



Ostéoporose

Rev Med Suisse 2009; 5: 124-9

B. Uebelhart
R. Rizzoli

Dr Brigitte Uebelhart
Pr René Rizzoli
Service des maladies osseuses
Centre collaborateur de l'OMS
pour la prévention de l'ostéoporose
Département de réhabilitation
et gériatrie
HUG et Faculté de médecine
1211 Genève 14
Brigitte.Uebelhart@hcuge.ch

Osteoporosis

FRAX is a useful device to select patients with high fracture risk. Glucocorticoid induced osteoporosis, mainly due to a decrease of bone formation, is well controlled with teriparatide treatment and shows an effect of zoledronate on bone mineral density greater than risedronate. Weekly and monthly risedronate have the same bone effects. Ibandronate prevents bone loss related to the use of anti-aromatase. Side effects associated with the bisphosphonates treatment such as osteonecrosis of the jaw, auricular fibrillation and subtrochanteric fractures are discussed. Tibolone prevents fractures. Denosumab reduces the risk of vertebral, non-vertebral and hip fractures. Calcium supplementation is not associated with an increased risk of cardiovascular events.

L'algorithme FRAX permet la sélection des patients à haut risque de fractures. L'ostéoporose cortico-induite, conséquence d'une diminution de la formation osseuse, est efficacement contrôlée par le téraparatide. Dans cette indication, la densité osseuse augmente plus sous zoledronate que sous risédronate. La prise mensuelle de risédronate a les mêmes effets osseux qu'une prise hebdomadaire. L'ibandronate prévient la perte osseuse induite par les antiaromatases. Des effets secondaires associés aux bisphosphonates (ostéonécrose maxillaire, fibrillation auriculaire, fracture fémorale sous trochantériennes) sont discutés. La tibolone prévient les fractures. Le dénosumab est associé à d'importantes réductions des fractures vertébrales, non vertébrales et de hanche. La prise de calcium ne paraît pas associée à un risque cardiovasculaire augmenté.

CALCUL DU RISQUE ABSOLU DE FRACTURE PAR L'ALGORITHME FRAX

L'efficacité de la prise en charge des sujets avec ostéoporose (OP) repose sur la sélection précise des patients à risque augmenté de présenter des fractures. Si le diagnostic de l'OP est basé sur les résultats de l'ostéodensitométrie, le risque de fracture lié à ces valeurs abaissées de densité minérale osseuse est largement modulé par des facteurs cliniques comme, entre autres, l'avancée en âge, les antécédents parentaux et personnels de fractures, un indice de masse corporelle bas, une corticothérapie ou des habitudes toxiques (alcool, tabac). Sur mandat de l'OMS, un groupe d'experts sous l'égide du Pr John Kanis, a élaboré un algorithme de calcul du risque absolu individuel de fractures, à partir de données épidémiologiques de plusieurs cohortes, représentant plus de 250 000 patients/année. Cet algorithme est utilisable avec ou sans les résultats de la mesure de densité minérale osseuse. Les principes d'utilisation de cet outil, disponible et libre d'accès sur www.shef.ac.uk/FRAX, sont détaillés dans la légende de la figure 1. Prochainement, les données épidémiologiques spécifiquement helvétiques devraient être intégrées et utilisables dans ce calcul. Par ailleurs, des recommandations européennes pour le diagnostic et la prise en charge de l'OP postménopausique sont maintenant disponibles.¹ Cet outil devrait être d'une immense aide pour le praticien afin de déterminer quels patients devraient bénéficier d'une intervention thérapeutique.

OSTÉOPOROSE INDUITE PAR LES GLUCOCORTICOÏDES : PHYSIOPATHOLOGIE ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Les glucocorticoïdes (GC) sont susceptibles d'induire une forme d'OP secondaire redoutée car associée à une incidence élevée de fractures atraumatiques en particulier vertébrales. Si la physiopathologie classique fait intervenir comme mécanisme prédominant une augmentation de la résorption osseuse, un éclairage différent est maintenant apporté par des données issues de la recherche

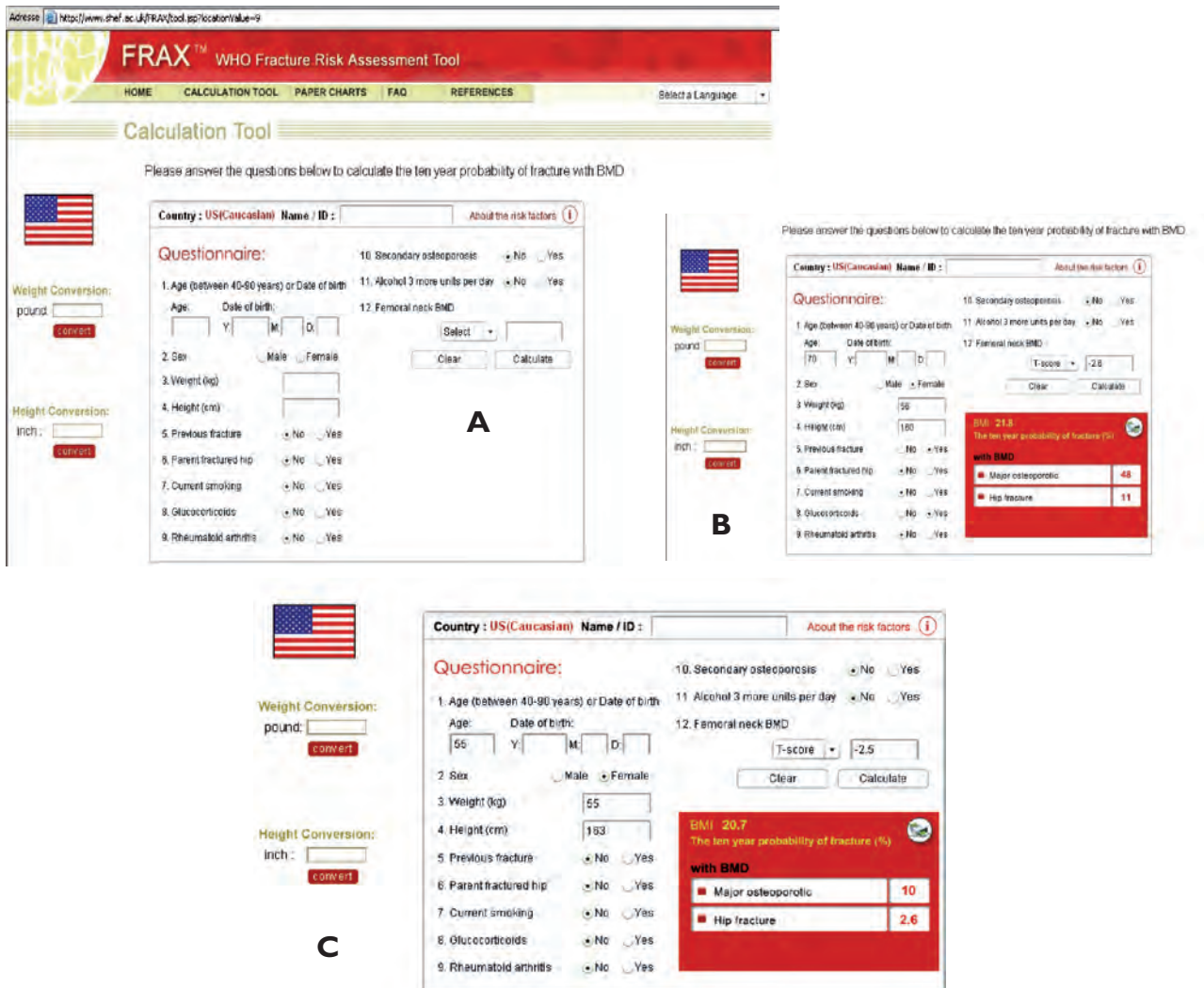


Figure 1. Reproduction de la page web permettant le calcul du risque individuel de fracture en utilisant l’algorithme FRAX

A. Les facteurs cliniques permettent, avec ou sans valeurs de densité minérale osseuse (DMO) du col fémoral, d’évaluer individuellement le risque de fractures. Les données épidémiologiques de référence qu’il est conseillé d’utiliser jusqu’à la mise à disposition des données suisses, sont les valeurs dites «US Caucasian». Sur la page du site (www.shef.ac.uk/FRAX), à la suite du tableau, sont donnés des conseils pour répondre de façon adéquate aux questions. Les résultats, dans le cadre rouge, qui apparaît avec la fonction «calculate» mentionnent le risque pour les dix prochaines années de développer une fracture ostéoporotique majeure (vertèbres, bassin, épaule, poignet, hanche...) ou spécifiquement de la hanche. **B.** Une femme de 70 ans, avec une corticothérapie, une ostéoporose au col fémoral et un antécédent personnel de fracture a un risque de fractures élevé: 48% pour toute fracture ostéoporotique et 11% spécifiquement pour la hanche, justifiant pleinement un traitement de fond à visée osseuse. **C.** Une femme de seulement 50 ans en dépit d’une ostéoporose densitométrique du col fémoral et sans autre facteur clinique présente un risque de fracture faible.

fondamentale, permettant de recentrer l’effet délétère de ces GC sur la diminution de la formation osseuse (figure 2). En conséquence, en tant que thérapie anabolique, le tériparatide (Forstéo) a été testé en prévention et traitement de l’OP induite par les GC.² Il s’agit d’un RCT – étude randomisée, contrôlée, en double aveugle – comparant dans une population de 428 hommes et femmes traités par GC depuis au moins trois mois, 20 µg/jour par voie sous-cutanée de tériparatide à 10 mg/j p.o. d’alendronate (Fosamax). A dix-huit mois de traitement, la densité minérale osseuse (DMO) lombaire augmente davantage sous tériparatide que sous alendronate (+ 7,2 ± 0,7% vs 3,4 ± 0,7%;

p < 0,001), de même qu’à la hanche. Si l’incidence des fractures non vertébrales est similaire dans les deux groupes, significativement moins de nouvelles fractures vertébrales sont apparues dans le groupe traité par tériparatide par rapport à l’alendronate (0,6% vs 6,1%; p = 0,004). Les résultats obtenus à trois ans confirment entièrement ceux enregistrés à dix-huit mois.³

Au sein des inhibiteurs de la résorption osseuse, les bisphosphonates, déjà reconnus pour leur efficacité dans l’OP induite par les GC, voient se positionner favorablement le zolédronate (Aclasta) par rapport au risédronate.⁴ Ces résultats, présentés en septembre dernier (ASBMR –

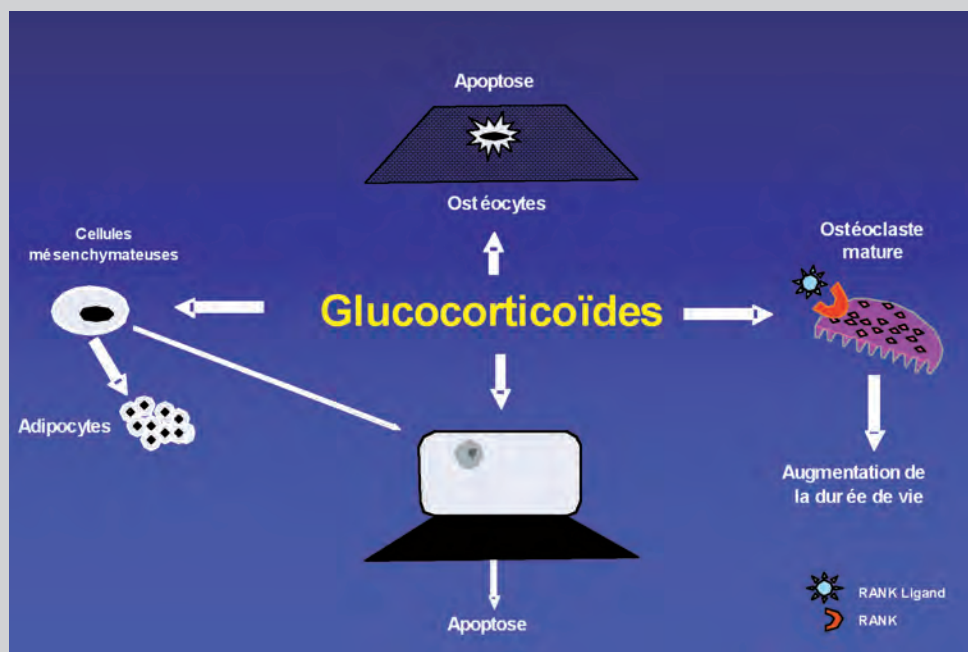


Figure 2. Physiopathologie de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

L'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes est principalement due à une inhibition de la formation osseuse dont les mécanismes physiopathologiques sont multiples: 1) différenciation préférentielle des cellules souches mésenchymateuses vers la lignée adipocytaire plutôt qu'ostéoblastique; 2) induction de l'apoptose de la cellule de la formation osseuse, l'ostéoblaste et 3) induction de l'apoptose de la cellule osseuse mature, l'ostéocyte. A cette inhibition de la formation osseuse vient s'ajouter une augmentation de la durée de vie de la cellule de la résorption osseuse, l'ostéoclaste par interférence de glucocorticoïdes avec le système de régulation RANK-RANK-Ligand.

American Society for Bone and Mineral Research), rapportent les résultats d'un RCT, comparant chez 833 hommes et femmes traités par plus de 7,5 mg/jour de prednisone, les effets d'une seule perfusion de 5 mg de zolédronate à 5 mg/j de risédronate, soit en «prévention» (corticothérapie introduite depuis moins de trois mois), soit en «traitement» (corticothérapie depuis plus de trois mois). Le gain de DMO lombaire, à un an, est significativement plus important dans le groupe traité par zolédronate par rapport au risédronate indépendamment de l'âge, du sexe, de l'ancienneté et de la dose du traitement cortisonique.

AUTRES BISPHOSPHONATES

Riséronate (Actonel)

Réduire la fréquence des prises médicamenteuses pour les patients souffrant d'OP est l'une des stratégies envisagées pour améliorer l'adhésion thérapeutique. Après l'ibandronate, disponible en prise orale mensuelle, le *risédronate* (Actonel) a démontré son efficacité et sa sécurité d'emploi à la dose de 150 mg en une prise mensuelle comparée au dosage de référence de 5 mg/jour.⁵ Ce RCT, à une année, rapporte des gains de DMO lombaire et de la hanche, ainsi que des variations des marqueurs du remodelage osseux sans différences significatives que le traitement soit journalier ou mensuel. L'incidence des effets secondaires rapportés pendant l'étude est sans différences significatives entre les deux groupes: de 9,5% et 8,6% pour les prises quotidiennes et mensuelles, respectivement.

Ibandronate (Bonviva)

Une analyse rétrospective (VIBE), récemment présentée à l'ASBMR, compare le risque de fractures entre des patientes traitées par des bisphosphonates oraux initiés douze mois auparavant, soit par prise hebdomadaire (alendronate ou risédronate), soit mensuelle (ibandronate).⁶ Les résultats rapportent un risque de fractures de la hanche et de fractures non vertébrales similaire que les traitements soient mensuels ou hebdomadaires mais un risque significativement moindre de fractures vertébrales sous traitement d'ibandronate mensuel vs risédronate ou alendronate hebdomadaire (0,11% vs 0,24%; $p=0,014$). Cette différence n'est observée que lorsque l'analyse porte sur les patientes avec une adhésion thérapeutique satisfaisante.

EFFETS SECONDAIRES ASSOCIÉS AUX BISPHOSPHONATES

Ostéonécrose des maxillaires (ONM)

L'ONM est considérée comme un effet secondaire potentiel des bisphosphonates. Elle est définie comme la persistance dans la bouche, d'une exposition osseuse, sans guérison depuis six à huit semaines.^{7,8} Les interventions dentaires, telles que des extractions, sont des facteurs prédisposants. C'est un événement rare dont l'incidence dans la population générale n'est pas connue. L'immense majorité des cas publiés concerne des patients atteints de myélomes multiples ou de cancers, en particulier du sein, métastatiques à l'os, avec dans cette population une pré-



valence évaluée à 5%. Dans l'OP, moins d'une centaine de cas d'ONM sont officiellement rapportés au niveau mondial chez des patients recevant des bisphosphonates et les chiffres d'incidence qui sont avancés, dans ce contexte, seraient d'environ un cas sur 100 000 patients traités. Si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairement définis, l'infection locale apparaît comme un élément constant et l'hypothèse d'un os dit «gelé» par effet d'inhibition sur le remodelage osseux, semble pouvoir être écartée sur les données histologiques. Un effet toxique direct des bisphosphonates sur les cellules des tissus mous est suggéré. Quoi qu'il en soit, la prise en charge conseillée est, le plus possible, conservatrice, centrée sur l'antibiothérapie locale et générale et sur l'arrêt des bisphosphonates dont il faut garder à l'esprit la rémanence d'action prolongée pour la plupart. Les chiffres d'incidence ne justifient pas d'investigations dentaires particulières avant d'introduire un traitement de bisphosphonates aux doses utilisées dans l'OP. En revanche, si des procédures dentaires sont prévues, l'introduction du traitement de bisphosphonate est conseillée après cicatrisation complète.

Fibrillation auriculaire (FA)

En 2007, la publication de l'étude Horizon a rapporté la diminution des fractures sous zolédronate (Aclasta) dans le traitement de l'OP postménopausique, mais également un effet secondaire inattendu, celui d'un nombre faible, mais néanmoins significativement plus élevé sous zolédronate par rapport au placebo, de cas de fibrillation auriculaire déclarés comme «effets secondaires sérieux». Ceci ne sera pas retrouvé dans la deuxième étude publiée la même année, rapportant la diminution des fractures et de la mortalité sous zolédronate chez des patients (hommes et femmes) ayant récemment présenté une fracture de hanche. Depuis lors, une première étude cas-contrôle américaine,⁹ à partir d'une base de données de 719 femmes avec une fibrillation auriculaire, rapporte un risque plus élevé de développer une fibrillation auriculaire chez des femmes qui ont déjà utilisé le bisphosphonate alendronate (Fosamax) par rapport à celles qui n'en ont jamais reçu (OR 1,86; 1,09-3,15).¹⁰ Dans le même temps, une autre étude cas-contrôle danoise ne retrouve aucune augmentation du risque de fibrillation auriculaire ou de *flutter* chez des femmes utilisatrices de bisphosphonates par rapport à des non-utilisatrices (OR 0,96; 0,85-1,09). L'analyse a porté sur 13 586 femmes avec troubles du rythme auriculaire dont 3,2% (soit 435) étaient sous bisphosphonates.

Fractures fémorales sous-trochantériennes (FFsT)

Différentes équipes d'orthopédistes (General hospital à Singapour et Hospital for special surgery à New York, entre autres) ont, depuis 2007, publié une entité inhabituelle de fracture du fémur. La fracture est le plus souvent non traumatique, volontiers précédée de prodromes douloureux de la région de la cuisse. Si des examens radiologiques sont réalisés, ils objectivent en fonction du type d'imagerie, un épaississement cortical, une réaction périostée ou un aspect compatible avec une fracture de stress, parfois bilatéral. Quand la fracture survient, le trait est horizontal, sous tro-

chantérien, avec de façon assez constante, un aspect de spicule cortical. Le caractère inhabituel de cette fracture, tant par ses conditions de survenue avec prodromes que par sa localisation et son aspect radiologique, interpelle les orthopédistes. Ils relèvent que le plus souvent les patients qui présentent ces FFsT ont une ostéoporose connue et sont depuis plusieurs années sous traitement de bisphosphonates et en particulier d'alendronate.

TIBOLONE

La tibolone (Livial) est une substance présentant des effets à la fois estrogéniques, progestatifs et androgéniques.¹¹ Un RCT a comparé les effets de la tibolone versus un placebo chez des femmes postménopausiques avec OP, d'une part sur trois ans, avec évaluation du nombre de fractures vertébrales et de fractures cliniques et, sur cinq ans d'autre part, avec évaluation du risque de cancer du sein, de l'utérus et des affections cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée avant son terme à cause d'un nombre augmenté d'AVC sous tibolone par rapport au placebo. La publication des résultats de cette étude, rapporte sous tibolone, une réduction significative du nombre des fractures vertébrales (RR 0,55; $p < 0,001$), également des fractures non vertébrales (RR 0,74; $p < 0,01$) et une réduction significative du nombre de cas de cancer du sein invasif (RR 0,32; $p = 0,02$).

DÉNOSUMAB

Le dénosumab est un anticorps monoclonal dirigé contre RANK-L. L'inhibiteur naturel de RANK-L est OPG (ostéoprotégérine). RANK-L est le ligand du récepteur RANK situé sur la membrane de l'ostéoclaste et de ses précurseurs. De par sa haute affinité et spécificité à RANK-L, le dénosumab est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse par effet sur la maturation, la survie et l'activité de l'ostéoclaste. Dans un RCT de phase III,¹² 60 mg de dénosumab administrés par voie sous-cutanée, une fois tous les six mois pendant deux ans, augmentent de façon significative la DMO lombaire par rapport au placebo chez 332 femmes ménopausées avec une masse osseuse basse (+6,5% vs -0,6%; $p < 0,0001$) ainsi qu'à la hanche totale ($p < 0,01$). Est également rapportée, une augmentation de la densité volumétrique du radius distal ($p < 0,01$). L'inhibition du remodelage osseux est particulièrement marquée, constatée dès la fin du premier mois, avec réduction d'un marqueur de résorption osseuse tel que le CTX de plus de 80% par rapport aux valeurs à l'entrée de l'étude. Les particularités de cette puissante action d'inhibition de la résorption osseuse¹³ sont d'être rapidement (moins de six mois) et complètement réversibles à l'arrêt du traitement mais également réinductibles lors de la reprise des injections de dénosumab. Enfin, ont été récemment présentés au congrès de l'ASBMR,¹⁴ les résultats sur les fractures de l'étude phase III (étude FREEDOM). Dans ce RCT, 7868 femmes ménopausées avec une OP ont été traitées pendant trois ans par une injection semestrielle sous cutanée de 60 mg de dénosumab ou par un placebo associée à un supplément de calcium et de vitamine D. Il a été observé



une diminution significative du nombre de patientes avec une nouvelle fracture vertébrale sous dénosumab versus placebo de 68% ($p < 0,0001$). Cette réduction reste stable au cours des trois années de traitement (61%, 78% et 65% respectivement la première, deuxième et dernière années). Le nombre de fractures non vertébrales est également significativement diminué de 20% sous dénosumab ($p = 0,011$), de même que les fractures de hanche, réduites de 40% ($p < 0,0001$). Aucune différence significative n'a été constatée dans ces différentes études entre les groupes placebo ou traités par dénosumab pour les effets secondaires.

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Chez la femme, persiste une source d'œstrogènes après l'arrêt de la synthèse ovarienne de la ménopause. Il s'agit de l'aromatase de stéroïdes d'origine surrénalienne. L'enzyme clé de cette synthèse œstrogénique résiduelle postménopausique est l'*aromatase*. Des inhibiteurs de l'aromatase sont maintenant couramment utilisés, avec succès, comme thérapies adjuvantes du cancer du sein. La troisième génération de ces antiaromatases (anastrozole, létrozole, exémestane) permet d'obtenir une inhibition de l'activité de l'enzyme de 96 à 99%. La réduction marquée de l'œstradiolémie induite par ces traitements affecte le métabolisme osseux, expose à une perte osseuse plus marquée et plus rapide avec comme conséquence un risque accru de fractures¹⁵ (incidence de 11% de fractures sous anastrozole versus 7,7% sous tamoxifène après cinq ans de traitement, $p < 0,0001$). Avant l'avènement des antiaromatases, le traitement hormonal adjuvant des cancers du sein relevait essentiellement du *tamoxifène* qui associait à l'effet antiœstrogénique sur le sein un effet œstrogénique, donc protecteur sur l'os.

L'étude Arison¹⁶ est un RCT récemment publié évaluant l'effet sur la densité minérale osseuse et les marqueurs du remodelage osseux (pas de données sur les fractures) du bisphosphonate ibandronate (Bonviva) dans la prévention de la perte osseuse induite par l'antiaromatase anastrozole. Pendant deux ans, 131 femmes ménopausées traitées par 1 mg/j d'anastrozole ont reçu 150 mg/mois d'ibandronate ou un placebo, associés à un supplément de calcium et de vitamine D. Sous ibandronate, sont rapportés des gains de DMO au rachis lombaire (+2,98%) et à la hanche (+0,6%) contrastant avec des diminutions sous placebo au rachis (-3,22%) et à la hanche (-3,9%). Les différences de DMO entre les deux groupes de l'étude sont significatives ($p < 0,01$). Par ailleurs, sous anastrozole et ibandronate, s'observe une diminution des marqueurs du remodelage osseux, d'amplitude très similaire mais inverse à leur augmentation observée sous anastrozole et placebo.

CALCIUM

Le calcium a été en 2008 au centre d'une controverse. A son origine, la publication des résultats d'une étude néo-zélandaise,¹⁷ randomisée contrôlée, de 1471 femmes postménopausées en bonne santé, qui ont pris 1 g/j de citrate de calcium ou un placebo pendant cinq ans. Les événements vasculaires (mort subite, infarctus du myocarde,

angine de poitrine, AVC, etc.) étaient enregistrés tous les six mois. Les résultats ont été traités avec trois niveaux d'analyse en fonction des sources d'information des données (niveau 1 : données venant des patients ou de leur famille ; niveau 2 : données vérifiées selon les certificats de décès ou notes d'admissions hospitalières ; niveau 3 : données vérifiées auprès du registre national des hospitalisations). L'analyse de niveau 1 rapporte un risque augmenté sous calcium de présenter soit un infarctus du myocarde, soit une mort subite ou bien encore un AVC (RR 1,66 ; $p = 0,0075$). Dans l'analyse de niveau 2 ne subsiste que la significativité, au détriment du supplément de calcium, pour l'infarctus du myocarde (RR 2,12 ; $p = 0,047$). L'analyse de niveau 3, sur les données médicales les plus fiables, perd toute significativité statistique. Par ailleurs, deux autres études venant du domaine cardiovasculaire vont également permettre d'équilibrer le débat. La première,¹⁸ sur 36 282 femmes américaines, ménopausées en bonne santé habituelle, randomisées pour recevoir pendant au moins sept ans 500 mg de calcium et 200 U de vitamine D deux fois par jour ou des placebo, n'a rapporté ni augmentation ni diminution du risque coronaire ou vasculaire cérébral. La seconde étude,¹⁹ également américaine, s'est intéressée dans une cohorte de 28 886 femmes âgées de plus de 45 ans, de façon prospective, à évaluer le risque d'apparition d'une hypertension artérielle en relation avec la consommation de produits laitiers. La consommation de produits laitiers allégés en matières grasses (ainsi que la vitamine D) est inversement associée avec le risque de survenue d'une hypertension, leur conférant, d'après les auteurs, un effet préventif potentiel des complications cardiovasculaires de l'hypertension.

CONCLUSION

Concernant l'OP, l'année 2008 aura été marquée par la concrétisation et surtout l'accessibilité pour tous les praticiens de l'évaluation du risque individuel de fractures, aide précieuse à la sélection des patients à traiter. La sécurité d'emploi des traitements de l'OP est une priorité. Des médicaments déjà disponibles pourraient prochainement pouvoir être utilisés dans de nouvelles indications tandis que d'autres, non encore présents, ont maintenant fait la preuve de leur efficacité sur les fractures et devraient venir enrichir notre potentiel thérapeutique. ■

Implications pratiques

- La prise en charge de l'ostéoporose induite par les corticoïdes devrait prochainement pouvoir bénéficier, en plus des bisphosphonates, de la disponibilité d'un traitement ostéoprotecteur
- L'utilisation d'un inhibiteur du système de régulation de l'ostéoclaste, un anti RANK-L, est maintenant démontrée comme efficace dans la réduction de toutes les fractures ostéoporotiques
- L'utilisation de suppléments de calcium, bénéfique sur le plan osseux, ne doit pas être considérée comme délétère sur le plan des risques cardiovasculaires



Bibliographie

- 1 ** Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428.
- 2 * Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
- 3 Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Teriparatide versus alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 36-month results. *J Bone Miner Res* 2008;23(Sup):1171-S49.
- 4 Roux C, Reid D, Devogelaer J, et al. Effect of zoledronic acid (single 5-mg infusion) on lumbar spine bone mineral density versus oral risedronate (5 mg/day) over 1 year in subgroups of patients receiving glucocorticoid therapy. *J Bone Miner Res* 2008;23(Sup):M363-S464.
- 5 Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of post menopausal osteoporosis. *Bone* 2008;42:36-42.
- 6 Harris ST, Blumentals WA, Poston SA, et al. Fracture risk with once-monthly oral ibandronate compared with weekly bisphosphonates: Primary and sensitivity analyses from the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(Sup):SU408-S346.
- 7 ** Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7.
- 8 * Reid IR. Osteonecrosis of the jaw – who gets it, and why? *Bone* 2008. In press.
- 9 Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern med* 2008;168:826-31.
- 10 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.
- 11 * Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
- 12 * Bone HG, Bolognes MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2149-57.
- 13 * Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effects of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9.
- 14 Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fractures in women with osteoporosis: Results from the FREEDOM trial. *J Bone Miner Res* 2008;23(Suppl.):1286-S80.
- 15 Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
- 16 Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin cancer res* 2008;14:6336-42.
- 17 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.
- 18 Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115:846-54.
- 19 Wang L, Manson JE, Buring JE, et al. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension* 2008;51:1073-9.

* à lire

** à lire absolument