

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose, suivies par la Fiche de transparence de juillet 2008.

Ostéoporose

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

Traitement médicamenteux

Un article de synthèse fait une mise au point sur les avantages et inconvénients des traitements médicamenteux dans l'ostéoporose¹. Les auteurs ne font aucune distinction entre les études en prévention primaire et en prévention secondaire (donc après une fracture). La pharmacothérapie à l'aide de **bisphosphonates oraux, le dénosumab, le raloxifène et le téraparatide** diminue le risque de fracture chez les femmes ménopausées (RR entre 0,40 et 0,60 pour les fractures vertébrales et RR entre 0,60 et 0,80 pour les fractures non vertébrales). On peut en déduire un Nombre de Sujets à Traiter (NNT, Number Needed to Treat) entre 60 et 89 pour éviter une fracture vertébrale, et un NNT entre 50 et 67 pour éviter une fracture de la hanche sur une à trois années de traitement. Le NNT pour les fractures de la hanche est plus élevé que celui mentionné précédemment dans la Fiche de Transparence mais aucune distinction n'est faite quant aux antécédents du patient ni quant au type de médicament. Un éditorial² se rapportant à cette synthèse souligne que les résultats ne sont pas applicables aux personnes de plus de 75 ans et que les études sur l'ostéoporose n'incluent pas de patients âgés de plus de 80 ans ni de patients atteints de comorbidités. Les résultats disponibles dans ce groupe d'âge ne montrent pas d'effet uniforme, et ils créent quelque incertitude quant à l'efficacité et à l'utilité de ces médicaments chez les personnes âgées. Les fractures de la hanche chez les personnes de plus de 75 ans sont en effet les fractures les plus fréquentes. Elles ont un impact considérable sur les limitations fonctionnelles, la perte d'autonomie et la mortalité.

Une *Revue Cochrane*^a ne permet pas de formuler de conclusions quant à l'effet des **traitements phytothérapeutiques chinois** sur le risque de fracture ou la densité osseuse en cas d'ostéoporose, en raison des biais dans le rapportage des résultats des études, de la grande diversité des herbes étudiées et du concept des études³.

- a) La *Revue Cochrane* a inclus 108 études comportant 10.655 patients.³ L'information sur les effets indésirables et les complications n'est souvent pas mentionnée. Aucune étude ne fait état d'effets indésirables sévères ni de la mortalité. Des effets indésirables fréquents étaient des gastralgies légères et des diarrhées.

Effets indésirables

Une étude taïwanaise apporte de nouvelles preuves que les bisphosphonates oraux peuvent provoquer une ostéonécrose de la mâchoire. Dans cette étude, une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez 1 patient sur 200 en cas d'utilisation à long terme d'alendronate par voie orale⁴. Cette incidence est plus élevée que celle mentionnée dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de l'alendronate. Dans cette étude, les facteurs de risques d'ostéonécrose de la

mâchoire sont le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, l'âge avancé et l'utilisation pendant plus de 3 ans.

Le **dénosumab** comporte un risque accru d'infections (RR 1,28 ; IC95% : 1,02 à 1,60 ; NNH = 118)¹. Le RCP fait également état d'un risque accru de diverticulite chez des patients avec un cancer de la prostate qui reçoivent un traitement de déprivation androgénique. La diverticulite est également mentionnée lors du traitement de l'ostéoporose⁵.

Références

1. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:711-23. DOI: 10.7326/M14-0317.
2. Bischoff-Ferrari HA, Meyer O. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: is this all we need to know? *Ann Intern Med* 2014;161:755-6. DOI: 10.7326/M14-1942.
3. Liu Y, Liu JP, Xia Y. Chinese herbal medicines for treating osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD005467, Mar 6. DOI: 10.1002/14651858.CD005467.pub2.
4. Brett AS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, revisited. *NEJM Journal Watch* 2014, August 21. Comment on: Chiu WY, Chien JY, Yang WS, et al. The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2729-35. DOI: 10.1210/jc.2013-4119.
5. Divertikulitis unter Denosumab (Prolia). *Der Arzneimittelbrief* 2014;45:122.

Ostéoporose

Date de publication jusqu'au 1er mars 2014

Traitement médicamenteux

Une méta-analyse dans le *Lancet* sur l'effet des suppléments de **vitamine D** chez des adultes sains (des femmes principalement) d'âge moyen a seulement relevé une augmentation limitée de la DMO au niveau du col du fémur (bénéfice de 0,8 %, IC à 95 % 0,2 à 1,4). Le bénéfice observé n'était pas lié à l'association éventuelle de calcium à la vitamine D, ni à la durée du traitement ou à l'âge^{1, 2}. L'étude n'a pas été menée auprès d'une population à risque et il n'y avait pas de données concernant les fractures. Il n'est pas possible de tirer des conclusions de cette étude quant à l'utilité des suppléments de vitamine D chez les personnes à risque élevé de fractures.

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait que l'association **calcium + vitamine D** a un effet légèrement protecteur sur les fractures chez les patients ostéoporotiques. Une étude de suivi de l'étude *Women's Health Initiative* a évalué l'effet de l'association calcium + vitamine D chez des femmes postménopausées jusque 5 ans après l'arrêt du traitement. Les résultats étaient décevants^{a, 3, 4}. Le message de la Fiche de transparence reste donc inchangé: la prise quotidienne de calcium (1 à 1,2 g p.j.) en association avec de la vitamine D (800 UI p.j.) reste recommandée chez les personnes à risque élevé de carence et chez les patients recevant un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose. Les médicaments contre l'ostéoporose doivent toujours être associés à du calcium et de la vitamine D.

- a. Une étude post-intervention chez 30.000 femmes ayant participé à la *Women's Health Initiative RCT* qui avait duré 7 ans, a évalué l'effet de l'association « calcium (1 g) + vitamine D (400 UI) » jusque 5 ans après l'arrêt du traitement. Quel que soit le critère d'évaluation (incidence des fractures de la hanche, cancer colorectal, cancer du sein invasif, maladies cardio-vasculaires ou mortalité totale), le traitement combiné ne s'avérait pas supérieur au placebo. Une analyse post hoc sur la durée totale d'étude (RCT + étude post-intervention) a toutefois relevé une incidence plus faible de fractures vertébrales et de cancer du sein in situ.

Une synthèse méthodique sur le **dénosumab** n'a pu inclure que l'étude *Freedom* que nous avons déjà abordée précédemment, pour le critère d'évaluation « fractures »^{a,5}. Quatre études n'ont rapporté que la DMO comme critère d'évaluation, et il en ressort que le dénosumab est supérieur à l'acide alendronique, la différence étant statistiquement significative. Par contre, le dénosumab était également associé à un risque accru d'infections urinaires, d'infections sévères et d'eczéma, en comparaison avec le placebo ou l'acide alendronique. En raison des effets indésirables potentiellement graves, la prudence reste de mise avec le dénosumab.

Il ressort de données post-marketing que le dénosumab est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère et parfois fatale. Il est conseillé de surveiller régulièrement la calcémie pendant le traitement, en particulier chez les personnes à risque accru (tels les patients avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min) et les

patients sous dialyse)⁶. Dans le RCP, on recommande des suppléments de calcium et de vitamine D chez les patients sous dénosumab.

- a. Freedom studie : RCT ouverte, incluait 833 femmes postménopausées ayant une faible densité osseuse et ayant déjà reçu un traitement par biphosphonates auparavant. Le dénosumab administré à raison de 60 mg par voie sous-cutanée tous les 6 mois, a été comparé avec l'acide ibandronique (un biphosphonate oral) à raison de 150 mg/mois. Toutes les femmes prenaient quotidiennement au moins 500 mg de calcium et 800 UI de vitamine D. On n'a pas rapporté de critères d'évaluation forts. La densité osseuse de la hanche (critère d'évaluation primaire) augmentait après 12 mois de 2,3 % avec le dénosumab, contre 1,1 % avec l'acide ibandronique (différence de 1,1 %; IC à 95 % 0,8 à 1,5 ; p<0,001). La densité osseuse du col de fémur augmentait respectivement de 1,7 % et 0,7 % (différence de 1 %, p<0,001); la densité osseuse de la colonne vertébrale augmentait respectivement de 4,1 % et 2,0 % (différence de 2,1 %, p<0,001). Il n'y avait pas de données sur les fractures. L'incidence des effets indésirables graves (e.a. infections, pathologies malignes, troubles cardiaques) était de 9,5 % avec le dénosumab, contre 5,4 % avec l'acide ibandronique (p=0,046).

Une RCT ouverte menée chez des femmes postménopausées ayant arrêté de prendre un biphosphonate ou dont l'observance thérapeutique était mauvaise, a constaté une augmentation plus importante de la densité osseuse de la hanche (critère d'évaluation primaire) après un an de traitement par dénosumab (+2,3%), par rapport à l'acide ibandronique (+1,1%), la différence étant statistiquement significative^{9, 7, 8}. On peut douter de l'impact clinique de cette différence et on ignore ce que cela signifie en termes de risque de fractures. L'étude montre seulement que le passage au dénosumab après un traitement par biphosphonates aboutit à une plus grande densité osseuse, vu que toutes les femmes avaient reçu auparavant un traitement par biphosphonates. Cette constatation ne surprend pas, étant donné qu'avec les biphosphonates, un plafond est atteint après un certain temps au niveau de la densité osseuse⁷.

Le **tériparatide** a des indications limitées en raison d'effets indésirables graves potentiels. Une étude randomisée a comparé l'association « tériparatide + dénosumab » avec une monothérapie par tériparatide ou dénosumab⁹. Après un an, l'association aboutissait à une augmentation plus importante, statistiquement significative, du critère d'évaluation primaire « DMO de la colonne vertébrale », à savoir de 9,1 % avec l'association, contre 6,2 % avec le tériparatide et de 5,5 % avec le dénosumab. Le bénéfice de l'association s'avérait également supérieur sur le DMO du col du fémur et de la hanche. On ignore ce que cela signifie en termes de risque de fractures. On ne connaît pas non plus le profil d'efficacité et d'innocuité de l'association à long terme^{10, 11}.

Le profil d'efficacité et d'innocuité du **romozumab** par voie sous-cutanée, un anticorps monoclonal humain non enregistré en Belgique, a été comparé avec l'alendronate par voie orale ou le tériparatide par voie sous-cutanée dans une RCT de phase 2 contrôlée par placebo menée auprès de 419 femmes postménopausées ayant une faible DMO¹². Après un an, la DMO avait plus fortement augmenté dans

le groupe traité par romozumab que dans les autres groupes. Des études concernant l'effet sur le risque de fractures et l'innocuité à long terme sont nécessaires pour pouvoir déterminer la place de ce produit dans le traitement de l'ostéoporose.

Effets indésirables

Dans des mises à jour précédentes de la Fiche de transparence, on signalait que l'utilisation d'une dose élevée de **calcium** (1 g ou plus) pourrait être associée à un risque de maladies cardio-vasculaires. Une étude de cohorte prospective chez des personnes d'âge moyen, avec une durée de suivi de 12 ans en moyenne, a constaté un risque accru de mortalité cardio-vasculaire chez les hommes mais pas chez les femmes ^{a, 13, 14}.

- a. Une étude de cohorte prospective a suivi 388.229 américains (âgés entre 50 et 71 ans) pendant en moyenne 12 ans. Chez les hommes, la prise de suppléments de calcium (1 g ou plus versus pas de calcium) était associée à un risque accru de décès cardio-vasculaire en général (RR=1,20 ; IC à 95 % 1,05 à 1,36) et de mortalité cardiaque en particulier (RR=1,19 ; IC à 95 % 1,03 à 1,37). Chez les femmes, on n'a pas observé de différence statistiquement significative au niveau du risque de mortalité cardio-vasculaire (RR=1,06 ; IC à 95 % 0,96 à 1,18).

Certaines données indiquant un risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires graves lié à l'usage du **ranélate de strontium**, l'Agence européenne des médicaments, l'EMA, a recommandé quelques mesures restrictives. Le risque cardio-vasculaire vient se rajouter au risque connu depuis longtemps de thromboembolie veineuse et d'éruptions cutanées. Le ranélate de strontium n'a qu'une place très limitée dans le traitement de l'ostéoporose¹⁵.

Références

1. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;383:146-55. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61647-5.
2. Rosen CJ. Vitamin D supplementation: bones of contention. *Lancet* 2014;383:108-10. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61721-3.
3. Cauley JA, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended: the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 2013;22:915-29, Nov. DOI: 10.1089/jwh.2013.4270.
4. Moore AA. Calcium and Vitamin D: Big Tablets, Little Yield? *NEJM Journal Watch* 2013, December 6. Comment on: Cauley JA et al. Calcium plus vitamin D supplementation and health outcomes five years after active intervention ended the Women's Health Initiative. *J Womens Health (Larchmt)* 2013 Nov; 22:915. (<http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2013.4270>), DOI: 10.1089/jwh.2013.4270.
5. Michiels B. Traitement de l'ostéoporose : dénosumab? *Miverva* 2013;12:123-4. Comment on: Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, et al. Denosumab for

- the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* 2013;9:42-52.
6. Anonymous. Denosumab and severe hypocalcaemia. *Australian Prescriber* 2013;36:60.
 7. Moore AA. Denosumab vs. Ibandronate: Which Works Better? *NEJM Journal Watch* 2013, June 13. Comment on: Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstetrics and gynecology* 2013;121:1291-9, DOI: 10.1097/AOG.0b013e318291718c.
 8. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013;121:1291-9. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318291718c.
 9. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013;382:50-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60856-9.
 10. Soloway B. Combined Teriparatide and Denosumab Is More Effective Than Either Drug Alone *NEJM Journal Watch* 2013, May 28. Comment on: Tsai JN et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: The DATA study randomised trial. *Lancet* 2013 May 15; [e-pub ahead of print]. ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60856-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60856-9)), DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9.
 11. Eastell R, Walsh JS. Is it time to combine osteoporosis therapies? *Lancet* 2013;382:5-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60984-8.
 12. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1305224.
 13. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med* 2013;173:639-46. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3283.
 14. Larsson SC. Are calcium supplements harmful to cardiovascular disease? *JAMA Intern Med* 2013;173:647-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3769.
 15. BCFI. Mesures restrictives en cas de prescription de ranélate de strontium. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;41:35.

Médicaments contre l'ostéoporose

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose

L'étude HORIZON Recurrent Fracture Trial, menée chez des patients ayant récemment eu une fracture de la hanche, incluait environ 25 % d'hommes¹. Chez ces hommes à risque élevé, un traitement annuel à base d'**acide zolédronique** était associé à un effet significatif sur le nombre de fractures vertébrales symptomatiques, et le nombre de fractures non vertébrales, mais pas sur le nombre de nouvelles fractures de la hanche. Dans une autre étude contrôlée par placebo menée en double aveugle auprès de 1.199 hommes atteints d'ostéoporose, on a observé un effet significatif avec un traitement de 2 ans à l'acide zolédronique par voie IV sur le nombre de fractures vertébrales constatées à la radiographie (4,9 contre 1,6 %), mais pas sur l'incidence des fractures vertébrales symptomatiques ou des fractures non vertébrales. Les patients recevant de l'acide zolédronique présentaient plus fréquemment des symptômes liés à la perfusion, tels que de la fièvre, des douleurs musculaires et des céphalées^{a,2,3}. La spécialité contre l'ostéoporose à base d'acide zolédronique (Aclasta®) est également remboursée pour le traitement de l'ostéoporose chez l'homme.

- a. Dans cette RCT en double aveugle, 1.199 hommes atteints d'ostéoporose ont été randomisés entre un traitement annuel avec de l'acide zolédronique par voie IV et un placebo; environ 30 % des patients avaient des antécédents de fractures vertébrales. L'âge médian de la population étudiée était de 66 ans. Après 2 ans, les résultats avec l'acide zolédronique (5 mg par voie intraveineuse au début de l'étude et même dose 12 mois plus tard) révèlent une diminution significative du nombre de fractures vertébrales supplémentaires constatées à la radiographie: 1,6 % dans le groupe traité contre 4,9 % dans le groupe placebo; 30 patients devaient donc être traités pour éviter 1 fracture vertébrale supplémentaire (NST = 30 sur 2 ans). Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de fractures vertébrales symptomatiques et le nombre de fractures non vertébrales (dont les fractures de la hanche). Les patients recevant de l'acide zolédronique présentaient plus fréquemment des symptômes liés à la perfusion, tels que de la fièvre, des douleurs musculaires et des céphalées.

L'**odanacatib** appartient à une nouvelle classe de médicaments contre l'ostéoporose, dont l'action consiste à bloquer l'activité de la cathepsine K, une enzyme qui intervient dans la fonction des ostéoclastes. Il ressort d'une étude limitée que l'odanacatib a un effet positif sur la DMO, mais on ne dispose actuellement d'aucune étude randomisée publiée ayant comme critère d'évaluation des fractures⁴.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a approuvé un élargissement des indications du **ranélate de strontium**: le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) mentionne désormais également comme indication le traitement chez l'homme à risque accru de fractures.

Le rajout de cette indication fait suite à 1 étude de petite taille dans laquelle on a observé une amélioration significative de la DMO, mais dans laquelle on ne rapportait pas de critères d'évaluation liés aux fractures⁵.

Nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse de l'ostéoporose

Les données concernant l'effet d'exercices physiques en prévention secondaire de fractures ostéoporotiques sont limitées. Une synthèse de Cochrane incluait 7 RCT portant au total sur 488 patients ayant des antécédents de fracture vertébrale. La gymnastique médicale améliorait la douleur, la force musculaire et la qualité de vie, mais les études ne rapportaient pas de données concernant l'effet éventuel sur de nouvelles fractures ou les chutes⁶.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Suite à l'usage de plus en plus courant des **bisphosphonates**, on porte également un intérêt croissant à un certain nombre d'effets indésirables possibles mais rares liés à ces médicaments. Il ressort d'une étude observationnelle que les consommateurs de bisphosphonates pourraient avoir un risque légèrement accru de troubles oculaires tels qu'une uvéite ou une sclérite, mais il n'est pas possible de déterminer avec certitude un lien causal^{7,8}.

On savait déjà qu'un traitement prolongé avec des bisphosphonates pouvait provoquer des fractures de stress atypiques, entre autres au niveau du fémur. Dans une étude ouverte ayant assuré le suivi de l'étude FREEDOM sur le **dénosumab**, quelques cas de fractures atypiques du fémur ont également été constatés; une fracture atypique du fémur a été constatée chez 0,01 à 0,1 % des patients ayant été traités pendant au moins 2,5 ans avec du dénosumab^{9,10}.

En raison d'un risque accru de cancer en cas d'usage prolongé, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a décidé que la **calcitonine** ne pouvait plus être utilisée pour le traitement de l'ostéoporose. Pour toutes les autres indications, telles que la maladie de Paget, l'EMA conseille de limiter autant que possible la durée du traitement avec la calcitonine¹¹.

Les suppléments de calcium ont été associés à un risque accru d'infarctus du myocarde, mais ceci est documenté par des données qui présentent de sévères limites méthodologiques. Dans une étude de cohorte allemande avec un suivi pendant 11 ans, ce risque cardio-vasculaire accru a également été constaté avec les suppléments de calcium, mais pas avec le calcium d'origine alimentaire (jusqu'à 1.130 mg/jour)¹². En revanche, dans une étude de cohorte suédoise avec un suivi pendant 19 ans, le calcium d'origine alimentaire était associé à un risque accru de

maladies cardio-vasculaires et de mortalité cardio-vasculaire, mais seulement en cas de consommation de calcium d'au moins 1.400 mg/jour¹³. La controverse au sujet de l'innocuité du calcium n'est donc pas finie.

Il n'y a pas de données prouvant que la détermination des valeurs de **vitamine D** soit utile comme base d'un traitement. Par ailleurs, on constate une grande variabilité selon le test utilisé et même au niveau d'un même type de test¹⁴.

Une méta-analyse de données individuelles de patients confirme le message de la Fiche de transparence: les suppléments de vitamine D à des doses inférieures à 800 UI/jour ne diminuent pas significativement le risque de fractures. En revanche, avec les doses supérieures à 800 IU/jour, on a constaté un effet protecteur sur les fractures de la hanche et les fractures non vertébrales, mais cet effet était minime. La validité de ces résultats est nuancée par les limites méthodologiques de cette méta-analyse^{a,15}.

- a. Une méta-analyse de 11 RCT portant au total sur 31.022 patients a comparé des suppléments de vitamine D, éventuellement associée à du calcium, avec un placebo. L'usage de vitamine D, quelle que soit la dose (< 360 jusqu'à 2.000 UI/jour) ne diminuait pas significativement l'incidence de fractures. En revanche, dans une analyse de sous-groupes, on a relevé un effet protecteur avec des doses quotidiennes d'au moins 800 UI, sur l'apparition de fractures de la hanche (rapport de hasards = 0,70; IC à 95 % 0,58 à 0,86) et de fractures non vertébrales (rapport de hasards = 0,86; IC à 95 % 0,76 à 0,96).

Références

1. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809
2. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012;367:1714-23 (doi:10.1056/NEJMoa204061)
3. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Etude récente concernant l'acide zolédronique dans l'ostéoporose masculine. *Folia Pharmacotherapeutica* janvier 2013. www.cbip.be
4. Ndegwa, S. Odanacatib for Postmenopausal Osteoporosis [Issues in Emerging Health Technologies Issue 119]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012. www.cadth.ca
5. European Medicines Agency. Summary of opinion: Protelos. May 24 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000560/smops/Positive/human_smop_000383.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
6. Giangregorio LM, MacIntyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD008618. DOI:10.1002/14651858.CD008618.pub2
7. Rédaction Prescrire. Diphosphonates: uvéites et sclérites. *Revue Prescrire* 2012;32:909
8. NHS Medicines Q&As. What are the risks of ocular adverse events with bisphosphate treatment? May 8 2012. <http://www.ukmi.nhs.uk>

9. MHRA. Drug Safety Update 2013;6:A1. <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>
10. Anonymous. Atypische Femurfrakturen unter denosumab (Prolia). *Arznei-Telegramm* 2012;43:96
11. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. L'Agence Européenne des Médicaments supprime l'ostéoporose comme indication de la calcitonine. *Folia Pharmacotherapeutica* octobre 2012. www.cbip.be
12. Fleischmann KE. Are calcium supplements bad for the heart? *J Watch Gen Med* June 26, 2012. Comment on: Li K et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98:920-5
13. Michaëlsson K, Melhus K, Warensjö E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;346:f228 (doi:10.1136/bmj.f228)
14. La Rédaction Minerva. Dosage de la vitamine D: résultats variables selon le test utilisé. *Minerva Online* 28.01.2013. www.minerva-ebm.be
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9

Médicaments contre l'ostéoporose: mise à jour printemps 2012

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2012

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux de l'ostéoporose?

Les données concernant l'effet des isoflavones de soya, appelées **phyto-estrogènes**, ne sont pas univoques et la méthodologie des études disponibles est de mauvaise qualité. Une étude contrôlée récente a comparé les isoflavones avec un placebo chez des femmes récemment ménopausées et sans ostéoporose. On n'a pas observé d'effet avec les isoflavones sur la densité minérale osseuse; on n'a pas rapporté de données sur les fractures¹.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux de l'ostéoporose?

Une méta-analyse récente (date de recherche jusque juillet 2011) confirme le message des méta-analyses antérieures déjà mentionnées. L'association de **calcium et de vitamine D** diminue le risque total de fractures chez les personnes âgées, mais on a seulement observé un effet statistiquement significatif chez les personnes âgées institutionnalisées^a.

- a. Méta-analyse de 11 RCT incluant au total 52.915 patients, dont 69% de femmes post-ménopausées. En réunissant toutes les études, le RR de fractures s'élevait à 0,88 (IC à 95% 0,79 à 0,99). Chez les personnes âgées institutionnalisées, le RR s'élevait à 0,71 (IC à 95% 0,57 à 0,89). Chez les personnes âgées non institutionnalisées, la différence n'était pas significative du point de vue statistique (RR= 0,89; IC à 95% 0,76 à 1,04), pas même chez les personnes ayant déjà eu une fracture².

Un rapport du *Centre fédéral d'expertise des soins de santé* (KCE) confirme le message-clé de la Fiche de transparence, à savoir que ce sont surtout les personnes ayant déjà présenté une fracture non traumatique auparavant qui retireront un avantage du traitement éventuel. Le KCE déclare que la seule indication de traitement anti-ostéoporotique qui ne fasse pas de doute est l'existence d'une fracture de fragilité préalable.³

Les résultats d'études épidémiologiques sur le lien éventuel entre l'usage de **bisphosphonates par voie orale et le cancer de l'œsophage** ne sont pas univoques. L'œsophagite serait plus fréquemment observée chez les patients traités avec des bisphosphonates par voie orale, généralement en cas de prise incorrecte. Les patients doivent donc recevoir des instructions précises: prise du médicament avant le repas, avec un grand verre d'eau et ne pas s'allonger durant la première heure suivant la prise⁴.

L'agence française des médicaments (ANSM, l'ancienne AFSAPS) a publié en 2010 un rapport concernant des données de pharmacovigilance sur le **ranélate de strontium**. Plusieurs notifications d'effets indésirables graves avaient été rapportées, parmi lesquelles des accidents thromboemboliques veineux et des réactions cutanées associées à des symptômes généraux. Suite à ce rapport, l'agence européenne des médicaments (EMA) a décidé de revoir le rapport bénéfice/risque du ranélate de strontium. L'EMA confirme que le rapport bénéfice/risque est positif, mais déclare que le ranélate de strontium est contre-indiqué chez les patients présentant un accident thromboembolique veineux (ou des antécédents) ainsi que chez les patients immobilisés. Par ailleurs, le médecin traitant doit informer le patient de la possibilité de réactions cutanées graves⁵.

Le **dénosumab**, un anticorps monoclonal humain, est enregistré depuis 2011 pour le traitement, en association avec du calcium et de la vitamine D, de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fracture et chez les hommes atteints du cancer de la prostate recevant un traitement hormono-ablatif ⁶.

L'enregistrement pour l'indication 'ostéoporose' repose surtout sur l'étude FREEDOM, menée auprès de 7.868 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, qui a révélé que le dénosumab pendant 3 ans était plus efficace qu'un placebo dans la prévention de fractures vertébrales (2,3 contre 7,2%), de fractures non vertébrales (6,5 contre 8%) et de fractures de la hanche (0,7 contre 1,2%). L'ostéoporose était définie par un score T <-2,5; environ ¼ des patients inclus avaient des antécédents de fractures vertébrales et les patients ayant des antécédents de fractures graves étaient exclus⁷. Le dénosumab a été comparé dans deux études (n= 1.693) à l'acide alendronique; on n'a pas observé de différence significative en ce qui concerne les critères d'évaluation liés aux fractures. Le dénosumab n'a pas été comparé à d'autres médicaments dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, et il n'a pas non plus été étudié chez des patients ne pouvant plus prendre de bisphosphonates parce que la durée maximale de traitement a été atteinte⁸⁻¹⁰.

Dans l'indication 'cancer de la prostate', le dénosumab a été comparé à un placebo dans une étude menée chez des patients ayant subi une castration hormonale ou chirurgicale. Après 3 ans de traitement, le dénosumab s'avérait plus efficace qu'un placebo dans la prévention des fractures vertébrales (1,5 contre 3,9%); on n'a cependant pas constaté de différence significative en ce qui concerne l'incidence totale des fractures^{8,9}.

L'efficacité et le bénéfice éventuel du dénosumab en termes d'observance thérapeutique doivent être mis en balance avec le manque de données comparatives suffisantes avec d'autres médicaments contre l'ostéoporose, son coût élevé et les données limitées concernant son innocuité à long terme. Comme c'est le cas avec d'autres anticorps monoclonaux, un risque d'infections et de cancer à long terme ne peut être exclu.

Ostéoporose due aux glucocorticoïdes

On a constaté que chez des femmes postménopausées ayant été traitées de manière prolongée par des glucocorticoïdes, le raloxifène avait un effet positif sur la DMO, mais dans la prévention de fractures vertébrales, son effet n'était pas significativement plus élevé que celui du placebo^a.

- a. RCT en double aveugle chez 114 patientes postménopausées ayant reçu un traitement prolongé avec des glucocorticoïdes en raison de maladies rhumatismales. Le raloxifène à 60 mg/j a été comparé à un placebo; tous les patients recevaient par ailleurs du calcium et de la vitamine D. Après 12 mois de traitement, on a observé 3 nouvelles fractures vertébrales dans le groupe placebo, alors qu'on n'en a observé aucune chez les patients traités au raloxifène ($p=0,24$). L'incidence de fractures ne constituait qu'un critère d'évaluation secondaire dans cette étude¹¹.

Références

1. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms. *Arch Int Med* 2011;171:1363-9.
2. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2011;155:827-38.
3. Roberfroid D, Camberlin C, Dubois C. Prévention médicamenteuse des fractures ostéoporotiques. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. KCE Reports 159B. D/2011/10.273/33
4. Slee PH. Bisfosfonaten en het risico op oesofaguscarcinoom: drie onderzoeken met verschillende conclusies op basis van eenzelfde gegevensbestand. *Geneesmiddelenbulletin* 2011;45:44-5.
5. European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Protelos/Osseor, but recommends new contra-indications and revised warnings. (16/03/2012). www.ema.europa.eu
6. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Informations récentes juillet 2011. *Folia Pharmacotherapeutica* 2012;38:80.
7. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
8. Rédaction Prescrire. Déno-sumab (Prolia®): peu d'efficacité en termes de fractures, beaucoup trop de risques. *Revue Prescrire* 2011;31:168-72.
9. Bijl D. Nieuwe geneesmiddelen: denosumab. *Geneesmiddelenbulletin* 2011;45:91-2.
10. Anonymous. Denosumab for postmenopausal osteoporosis? *Drug Ther Bull* 2012;50:6-8.
11. Robbins J. Raloxifene increased bone mineral density in the spine and hips of postmenopausal women using long-term glucocorticoids. *ACP J Club* 2011;155:JC3-4. Comment on: Mok CC, Ying KY, To CH, et al. Raloxifen for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:778-84.

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose : mise à jour printemps 2011

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge non médicamenteuse de l'ostéoporose?

Les données concernant l'effet des **exercices physiques** sur la prévention des fractures ostéoporotiques sont limitées. Il ressort du suivi de 7 ans qui a été fait au sujet d'une RCT publiée antérieurement, qu'un exercice physique régulier nécessitant une charge mécanique élevée, tel que la promenade, diminue significativement l'incidence de fractures de la hanche^a.

- a. Suivi ouvert d'une RCT ayant été publiée antérieurement; dans l'étude d'origine, 160 femmes présentant une ostéopénie avaient été randomisées entre des exercices physiques (principalement avec mise à charge) et l'absence de traitement. Le suivi actuel dure 7 ans; au début de l'étude, l'âge moyen était de 72 ans. L'incidence totale des fractures ne différait pas significativement, mais dans le groupe ayant suivi les exercices physiques, les cas de fractures de la hanche étaient significativement moins fréquents: 0 contre 5 fractures; $p=0,02^1$.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prise en charge médicamenteuse de l'ostéoporose?

Il ressortait d'une étude antérieure que l'injection annuelle de 300.000 UI de **vitamine D** chez des personnes âgées en relativement bonne santé ne protégeait pas contre les fractures non vertébrales ou les chutes [Rheumatology 2007;46:1852-7, commenté dans les mises à jour des FT dans les Folia de décembre 2009]. Dans une RCT récente contrôlée par placebo, on a étudié l'administration annuelle d'une dose élevée de vitamine D par voie orale (500.000 UI) chez des femmes présentant un risque accru de fracture. Après 3 ans de traitement, on a constaté une étonnante augmentation du nombre de fractures (14 contre 11 %) et une incidence accrue de chutes (74 contre 68 %) dans le groupe traité par des doses élevées de vitamine D^a.

- a. RCT en double aveugle incluant 2.256 femmes âgées de 70 ans ou plus, présentant un risque accru de fracture. Les patients ont été randomisés entre un traitement oral de 500.000 UI de vitamine D, 1x/an, pendant 3 années consécutives, et un placebo. L'incidence des chutes était plus élevée dans le groupe traité activement que dans le groupe placebo: 74 contre 68 % (RR= 1,15; IC à 95 % de 1,02 à 1,30). Le risque de fracture était lui aussi plus élevé dans le groupe traité par les doses élevées de vitamine D (RR= 1,26; IC à 95 % de 1,00 à 1,59)^{2,3}.

La controverse subsiste toujours sur la possibilité d'un risque cardio-vasculaire accru associé aux **suppléments de calcium**. En 2010, les auteurs d'une méta-analyse concluaient que les suppléments de calcium sans vitamine D étaient associés à un risque modérément accru d'infarctus du myocarde^a. Ce même groupe d'étude a récemment publié une mise à jour de sa méta-analyse; les auteurs concluent que les suppléments de calcium, qu'ils soient associés ou non à de la vitamine D, augmentent modérément le risque d'IAM ou d'AVC^b. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à cette étude émettent cependant des objections sévères contre la

méthodologie de la méta-analyse et affirment que, en l'absence d'études supplémentaires, il est impossible de tirer des conclusions au sujet de l'innocuité des suppléments de calcium et de vitamine D⁸. Pour l'instant, la prise quotidienne de calcium (1 à 1,2 g p.j.) en association avec de la vitamine D (800 UI p.j.) reste recommandée chez les personnes présentant un risque élevé de déficience et chez les patients recevant un traitement médicamenteux contre l'ostéoporose.

- a. Méta-analyse de 15 RCT incluant au total 20.072 patients: des suppléments de calcium sans vitamine D ont été comparés à un placebo. L'utilisation de suppléments de calcium était associée à un risque accru d'infarctus du myocarde: hazard ratio= 1,31; IC à 95 % de 1,02 à 1,67. L'incidence d'AVC et la mortalité n'avaient pas significativement augmenté dans le groupe traité par des suppléments de calcium. L'interprétation de ces résultats est problématique étant donné qu'aucune des études incluses ne reprenait l'infarctus du myocarde comme critère d'évaluation primaire; par ailleurs, les critères d'évaluation cardio-vasculaires n'ont pas été rassemblés de manière systématique⁴⁻⁶.
- b. Méta-analyse de 3 RCT incluant plus de 20.000 participants, dans lesquelles l'association 'calcium + vitamine D' a été comparée à un placebo. Les études duraient en moyenne 6 ans. Le traitement avec les suppléments était associé à un risque accru d'infarctus du myocarde (RR= 1,21; IC à 95 % de 1,01 à 1,44) et d'AVC (RR= 1,10; IC à 95 % de 1,00 à 1,43). Cette méta-analyse présente le même type de limites méthodologiques que la publication précitée de ce groupe d'étude⁷.

Les **bisphosphonates** étant de plus en plus utilisés, certains effets indésirables potentiels mais rares de ces médicaments font l'objet d'une attention croissante. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer avec certitude un lien causal entre l'usage des bisphosphonates et les effets indésirables tels que la fibrillation auriculaire, l'ostéonécrose de la mâchoire ou le cancer de l'oesophage⁹.

En ce qui concerne les fractures fémorales atypiques, l'agence européenne des médicaments EMA a récemment décidé qu'il s'agissait d'un effet de classe des bisphosphonates. Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des divers bisphosphonates sera donc adapté en ce sens¹⁰.

Les prescriptions de sécurité concernant l'usage du zolédronate par voie intraveineuse ont été élargies en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë. Avant chaque traitement, la clairance de la créatinine doit être mesurée; le traitement ne peut pas être instauré en dessous de 35 ml/min¹¹.

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

Outre l'outil FRAX développé par l'OMS, il existe plusieurs autres modèles permettant de prévoir le risque d'une DMO faible et/ou de fractures. La valeur prédictive de ces modèles est limitée et les versions plus simples ne sont pas moins bonnes que les instruments plus complexes incluant une mesure de la DMO¹². Tous ces modèles sont toutefois basés sur des études épidémiologiques. Aucune RCT ayant étudié l'effet du dépistage sur les critères d'évaluation liés aux fractures n'est disponible jusqu'à ce jour.

Références

1. Korpelainen R, Keinänen-Kiukaanniemi S, Nieminen P, et al. Long-term outcomes of exercise: follow-up of a randomized trial in older women with osteopenia. *Arch Int Med* 2010;170:1548-56.
2. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
3. Cummings SR. A single, annual, high dose of oral vitamin D increased falls and fractures in older women. *ACP Journal Club* 2010;153:JC3-3. Comment on: Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
4. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
5. Ensrud KE. Review: calcium supplements increase risk for myocardial infarction but not mortality or stroke in adults. *ACP Journal Club* 2010;153:JC5-7. Comment on: Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
6. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Suppléments en calcium: risque d'infarctus du myocarde? *Folia Pharmacotherapeutica* 2010;37:108.
7. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
8. Abrahamsen B, Sahota O. Do calcium plus vitamin D supplements increase cardiovascular risk? *BMJ* 2011;342:d2080.
9. Anonymous. Diphosphonates et fibrillation auriculaire: les résultats de quelques essais incitent à la prudence. *Revue Prescrire* 2010;30:908-10.
10. EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures. 15 april 2011; www.ema.europa.eu
11. Anonymous. Dialyse und Tod unter bisphosphonat zoledronat (Aclasta). *Arznei-Telegramm* 2010;41:42.
12. Nelson HD, Haney EM, Dana T, et al. Screening for osteoporosis: an update from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2010;153:99-111.

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose: mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2010

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

Le modèle "FRAX" développé par l'Organisation Mondiale de la Santé permet de calculer le risque de fractures sur 10 ans. Le modèle de calcul est complexe et inclut 9 facteurs de risque, éventuellement associés à la DMO. Il ressort d'une étude de cohorte qu'un modèle plus simple, basé uniquement sur l'âge et les antécédents de fractures, est aussi efficace que le modèle "FRAX" sans mesure de la DMO, pour le calcul du risque de fractures de la hanche et autres fractures majeures sur 10 ans. On a également constaté que la valeur prédictive d'un modèle simple basé sur l'âge et la DMO était aussi bonne que celle du modèle "FRAX" avec mesure de la DMO¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Le lasoxifène et le bazédoxifène font partie de ce que l'on appelle les "modulateurs sélectifs du récepteur aux œstrogènes". Ces deux médicaments sont enregistrés au niveau européen mais ne sont pas disponibles en Belgique. Chez des femmes postménopausées à risque accru de fractures, on a constaté que le traitement au **lasoxifène** pendant 5 ans entraînait une incidence plus faible de fractures vertébrales radiologiques, comparé au placebo (5,6 contre 9,3%); le nombre de fractures vertébrales cliniques et l'incidence des fractures de la hanche ne différaient cependant pas significativement^a. Dans une étude ayant étudié une population comparable, le traitement au **bazédoxifène** pendant 3 ans diminuait l'incidence des fractures vertébrales radiologiques, comparé au placebo (2,4 contre 4,1%); l'incidence des fractures vertébrales cliniques et le nombre de fractures non vertébrales ne différaient pas significativement. L'efficacité du bazédoxifène s'est avérée comparable à celle du raloxifène^b.

- a. RCT en double aveugle portant sur 8.556 femmes âgées en moyenne de 67 ans et présentant un risque accru de fractures (T-score $\leq -2,5$); 28% des femmes avaient au moins 1 antécédent de fracture vertébrale. Le lasoxifène à 0,5 mg/j a été comparé au placebo pendant 5 ans; tous les patients prenaient en plus du calcium et de la vitamine D. Dans le groupe traité par le lasoxifène, le nombre de fractures vertébrales *radiologiques* était significativement moins grand (5,6 contre 9,3%; $p < 0,0001$). Le nombre de fractures non vertébrales était également significativement plus faible (8,1 contre 10,4%; $p = 0,0020$); cette différence se réduisait cependant en grande partie à une diminution de l'incidence des fractures du poignet, le nombre de fractures de la hanche n'était pas significativement différent. Il ressort des données soumises à la FDA que l'incidence des fractures vertébrales cliniques ne différait pas significativement après 3 ans de traitement. Dans le groupe traité par le lasoxifène, les cas de cancer du sein étaient significativement moins nombreux, mais on y constatait davantage de cas de maladie thrombo-embolique veineuse²⁻⁵.
- b. RCT en double aveugle portant sur 7.492 femmes postménopausées présentant un risque accru de fracture (T-score $\leq -2,5$); 56% des femmes avaient au moins 1 antécédent de fracture vertébrale asymptomatique. Les patients ont été randomisés entre le bazédoxifène à 20 mg/j, le raloxifène à 60 mg/j ou un placebo; tous les patients prenaient en outre du calcium et de la vitamine D. Après 3 ans de traitement, on a constaté moins de fractures vertébrales morphométriques dans les groupes traités activement que dans le groupe placebo (2,4 contre 4,1%); le bazédoxifène et le raloxifène avaient une efficacité

comparable. En ce qui concerne les fractures vertébrales cliniques et les fractures non vertébrales, les deux traitements actifs n'étaient pas plus efficaces que le placebo. L'incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse était comparable avec le bazédoxifène et le raloxifène et significativement plus élevée que dans le groupe placebo^{6,7}.

La vitamine D à dose élevée (700-1.000 UI/j) diminue le risque de *chutes* de 19%. Onze personnes doivent être traitées pendant 21 mois avec cette dose élevée pour prévenir 1 chute supplémentaire. On a constaté qu'une dose plus faible n'avait pas d'effet protecteur^a. Les données concernant l'efficacité de la vitamine D sur la prévention de *fractures* ne sont pas univoques. Il ressort d'une méta-analyse récente basée sur des données individuelles de patients que la vitamine D à 400-800 UI/j en monothérapie ne diminue pas significativement le risque de fracture. Par contre, l'association de vitamine D et de calcium diminue significativement le risque total de fracture, indépendamment de l'âge et des antécédents de fractures. La réduction du risque relatif était faible (environ 16%) et l'incidence de fractures était peu élevée dans la plupart des études. Les auteurs de la méta-analyse ont calculé que 213 personnes doivent être traitées pendant 3 ans pour prévenir 1 fracture supplémentaire^b.

- a. Méta-analyse de 8 RCT en double aveugle portant au total sur 2.426 patients, 81% de femmes, âge moyen de 80 ans. Des suppléments de vitamine D (éventuellement combinés au calcium) ont été comparés au placebo; durée moyenne des études: 21 mois. La vitamine D à dose élevée (700-1.000 UI/jour) diminue le risque relatif de chutes de 19% (RR= 0,81; IC à 95% de 0,71-0,92), ce qui revient à un NNT de 11 sur 21 mois. Dans 2 RCT portant au total sur 505 patients, on a étudié des doses <700 UI et on n'a pas trouvé d'effet protecteur significatif avec la vitamine D sur le risque de chutes⁸.
- b. Méta-analyse sur données individuelles de patients (méta-analyse IPD) de 7 RCT portant au total sur 68.517 patients. La vitamine D en monothérapie ne s'avère pas efficace dans la prévention de fractures. L'association de vitamine D + calcium diminue l'incidence totale de fractures (hazard ratio= 0,92; IC à 95% de 0,86-0,99). En ce qui concerne les fractures de la hanche, on observe un effet protecteur avec la vitamine D à faible dose (400 UI/j), mais pas avec la dose élevée (800 UI/j). Ceci pourrait cependant s'expliquer par un manque de puissance statistique^{9,10}.

Références

1. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women. Is more better? Arch Int Med 2009;169:2087-94.
2. Cummings SR, Ensrud K, Delmas P, et al. for the PEARL Study Investigators. Lasoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2010;362:686-96.
3. Becker C. Another selective estrogen-receptor modulator for osteoporosis. N Engl J Med 2010;362:752-4.
4. European Medicines Agency. Accessed 20 april 2010. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/fablyn/emea-combined-h977nl.pdf>
5. Anonymous. Lasoxifène (Fablyn®). Ostéoporose: pas mieux que le raloxifène. Rev Prescrire 2009;29:654.
6. Anonymous. Bazédoxifène (Conbriza®). Ostéoporose: bonnet Blanc et blanc bonnet. Rev Prescrire 2010;30:174-5. Comment on: Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with

osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-34.

7. European Medicines Agency. Accessed 20 april 2010. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/conbriza/H-913-PI-nl.pdf>

8. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.

9. The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.

10. National Prescribing Centre. NPCi blog. Vitamin D alone may not prevent fractures. 23 february 2010. www.npci.org.uk/blog. Comment on: The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose: mise à jour 2009

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2009

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux?

On sait que l'**exercice physique** régulier a un effet positif sur la densité minérale osseuse; l'effet de l'exercice physique dans la prévention des fractures est peu étayé. Il ressort d'une étude de cohorte menée auprès de 2.205 hommes, suivis pendant 30 ans dès l'âge de 50 ans, que l'exercice physique régulier diminue le risque de fractures. Le risque de fractures de la hanche était 2,5 fois moins élevé dans le groupe ayant pris beaucoup d'exercice, comparé au groupe le moins actif¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Le **dénosumab** est un anticorps monoclonal entièrement humain, qui agit en inhibant le développement et l'activité des ostéoclastes. Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée deux fois par an. Dans une étude récente, le dénosumab s'avérait efficace dans la prévention des fractures vertébrales (2,3 contre 7,2%), non vertébrales (6,5 contre 8%) et des fractures de la hanche (0,7 contre 1,2%) chez des femmes ostéoporotiques^a. On ne dispose pas de suffisamment de données concernant l'innocuité du dénosumab à plus long terme; si l'on se base sur son mécanisme d'action, ce médicament pourrait théoriquement induire une incidence plus élevée de malignités et d'infections³. Ce médicament n'est pas enregistré en Europe à l'heure actuelle (01/11/2009).

- a. RCT en double aveugle portant sur 7.868 femmes âgées entre 60-90 ans avec un score T <- 2.5 et >-4.0 ont été traitées pendant 3 ans par du dénosumab par voie s.c. 2 fois par an, ou par un placebo. Chaque groupe recevait quotidiennement au moins 1000 mg de suppléments de calcium. Le critère d'évaluation primaire était l'apparition de fractures vertébrales déterminées par radiographie. Ce critère d'évaluation apparaissait chez 2,3% des patients activement traités et chez 7,2% des patients dans le groupe placebo (RR= 0,32; IC à 95% 0,26-0,41). Le dénosumab s'avérait également significativement supérieur au niveau des critères d'évaluation secondaires, à savoir "fractures de la hanche" (0,7 contre 1,2%) et "fractures non vertébrales" (6,5 contre 8%). Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le taux d'abandon ou l'incidence totale des effets indésirables².

La **drospirénone** est un progestatif synthétique qui est commercialisé en association avec l'estradiol sous le nom de spécialité Angeliq®. La préparation est enregistrée entre autres pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures qui présentent une intolérance ou une contre-indication à d'autres médicaments contre l'ostéoporose. Dans une étude, l'association s'avère plus efficace que le placebo au niveau de la densité minérale osseuse. Aucune étude n'a rapporté les fractures comme critère d'évaluation. On ne dispose pas d'études comparatives avec d'autres médicaments contre l'ostéoporose. Comme c'est le cas pour les autres estroprogestatifs, un traitement prolongé par cette association n'a pas de place⁴.

Il ressort d'une étude à grande échelle que l'injection annuelle de 300.000 UI de **vitamine D** chez des personnes âgées en assez bonne santé ne protège pas contre les fractures non vertébrales ou contre les chutes^a. D'après une méta-analyse d'études sur une période de 12 à 84 mois, l'effet de la vitamine D dans la prévention

des fractures non vertébrales est dose-dépendant. Une dose journalière de 400 UI ou moins n'est pas efficace; une dose plus élevée (482-770 UI) protège contre les fractures non vertébrales (risque relatif 0,80; intervalle de confiance à 95% 0,72-0,89) et les fractures de la hanche (risque relatif 0,82; intervalle de confiance à 95% 0,69-0,97). Ceci correspond à un nombre de sujets à traiter (number needed to treat ou NNT) de respectivement 93 et 202 pour la vitamine D versus placebo (pendant 12 à 84 mois)^{7,8}.

- a. RCT en double aveugle portant sur 9.440 hommes et femmes âgés de plus de 75 ans, sans antécédents de traitement contre l'ostéoporose. Durant 3 années consécutives, on a administré 300.000 UI de vitamine D ou d'un placebo, par voie intramusculaire. On n'a pas constaté de différences significatives entre les deux groupes, ni en ce qui concerne le nombre total de fractures non vertébrales, ni en ce qui concerne l'incidence des chutes^{5,6}.

Le message de la Fiche de transparence concernant la **tibolone** garde toute son importance: ce médicament n'a pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique. L'étude LIFT, une étude contrôlée par placebo sur l'usage de la tibolone en prévention des fractures ostéoporotiques chez des femmes ménopausées plus âgées (en moyenne 68 ans), a été interrompue prématurément en raison d'une incidence accrue d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe traité par la tibolone, principalement chez les femmes âgées de plus de 70 ans^{9,10}. L'ostéoporose n'est pas mentionnée comme indication dans la notice¹¹.

Le **zolédronate** administré une fois par an en perfusion intraveineuse est enregistré dans le "traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées présentant un risque accru de fractures". L'indication du zolédronate a été récemment étendue au "traitement de l'ostéoporose associée à une corticothérapie chez les femmes ménopausées et les hommes à risque accru de fractures"¹². Dans une étude récente menée en double aveugle chez des patients sous corticothérapie prolongée, une perfusion annuelle de 5 mg de zolédronate s'est avérée équivalente à un traitement quotidien par 5 mg de risédronate par voie orale en ce qui concerne la densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale. Cette étude ne rapportait pas de critères d'évaluation liés aux fractures¹³.

Le **tériparatide**, l'hormone parathyroïdienne recombinante (1-34), était déjà enregistré dans le "traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes présentant un risque accru de fractures". L'indication du tériparatide a été récemment étendue au "traitement de l'ostéoporose lors de l'utilisation prolongée par voie générale de glucocorticoïdes chez les femmes et les hommes à risque accru de fractures"¹⁴. Cette extension se base entre autres sur une étude contrôlée randomisée menée en double aveugle dans laquelle une dose quotidienne de 20 µg de tériparatide s'est avérée plus efficace qu'une dose quotidienne de 10 mg d'alendronate en ce qui concerne la densité minérale osseuse et les fractures vertébrales (0,6 vs 6,1%; p=0,004). Le nombre de fractures non vertébrales ne différait pas significativement¹⁵.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables?

Il y a de plus en plus d'indices qui montrent qu'un usage prolongé de diphosphonates est associé à un certain nombre de complications et d'effets indésirables rares.

- Une revue récente estime que 5% des patients ayant une ostéonécrose de la mâchoire due aux diphosphonates, prenaient ces médicaments dans le cadre de l'ostéoporose. Une sélection scrupuleuse des patients chez lesquels on instaure un traitement par des diphosphonates et des mesures de précaution dentaires peuvent probablement réduire considérablement l'apparition de cette complication¹⁶.
- Des fractures atypiques du fémur résultant d'un traumatisme mineur (c.-à-d. à faible énergie) ont été rapportées chez des patients ayant été traités de manière prolongée par de l'alendronate (en moyenne 5,4 ans). Les études sur les diphosphonates durent maximum 5 ans; certains auteurs conseillent donc d'arrêter ce traitement après 5 ans^{16,17}.
- On sait que les diphosphonates par voie orale peuvent entraîner une irritation de l'oesophage, mais il n'est pas clair s'il existe un lien causal entre l'usage de ces médicaments et le cancer de l'oesophage^{16,18}.
- Les données disponibles ne permettent pas non plus de tirer des conclusions univoques en ce qui concerne le risque de fibrillation auriculaire lié à l'usage de diphosphonates^{19,20}.
- Plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë ou de diminution de la fonction rénale chez des patients traités par du zolédronate par voie intraveineuse ont été rapportés à la FDA américaine. Il est conseillé de veiller à ce que le patient soit correctement hydraté avant d'instaurer le traitement et d'éviter le zolédronate chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère²¹.

Références

1. Anonymous. Activité physique. Prévention des fractures ostéoporotiques. *Revue Prescrire* 2008;28:286. Comment on: Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, et al. Leisure physical activity and the risk of fracture in men. *PLoS Med* 2007;4(6):e199.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
3. National Prescribing Centre. Denosumab for postmenopausal osteoporosis. 15 september 2009. www.npci.org.uk/blog
4. Anonymous. Drospirenone in HRT? *Drug Ther Bull* 2009;47:41-4.
5. Anonymous. Vitamine D annuelle: pas d'effet sur les fractures. *Revue Prescrire* 2009;29:130-1.
6. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007;46:1852-7.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Int Med* 2009;169:551-61.
8. Essential Evidence Plus. Vitamin D, at high doses, prevents fractures. *Daily POEMs* 2009. www.essentialevidenceplus.com. Comment on: Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Int Med* 2009;169:551-61.

9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al, for the LIFT trial investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
10. Michiels B. Tibolon voor oudere menopauzale vrouwen? *Minerva* 2008;7:146-7. Comment on: Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al, for the LIFT trial investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
11. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments 2009.
12. European Medicines Agency. Accessed 26 october 2009. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/emea-combined-h595nl.pdf
13. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, et al, for the HORIZON investigators. 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.
14. European Medicines Agency. Accessed 26 october 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/emea-combined-h425nl.pdf>
15. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
16. Kuehn BM. Long-term risks of bisphosphonates probed. *JAMA* 2009;301:710-11.
17. Anonymous. Diphosphonates: fractures atypiques (suite). *La Revue Prescire* 2009;29:505.
18. Anonymous. Diphosphonates: cancers de l'oesophage?. *La Revue Prescire* 2009;29:265.
19. Makumdar SR. Oral bisphosphonates and atrial fibrillation. *BMJ* 2008;336:784-5.
20. Michiels B. Bisphosphonates et troubles du rythme. *Minerva* 2009;8:34. Comment on: Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-6.
21. Kuehn BM. Zoledronic acid risks. *JAMA* 2009;302:838.

Traitement médicamenteux de l'ostéoporose

Juillet 2008

Contenu

Messages essentiels.....	2
Résumé et conclusions	3
1. Définition et épidémiologie	6
2. Evolution naturelle - Objectif du traitement	7
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents – Quels sont les critères utilisés dans les études pour évaluer le traitement?	8
4. Prise en charge de l'ostéoporose postménopausique	9
4.1. Prise en charge non médicamenteuse – mesures générales de prévention ..	9
4.2. Prise en charge médicamenteuse.....	11
5. Groupes cibles particuliers.....	31
5.1. Ostéoporose chez les hommes	31
5.2. Ostéoporose induite par des glucocorticoïdes	32
6. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes	35
7. Conditions de remboursement des médicaments utilisés dans l'ostéoporose ...	37
8. Comparaison des prix pour les médicaments utilisés dans l'ostéoporose	39
Références	41

Messages essentiels

- L'ostéoporose est un facteur important, parmi d'autres facteurs, dans l'apparition de fractures chez les personnes âgées. Seule une diminution du nombre de fractures (non vertébrales) est un critère d'évaluation pertinent pour les interventions.
- Suffisamment d'exercice physique, une alimentation suffisamment riche en calcium et une exposition suffisante au soleil dès le jeune âge et jusqu'à un âge plus avancé sont essentiels.
- Ce sont surtout les personnes ayant déjà présenté une fracture non traumatique auparavant qui bénéficieront d'un traitement éventuel; le bénéfice n'est pas grand en chiffres absolus.
- Des suppléments de calcium (1 g) et de vitamine D (800 IE) ont tout au plus un léger effet protecteur. Ils doivent toujours être associés à tout autre traitement de l'ostéoporose. L'observance thérapeutique du calcium n'est pas bonne.
- Parmi les diphosphonates, ce sont l'acide alendronique, le risédronate et l'acide zolédronique pour lesquels les preuves d'efficacité sur les fractures non vertébrales sont les plus nombreuses.
- Le ralénate de strontium a montré un effet, chez les personnes très âgées, dans la prévention de fractures non vertébrales. Certaines directives y voient une alternative en cas d'intolérance aux diphosphonates.
- La place exacte du raloxifène et du tériparatide n'est pas claire, la mise en balance de l'efficacité et des risques étant difficile. La vitamine K n'a pas de place, sur base des connaissances actuelles, dans la prévention des fractures ostéoporotiques. Le profil risques/bénéfices de la thérapie hormonale de substitution est désavantageux.
- A défaut d'études comparatives, il est impossible d'évaluer de manière objective les différences d'efficacité des divers médicaments.

Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Résumé et conclusions

L'augmentation du nombre de personnes âgées dans notre société s'accompagne d'une forte augmentation du nombre de fractures ostéoporotiques. Ce sont surtout les fractures de la hanche et de l'avant-bras qui causent la morbidité, une perte d'indépendance et même la mortalité. Cette Fiche de transparence aborde les médicaments utilisés dans le cadre de l'ostéoporose. Une fiche sur la prévention de fractures serait plus pertinente mais il n'y a pas suffisamment de données incontestables à ce sujet: l'ostéoporose est un facteur important dans l'apparition de fractures chez les personnes âgées mais n'est certainement pas le seul facteur.

Encourager l'exercice physique auprès des jeunes et des adultes et la consommation d'une alimentation diversifiée et saine a un effet positif dans de très nombreux domaines, dans le domaine de l'ostéoporose également: c'est ainsi que l'on obtient un pic de masse osseuse maximal. Sans doute est-il utile d'encourager aussi les patients âgés à maintenir les promenades et la consommation suffisante de produits laitiers, même s'il n'existe pas de preuves irréfutables à ce sujet. Dans les groupes les plus vulnérables, les mesures et les plans d'entraînement établis dans le cadre de la prévention de chutes semblent logiques, mais les résultats des études sont malheureusement assez décevants.

Comme pour toute intervention préventive, le plus grand bénéfice est observé dans le groupe au risque le plus élevé. Dans le cas des fractures ostéoporotiques, ce sont les patients qui ont déjà présenté une fracture. Les personnes à densité minérale osseuse (DMO) faible entrent également en ligne de compte (score T \leq - 2,5). La relation entre la DMO et le risque de fractures n'est toutefois pas simple. Ceci importe surtout lorsque l'on désire mesurer l'effet des interventions: l'influence sur la DMO à elle seule est clairement insuffisante. Le cas du fluor qui augmente la DMO mais aussi le risque de fractures en est un exemple. C'est la raison pour laquelle l'autorité d'enregistrement européenne (EMA) n'accepte plus l'indication «traitement des patients à risque accru de fractures ostéoporotiques» pour les médicaments dont seule l'influence sur la densité osseuse a été prouvée. C'est pour cette même raison que la présente Fiche de transparence ne rapporte que très rarement des résultats concernant la DMO. Seule compte la réduction de fractures, en particulier les fractures non vertébrales, étant donné que 50 à 70% des fractures vertébrales sont asymptomatiques. C'est pourquoi on fait une distinction dans les résultats, pour autant que possible, entre les fractures vertébrales constatées par imagerie médicale (« fractures morphométriques ») et les fractures vertébrales symptomatiques. Dans le cas des fractures non vertébrales, les fractures de la hanche sont considérées séparément lorsque les données sont disponibles, étant donné que ces fractures ont clairement l'impact le plus important.

Le calcium et la vitamine D (voir p. 11) sont particulièrement importants dans la formation et le maintien des os. La prise optimale n'est pas claire, en particulier la prise supplémentaire nécessaire en cas d'ostéoporose. On opte de plus en plus pour 1 gramme de calcium par jour et 800 Unités Internationales de vitamine D. En soi, cette association offre une légère protection, mais celle-ci s'avère insuffisante dans un groupe à risque élevé après fracture. Le calcium et (généralement) la vitamine D ont été associés à toute autre intervention médicamenteuse dans chaque étude clinique portant sur l'ostéoporose, et doivent donc être administrés systématiquement. Ceci constitue une question prioritaire pour le médecin et le pharmacien étant donné que les patients s'accommodent très mal à la prise de calcium.

Les diphosphonates (voir p. 15) sont les médicaments les mieux étudiés dans l'ostéoporose. Si la DMO n'est pas faible, aucun argument ne permet de proposer un traitement médicamenteux, sauf après une fracture clairement non traumatique. Dans le groupe à faible risque, leur effet est inexistant ou se limite à des fractures vertébrales.

Dans le groupe à risque élevé, un effet a été constaté sur les fractures non vertébrales après administration d'acide alendronique, de risédronate et d'acide zolédronique. Ce bénéfice n'est pas important en chiffres absolus, mais il est bien évidemment à mettre en balance avec la gravité de la morbidité, en particulier dans le cas des fractures de la hanche. Les risques et les bénéfices devront toujours être évalués, en particulier dans le groupe des patients avec polymorbidité et polymédication. L'innocuité des diphosphonates aux doses utilisées dans l'ostéoporose semble satisfaisante. La durée de traitement optimale n'est pas encore claire, bien qu'il y ait de plus en plus d'arguments pour penser qu'un traitement de 5 ans soit suffisant pour bon nombre de patients. Il n'est pas établi si une plus grande facilité d'emploi (une fois par semaine, par mois ou même par an) entraîne une meilleure observance thérapeutique, étant donné qu'une prise de calcium et de vitamine D régulière reste importante. Dans les études sur l'acide alendronique et le risédronate, reprenant les fractures comme critère d'évaluation c'est la forme d'administration quotidienne qui a été étudiée; les formes d'administration hebdomadaire ou mensuelle ont été étudiées uniquement dans des études reprenant la DMO comme critère d'évaluation.

La place du *ranélate de strontium* (voir p. 25) n'est pas claire. Une diminution du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales a été constatée; pour ce qui est des fractures de la hanche, l'effet n'est pas suffisamment documenté. Les données concernant l'innocuité sont elles aussi encore insuffisantes. C'est une alternative possible chez les patients ne tolérant pas le traitement par les diphosphonates.

La place du *raloxifène* dans le cadre de l'ostéoporose n'est pas claire non plus: le raloxifène diminue le nombre de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées, mais pas le nombre de fractures non vertébrales. Le rapport entre le bénéfice au niveau des fractures vertébrales et du cancer du sein et le risque accru de problèmes thrombo-emboliques n'est pas clair.

Le *tériparatide* par voie s.c. avait un effet positif sur les fractures vertébrales dans deux études cliniques. Sur les fractures non vertébrales, cet effet n'était pas univoque. L'innocuité à long terme n'est pas claire.

La *calcitonine* n'a pas d'effet convaincant sur la réduction de fractures dans l'ostéoporose.

Le *traitement hormonal de substitution* a un effet protecteur avéré sur tous les types de fractures ostéoporotiques mais ce traitement est déconseillé en raison du risque accru de cancer du sein et de problèmes cardio-vasculaires.

La *tibolone* et les *phyto-estrogènes* n'ont pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Pour la *vitamine K*, il n'existe aucun argument justifiant son administration systématique.

En conclusion, on peut admettre que l'effet préventif des interventions médicamenteuses sur les fractures ostéoporotiques postménopausiques est en général minime. Chez les patients à risque élevé, en particulier après une fracture, l'administration d'un diphosphonate est à envisager. L'expérience est la plus grande avec l'acide alendronique et le risédronate, dont les résultats sont également prouvés sur des fractures non vertébrales. La place exacte de l'acide zolédronique reste à déterminer. Pour ce qui est de toutes les autres interventions, les preuves sont insuffisantes ou négatives.

La prévention de l'ostéoporose liée à l'emploi de glucocorticoïdes n'est prouvée qu'avec le risédronate à 10 mg par jour et seulement en ce qui concerne les fractures vertébrales.

Les études portant sur l'ostéoporose chez l'homme sont encore plus limitées. Un certain effet a été observé avec l'acide alendronique, le risédronate et le tériparatide mais il est impossible de se prononcer sur base du peu de matériel disponible.

Dans la version imprimée, les données scientifiques détaillées ne sont pas mentionnées. Une longue version incluant toutes les données est disponible sur le site web www.cbip.be

1. Définition et épidémiologie

L'ostéoporose est une affection généralisée du squelette, caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture osseuse, entraînant de ce fait un risque accru de fractures¹. Une diminution de la masse osseuse survient souvent chez les personnes âgées. L'état physiologique de la masse osseuse passe progressivement à un état pathologique, un faible traumatisme peut alors suffire pour provoquer ce qu'on appelle une fracture de fragilité ('fragility fractures').

La définition de l'ostéoporose est fondée d'une part sur la constatation clinique d'une fracture et d'autre part sur les mesures de la densité minérale osseuse (DMO)². Pour déterminer la DMO, l'Organisation Mondiale de la Santé reprend comme méthode de référence la densitométrie osseuse par absorption biphotonique à rayons X (DXA). Le critère « DXA » pour l'ostéoporose est une DMO inférieure à au moins 2,5 déviations standard par rapport à la valeur moyenne chez des jeunes femmes adultes (T-score $\leq -2,5$)³.

Le terme "ostéopénie" est utilisé lorsque le score T se situe entre -1 et -2,5. La constatation d'ostéopénie n'a pas de conséquences thérapeutiques et n'est dès lors plus discutée ici⁴.

Une qualité osseuse diminuée constitue un des facteurs de risque pour l'apparition de fractures. Le risque de fracture est surtout élevé chez les personnes âgées, non seulement en raison d'une DMO plus faible, mais également en raison du risque accru de chutes⁴.

Outre les fractures « classiques » au niveau de la hanche, du poignet et des vertèbres, il existe toute une série de fractures ostéoporotiques survenant surtout à un âge plus avancé, telles que les fractures du bassin, de l'épaule ou de la cheville. Les fractures du poignet apparaissent en moyenne 10 à 20 ans plus tôt que les fractures de la hanche⁵.

Chez les patients de plus de 60 ans qui ont présenté une fracture non traumatique, le risque d'une nouvelle fracture est de 62 par 1.000 années-personne (95% IC de 57 à 72). Le risque de fracture récidivante est le même chez l'homme et la femme^{6,7}.

La plupart des fractures chez les femmes ménopausées se présentent sans que l'ostéoporose ne soit visible à la densitométrie osseuse⁸. Sur base d'études épidémiologiques, il a été estimé qu'environ 70% des fractures vertébrales et 50% des fractures de la hanche surviennent chez les patients dont le score T n'est pas en dessous de -2,5. Le fait que ces patients ont eu des fractures spontanées ou consécutives à une chute prouve que la densitométrie osseuse ne révèle pas toujours une ostéoporose existante. La densitométrie « DXA » se caractérise donc par une

grande spécificité (une densitométrie basse indique de l'ostéoporose) mais également par une faible sensibilité (une densitométrie normale n'exclut pas l'ostéoporose)¹.

Un âge avancé, une faible DMO et des antécédents de fracture ostéoporotique constituent donc trois déterminants importants et indépendants du risque de nouvelles fractures. L'Organisation Mondiale de la Santé a récemment publié un instrument permettant de calculer le risque de fractures sur 10 ans. Cet instrument prend en compte les facteurs de risque liés au patient: âge, sexe, indice de masse corporelle, tabagisme et consommation d'alcool, fracture antérieure, fracture de la hanche chez un des parents, traitement par des glucocorticoïdes. Sont aussi compris dans les facteurs de risque pour des fractures: l'arthrite rhumatoïde et l'ostéoporose secondaire liée à d'autres syndromes. Outre ces facteurs liés au patient, la DMO peut être incluse dans le calcul du risque de fracture. Ce module de calcul peut être consulté en ligne [www.shef.ac.uk/FRAX].

2. Evolution naturelle – objectif du traitement

Le seul objectif d'un traitement médicamenteux pour le traitement de l'ostéoporose est de prévenir les fractures, et la morbidité et mortalité qui en résultent^{3,5}. Le traitement doit bien entendu s'accompagner d'aussi peu d'effets indésirables que possible.

Les *fractures vertébrales* sont souvent asymptomatiques (probablement dans les deux tiers des cas). Elles peuvent toutefois entraîner de la douleur, des limitations physiques et une diminution de la qualité de vie^{4,9}.

Les *fractures du poignet et de l'épaule* peuvent être très invalidantes et exiger parfois de longues périodes de réadaptation.

Les *fractures de la hanche* peuvent entraîner de la douleur, un handicap à court ou à long terme, des saignements, des complications thrombo-emboliques, un choc et la mortalité. La mortalité est surtout fortement accrue pendant la première année suivant une fracture de la hanche. Le taux de mortalité est doublé, comparé aux personnes du même âge qui ne présentent pas de fracture de la hanche⁹. Il s'agit ici surtout de personnes très âgées avec une co-morbidité élevée⁴. Le patient qui survit à une fracture de la hanche perd souvent complètement ou partiellement son indépendance⁹.

3. Critères d'évaluation pertinents lors de l'évaluation du traitement

L'efficacité d'un médicament dans l'ostéoporose a été évaluée dans beaucoup d'études antérieures sur base de l'effet sur la DMO. Il n'existe cependant aucune relation simple entre l'effet sur la DMO et l'effet sur le risque de fracture; c'est pourquoi la comparaison des médicaments sur base de leur effet sur la DMO n'est pas utile. Pour l'autorité d'enregistrement européenne, une diminution de l'incidence des fractures doit pouvoir être démontrée pour qu'un médicament puisse être accepté dans le traitement de l'ostéoporose: il convient de rapporter aussi bien l'effet sur les fractures vertébrales que l'effet sur les fractures non vertébrales¹⁰. [www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf]

C'est pourquoi cette Fiche de transparence ne reprend que les études qui rapportent l'incidence des fractures. Les données sur la DMO ne sont pas rapportées, sauf pour les interventions non médicamenteuses insuffisamment documentées en ce qui concerne les fractures. On a tenté autant que possible de distinguer trois groupes de fractures: les fractures vertébrales, les fractures de la hanche et les autres fractures périphériques (ne concernant pas la hanche). En ce qui concerne les fractures vertébrales, il y a lieu de distinguer les fractures vertébrales symptomatiques des fractures vertébrales morphométriques, à savoir toutes les fractures vertébrales constatées par imagerie.

Le bénéfice potentiel d'un traitement médicamenteux en termes de diminution du risque de fractures est le plus important chez les femmes présentant une forme grave d'ostéoporose, particulièrement en cas d'antécédents de fractures³.

Différents groupes de patients sont souvent inclus dans les études. Dans cette Fiche de transparence, les populations étudiées ont été réparties entre deux catégories: « risque élevé » et « risque faible », en fonction des définitions utilisées dans les diverses RCT et méta-analyses. La catégorie « risque élevé » comprend les études portant sur des patients dont la plupart avaient déjà présenté une fracture ostéoporotique.

Etant donné que les fractures sont relativement rares, même chez les personnes âgées, l'usage du concept de « réduction du risque relatif » (RRR) par l'une ou l'autre intervention comme mesure d'évaluation, peut mener à une surestimation de l'effet. Pour les affections dont le risque de référence (« baseline risk ») est peu élevé, la réduction du risque absolu (ARR) donne une évaluation plus réaliste de l'importance des résultats trouvés. Dans cette Fiche de transparence, la réduction du risque absolu et le « number needed to treat » (NNT) qui en est déduit, sont rapportés le plus possible comme mesures d'évaluation cliniquement pertinentes.

4. Prise en charge de l'ostéoporose postménopausique

Prise en charge non médicamenteuse



- suffisamment d'exercice physique
- restriction d'alcool, arrêt du tabagisme, apport alimentaire suffisant en calcium
- exposition régulière au soleil
- prévention des chutes

Prise en charge médicamenteuse



- calcium et/ou vitamine D
- diphosphonates
- raloxifène
- ranélate de strontium
- tériparatide
- autres: calcitonine, traitement hormonal de substitution, fluorure de sodium, testostérone, vitamine K

4.1. Prise en charge non médicamenteuse - Mesures générales de prévention

L'exercice physique pendant la *petite enfance* (0-12 ans) assure un pic maximal de densité osseuse plus élevé entre 20 et 30 ans^a. Un pic de densité osseuse plus élevé a également été retrouvé chez les adolescents (13-17 ans) et les jeunes adultes (21-28 ans) dont le niveau d'activité était élevé, comparé aux groupes témoins d'un âge comparable au niveau d'activité bas. L'exercice physique nécessitant une charge mécanique élevée, tel que la promenade, est dans ce cas plus bénéfique que le cyclisme ou la natation⁵.

Les femmes adultes peuvent ralentir la perte de la masse osseuse par de l'exercice physique. C'est ce qu'ont rapporté des études randomisées menées aussi bien auprès de femmes pré-ménopausées que ménopausées^{b,c}. Une seule étude de petite taille rapporte à ce sujet des fractures comme critère d'évaluation: aucun effet sur l'incidence de fractures vertébrales n'a pu être démontré en ce qui concerne la promenade¹². A *un âge plus avancé* (plus de 75 ans), l'exercice physique entraîne une DMO plus élevée¹¹.

- Plusieurs RCT ont été menées dont l'intervention consistait à faire prendre de l'exercice à charge mécanique élevée, trois fois par semaine pendant 8-10 mois. Chez les garçons aussi bien que chez les filles, une augmentation significative de la DMO a été constatée, comparé aux groupes témoins¹¹.
- Méta-analyse de 25 RCT incluant à la fois des femmes préménopausées et ménopausées. Il s'est avéré que l'exercice était associé à un bénéfice de 1% en termes de DMO, comparé aux groupes témoins¹¹.

- c. Méta-analyse de 18 RCT portant sur des femmes ménopausées. L'aérobic, aussi bien que la promenade et l'entraînement en résistance avaient un effet positif sur la DMO de la colonne vertébrale. Les résultats combinés de l'aérobic et de la promenade sur la densité minérale osseuse de la colonne vertébrale rapportaient une WMD de 1,79 (IC 95% de 0,58 à 3,01). La promenade avait également un effet significatif sur la DMO de la hanche; l'aérobic augmentait la DMO du poignet. Dans une RCT de petite taille portant sur 97 patients et observant un suivi de 2 ans, aucun effet de la promenade intensive sur l'incidence de fractures vertébrales n'a été retrouvé¹².

La plupart des directives concernant la prise en charge de l'ostéoporose recommandent **l'arrêt du tabagisme** et **la restriction d'alcool**. Il n'existe aucune étude contrôlée à ce sujet; il ressort cependant d'études épidémiologiques que la consommation de plus de deux unités d'alcool par jour est associée à un risque accru de fractures. Il en est de même pour le tabagisme également associé à un risque accru de fractures¹³.

Un régime optimal doit être suffisamment riche en **calcium**. On recommande une alimentation contenant au moins 1000 à 1200 mg de calcium par jour. Ceci équivaut à la consommation d'environ quatre produits laitiers par jour (verres de lait ou produits laitiers ou tranches de fromage)¹¹.

L'exposition régulière au soleil apporte une bonne réserve en vitamine D; une carence en vitamine D peut toutefois survenir dans certaines situations. Les personnes à la peau foncée ont besoin de davantage de soleil pour produire suffisamment de vitamine D; les personnes âgées institutionnalisées et les personnes très âgées en général courent le risque d'être trop peu exposées au soleil. D'autres causes de carence sont e.a. des troubles chroniques de la fonction rénale, un régime très déficient ou une malabsorption des graisses³.

La prévention de chutes est particulièrement importante chez les personnes âgées⁴. Une approche multifactorielle (e.a. l'adaptation de l'environnement dans lequel elles évoluent, l'information, la révision du traitement médicamenteux, le traitement éventuel d'une diminution de l'acuité visuelle) semble efficace dans la prévention de chutes. L'effet de telles interventions sur l'incidence des fractures est toutefois moins clair¹⁴. Un exposé plus approfondi des différentes interventions dans la prévention de chutes sort du cadre de cette Fiche de transparence.

4.2. Traitement médicamenteux

4.2.1. ETUDES CONTROLEES PAR PLACEBO

◆ CALCIUM ET / OU VITAMINE D

Calcium

Les données concernant l'efficacité du calcium sans vitamine D dans la prévention de fractures ne sont pas univoques^{a,b}. Les résultats défavorables dans certaines études pourraient être liés au manque d'observance thérapeutique^{a,c}. Le suivi de l'observance thérapeutique est en effet très important en cas d'administration de calcium. Certaines directives recommandent, sans réellement l'étayer, un supplément de calcium de 0,5 g à 1 g chez les personnes dont l'alimentation n'est pas suffisamment riche en calcium⁴. Sur base de données plus récentes, on recommande au moins 1 g par jour¹⁷⁻¹⁹. Dans une étude à grande échelle bien menée, on n'a pas pu prouver que l'administration de calcium après une première fracture avait un effet positif sur de nouvelles fractures^d. La constipation constitue le problème le plus fréquent en cas d'administration de calcium.

Dans une étude récente contrôlée par placebo et randomisée, une augmentation de l'incidence de l'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et de mort subite a été constatée avec un supplément de calcium, chez 1.500 femmes ménopausées en bonne santé²¹. Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques. Dans d'autres études à grande échelle avec du calcium et de la vitamine D, aucun risque cardio-vasculaire accru n'a été constaté^e.

- a. La méta-analyse de Tang 2007 incluait 19 études portant sur un total de 63.897 patients, dont 92% étaient des femmes âgées en moyenne de 67,8 ans. Dans 17 études reprenant des fractures comme critère d'évaluation, la réduction du risque relatif pour le groupe total était de 12% (hazard ratio = 0,88 avec IC 95% de 0,83-0,95), le NNT pour éviter 1 fracture après 3,5 ans était de 63. Dans 5 de ces 17 études, les patients recevaient également au moins 700 UI de vitamine D. Une analyse de sous-groupe suggère que le risque de fractures était plus faible chez les patients ayant une bonne observance thérapeutique (RR 24% versus 12%; $p < 0,0001$)¹⁵.
- b. Dans la revue de MacLean 2008, l'effet du calcium seul versus placebo avait été étudié sur le nombre de fractures vertébrales chez 5.751 patients, sur le nombre de fractures non vertébrales (fractures de la hanche non incluses) chez 1.679 patients et sur le nombre de fractures de la hanche chez 5.597 patients. Aucune différence n'a été retrouvée entre l'effet du calcium seul et du placebo, que ce soit sur les fractures vertébrales ou non vertébrales, ou sur les fractures de la hanche¹⁶.
- c. L'étude australienne de Prince portant sur 1.460 femmes âgées de 70 ans et plus en pratique ambulatoire, ne relève pas de bénéfice en faveur du calcium (600

- mg de carbonate de calcium 2x par jour). Les femmes n'étaient pas sélectionnées sur base de leur masse osseuse. L'observance thérapeutique était faible. Le principal effet indésirable était la constipation. Dans le groupe dont l'observance thérapeutique était bonne (au moins 80% des comprimés avaient été pris), on observait bien un effet sur le nombre total de fractures et de fractures non vertébrales (mais pas sur le nombre de fractures vertébrales): pour ce qui est des fractures des membres supérieurs, la réduction du risque était de 55% (95% BI 8-79), le NNT pour 5 ans était de 91 (IC 95% de 64 à 642) et pour ce qui est de toutes les fractures, la réduction du risque était de 32% (3-53%) avec un NNT de 156 (IC 95% de 95 à 1.810)^{2,17}.
- d. Record trial. RCT menée auprès de 5.292 patients ambulants, âgés en moyenne de 77 ans et présentant une fracture ostéoporotique au cours des 10 dernières années, dont la moitié recevait 1g de calcium pendant 24-62 mois. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes quel que soit le type de fracture²⁰.
 - e. Les résultats doivent être interprétés avec prudence vu les limites de l'étude, e.a. nombre limité de patients inclus pour une étude à critères d'évaluation cardio-vasculaires, et le fait qu'il s'agissait d'un critère d'évaluation secondaire dans une étude qui n'était pas spécifiquement orientée sur le dépistage de risques cardio-vasculaires éventuels. Après validation des accidents et après correction de la sous-notification, la différence n'était plus significative^{21,22}.

Vitamine D et analogues de la vitamine D

Les résultats concernant la prévention de fractures par l'administration (sans supplément de calcium) de vitamine D (colécalciférol = vitamine D3) et de ses analogues (calcifédiol = 1,25 hydroxyvitamine D et alfacalcidol = 1-hydroxyvitamine D) ne sont pas univoques: la plupart des études ne rapportent aucun bénéfice^{a-c}, certaines si^{a,d}. Un bénéfice évident n'a pu être démontré dans aucune population. Des directives recommandent toutefois l'administration de vitamine D, le plus souvent en association avec du calcium, aux personnes qui ne sont pas suffisamment exposées au soleil^{4,25}. Une dose journalière de 400 UI s'est avérée insuffisante pour la prévention de fractures^d, mais certaines études se sont également avérées négatives à des doses plus élevées^b.

Le manque de vitamine D entraîne non seulement une accélération de la perte osseuse, mais augmenterait également le risque de chute en raison de la faiblesse musculaire proximale. Il se pourrait que le supplément de vitamine D réduise le nombre de fractures dans certains groupes à risque, en réduisant le risque de chute^{e,h}.

Les analogues de la vitamine D ont diminué le risque de fractures vertébrales mais l'effet sur les fractures non vertébrales ou de la hanche n'était pas clair^f. Une plus-value des analogues de la vitamine D par rapport au colécalciférol n'a jamais été démontréeⁱ. De plus, le risque de toxicité suite à la prise de ces produits est plus élevé²⁷.

Il n'existe aucune donnée indiquant que l'administration, en monothérapie, de vitamine D ou de ses analogues permet, après une première fracture, de prévenir des fractures récidivantes: une étude à grande échelle, bien menée, n'a pas pu

démontrer que l'administration de 800 UI de vitamine D après une première fracture avait un effet positif sur des nouvelles fractures⁹. Un effet protecteur de la vitamine D contre les fractures a toutefois été constaté dans le groupe très spécifique des patients après AVC^h.

- a. D'après la revue de MacLean 2008, 4 méta-analyses ont montré un effet positif de la vitamine D sur le risque de fractures global, tandis que 3 méta-analyses n'ont pas montré d'effet. Une dose quotidienne de 700-800 UI, associée ou non à du calcium, résultait, chez les personnes de plus de 60 ans, après 12 à 60 mois, en une réduction du nombre de fractures de la hanche (NNT 46; IC 95% de 31 à 100) et de toutes les fractures non vertébrales (NNT 24; IC 95% de 14 à 80)¹⁶.
- b. Dans la méta-analyse de la Cochrane Collaboration avril 2005, la vitamine D en monothérapie n'était pas associée à une réduction du nombre de fractures (de la hanche, vertébrales ou toutes) chez les femmes ménopausées et les hommes âgés de plus de 65 ans. Cette méta-analyse incluait au total 18.046 patients. La dose variait de 400 à 800 UI par jour, mais des études avec administration intramusculaire de 100.000 UI tous les quatre mois, ainsi que des études avec administration intramusculaire de 300.000 UI tous les ans ont également été reprises dans cette méta-analyse²³.
- c. Dans l'étude de Lyons 2007, la vitamine D (100.000 UI/4 mois, un schéma d'administration inhabituel) ne diminuait pas le nombre de fractures chez 3.440 personnes âgées séjournant en institution; HR 0,95 (IC 95% de 0,79-1,15)¹⁶.
- d. La méta-analyse de Bischoffs-Ferrari (2005) portant sur 9.820 personnes âgées de 60 ans ou plus (âge moyen 79 ans) examinait l'efficacité de la vitamine D (dans la plupart des études en association au calcium) pendant 12 à 60 mois. Une diminution du nombre de fractures non vertébrales et de fractures de la hanche a été observée dans les études où étaient administrées des doses de 700-800 UI de vitamine D, mais aucun effet n'était observé dans les études à 400 UI^{5,24,29}.
- e. Selon les auteurs de la revue de MacLean, ces résultats contradictoires sur la vitamine D s'expliquent peut-être par un effet de la vitamine D sur les muscles, ce qui réduit probablement les chutes dans certains groupes à risque¹⁶. La méta-analyse de Bischoff-Ferrari de 2004 (1.237 personnes âgées) étudiant l'effet de la vitamine D sur la tendance à chuter, concluait que l'administration de vitamine D pendant 2 mois à 3 ans réduisait le risque de chutes de 22%. Dans une étude de suivi, l'effet de 700 UI de vitamine D associées à 500 mg de calcium chez des hommes (199) et des femmes (246) résidant à leur propre domicile, était comparé au placebo. L'effet sur les chutes n'apparaissait que chez les femmes, mais pas chez les hommes. Les chutes des femmes étaient réduites de 46%, et la diminution des chutes concernait surtout les femmes moins mobiles, à savoir 65%⁵.
- f. Il ressort de 3 méta-analyses que les analogues de la vitamine D (1,25-hydroxyvitamine D et 1-hydroxyvitamine D) réduisent le risque de fractures vertébrales. Le RR variait de 0,52 (0,41 à 0,67) à 0,64 (0,44 à 0,92). Pour ce qui est des fractures non vertébrales et des fractures de la hanche, les résultats de la méta-analyse variaient de 0,16 (0,04 à 0,69) à 0,87 (0,29 à 2,59). Dans 4 des

- 7 comparaisons, on observait une diminution significative du risque de fractures (de la hanche et non vertébrales)².
- g. Record trial. RCT portant sur 5.292 patients ambulants, âgés en moyenne de 77 ans et présentant une fracture ostéoporotique au cours des 10 dernières années, dont la moitié recevait de la vitamine D (800 UI) pendant 24-62 mois. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes, quel que soit le type de fracture^{2,20}.
 - h. Chez des femmes hémiplegiques ayant subi un AVC, une diminution des fractures de la hanche était observée dans le groupe ayant reçu 1000 UI de vitamine D par jour. En outre, cette étude observait également une réduction du nombre de chutes¹⁶.
 - i. Le colécalciférol et les analogues de la vitamine D n'ont pas été comparés directement chez des femmes ménopausées présentant de l'ostéoporose, dans des études reprenant les fractures comme critère d'évaluation²⁶.

Association de calcium et de vitamine D

L'association de calcium (dose journalière de 1200 mg) et de suppléments de vitamine D par voie orale (dose journalière de 700 à 800 UI) diminue le risque de fractures dans certaines populations et sous certaines conditions. Un bénéfice limité a été constaté dans la population plus âgée en général. Ceci est vrai pour les fractures de la hanche aussi bien que pour les autres fractures non vertébrales, mais pas pour les fractures vertébrales^a. L'effet positif est probablement limité aux personnes institutionnalisées âgées de plus de 70 ans; dans cette population, la vitamine D (800 UI) et le calcium (1 g) ont diminué d'un quart le risque de fractures de la hanche et de fractures non vertébrales^{a,29}. Ces données sont insuffisantes pour argumenter la recommandation systématique de vitamine D associée au calcium à toutes les femmes ménopausées ou à toutes les personnes âgées de plus de 60 ans^{b,4}; ceci peut toutefois être envisagé chez les personnes âgées en maison de repos^{28,29}.

Dans une étude à grande échelle bien menée, on n'a pas pu démontrer que l'administration de calcium + vitamine D après une première fracture avait un effet positif sur de nouvelles fractures, mais l'observance thérapeutique n'était que de 40-60%^c.

Il ressort d'une méta-analyse récente que le calcium et la vitamine D protègent contre les fractures quand un certain nombre de conditions sont remplies: le calcium et la vitamine D doivent être associés dans des doses suffisamment élevées (1 g à 1,2 g de calcium et 800 UI de vitamine D par jour), le traitement doit être maintenu et il doit y avoir une carence existante^d.

L'administration de suppléments est à envisager chez les individus ayant une carence avérée mais aussi chez les personnes âgées chez lesquelles la carence est pour ainsi dire inévitable, telles que les personnes âgées de plus de 80 ans ou les personnes âgées institutionnalisées. Les patients ostéoporotiques recevant à cet effet un traitement médicamenteux doivent également être traités par du calcium et de la vitamine D³⁰. Un suivi de l'observance thérapeutique est en tout cas très important en cas d'administration de calcium (voir ci-dessus).

- a. La revue de la Cochrane Collaboration 2005 incluait 7 études portant sur 10.376 participants, avec suivi pendant 1 à 5 ans; association versus placebo ou groupe témoin. On y observait que la vitamine D à 700-800 UI en association au calcium à 1000 mg réduisait le nombre de fractures de la hanche chez les femmes ménopausées et les hommes âgés de plus de 65 ans (RR 0,81; IC 95% de 0,68 à 0,96) ainsi que le nombre des « autres fractures non vertébrales » (RR 0,87; IC 95% de 0,78 à 0,97) mais pas le nombre de fractures vertébrales. Il ressortait de l'analyse de sous-groupe que l'effet se limitait à la population de patients séjournant en institution. Une autre analyse de sous-groupe chez des patients ayant des antécédents de fractures (surtout des patients issus du RECORD trial²⁰) ne relevait aucun bénéfice en matière de récives, quel que soit le type de fractures^{23,28}.
- b. Des preuves manquent pour conseiller l'administration systématique de suppléments en vitamine D et en calcium chez toutes les femmes ménopausées: ainsi p.ex., aucun effet positif des suppléments en vitamine D et en calcium sur le risque de fractures n'a pu être démontré dans une étude randomisée contrôlée par placebo menée auprès d'une partie des femmes qui étaient incluses dans la Women's Health Initiative, une étude portant sur des femmes ménopausées âgées entre 50 et 79 ans, surtout connue pour avoir étudié les effets d'un traitement de substitution hormonale sur p.ex. les accidents cardio-vasculaires³.
- c. Record trial. RCT portant sur 5.292 patients ambulants, âgés en moyenne de 77 ans, présentant une fracture ostéoporotique au cours des 10 dernières années et dont la moitié avait reçu 1 g de calcium et 800 UI de vitamine D pendant 24-62 mois. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes, quel que soit le type de fracture²⁰.
- d. La RECORD Study et le WHI Clinical Trial ont été repris dans cette méta-analyse¹⁹.

◆ DISPHOSPHONATES

Diphosphonates en général

Les diphosphonates inhibent la résorption osseuse ostéoclastique. Ils constituent le traitement médicamenteux le mieux étudié dans l'ostéoporose avérée³. Les données concernant les diphosphonates dans les populations à faible risque de fractures sont rares². Lorsque la DMO n'est pas faible, un traitement médicamenteux n'est pas justifié, sauf après une fracture clairement non traumatique³¹.

La durée de traitement optimale par des diphosphonates n'est pas connue. Des données sur une durée de 10 ans sont depuis peu disponibles. Les patients ayant pris de l'acide alendronique pendant 5 ans, suivi de placebo pendant 5 ans, ne présentaient pas plus de fractures vertébrales morphométriques, de fractures de la hanche ou d'autres fractures non vertébrales que ceux qui avaient reçu de l'acide alendronique pendant 10 ans. Il y avait toutefois une diminution du nombre de fractures vertébrales symptomatiques et une augmentation de la DMO. La durée de

traitement optimale reste incertaine. Certaines sources concluent qu'un traitement d'une durée de 5 ans suffit^{9,32}, d'autres proposent un traitement sur une durée plus longue chez les femmes à DMO très faible ou ayant des antécédents de fractures, ou qui ont développé une fracture pendant les 5 premières années du traitement^{33,34}.

Un traitement par diphosphonates s'accompagne toujours de l'administration de calcium et (le plus souvent) de vitamine D. L'observance thérapeutique pour le calcium est problématique (voir chapitre calcium). Pour obtenir une résorption optimale des diphosphonates per os, il faut attendre au moins 30 minutes avant de prendre de la nourriture, une autre boisson ou un autre médicament^{3,4}. Le calcium sera pris de préférence à un autre moment de la journée.

Dans les RCT, l'observance thérapeutique est généralement bonne dans le cas des diphosphonates, mais certaines études d'observation rapportent toutefois de mauvais chiffres (< 25%)². Vu le risque de lésions œsophagiennes après ingestion orale, les formes orales des diphosphonates doivent être ingérées avec suffisamment d'eau et en station debout. Théoriquement, le schéma d'administration hebdomadaire ou mensuel ou la forme d'administration parentérale est plus facile d'emploi vu le nombre de consignes à respecter lors de la prise. Il n'a pas été établi si une plus grande facilité d'emploi entraîne une meilleure observance thérapeutique. Dans les études sur l'acide alendronique et le risédronate reprenant les fractures comme critère d'évaluation, c'est la forme d'administration quotidienne qui a été étudiée et non pas les formes d'administration hebdomadaire ou mensuelle³.

Ces dernières années, on a beaucoup attiré l'attention sur la possibilité d'apparition d'ostéonécrose de la mâchoire due à un traitement par diphosphonates. Il ressort d'une étude de la littérature qu'il s'agissait dans 94% des cas d'une administration intraveineuse de diphosphonates (à doses élevées dans le cadre d'un traitement anticancéreux)³⁵. Dans les études cliniques avec les diphosphonates (par voie orale ou i.v.) chez des patients atteints d'ostéoporose, aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a été rapporté. Des rapports sporadiques d'ostéonécrose de la mâchoire due aux diphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose ont toutefois été publiés³, mais l'ostéonécrose de la mâchoire peut aussi survenir chez les patients ostéoporotiques sans diphosphonates. Le risque d'ostéonécrose de la mâchoire lors du traitement de l'ostéoporose est peu élevé et estimé à 1 maximum 10 sur 100.000 patients par an³⁶.

NB: Pour les spécialités à base de clodronate (Bonafos[®]), de pamidronate (Aredia[®], Pamidrin[®], Pamidronate Mayne[®], Pamidronate Merck[®]) et de tiludronate (Skelid[®]), l'ostéoporose n'est pas mentionnée comme indication dans la notice.

Acide alendronique

L'acide alendronique est largement étudié dans des études cliniques reprenant les fractures comme critère d'évaluation^a.

L'acide alendronique ne s'est pas avéré efficace sur les fractures de la hanche et les fractures non vertébrales chez *les femmes sans antécédents de fractures* ou sans DMO faible^b. Il existe toutefois (dans la plupart des études) dans ce groupe un effet sur le nombre de fractures vertébrales; un traitement de 1 à 3 ans chez 66 patients a empêché 1 fracture vertébrale (morphométrique)^b.

Chez *les femmes ayant déjà présenté une fracture* après un léger traumatisme, l'acide alendronique à raison de 10 mg par jour a pu prévenir environ 3 fractures vertébrales symptomatiques, 1 à 2 fractures du poignet et 1 fracture de la hanche chez 100 patients traités pendant une durée de 1 à 3 ans^c.

L'emploi d'acide alendronique sur une période de 10 ans influençait favorablement la DMO; lorsque cet emploi se limite à 5 ans, la DMO était, 5 ans après interruption du traitement, toujours plus élevée qu'avant l'instauration du traitement par acide alendronique. Le groupe ayant reçu de l'acide alendronique pendant 5 ans, suivi de placebo pendant 5 ans, ne présentait pas davantage de fractures vertébrales morphométriques, de fractures de la hanche ou d'autres fractures non vertébrales, que celui qui avait reçu de l'acide alendronique pendant 10 ans. Il y avait toutefois une diminution du nombre de fractures vertébrales symptomatiques dans le groupe traité activement pendant 10 ans^{d,e}.

Une augmentation du risque de fibrillation auriculaire a été suggérée dans le cas de l'acide alendronique administré per os. Une étude cas-témoin récente ne montrait cependant pas d'augmentation du risque de fibrillation auriculaire ou de flutter pour l'acide alendronique administré per os²².

L'acide alendronique peut être administré quotidiennement (10 mg) ou hebdomadairement (70 mg). L'influence sur la DMO par administration hebdomadaire ou quotidienne est comparable, mais il n'existe pas d'études comparatives avec des fractures comme critère d'évaluation.

Une association fixe d'acide alendronique 70 mg et de colécalciférol, destinée au traitement de l'ostéoporose postménopausique, est disponible depuis peu. La dose de vitamine D de 2.800 UI par semaine ne constitue que la moitié de la dose recommandée de 800 UI par jour (voir vitamine D). Il reste important d'y associer également du calcium³³.

- a. L'effet de l'acide alendronique (l'ensemble des groupes à risque; 5 à 40 mg) sur les fractures vertébrales a été étudié chez 11.834 patients, sur les fractures non vertébrales (les fractures de la hanche non incluses) chez 8.630 patients et sur les fractures de la hanche chez 12.068 patients¹⁶.

b. POPULATION A FAIBLE RISQUE DE FRACTURES

- Dans une méta-analyse récente de la Cochrane Collaboration (Wells 2008), l'acide alendronique à 10 mg (pendant 1 à 4 ans) s'est avéré efficace dans la prévention de fractures vertébrales chez 4.576 femmes ménopausées (2 études): RR = 0,55 (IC 95% de 0,38 à 0,80); NNT= 66³⁷. Aucun effet n'a pu être démontré pour l'acide alendronique en ce qui concerne les fractures non vertébrales (celles de la hanche non incluses) (2 études)³⁷.
- Dans une étude à large échelle qui n'a pas été reprise dans la revue Cochrane (Quandt 2005) et portant sur 3.737 femmes ménopausées à faible risque de fractures (T-score entre -1,6 et 2,5), la prévention de fractures constituait un critère d'évaluation primaire. L'acide alendronique n'avait pas d'effet sur les fractures vertébrales symptomatiques ou morphométriques chez les femmes sans antécédents de fractures vertébrales¹⁶.
- Dans la méta-analyse de la Cochrane Collaboration, aucun effet n'a été observé pour l'acide alendronique à 10 mg dans la prévention des fractures de la hanche (2 études portant sur un total de 4.576 femmes ménopausées pendant 1-4 ans)³⁷.

c. POPULATION A RISQUE DE FRACTURES MODERE OU ELEVE

Dans toutes les études, au moins 500 mg de calcium était administré quotidiennement et dans 3 des 8 études portant sur des patients ayant des antécédents de fractures, 125-400 UI de vitamine D étaient administrées par jour³⁷.

5 mg d'acide alendronique par jour

Après méta-analyse de 3 études, on a observé un effet avec l'acide alendronique à 5 mg par jour sur le nombre de fractures vertébrales RR = 0,40 (IC 95% de 0,29 à 0,55) mais pas sur le nombre de fractures non vertébrales (1 étude)³⁷. Cette concentration n'est actuellement pas disponible en Belgique.

10 mg d'acide alendronique par jour

- Chez les patients à risque de fractures modéré voire élevé, l'apparition de *fractures vertébrales* a été étudiée dans 4 études portant sur un total de 2.785 patients pendant 1 à 3 ans. Chez les patients à risque de fractures modéré, le NNT était de 42 (IC 95% de 34-61) pour la prévention de fractures vertébrales (RRR 45%). (Cochrane Wells 2008) Chez les patients à risque de fractures élevé, le NNT était de 20 (IC 95% de 16 à 29) pour la prévention de fractures vertébrales (RRR 45%)³⁷.
- Chez les patients à risque de fractures modéré voire élevé, l'apparition de *fractures de la hanche* a été étudiée dans 5 études portant sur un total de 5.376 patients pendant 1 à 3 ans. Chez les patients à risque de fractures modéré, le NNT était de 100 (IC 95% de 72 à 351) pour la prévention des fractures de la hanche (RR 0,47; de 0,26 à 0,85; RRR 53%). Chez les patients à risque de fractures élevé, le NNT était de 22 (IC 95% de 16 à 75) pour la prévention des fractures de la hanche (RR 0,47; de 0,26 à 0,85; RRR 53%)³⁷.
- Dans une étude menée auprès de femmes ménopausées atteintes de la maladie de Parkinson (et donc avec risque de chute élevé), on a observé un effet de l'acide alendronique sur les fractures de la hanche RR 0,30 (IC 95% de 0,12 à 0,78)².

- Chez les patients à risque de fractures modéré voire élevé, l'apparition de *fractures du poignet* a été étudiée dans 4 études portant au total sur 5.153 patients. L'acide alendronique à 10 mg par jour pendant 1 à 3 ans diminue le nombre de fractures du poignet RR = 0,50 (IC 95% de 0,34 à 0,73); NNT = 69³⁷.
- d. L'étude FLEX est un suivi de l'étude FIT. 10.099 femmes âgées en moyenne de 73 ans (60 à 86 ans) ont été randomisées entre trois branches d'étude: 10 mg d'acide alendronique par jour, 5 mg par jour ou placebo. Toutes prenaient quotidiennement 500 mg de calcium et 250 UI de vitamine D. 60% des patients avaient déjà eu une fracture symptomatique. Les femmes qui avaient interrompu l'acide alendronique après 5 ans, n'avaient pas de risque accru de fractures non vertébrales et de fractures vertébrales morphométriques par rapport aux femmes qui avaient pris de l'acide alendronique pendant 10 ans sans interruption. Il y avait cependant une différence au niveau des fractures vertébrales symptomatiques en faveur du groupe traité activement pendant 10 ans: RR = 0,45 (0,24 à 0,85); NNT= 35 (IC 95% de 25 à 126)^{33,34,38}.
- e. Une étude de suivi a examiné l'influence de l'acide alendronique (5 mg ou 10 mg par jour) administré pendant 10 ans. L'incidence des fractures ne différait pas entre le groupe ayant reçu un placebo entre la 6ème et la 10ème année et le groupe auquel on a continué d'administrer de l'acide alendronique. Le taux d'abandon de la thérapie pendant le suivi était élevé: seul 51% des données du groupe étudié à l'origine a pu être utilisé. Les fractures constituaient un critère d'évaluation secondaire^{39,40}.

Risédrone

Le risédronate est le diphosphonate le plus étudié après l'acide alendronique.

Un effet du risédronate sur les fractures de la hanche, les fractures non vertébrales et vertébrales n'a pas été constaté chez *les patients à faible risque* de fractures^a.

Chez *les patients à risque élevé* (femmes présentant une faible densité DMO ou ayant des antécédents de fracture vertébrale), une diminution de chaque type de fracture (fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche) a été constatée avec le risédronate: 5 mg de risédronate par jour a empêché 5 fractures vertébrales, 2 fractures non vertébrales et 1 fracture de la hanche par 100 femmes traitées pendant 2 à 3 ans. Le nombre de fractures du poignet n'a pas été influencé^b.

Le risédronate est administré quotidiennement (5 mg) ou hebdomadairement (35 mg). L'administration hebdomadaire ou quotidienne influence de manière comparable la DMO, mais il n'existe pas d'études comparatives avec des fractures comme critère d'évaluation^c.

- a. Dans la méta-analyse de la Cochrane Collaboration, une seule étude a été trouvée portant sur 181 patients à faible risque de fractures et mentionnant des données sur la prévention de fractures vertébrales et non vertébrales. Aucun effet sur ces fractures n'a pu être constaté avec le risédronate. Tous les patients recevaient 1 g de calcium par jour⁴¹.

- b. La méta-analyse de la Cochrane Collaboration incluait 5 études sur le risédronate chez des patients à risque élevé de fractures. La durée du suivi variait de 2 à 3 ans et l'âge moyen des femmes ménopausées se situait entre 51 et 78 ans. Pour ce qui est de la prévention des fractures de la hanche, 11.786 patients ont été étudiés (3 études), pour les fractures non vertébrales 12.143 patients (4 études) et pour les fractures vertébrales 2.812 patients (3 études). Le RR était de 0,61 pour la prévention de fractures vertébrales (IC 95% de 0,50 à 0,76) avec un ARR de 5%; pour les fractures non vertébrales, le RR était de 0,80 (IC 95% de 0,72 à 0,90) avec un ARR de 2%, et pour les fractures de la hanche 0,74 (IC 95% de 0,59 à 0,94) avec un ARR de 1%. Ces chiffres ont été calculés pour le risédronate à 5 mg par jour. Dans 4 études, les patients recevaient 1000 mg de calcium par jour et dans 3 des 5 études, 500 UI de vitamine D étaient également administrées quotidiennement⁴¹.
- c. Trois études ont comparé l'effet de différentes doses de risédronate (5 mg par jour, 35 mg par semaine et 50 mg par semaine). Les fractures constituaient un critère d'évaluation secondaire et les groupes étaient trop restreints pour pouvoir constater des différences. Sur base des effets sur la DMO, le schéma d'administration hebdomadaire avec comme indication l'ostéoporose a été accepté^{2,3,25}.

Etidronate

L'étidronate a fait l'objet de beaucoup moins d'études que l'acide alendronique et le risédronate. Chez *les patients présentant un faible risque* de fractures ostéoporotiques, l'étidronate n'a pas d'effet préventif sur les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales ou les fractures de la hanche^a.

L'étidronate diminuait le risque de fractures vertébrales chez *les patients à risque élevé*, mais aucun effet n'a pu être constaté sur les fractures non vertébrales ou les fractures de la hanche^b.

En ce qui concerne l'étidronate, une administration cyclique est nécessaire étant donné qu'un emploi continu à doses élevées peut entraîner des troubles de la minéralisation osseuse et s'accompagner de fractures.

Un risque accru d'ulcères de l'oesophage, de perforations gastro-intestinales et de saignements a été constaté avec l'étidronate².

- a. L'étidronate ne résultait pas dans une diminution du risque de fractures vertébrales chez les patients à faible risque de fractures (RR = 0,61; IC 95% de 0,29 à 1,26) (3 RCT, durée 2-5 ans). Aucun effet n'a pu être constaté par ailleurs sur les fractures de la hanche dans 1 RCT portant sur 82 patients¹⁶.
- b. Chez les patients à risque élevé, l'étidronate diminuait le risque de fractures vertébrales (263 patients; 2 études, RR = 0,43 (IC 95% 0,20-0,91)) mais aucun effet n'a pu être constaté sur les fractures non vertébrales (410 patients; 4 études) et les fractures de la hanche (74 patients, 1 étude)¹⁶.

Acide ibandronique

Une seule étude a été retrouvée avec l'acide ibandronique en ce qui concerne les *patients à faible risque* de fractures. Il n'est pas possible de tirer des conclusions claires de cette étude de recherche de dose^a.

Pour ce qui est des *patients à risque élevé* de fractures, seul un effet sur les fractures vertébrales a pu être constaté, mais pas sur les fractures non vertébrales^b.

L'acide ibandronique est disponible en Belgique pour administration per os (150 mg par mois) et par voie intraveineuse (3 mg tous les 3 mois). Ces schémas d'administration n'ont pas été étudiés dans des études randomisées reprenant les fractures comme critère d'évaluation. La forme per os administrée à raison de 2,5 mg par jour est enregistrée au niveau européen pour l'ostéoporose mais n'est pas disponible actuellement en Belgique (juin 2008).

- a. Une étude de recherche de dose menée sur 1 an et étudiant l'acide ibandronique chez 180 femmes ménopausées à faible risque de fractures. 1 fracture est survenue dans le groupe placebo, contre aucune dans le groupe traité par l'acide ibandronique^{2,42}.
- b. Les fractures vertébrales ont été étudiées dans 3 études portant sur un total de 4.919 patients. Le RR était de 0,70 (IC 95% de 0,54 à 0,91). La durée des études se situait entre 12 et 36 mois².
 - 1 étude portant sur 2.946 femmes ménopausées dont le T-score ≤ -2 et ayant des antécédents de 1 à 4 fractures vertébrales, a étudié l'effet de deux posologies orales: 2,5 mg p.j. ou 20 mg tous les 2 jours, pendant 12 jours tous les 3 mois. On a observé une diminution du nombre de fractures vertébrales symptomatiques après 3 ans. Le RR était de 0,48 (IC 95% de 0,32 à 0,72) pour la forme quotidienne et de 0,50 (IC 95% de 0,34 à 0,74) pour la forme intermittente⁹.
 - Une autre étude portant sur 2.862 femmes ménopausées présentant des antécédents de fractures a étudié l'effet de l'acide ibandronique administré par voie intraveineuse à raison de 0,5 mg et de 1 mg tous les 3 mois. Après 3 ans, aucun effet n'a été retrouvé sur le nombre de fractures vertébrales morphométriques^{2,43}. En Belgique, des ampoules de 3 mg sont disponibles, à administrer 1 fois tous les 3 mois.
 - Les fractures non vertébrales ont été étudiées dans 1 étude portant sur un total de 2946 femmes ménopausées et dont la durée était de 36 mois. Cette étude menée auprès de patients dont le T-score ≤ -2 et ayant des antécédents de 1 à 4 fractures vertébrales, étudiait l'effet de deux formes orales administrées à raison de 2,5 mg par jour ou de 20 mg tous les deux jours, pendant 12 jours tous les 3 mois. Aucune diminution du nombre de fractures non vertébrales n'a été trouvée après 3 ans^{2,9}.

Pamidronate

Les données concernant l'effet du pamidronate dans l'ostéoporose sont rares et aucun effet positif n'a pu être démontré^a. L'indication "ostéoporose" n'est pas mentionnée dans la notice belge (juin 2008).

- a. Une RCT a été trouvée concernant l'effet du pamidronate chez 48 femmes ménopausées ostéoporotiques pendant 2 ans. Aucune différence n'a été trouvée quant à l'incidence des fractures vertébrales².

Acide zolédronique

L'acide zolédronique en perfusion intraveineuse annuelle a fait l'objet de 3 études chez des patients ostéoporotiques.

Chez *les patients à faible risque*, une étude de petite taille a été retrouvée. Cette étude de recherche de dose ne permet pas de tirer des conclusions claires^a.

Chez *les patients à risque élevé*, une administration intraveineuse annuelle d'acide zolédronique diminuait le risque de (ré)apparition de fractures vertébrales^{b,c}, de fractures non vertébrales et de fractures de la hanche^b. Dans une étude, une réduction de 28% de la mortalité totale a été observée dans le groupe traité par l'acide zolédronique^c.

Des réactions à la perfusion, caractérisées par de la fièvre, des céphalées, des douleurs musculaires et articulaires étaient fréquentes et survenaient généralement lors de la première perfusion²². Il n'est pas clair si l'acide zolédronique augmente le risque de fibrillation auriculaire². L'indication « ostéoporose » est mentionnée dans la notice belge pour la spécialité contenant 5 mg (Aclasta®), le remboursement est prévu.

- a. Etude de petite taille menée sur 1 an, dont une branche d'étude comparait le placebo à l'acide zolédronique à 4 mg 1x/an; 120 patients ménopausées à faible risque. Aucune fracture vertébrale n'est survenue pendant l'étude; quant aux fractures non vertébrales, il en était apparue 1 dans chaque groupe; pour ce qui est des fractures de la hanche, il n'y avait pas données⁴⁴.
- b. Etude de Black 2007 (HORIZON Pivotal Fracture Trial) pendant 3 ans, portant sur 7.765 femmes âgées de plus de 65 ans présentant de l'ostéoporose (T-score < -2,5) et/ou avec des antécédents de fractures vertébrales (63%). Le NNT pour les fractures vertébrales morphométriques pendant 3 ans était de 13 (HR 0,30; IC 95% de 0,24 à 0,38); pour les fractures vertébrales symptomatiques, il était de 47 (HR 0,23; IC 95% de 0,14 à 0,37); pour les fractures non vertébrales, de 37 (HR 0,75; IC 95% de 0,64 à 0,87) et pour les fractures de la hanche de 91 (HR 0,59; IC 95% de 0,42 à 0,83). La fibrillation auriculaire et l'insuffisance rénale aiguë étaient plus fréquentes dans le groupe traité par l'acide zolédronique. La fibrillation auriculaire apparaissait généralement plus d'un mois après la perfusion, et l'incidence était de 1,3% dans le groupe traité et de 0,5% dans le groupe placebo⁴⁵.
- c. Etude de Lyles 2007 (HORIZON Recurrent Fracture Trial) pendant en moyenne 1,9 ans, portant sur 2127 patients (dont 75% de femmes) ayant eu récemment une fracture de la hanche (dans les 3 mois précédant le début de l'étude). Pour les fractures vertébrales symptomatiques, le NNT était de 47 (HR 0,54; IC 95% de 0,32 à 0,92) et pour les fractures non vertébrales, le NNT était de 33 (HR 0,73; IC 95% de 0,55 à 0,98). Le nombre de fractures de la hanche ne diminuait pas significativement (HR 0,7; IC 95% de 0,41 à 1,19) mais les

fractures de la hanche ne constituaient qu'un critère d'évaluation secondaire. On a observé une diminution de la mortalité globale dans le groupe traité par l'acide zolédronique (9,6% versus 13,3%; $p = 0,01$). La fibrillation auriculaire n'apparaissait pas plus fréquemment⁴⁶. Dans les deux études, les patients recevaient de la vitamine D et du calcium^{45,46}.

◆ RALOXIFENE

Le raloxifène est ce qu'on appelle un "modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes" ("Selective Estrogen Receptor Modulator" ou SERM). Par inhibition de la résorption osseuse, le raloxifène freine la perte osseuse postménopausique¹⁰.

Dans *la population totale étudiée* présentant de l'ostéoporose postménopausique (DMO peu élevée et/ou antécédents de fracture vertébrale), le raloxifène s'avère efficace dans la lutte contre les fractures vertébrales morphométriques et symptomatiques. Aucune étude n'a pu démontrer un effet préventif contre les fractures non vertébrales ou de la hanche^{a-c}. Dans toutes les études, les patients prenaient un supplément de calcium et de vitamine D.

Lorsque seule *la population à risque élevé* avec antécédents de fracture vertébrale est analysée, le raloxifène s'avère également efficace dans la lutte contre les fractures vertébrales, mais non contre les fractures non vertébrales. Il existe trop peu de données pour pouvoir se prononcer sur les fractures de la hanche dans cette population à risque élevé^d.

Il ressort des études que le raloxifène a un effet protecteur contre le cancer du sein^b. Le médicament est associé à une incidence plus élevée de thrombo-embolie veineuse^{a,b}. Les résultats cardio-vasculaires ne sont pas univoques; il se peut que le raloxifène entraîne une augmentation de l'incidence d'AVC à issue fatale^b.

- a. Méta-analyse de 5 RCT portant sur un total 8.282 femmes ménopausées. Les résultats de cette méta-analyse étaient principalement déterminés par une RCT de grande taille (l'étude MORE) incluant 7.705 femmes ménopausées âgées en moyenne de 67 ans. Seulement 37% avait des antécédents de fractures vertébrales. Le raloxifène à 60 ou 120 mg/j était comparé au placebo. Après 3 ans, l'incidence de fractures vertébrales morphométriques était de 6,6% dans le groupe traité par le raloxifène à 60 mg/j, de 5,4% dans le groupe traité par le raloxifène à 120 mg/j et de 10,1% dans le groupe placebo (risque relatif = 0,6 à 0,7 et NNT= 21-29 selon la dose). Aucune différence significative n'a été retrouvée dans les différents groupes traités en ce qui concerne les fractures non vertébrales et les fractures de la hanche. Un suivi auprès de la même population étudiée a trouvé des résultats comparables après 4 ans^{2,9}.
- b. RCT supplémentaire incluant 10.101 femmes ménopausées présentant une affection cardio-vasculaire avérée ou un risque accru d'affection cardio-vasculaire. Les critères d'évaluation primaires de cette étude étaient les effets

du raloxifène sur les accidents cardio-vasculaires, le cancer du sein et le décès. L'apparition de fractures vertébrales symptomatiques constituait un critère secondaire. Le raloxifène à 60 mg/j a été comparé au placebo pendant 5,6 ans. Le raloxifène diminuait significativement le nombre de fractures vertébrales cliniques (risque relatif= 0,65; 95% IC 0,47 à 0,89). Le médicament n'avait pas d'effet sur la coronaropathie et s'est avéré associé à une augmentation significative de l'incidence d'AVC à issue fatale et de thrombo-embolie veineuse. L'incidence du cancer du sein était cependant plus faible dans le groupe traité activement^{5,9}.

- c. Une RCT supplémentaire portant sur 488 patientes asiatiques ménopausées trouvait également un effet significatif du raloxifène sur les fractures vertébrales symptomatiques, mais pas sur les fractures non vertébrales⁹.
- d. Analyse de sous-groupe de l'étude MORE incluant des patients ayant des antécédents d'une ou de plusieurs fractures. Ces données étaient combinées aux résultats d'une petite RCT supplémentaire portant sur 143 femmes ménopausées ayant présenté antérieurement au moins 1 fracture vertébrale et dont la DMO était faible. Dans cette population à haut risque, le raloxifène s'est avéré efficace dans la prévention des fractures vertébrales (RR= 0,69; IC 95% de 0,56 à 0,86), mais pas dans la lutte contre les fractures non vertébrales. En raison des données insuffisantes, on n'a pas pu se prononcer sur les fractures de la hanche^{2,47}.

◆ TERIPARATIDE

Le tériparatide est le fragment actif de l'hormone parathyroïdienne⁵. Le tériparatide est enregistré en Belgique pour le traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque accru de fractures. Le tériparatide doit être administré quotidiennement par voie sous-cutanée à raison de 20 µg/j³. L'hormone parathyroïdienne n'est pas disponible en Belgique et n'est pas décrit ici.

Contrairement aux autres médicaments utilisés dans la prise en charge de l'ostéoporose qui freinent la résorption osseuse, le tériparatide favorise la construction osseuse⁵. La durée de traitement dans la notice se limite à 18 mois, il s'agit là de la durée des études phase III qui ont été interrompues précocement en raison de l'apparition d'ostéosarcome à long terme chez les rats.

Chez *les femmes à risque élevé* de fracture (antécédents de 2 fractures vertébrales en moyenne), le tériparatide s'est avéré efficace dans la lutte contre les fractures vertébrales et non vertébrales. L'échelle de l'étude ne permettait pas de se prononcer sur l'effet sur les fractures de la hanche, du poignet ou de l'humerus considérées séparément^{a,b}.

Le tériparatide n'a pas été étudié chez *les patients présentant un risque moins élevé* de fractures.

A propos de l'efficacité du tériparatide chez les hommes atteints d'ostéoporose, nous renvoyons à la p. 31.

- a. RCT portant sur 1.085 femmes ménopausées ayant dans leurs antécédents en moyenne deux fractures vertébrales. Le tériparatide à 20 µg/j par voie sous-cutanée a été comparé au placebo pendant en moyenne 21 mois. De nouvelles fractures vertébrales survenaient chez 5% des femmes ayant reçu du tériparatide et chez 14% dans le groupe placebo, une différence significative (risque relatif=0,35; IC 95% de 0,22 à 0,55; NNT 11). Le risque absolu de nouvelles fractures non vertébrales était de 3% dans le groupe traité par le tériparatide et de 6% dans le groupe placebo (risque relatif= 0,65; IC 95% de 0,43 à 0,98; NNT 33)^{5,48}.
Bien que l'incidence de fractures non vertébrales avait globalement significativement diminué avec le tériparatide, aucun effet significatif n'a pu être constaté sur l'incidence des fractures de la hanche, du poignet ou de l'humérus considérées séparément^{2,47}.
- b. Une RCT supplémentaire portant sur 931 femmes ménopausées ayant eu auparavant au moins 1 fracture vertébrale (en moyenne 2,5). Le tériparatide à 20 µg p.j. par voie sous-cutanée a été comparé au placebo. Après en moyenne 21 mois, l'OR d'une nouvelle fracture vertébrale était de 0,34 (IC 95% de 0,22 à 0,54). L'effet sur les fractures non vertébrales avait une signification marginale (OR= 0,63; IC 95% de 0,39 à 1,00)⁴⁹

◆ RANELATE DE STRONTIUM

Le ranélate de strontium stimule la production osseuse et inhibe la résorption osseuse.

Le ranélate de strontium à 2 g/j s'avère efficace dans la prévention de fractures vertébrales symptomatiques et morphométriques dans *une population de femmes à risque élevé* qui ont déjà présenté une fracture vertébrale. Le ranélate de strontium diminue l'incidence totale de fractures non vertébrales, mais un effet sur les fractures de la hanche n'est pas clair. Seul un effet protecteur sur les fractures de la hanche a été retrouvé dans un sous-groupe de femmes de > 74 ans avec un score T de ≤ -3 et ayant présenté une fracture vertébrale auparavant^a. Sur base des données issues d'une analyse de sous-groupe préplanifiée, le ranélate de strontium s'avère efficace dans la prévention de fractures vertébrales et non vertébrales dans une population de personnes âgées de plus de 80 ans^b.

La prise simultanée d'aliments, de lait, de médicaments à base de calcium diminue la biodisponibilité du ranélate de strontium de 60-70%; un intervalle d'au moins 2 heures est conseillé.

Des effets indésirables graves, avec parfois issue fatale, ont été décrits avec le ranélate de strontium: le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse DRESS (Drug

Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Ce syndrome pouvant mettre la vie en danger est extrêmement rare et se caractérise par l'apparition de réactions cutanées, de fièvre, d'éosinophilie, d'adénopathie et de malformations systémiques. Les patients doivent interrompre l'emploi de ranélate de strontium dès qu'une éruption cutanée apparaît⁵². L'incidence a été estimée à 1 cas pour 40.000 années-patients.

- a. Méta-analyse de 3 RCT incluant au total 5.254 femmes ménopausées. Trois études ont étudié l'effet du ranélate de strontium à 2 g/jour dans le traitement de femmes au score T < -2.5 et dont la plupart avaient déjà eu une fracture vertébrale auparavant. Durée de l'étude: 24-36 mois; ranélate de strontium versus placebo. Tous les patients recevaient des suppléments de calcium et de vitamine D.

Après 3 ans, le risque de *fractures vertébrales* constatées par radiographie avait significativement diminué (risque relatif= 0,63; IC 95% de 0,56 à 0,71) dans les groupes traités par le ranélate de strontium à 2 g/j, ce qui correspond à un NNT=13 pour trois ans de traitement. Seulement 1 RCT rapportait l'incidence de fractures vertébrales symptomatiques et trouvait après 3 ans des chiffres comparables en faveur du ranélate de strontium (RR= 0,62; IC 95% de 0,47 à 0,83).

Il ressort de 2 RCT portant au total sur 6.572 patients que le ranélate de strontium à 2 g/j pendant 3 ans est associé à une diminution significative (signification marginale) du nombre de fractures *non vertébrales* (fractures de la hanche et autres fractures périphériques) (RR= 0,86; IC 95% de 0,75 à 0,98; NNT= 58 pour 3 ans de traitement).

Seulement 1 étude portant sur 1.977 patients rapportait des *fractures de la hanche* séparément. Aucun effet protecteur du ranélate de strontium à 2 g/j pendant 3 ans n'a pu être trouvé dans le groupe entier traité activement; un effet de signification marginale a cependant pu être trouvé dans un sous-groupe de femmes âgées de moins de 74 ans, ayant un score T de -3 et une fracture vertébrale dans leurs antécédents (RR= 0,64; IC 95% de 0,41 à 0,99; NNT=50).

On n'a pas trouvé de différences significatives entre les groupes traités activement et les groupes placebo en ce qui concerne le taux d'abandon, les effets indésirables graves et la mortalité. De la diarrhée, des gastrites, des thrombo-embolies veineuses (2,2 vs. 1,5%) et des embolies pulmonaires (0,8 vs. 0,4%) survenaient toutefois significativement plus souvent dans les groupes activement traités^{9,50}.

- b. Analyse de sous-groupe pré-planifiée des 2 plus grandes RCT portant sur le ranélate de strontium. 1488 femmes entre 80 et 100 ans ont été traitées pendant 3 ans. Le ranélate de strontium s'est avéré efficace dans la lutte contre les fractures vertébrales et non vertébrales⁵¹.

◆ DIVERS: CALCITONINE, FLUORURE DE SODIUM, TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION, VITAMINE K

Calcitonine

La calcitonine est un inhibiteur endogène de la résorption osseuse, disponible sous forme de calcitonine de saumon (synonyme salcatonine) pour administration parentérale ou nasale¹⁰.

Les données concernant l'effet de la calcitonine sur l'incidence de fractures sont rares. Aucun effet sur les fractures non vertébrales n'a pu être constaté avec la calcitonine *par voie intranasale*. Dans une grande étude avec un suivi de 5 ans, la calcitonine par voie nasale s'est avérée efficace dans la prévention de fractures vertébrales chez les femmes ayant déjà présenté une fracture vertébrale auparavant. L'effet a toutefois une signification statistique marginale et l'étude présente de sérieuses lacunes méthodologiques^a. Les résultats de plus petites études complémentaires ne sont pas univoques^b.

Aucune diminution du risque de fractures n'a pu être démontré avec la calcitonine administrée *par voie sous-cutanée* ou *intramusculaire*¹⁰.

- a. La calcitonine par voie intranasale a été comparée à des groupes témoins ou placebo pendant au moins 1 an. Dans une méta-analyse de 4 RCT portant au total sur 1.404 femmes ménopausées, il ressort que la calcitonine est associée à une diminution significative du nombre de fractures vertébrales morphométriques (RR= 0,46; IC 95% de 0,25 à 0,87). Dans une méta-analyse de 3 RCT portant sur un total de 1.481 patients, la calcitonine ne s'est pas avérée efficace dans la lutte contre les fractures non vertébrales^{2,9}. Les résultats de ces deux méta-analyses sont déterminés en grande partie par les données provenant d'une grande RCT en double aveugle, l'étude PROOF⁵³. Dans cette étude, 1.108 femmes ménopausées ayant des antécédents de fracture vertébrale et une DMO faible ont été traitées et suivies pendant 5 ans. La calcitonine par voie intranasale à raison de 200 U.I. par jour s'est avérée éventuellement efficace dans la prévention de fractures vertébrales (signification marginale: RR= 0,79; IC 95% de 0,62 à 1,0), mais pas dans la lutte contre les fractures non vertébrales. Des doses de 100 à 400 U.I./jour ne se sont pas avérées efficaces. Le taux d'abandon était par ailleurs très élevé (60% d'abandons). Les résultats de cette étude doivent donc être interprétés avec la prudence requise^{2,9}.
- b.
 - Deux RCT supplémentaires de petite taille portant sur des femmes ménopausées à risque élevé de fractures n'ont pas donné de résultats univoques: 1 étude a trouvé un effet à signification marginale de la calcitonine sur les fractures vertébrales, l'autre étude n'a pas trouvé d'effet².
 - Dans une RCT supplémentaire portant sur 101 femmes ménopausées à faible risque de fractures, la calcitonine ne s'est pas avérée efficace dans la lutte contre les fractures vertébrales².

Fluorure de sodium

Le fluorure de sodium associé à des suppléments de calcium a été utilisés pendant plusieurs décennies dans le traitement de l'ostéoporose.

Le fluorure de sodium n'a pas de place dans la prise en charge de l'ostéoporose³. Bien qu'il augmente la DMO au niveau de la colonne vertébrale, il n'en résulte pas de diminution de l'incidence des fractures vertébrales et une augmentation du risque de fractures non vertébrales est même observée à doses élevées^a.

- a. Méta-analyse de 11 RCT portant sur un total de 1.429 patientes ménopausées ostéoporotiques. Les patients avaient soit des antécédents de fractures, soit une DMO faible. Des sels de fluor (surtout du fluorure de sodium) associés au calcium ont été comparés au placebo pendant quatre ans. Bien que la DMO de la colonne vertébrale ait augmenté de manière significative après 4 ans, cela n'a pas résulté dans une diminution de l'incidence des fractures. En ce qui concerne l'incidence des fractures vertébrales, aucune différence significative n'a été trouvée, ni après 2 ans ni après 4 ans. Pour ce qui est des fractures non vertébrales, aucune différence significative n'a été trouvée après 2 ans; après 4 ans, l'incidence de fractures non vertébrales s'est avérée significativement plus élevée dans le groupe traité par fluorure (RR= 1,85; IC 95% de 1,36 à 2,50). Ce risque accru de fractures a principalement été constaté à doses élevées de fluorure et lors de l'utilisation de formes sans libération prolongée⁵⁴.

Traitement hormonal de substitution (THS)

Un traitement prolongé par une association d'estrogènes et de progestatifs s'est avéré efficace dans la prévention de fractures vertébrales et non vertébrales. Ce traitement s'accompagne toutefois d'effets indésirables graves (cancer du sein, accidents cardio-vasculaires). Un traitement prolongé par estroprogestatifs est déconseillé en raison de ce profil bénéfices/risques défavorable⁵⁵.

Les principales données sur la substitution hormonale de longue durée proviennent de l'étude WHI (Women's Health Initiative)⁵⁷, une étude randomisée portant sur des femmes ménopausées en bonne santé. Il ne s'agit pas spécifiquement d'une population à risque accru d'ostéoporose^a.

Chez *les femmes dont l'utérus était en place*, le traitement par des estrogènes conjugués et de l'acétate de médroxyprogestérone s'avérait associé à une diminution significative du nombre de fractures vertébrales et non vertébrales. Cette branche de l'étude a cependant été prématurément interrompue en raison d'une incidence accrue de cancer du sein et d'accidents cardio-vasculaires^a.

Chez *les femmes hystérectomisées* un traitement par estrogènes conjugués s'est avéré efficace dans la prévention de fractures vertébrales et de la hanche. Ce bénéfice (6 fractures de la hanche en moins par 10.000 années-personnes) était toutefois aux dépens d'une augmentation du risque d'AVC (12 AVC supplémentaires par 10.000 années-personnes). Un traitement prolongé par estrogènes chez des femmes hystérectomisées est dès lors déconseillé^a.

- a. Les données provenant de méta-analyses plus anciennes (date de recherche allant jusqu'en 2000) ne sont pas univoques. Dans 1 méta-analyse, aucun effet sur les fractures vertébrales et non vertébrales n'a été trouvé pour la TSH. Une deuxième méta-analyse a cependant trouvé une diminution significative de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes traitées par une THS. Les preuves les plus convaincantes proviennent de la Women's Health Initiative (étude de la WHI)⁵⁷. Dans cette RCT, 16.608 femmes ménopausées en bonne santé ont été randomisées vers la THS ou le placebo. Les femmes non hystérectomisées ont été traitées par l'association d'estrogènes conjugués (0,625 mg/j) et d'acétate de médroxyprogestérone 2,5 mg/j, ou par placebo. Les femmes hystérectomisées ont été traitées par des estrogènes conjugués en monothérapie, ou par placebo. Une diminution significative de l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales (tant les fractures de la hanche que du poignet) a été constatée chez les femmes traitées par l'association. Cette branche de l'étude a cependant été interrompue prématurément après 5,2 ans en raison d'une incidence accrue de cancer du sein et d'accidents cardiovasculaires.
- Dans le suivi de l'étude de la WHI après 6,8 ans, les résultats de 10.739 femmes après hystérectomie ont été publiés. Le traitement par estrogènes conjugués à 0.625 mg/j s'est avéré plus efficace que le placebo en ce qui concerne la prévention de fractures vertébrales (RR= 0,62; IC 95% de 0,42 à 0,93) et de fractures de la hanche (RR= 0,61; IC 95% de 0,41 à 0,91). L'étude a été interrompue prématurément en raison de l'incidence accrue d'AVC constatée dans le groupe traité par la THS (hazard ratio= 1,39; IC 95% de 1,10 à 1,77). Les différences en ce qui concerne le cancer du sein et les affections cardiovasculaires n'étaient pas statistiquement significatives^{9,56,57}.

Ni la tibolone, ni les phyto-oestrogènes ont une place dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Vitamine K

Une association de calcium, de vitamine D et de vitamine K est depuis peu disponible en Belgique. Le produit (Calx Plus[®]) est un complément alimentaire et n'est pas enregistré comme médicament. Il contient 600 g de calcium élémentaire, 300 UI de vitamine D et 65 µg de vitamine K1 (phytoménadione).

De telles préparations étaient déjà sur le marché au Japon. Une méta-analyse concernant les effets de la vitamine K sur la masse osseuse chez des femmes japonaises a rapporté un effet protecteur de la vitamine K sur les fractures vertébrales et de la hanche^a. Les résultats de cette méta-analyse suggèrent que les patients présentant un risque accru de fractures doivent être encouragés à suivre un régime riche en vitamine K (légumes verts, huiles végétales). Les études incluses présentaient plusieurs restrictions méthodologiques⁵. L'analogue de la vitamine K étudié, c.-à-d. la ménaquinone, n'est pas disponible en Belgique. L'administration systématique de vitamine K est à déconseiller tant que les résultats de cette méta-analyse n'ont pas été confirmés par une grande étude randomisée reprenant le risque de fractures comme critère d'évaluation⁵.

- a. Méta-analyse de 7 RCT portant sur un total de 882 patients, principalement des femmes ménopausées ostéoporotiques. Des antécédents de fractures ne sont pas rapportés. Durée des études: 1 à 2 ans. L'analogue de la vitamine K étudié, à savoir la ménaquinone, n'est pas disponible en Belgique. La ménaquinone à 45 mg/j s'est avérée plus efficace que le placebo dans la prévention des fractures de la hanche (OR= 0,23; IC 95% de 0,12 à 0,47) et des fractures vertébrales (OR= 0,40; IC 95% de 0,25 à 0,65)⁵⁸.

4.2.2. ETUDES COMPARATIVES

Dans les études comparatives des médicaments ostéoporotiques, tous les patients ont également reçu des suppléments en calcium et en vitamine D.

Les études comparatives directes sont limitées. De plus, la plupart des études comparatives ont été réalisées pour mesurer les différences au niveau des critères d'évaluation intermédiaires, surtout la DMO; ces études sont de trop petite taille et de trop courte durée pour pouvoir évaluer des différences dans les résultats de fractures.

Les auteurs de la revue récente de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) américaine concluent également que suite au manque de données, il est impossible de se prononcer sur l'efficacité et l'innocuité relatives des différents médicaments dans le traitement de l'ostéoporose².

5. Groupes cibles particuliers

5.1. Ostéoporose chez les hommes

Un tiers des fractures de la hanche survient chez les hommes et la mortalité après fracture de la hanche est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (jusqu'à 37,5%). Chez les hommes de plus de 65 ans, l'incidence de fractures vertébrales atteint presque la moitié de l'incidence chez les femmes d'âge comparable⁵⁹.

Il n'existe que très peu d'études d'intervention sur l'ostéoporose chez les hommes. L'effet de l'exercice physique sur la DMO n'a pas été étudié chez les hommes adultes¹¹.

Parmi les RCT disponibles portant principalement sur une population masculine, quelques-unes seulement relèvent une réduction du risque de fractures. L'*acide alendronique* diminue significativement l'incidence des fractures vertébrales morphométriques mais pas des fractures vertébrales symptomatiques^a. Le *risédronate* s'est avéré efficace dans la diminution de l'incidence de fractures de la hanche chez des patients après AVC^b. La *tériparatide* s'est avéré efficace dans la prévention de fractures vertébrales modérément sévères et sévères, mais pas par rapport à l'incidence totale de fractures vertébrales. Aucun effet sur les fractures non vertébrales n'a pu être démontré^c. Une étude à petite échelle sur la *calcitonine* a trouvé une incidence de fractures moins élevée dans le groupe traité activement, mais ces résultats n'ont pas été testés statistiquement^d. Aucune étude sur la *testostérone* ne rapporte les fractures comme critère d'évaluation. Les études examinant l'effet de la testostérone sur la DMO ne sont pas univoques^e.

Le nombre de patients était insuffisant dans les autres études disponibles, portant sur une population majoritairement masculine, pour pouvoir démontrer une différence éventuelle dans l'incidence de fractures.

- a. RCT en double aveugle portant sur 241 hommes ostéoporotiques; environ la moitié des patients avait une fracture vertébrale dans ses antécédents. L'acide alendronique à 10 mg/j a été comparé au placebo. Tous les patients étaient traités concomitamment avec du calcium et de la vitamine D. Après 2 ans, l'incidence de fractures vertébrales morphométriques était de 0,8% dans le groupe traité par l'acide alendronique contre 7,1% dans le groupe placebo (p=0,02). L'incidence des fractures vertébrales symptomatiques n'était pas significativement différente^{59,60}.
- b. RCT en double aveugle portant sur 280 patients masculins âgés après AVC. Le risédronate à 2.5 mg/j a été comparé au placebo pendant 18 mois. Dans le groupe placebo, 10 fractures de la hanche sont survenues, contre 2 dans le groupe traité par le risédronate (RR=0.19; IC 95% de 0,04 à 0,89; NNT= 16)².
- c.
 - RCT dans laquelle 355 patients masculins ont été randomisés entre une injection quotidienne de tériparatide à 20 µg ou 40 µg p.j. et un placebo.

- Après 30 mois, l'incidence de fractures vertébrales modérément graves à graves était plus faible dans le groupe total traité par le tériparatide, comparé au placebo (réduction du risque relatif: 83%; $p < 0.01$). L'incidence totale des fractures vertébrales n'était pas significativement différente².
- RCT portant sur 437 patients masculins. Le tériparatide à 20 ou 40 µg p.j. a été comparé au placebo. Tous les patients prenaient des suppléments de vitamine D et de calcium. Après 11 mois, aucune différence significative n'a été trouvée entre le tériparatide et le placebo quant aux fractures non vertébrales².
 - d. RCT portant sur 71 hommes dont la DMO < -2.5, sans fractures vertébrales dans les antécédents. Les patients du groupe témoin recevaient une dose quotidienne de 400 UI de vitamine D associée à 1.000 mg de calcium élémentaire. Les patients du groupe traité activement recevaient en plus une dose quotidienne de 200 UI de calcitonine en spray intranasal, un mois de traitement en alternance avec un mois sans traitement. Après 18 mois, aucune fracture n'était survenue dans le groupe traité par la calcitonine; dans le groupe traité seulement par l'association de calcium et de vitamine D, des fractures à faible impact ("low impact fractures") sont apparues chez 10% des patients (pas de test statistique)².
 - e. Aucune étude sur la testostérone ne rapporte les fractures comme critère d'évaluation. Les études examinant l'effet de la testostérone sur la DMO ne sont pas univoques^{59,60}.

5.2. Ostéoporose induite par des glucocorticoïdes

L'ostéoporose induite par des glucocorticoïdes est la forme la plus importante d'ostéoporose secondaire en raison de l'usage largement répandu de ces médicaments. Une dose de corticostéroïdes sûre, ne s'accompagnant pas d'une perte osseuse importante, n'a jamais été démontrée. Les directives recommandent d'utiliser du prednisolone (ou équivalent) à des doses de moins de 7,5 mg, mais même à faibles doses, un risque accru de fractures a été démontré⁶². En ce qui concerne les corticostéroïdes à inhaler, il n'existe aucun consensus concernant une posologie sûre⁵. Bien que les corticostéroïdes à inhaler aient un effet sur la DMO, cet effet n'est pas cohérent et sa signification par rapport au risque de fractures n'est pas claire. Il ressort d'études rétrospectives que les corticostéroïdes à inhaler sont peut-être associés à un risque accru de fractures⁶².

La plupart des études sur la prévention et/ou le traitement de l'ostéoporose induite par des glucocorticoïdes reprennent la DMO comme critère d'évaluation primaire; quelques études seulement rapportent des données concernant les fractures.

Le *risédronate*, à doses suffisamment élevées, est le seul médicament dont l'efficacité a été prouvée en ce qui concerne la réduction de fractures en cas d'ostéoporose induite par des glucocorticoïdes. Il influence l'incidence de fractures vertébrales, mais il n'a pas d'effet dans la prévention de fractures non vertébrales^a. Aucun effet n'a pu

être démontré pour les autres diphosphonates^{b-f}, la calcitonine^g, la tériparatide^h et la vitamine D (associée ou non au calcium) dans la lutte contre les fractures vertébralesⁱ. Les données concernant les fractures non vertébrales sont très limitées⁶².

- a. Trois RCT ont comparé le risédronate au placebo. Durée des études: 1-2 ans. En réunissant les résultats, aucun bénéfice significatif n'a été relevé pour le risédronate à 2.5 mg/j en ce qui concerne les fractures vertébrales. Le traitement par le risédronate à 5 mg/j (la dose enregistrée en Belgique) était néanmoins associé à une diminution significative de l'incidence des fractures vertébrales (RR= 0,33; IC 95% de 0,14 à 0,80). Aucune des deux posologies ne s'est avérée efficace dans la prévention de fractures non vertébrales⁶².
- b. RCT portant sur 447 patients, dont 34% avaient débuté récemment un traitement par des corticoïdes et dont 66% étaient déjà traités par des corticoïdes depuis plus de 4 mois. L'acide alendronique à 5 mg et 10 mg p.j. a été comparé au placebo. Après 48 semaines, aucune différence significative n'a été retrouvée quant à l'incidence des fractures vertébrales morphométriques. Il n'y a pas de données concernant les fractures non vertébrales⁶².
- c.
 - RCT portant sur 46 patients ayant subi une transplantation rénale et recevant des glucocorticoïdes. Le clodronate à 800 mg/j pendant 2 semaines par trimestre a été comparé au placebo. Après 12 mois, aucune différence significative n'a été trouvée quant aux fractures non vertébrales; aucune fracture vertébrale n'est survenue dans les deux groupes⁶².
 - RCT portant sur 163 patients ayant récemment débuté un traitement par des glucocorticoïdes. Le clodronate à 100 mg par voie IM 1x/semaine, associé à du calcium et de la vitamine D, a été comparé à l'association de calcium et de vitamine D seule. Après 48 mois, le risque relatif des fractures vertébrales était de 0,63 (IC 95% de 0,35 à 0,98) et celui des fractures vertébrales multiples de 0,25 (IC 95% de 0,15 à 0,91), à chaque fois en faveur du clodronate⁶².
- d. Méta-analyse de 10 RCT. Ont été incluses aussi bien des études sur la prévention (traitement par des corticoïdes depuis moins de 3 mois) que sur le traitement (corticoïdes depuis au moins 3 mois). Toutes les études ont relevé une tendance en faveur de l'etidronate; dans une étude seulement, cette différence était statistiquement significative. En rassemblant les résultats, aucun bénéfice statistiquement significatif n'a été trouvé pour l'etidronate (RR= 0,55; IC 95% de 0,28 à 1,08). Dans trois études rapportant des fractures non vertébrales, aucune différence significative n'a pu être relevée pour ce critère⁶².
- e. Dans 1 RCT portant sur 72 patients ayant subi une transplantation, aucune différence significative n'a été trouvée entre l'ibandronate et le placebo en ce qui concerne les fractures vertébrales et non vertébrales⁶².
- f. Trois RCT ont comparé le pamidronate à une absence de traitement. Les études sont très diverses en ce qui concerne les populations et les doses étudiées. Aucune différence significative n'a été trouvée concernant les fractures vertébrales et non vertébrales⁶².
- g. Méta-analyse de 4 RCT portant au total sur 256 patients. La calcitonine a été comparée au placebo dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose liée aux glucocorticoïdes. Le traitement n'avait pas d'effet significatif, que ce soit

- pour les fractures vertébrales ou non vertébrales. [AHRQ, les résultats correspondent à HTA]
- h. RCT portant sur 51 femmes ménopausées souffrant de maladies inflammatoires chroniques, traitées par des estrogènes ou des glucocorticoïdes. Les patients ont été randomisés entre un traitement supplémentaire par le téraparatide et pas de traitement supplémentaire. Après 1 an, aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne les fractures vertébrales ou non vertébrales⁶².
 - i.
 - Plusieurs dérivés de la vitamine D (alfacalcidol, calcitriol, calcidiol) ont été examinés dans des études contrôlées par placebo. Les données concernant l'incidence des fractures sont limitées. Pour aucun des dérivés de la vitamine D, un effet protecteur sur les fractures vertébrales n'a pu être constaté. Seul le calcitriol a été étudié en ce qui concerne les fractures non vertébrales, et il ne s'est pas avéré efficace à ce niveau⁶².
 - RCT en double aveugle portant sur 62 patients. La vitamine D à 50.000 UI/semaine, associée à du calcium à 1.000 mg/j, a été comparée au placebo dans la prévention de l'ostéoporose. Après 36 mois, aucune différence significative n'a été trouvée dans l'incidence des fractures vertébrales; aucune donnée concernant les fractures non vertébrales n'a été rapportée⁶².

6. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
diphosphonates	<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas d'administration orale: diarrhée, dyspepsie, maux de ventre - En cas d'administration intraveineuse: réactions à la perfusion (fièvre, douleurs, arthralgie) <p>Rares mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ulcères oesophagiens, surtout avec l'acide alendronique et l'etidronate - Ostéonécrose de la mâchoire en cas d'usage de diphosphonates en oncologie, surtout avec l'acide zoledronique et le pamidronate (incidence estimée en cas de diphosphonates per os : 1 à 10 cas/100.000 années-patients). - Fibrillation auriculaire (causalité non prouvée) - Douleurs osseuses et musculaires 	<p>Contre-indications / Précautions</p> <p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement - Hypocalcémie - Insuffisance rénale grave - Anomalies oesophagiennes et autres facteurs susceptibles de ralentir le vidange de l'oesophage, tels que sténose ou achalasie <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etant donné le risque de lésions oesophagiennes après prise orale de diphosphonates, en particulier l'alendronate, il est préférable de prendre les comprimés avec au moins 100 ml d'eau (non gazeuse), d'attendre si possible 1 heure ou jusqu'à la prise de nourriture avant de se coucher, et d'éviter de sucer ou de croquer les comprimés. - Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés. 	<p>Interactions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les diphosphonates ne sont pas bien absorbés à partir du tractus gastro-intestinal; la prise simultanée avec des aliments est susceptible d'aggraver encore la mauvaise résorption. - Les médicaments contenant de l'aluminium, du calcium, du fer ou du magnésium, dont les antacides, les suppléments minéraux et certains laxatifs osmotiques, peuvent diminuer la résorption des diphosphonates administrés par voie orale. - Il se peut que l'usage simultané d'AINS et de certains diphosphonates entraîne une incidence accrue d'effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux. - L'acide zoledronique est éliminé par voie rénale. La prudence est de mise lorsque le produit est administré simultanément à des médicaments qui diminuent de manière importante la fonction rénale (p.ex. des aminoglycosides ou des diurétiques qui peuvent provoquer de la déshydratation).
raloxifène	<p>Très souvent (> 10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatation (bouffées de chaleur) - Symptômes de type grippal <p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Crampes au mollet - Œdème périphérique <p>Rares mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombocytopénie - Thrombo-embolie artérielle ou veineuse 	<p>Contre-indications / Précautions</p> <p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement - (Antécédents de) thrombo-embolie veineuse - Insuffisance hépatique - Troubles graves de la fonction rénale - Saignements utérins inexpliqués - Cancer de l'endomètre - Immobilisation - Traitement hormonal du cancer du sein - Traitement par des estrogènes par voie systémique <p>Précautions</p> <p>Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution probable de l'effet des antagonistes de la vitamine K. - Diminution de la résorption en cas d'utilisation concomitante de choléstyramine ou d'autres échangeurs d'anions.
ranélate de strontium	<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Diarrhée, nausées - Eczéma <p>Rares mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombo-embolie veineuse - Affections neurologiques: troubles de la conscience, perte de mémoire, crises d'épilepsie - Cas de syndromes d'hypersensibilité sévères incluant des <p>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), Fiche de transparence. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE. incidence estimée à 1 cas/40.000 années-patients.</p>	<p>Contre-indications / Précautions</p> <p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles graves de la fonction rénale - Risque accru de thrombo-embolie veineuse - Phénylcétonurie - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <p>Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La prise simultanée d'aliments, de lait, de médicaments à base de calcium entraîne une diminution grave de la résorption du ranélate de strontium. - La prise simultanée d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de magnésium entraîne une légère diminution de la résorption du ranélate de strontium. - Diminution de la résorption des tétracyclines et des quinolones par voie orale.

Produit ² / dose recommandée ³	Nom déposé / conditionnement ⁴ / dosage	Prix public pour 1 an de traitement ⁵ Ticket modérateur pour 1 an de traitement ⁵
acide alendronique +vit. D 70 mg+70 µg/semaine	Fosavance 12 compr. à 70 mg+70 µg	
acide ibandronique 3 mg/3 mois	Bonviva 1 amp. ser. i.v. à 3 mg/3 ml	
150 mg/mois	Bonviva 3 compr. à 150 mg	
acide zolédronique 5 mg/an	Aclasta 1 flacon perf. à 5 mg/100 ml	
étidronate 14 d/3 mois	Osteodidronel 14 compr. à 400 mg	
risédronate 5 mg/jour	Actonel 84 compr. à 5 mg	
35 mg/semaine	Actonel 12 compr. Hebdomadaire à 35 mg	

Autres

ràloxifène 60 mg/jour	Evista 84 compr. à 60 mg	
strontium ranélate 2 g/jour	Protelos 84 gran. (sach.) à 2 g	
tériparatide 20 µg/1 jour	Forsteo 28 amp. ser. s.c. à 20 µg/1 dose	



POUR UN AN DE TRAITEMENT : Prix public: € 5065 • Ticket modérateur: € 141

1. Le calcium et la vitamine D sont également utilisés dans la prise en charge de l'ostéoporose et doivent toujours être associés à d'autres médicaments ostéoporotiques. Vu la grande diversité des doses, les préparations disponibles sont difficilement comparables entre elles et ne sont donc pas reprises dans ce tableau des prix.
2. Exclusivement les produits dont la notice reprend l'indication 'traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque accru de fracture'.
3. Dose telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2008.
4. Exclusivement le conditionnement remboursé le plus grand. Détails concernant les modalités de remboursement: www.cbip.be
5. Source des prix: site Web du CBIP (www.cbip.be: prix 12 juin 2008)

7. Conditions de remboursement des médicaments utilisés dans l'ostéoporose

Ostéoporose postménopausique			
acide alendronique	compr. 10 mg à prendre quotidiennement	Fosamax	Chap. IV (a priori), b Petits conditionnements remboursés
		Alendronate EG	b
		Alendronate Sandoz	b
		Merck-Alendronate	b
		Fosamax	Chap. IV, b
		Alendronate Sandoz	b
		Alendronate EG	b
		Alendronate Teva	b
		Alendronate-Ratiopharm	b
		Beenos	b
Merck-Alendronate	b		
acide alendronique + vit. D	compr. 70 mg + 70 µg hebdomadairement	Fosavance	Chap. IV, b
		Fosavance	Chap. IV, b
acide ibandronique	amp. ser. ¹ 3 mg/3 ml - 1x/3 mois	Bonviva	Chap. IV, b
		Bonviva	Chap. IV, b
acide zolédronique	flacon perf. - 5 mg/100 ml annuellement	Aclasta ¹	Chap. IV, b
		Osteodidronel	Chap. IV, b
étidronate	compr. 400 mg 14 compr./ 3 mois	Actonel	Chap. IV, b
		Actonel	Chap. IV, b
raloxifène	compr. 35 mg hebdomadairement	Evista	Chap. IV, b Grands conditionnements remboursés
		Evista	Chap. IV, b Grands conditionnements remboursés
ranélate de strontium	gran. (sach.) 2 g à prendre quotidiennement	Protelos ²	Chap. IV, b Grands conditionnements remboursés
		Protelos ²	Chap. IV, b Grands conditionnements remboursés
tériparatide	amp. ser. s.c. 20 µg/1 dose à prendre quotidiennement	Forsteo ³	Chap. IV, b

	Effets indésirables	Contre-indications / Précautions	Interactions
térparatide	<p>Très souvent (> 10%): douleurs aux extrémités</p> <p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anémie - Hypercholestérolémie - Dépression, vertiges, céphalées - Palpitations, hypotension - Dyspnée, douleur thoracique, fatigue, asthénie - Nausées, vomissements, reflux - Transpiration accrue, crampes musculaires <p>Rares mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions allergiques - Hypercalcémie - Arthralgie, myalgie 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Troubles graves de la fonction rénale - Hypercalcémie déjà existante - Maladies osseuses métaboliques autres que l'ostéoporose primaire (Paget, hyperparathyroïdie) - Phosphatase alcaline accrue inexplicable - Tumeurs osseuses malignes, métastases osseuses - Radiothérapie préalable du squelette - Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée totale maximale de traitement : 18 mois (après administration prolongée, des ostéosarcomes ont été constatés chez le rat). - Des suppléments de calcium et de vitamine D sont recommandés. 	
calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux, surtout constipation, à doses élevées. 		<ul style="list-style-type: none"> - Risque accru d'hypercalcémie en cas d'utilisation concomitante de calcium et de diurétiques thiazidiques. - Diminution de la résorption des diphosphonates en cas de prise simultanée de calcium (respecter un intervalle de quelques heures).
vitamine D	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux, sensation de soif, polyurie, stupeur et calcifications tissulaires en cas d'intoxication à la vitamine D et à ses dérivés: ne pas dépasser les doses recommandées. Le risque d'intoxication est plus élevé avec les analogues de la vitamine D. - Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypercalcémie <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un contrôle de la calcémie est particulièrement recommandé en cas de traitement par des analogues de la vitamine D. - La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, de calculs rénaux ou de cardiopathies. 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque accru d'hypercalcémie en cas d'utilisation concomitante de thiazides ou de calcium. - Certains anti-épileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) peuvent augmenter le besoin en vitamine D. - La rifampicine et l'isoniazide peuvent diminuer l'efficacité de la vitamine D. - Les glucocorticoïdes peuvent inhiber l'efficacité de la vitamine D.

Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquentes et sévères. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.
Sources : les notices des médicaments, le Répertoire Commenté des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompass, Martindale

8. Comparaison des prix pour les médicaments utilisés dans l'ostéoporse¹

Produit ² / dose recommandée ³	Nom déposé / conditionnement ⁴ / dosage	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> Prix public pour 1 an de traitement⁵ </div> <div style="text-align: center;"> Ticket modérateur pour 1 an de traitement⁵ </div> </div>
Bisphosphonates		
acide alendronique	Alendronate EG	
	Alendronate Sandoz	
	Merck-Alendronate	
	Fosamax	
	Alendronate Sandoz	
	Alendronate EG	
	Alendronate Teva	
	Alendronate-Ratiopharm	
	Beenos	
	Merck-Alendronate	
	Fosamax 12 compr. Hebdomadaire à 70 mg	

Ostéoporose chez l'homme				
acide alendronique	compr. 10 mg à prendre quotidiennement	Fosamax	Chap. IV, b Petits conditionnements remboursés	
		Merck-Alendronate		b
		Alendronate Sandoz		b
Ostéoporose induite par des glucocorticoïdes chez la femme				
acide alendronique	compr. 10 mg à prendre quotidiennement	Fosamax	Chap. IV, b Petits conditionnements remboursés	
		Actonel		Chap. IV, b
risédronate	compr. 5 mg à prendre quotidiennement			
Ostéoporose induite par des glucocorticoïdes				
acide alendronique	compr. 10 mg à prendre quotidiennement	Alendronate Sandoz	b	

1. Lorsque les diphosphonates per os sont contre-indiqués 2. Age > 80 ans 3. Ostéoporose sévère et conditions supplémentaires

Références

1. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399-428.
2. MacLean C, Alexander A, Carter J, et al. Comparative Effectiveness of Treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Comparative Effectiveness Review No. 12.(Prepared by Southern California/RAND Evidence-Based Practice center under contract No. 290-02-0003). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2007. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
3. Anonymous. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:55-9. www.cbip.be
4. Elders PJ, Leusinck GL, Graafmans WC et al. NHG-Standaard osteoporose. *Huisarts Wet* 2005;48:559-70. <http://nhg.artsennet.nl>
5. Kerremans AL. Medicamenteuze behandeling van osteoporose. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;41:25-33. www.geneesmiddelenbulletin.nl
6. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297:387-94.
7. Berry SD, Kiel DP. Absolute risk for subsequent fracture was similar in women and men. *ACP Journal Club* 2007;147:22. Comment on: 6. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297:387-94.
8. Anonymous. Ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées en bonne santé. Utile pour éviter des traitements inutiles. *La Revue Prescrire* 2007;27:516-21.
9. Mosekilde L, Vestergaard P, Langdahl B. Fracture prevention in postmenopausal women. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2008 [cited march 20] www.clinicalevidence.bmj.com
10. Anonymous. Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:64-70.
11. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Osteoporose – tweede herziene richtlijn 2002. www.cbo.nl
12. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, Wells G, Tugwell P, Cranney A. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333.
13. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19:385-97.
14. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD000340. DOI: 10.1002/14651858.CD000340.
15. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.

16. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Int Med* 2008;148:197-213.
17. Pince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Int Med* 2006;166:869-75.
18. Jamal SA. Calcium did not prevent fractures in elderly women. *Evid Based Med* 2006;11:149. Comment on: Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Int Med* 2006;166:869-75.
19. Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-23.
20. RECORD trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
21. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262-6.
22. Anonymous. Ostéoporose postménopausique: données récentes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2008;35:55-7.
23. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub2.
24. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
25. Clinical Knowledge Summaries. Osteoporosis – treatment (and prevention of fragility fractures), 2008. <http://cks.library.nhs.uk>
26. Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005;76:176-86.
27. Anonymous. Primary vitamin D deficiency in adults. *Drug Ther Bull* 2006;44:25-9.
28. Johnell O. Review: vitamin D plus calcium, but not vitamin D alone, prevents osteoporotic fractures in older people. *Evid Based Med* 2006;11:13. Comment on: Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub2.
29. Anonymous. Vitamine D et prévention des fractures. Pour certaines personnes âgées en institution. *La Revue Prescrire* 2006;26:764-5.

30. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis - a clinical update. *J Int Med* 2006;259:539-52.
31. Haute Autorité de Santé. Comment prévenir les fractures dues à l'ostéoporose. Juillet 2006. www.has-sante.fr
32. Anonymous. Osteoporosetherapie mit Alendronat über das fünfte Jahr hinaus meist nicht wirksamer als Plazebo. *Arzneimittelbrief* 2007;41:19b.
33. Bailly C. Continuing alendronate for an additional 5 years maintained bone mineral density in postmenopausal women. *ACP Journal Club* 2007;146:64. Comment on: Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
34. Michiels B, Vermeire E. Efficacité de l'alendronate sur la densité minérale osseuse: 10 ans plus tard. *Minerva* 2007;6:130-1. Comment on: Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
35. Woo SB. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Ann Int Med* 2006;144:753-61.
36. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7.
37. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001155. DOI: 10.1002/14651858.CD001155.pub2.
38. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
39. Michiels B. Alendronate: dix ans d'expérience. *Minerva* 2004;3:163-5. Comment on: Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in post-menopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
40. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in post-menopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
41. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD004523. DOI: 10.1002/14651858.CD004523.pub3.
42. Ravn P, Clemmensen B, Riss BJ, et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 1996;19:527-33.
43. Recker R, Stakkestad JA, Chesnut CH, et al. Insufficiently dosed intravenous ibandronate injections are associated with suboptimal antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2004;34:890-9.
44. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.

45. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
46. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799-809.
47. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-160.
48. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
49. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1583-7.
50. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Rejnster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005326. DOI: 10.1002/14651858.CD005326.pub3.
51. Seeman E, Vellas B, Benhamou C et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-20.
52. Bijl D. Wat heeft 2005 ons gebracht? Nieuwe geneesmiddelen, ontwikkelingen en bijwerkingen. *Geneesmiddelenbulletin* 2008;42:5.
53. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-76.
54. Hagenauer D, Robinson VA, Shea BJ, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD002825. DOI: 10.1002/14651858.CD002825.
55. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Répertoire Commenté des Médicaments 2008. www.cbip.be
56. Anonymous. Substitution hormonale: état de la question en 2003. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:82-9.
57. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
58. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures; systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1256-61.
59. Ebeling PR. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358:1474-82.
60. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
61. Hoogervorst E. Testosterone supplementation did not prevent cognitive decline or increase bone mineral density in older men. *Evid Based Med* 2008;13:71. Comment on: Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, et al. Effect of testosterone

supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:39-52.

62. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost–utility analysis. *Health Technol Assess* 2007;11(7). www.hta.ac.uk