiques recevant ce médicament.<sup>4</sup> De façon semblable, la compagnie Eli Lilly produisant la pioglitazone (Actos<sup>MD</sup>) a émis un communiqué en avril 2007.<sup>5</sup>

Les TZD exercent leur action sur le contrôle glycémique en se liant au facteur de transcription nucléaire PPAR- $\gamma$ . Leur liaison à ce récepteur au niveau de la moelle osseuse favoriserait également la différenciation des cellules souches en adipocytes plutôt qu'en ostéoblastes. Bien que ce mécanisme demeure hypothétique, il expliquerait en partie l'effet néfaste des TZD sur le métabolisme osseux.<sup>6, 7</sup>

La majorité des données prospectives disponibles sur le risque de fracture associé aux TZD proviennent de l'étude ADOPT dans laquelle la rosiglitazone (Avandia<sup>MD</sup>) est comparée à la metformine et au glyburide sur la durabilité du contrôle glycémique.<sup>8</sup> Une sous-analyse de cette étude décrit une augmentation significative du risque de fracture chez les femmes pré et post-ménopausées traitées avec la rosiglitazone (Avandia<sup>MD</sup>). La majorité des fractures présentées se situent au niveau des extrémités distales des membres inférieurs et supérieurs, soit à des sites différents de ceux associés à l'ostéoporose post-ménopausique (c.à.d. hanche et vertèbres).<sup>9</sup> Des données semblables quant au risque de fracture associé aux TZD ont également été décrites suite à la publication de l'étude PROactive et, plus récemment, de l'étude RECORD.<sup>10, 11</sup> D'autres auteurs ont aussi associé la prise d'une TZD à une diminution de la densité minérale osseuse chez les femmes post-ménopausées de même qu'à une augmentation des marqueurs de résorption osseuse.<sup>12, 13</sup>

Dans l'étude ADOPT, le nombre de fractures vertébrales et de fractures de la hanche présentées était trop faible pour conclure à une augmentation du risque au niveau de ces sites.<sup>9</sup> Selon certains auteurs, le faible nombre d'événements observé pour ces types de fractures peut être expliqué en partie par l'âge moyen relativement faible des participantes (56 ans dans l'étude ADOPT).<sup>7, 9</sup> D'autres études rétrospectives incluant des populations plus âgées ont pour leur part décrit une augmentation du risque de fracture de la hanche dans le groupe recevant une TZD.<sup>14, 15</sup> Il est donc probable que le type de fracture présenté soit en lien avec l'âge du patient recevant le traitement.

L'augmentation du risque de fracture avec les TZD varie selon l'étude consultée, mais est également affectée par d'autres facteurs tels que l'âge des patientes et la durée du traitement.<sup>9, 14, 16</sup> En effet, une augmentation significative du risque est observée dans certaines études uniquement lorsque la durée du traitement est supérieure à 1 an.<sup>9, 15</sup> En ce qui a trait au risque relatif de fracture, une méta-analyse publiée en 2009 indique une augmentation de ce risque d'un facteur 2,23 chez les patientes recevant une TZD.<sup>17</sup> En termes plus concrets, cela signifie 18 fractures supplémentaires pour 1000 femmes de 56 ans recevant une TZD pour une période d'un an.<sup>17</sup>

Les données concernant l'effet des TZD sur le risque de fracture chez les hommes sont contradictoires. En effet, les trois études prospectives mentionnées précédemment (ADOPT, PROactive, RECORD) incluaient entre 49-63% d'hommes et n'ont pas décrit d'augmentation significative du risque de fracture chez cette population.<sup>9-11</sup> Cependant, il est rapporté qu'un traitement prolongé avec la rosiglitazone (Avandia<sup>MD</sup>) peut diminuer la densité minérale osseuse chez les hommes.<sup>18</sup> Aussi, trois autres études rétrospectives ont associé la prise d'une TZD à un risque accru de fracture chez cette population.<sup>14, 15, 19</sup>

Peu de données comparant le risque de fracture entre la rosiglitazone (Avandia<sup>MD</sup>) et la pioglitazone (Actos<sup>MD</sup>) sont disponibles. Plusieurs auteurs nous indiquent que les risques se recoupent entre les deux molécules.<sup>14-16</sup> Toutefois, une étude rétrospective décrit une tendance à davantage de fractures dans le groupe pioglitazone (Actos<sup>MD</sup>), mais plus de données sont nécessaires afin de mieux définir le risque relatif de chaque médicament.<sup>19</sup>

En résumé, la prise prolongée d'une TDZ est associée à une augmentation du risque de fracture chez les femmes. À la lumière des données actuelles, il est donc important pour le clinicien de considérer ce risque afin de faire un choix de traitement éclairé pour leurs patientes. Rappelons toutefois que les études prospectives mentionnées précédemment n'étaient pas conçues initialement pour décrire ce risque. Aussi, aucune donnée à l'heure actuelle n'indique qu'un traitement préventif, à l'aide d'un bisphosphonate par exemple, pourrait être efficace dans ce contexte. Finalement, davantage de données sont nécessaires afin de mieux établir le risque de fracture chez certains sous-groupes de la population, notamment les hommes et les personnes plus âgées.

## Glossaire

ADOPT	<i>A Diabetes Outcome Progression Trial</i>
PROactive	<i>PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events</i>
RECORD	<i>Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes</i>

**Préparé par :** Louis-Etienne Marchand, résident en pharmacie au CHUL-CHUQ

**Révisé par :** Guylaine Fortier, B.Pharm., M.Sc, CHUL du CHUQ

Février 2010

## Bibliographie

1. GlaxoSmithKline Inc (GSK). Monographie de AVANDIA<sup>MD</sup> (maléate de rosiglitazone). [En ligne] [www. https://www.e-therapeutics.ca](https://www.e-therapeutics.ca) (page consultée le 24 janvier 2010).
2. Eli Lilly Canada Inc. Monographie de ACTOS<sup>MD</sup> (chlorhydrate de pioglitazone). [En ligne] [www. https://www.e-therapeutics.ca](https://www.e-therapeutics.ca) (page consultée le 24 janvier 2010).
3. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32 (suppl1):S53-S61.
4. Dillon JA. Avis, mises en garde et retraits pour les professionnels de la santé. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Pr<sup>®</sup>Avandia<sup>®</sup>, Pr<sup>®</sup>Avandamet<sup>®</sup> et Pr<sup>MC</sup>Avandaryl<sup>MC</sup>. GlaxoSmithKline Inc. (GSK). 23 février 2007. [en

ligne] [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2007/avandia\\_hpc-cps\\_3-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2007/avandia_hpc-cps_3-fra.php) (page consultée le 24 janvier 2010).

5. Grossman LD. Avis, mises en garde et retraits pour les professionnels de la santé. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant Pr<sup>ACTOS</sup>® (chlorhydrate de pioglitazone). Eli Lilly Canada Inc. 18 avril 2007. [en ligne] [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2007/actos\\_hpc-cps\\_2-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2007/actos_hpc-cps_2-fra.php) (page consultée le 24 janvier 2010).
6. Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME, Meier CR. Risk of fractures with glitazones: a critical review of the evidence to date. *Drug Saf* 2009;32:539-47.
7. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with Type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:69-78.
8. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et coll. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
9. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et coll. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845-51.
10. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009;32:187-202.
11. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et coll. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
12. Grey A, Bolland M, Gamble G et coll. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1305-10.
13. Zinman B, Haffner SM, Herman WH et coll. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*;95:134-42.
14. Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S et coll. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study. *PLoS Med* 2009;6:e1000154.
15. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et coll. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;168:820-5.
16. Jones SG, Momin SR, Good MW et coll. Distal upper and lower limb fractures associated with thiazolidinedione use. *Am J Manag Care* 2009;15:491-6.
17. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.
18. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007;30:1574-6.
19. Dormuth CR, Carney G, Carleton B et coll. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009;169:1395-402.