

# The Medical Letter®

## On Drugs and Therapeutics

### Edition Française

Vol. 40 N° 02 (ML USA N° 1536)

19 janvier 2018

#### Tableaux dans ce numéro

Diagnostic de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.....	p. 9
Contenu en calcium de quelques aliments.....	p. 10
Contenu en vitamine D de quelques aliments.....	p. 10
Quelques suppléments de calcium et de vitamine D.....	p. 10
Quelques médicaments pour traiter l'ostéoporose postménopausique.....	p. 12

## Médicaments pour traiter l'ostéoporose postménopausique

Le diagnostic d'ostéoporose est basé sur les résultats d'ostéodensitométrie ou la survenue d'une fracture de fragilisation. Les résultats d'ostéodensitométrie sont généralement rapportés en termes d'écart type (ET) par rapport à la moyenne chez les jeunes adultes (score T).<sup>1</sup> L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéoporose chez les femmes comme un score T de -2,5 ou moins au niveau de la colonne vertébrale, du col fémoral ou de la hanche totale. Il existe un modèle informatique (FRAX) qui permet d'estimer la probabilité à 10 ans de fracture de la hanche ou d'autres fractures ostéoporotiques majeures en se basant sur les facteurs de risque cliniques et la densité minérale osseuse (DMO) du col fémoral.<sup>2</sup>

#### Diagnostic d'ostéoporose chez les femmes ménopausées<sup>1</sup>

- Fracture de fragilisation de la hanche ou de la colonne vertébrale.
- Score T de -2,5 ou moins au niveau de la colonne vertébrale, du col fémoral, de la hanche totale et/ou du tiers distal du radius.
- Score T entre -1,0 et -2,5 et probabilité à 10 ans de  $\geq 3\%$  selon FRAX de fracture de la hanche ou de  $\geq 20\%$  de fracture ostéoporotique majeure (hanche, vertèbre, humérus proximal ou avant-bras).
- Score T entre -1,0 et -2,5 et fracture de l'humérus proximal, du bassin ou de l'avant-bras distal.

1. Adapté de Camacho PM, et al. Endo Pract 2016;22(suppl 4).

## Calcium et vitamine D

**BESOINS ALIMENTAIRES** – L'Institute of Medicine (IOM) américain recommande un apport quotidien total de **calcium** élémentaire de 1000 mg pour toutes les femmes de 19 à 50 ans (y compris les femmes enceintes et celles qui allaitent) et pour les hommes de 19 à 70 ans; l'apport quotidien recommandé est de 1200 mg pour les femmes de plus de 50 ans et les hommes de plus de 70 ans.<sup>3</sup>

L'IOM recommande un apport quotidien total de **vitamine D** de 600 UI pour les hommes et les femmes âgés de  $\leq 70$  ans (y compris les femmes enceintes et celles qui allaitent) et de 800 UI après

#### Recommandations pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique

- Les femmes ménopausées avec une ostéoporose et un apport alimentaire insuffisant de calcium ( $< 1200$  mg/jour) et de vitamine D ( $< 800$  UI/jour) doivent recevoir des suppléments de calcium et de vitamine D pour diminuer leur risque de fracture.
- L'alendronate (Fosamax et autres – F, CH, B) et le risédronate (Actonel et autres – F, CH, B), des bisphosphonates par voie orale, peuvent réduire le risque de fractures vertébrales ou de la hanche ainsi que celui d'autres fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées avec une ostéoporose. Les doses hebdomadaires ou mensuelles sont aussi efficaces que les doses quotidiennes pour augmenter la DMO et seraient préférées par les patientes. L'administration IV d'ibandronate (Boniva et autres – F, CH, B) une fois tous les 3 mois ou d'acide zolédronique (Aclasta – F, CH, B) une fois par année est une alternative au traitement oral. L'ibandronate n'a pas montré réduire le risque de fracture de la hanche et des autres fractures non vertébrales.
- Le dénosumab (Prolia – F, CH, B) injecté en sous-cutané tous les 6 mois peut réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche ainsi que des autres fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées avec une ostéoporose. C'est une autre possibilité de traitement pour les patientes à haut risque de fracture ou celles qui n'ont pas répondu aux bisphosphonates ou qui ne les tolèrent pas.
- Le téraparatide (Forsteo – F, CH, B) et l'abaloparatide (Tymlos – USA; non commercialisé – F, CH, B) peuvent augmenter la DMO et diminuer le risque de fractures vertébrales et non vertébrales, mais ils sont coûteux, doivent être injectés quotidiennement et peuvent seulement être utilisés pendant une durée maximale de deux ans sur l'ensemble de la vie des patientes.
- Les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes peuvent augmenter la DMO. Ils ont montré réduire le risque de fractures vertébrales, mais pas celui des fractures non vertébrales.

70 ans.<sup>3</sup> La prise de  $\geq 600$  UI de vitamine D est difficile à atteindre par l'alimentation et l'exposition au soleil seules. Pour les femmes ménopausées, de nombreux experts recommandent un apport quotidien de 800-2000 UI de vitamine D et des taux sériques de 25-OH-vitamine D entre 30 et 60 ng/ml.

**SUPPLÉMENTATION** – Bien que les données probantes étayant l'efficacité du calcium et de la vitamine D pour prévenir les fractures ostéoporotiques soient conflictuelles,<sup>4</sup> des suppléments de calcium et de vitamine D sont généralement recommandés pour les femmes ménopausées avec une ostéoporose qui ont des apports alimentaires

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. EDITOR: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION: Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital, Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M.F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weil Medical College of Cornell University. SENIOR ASSOCIATE EDITORS: Donna Goodstein, Amy Faucard. ASSOCIATE EDITOR: Cynthia Macapagal Covey. EDITORIAL FELLOW: Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. MANAGING EDITOR: Susie Wong. ASSISTANT MANAGING EDITOR: Liz Donohue. PRODUCTION COORDINATOR: Cheryl Brown. EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Gene Carbona. FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski. DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino. VICE PRESIDENT AND PUBLISHER: Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2018. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE: Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.

## Contenu en calcium de quelques aliments<sup>1</sup>

Aliments <sup>2</sup>	Portion	Contenu en calcium (mg) <sup>3</sup>
Céréales pour le petit déjeuner <sup>4</sup>	1 tasse <sup>5</sup>	112
Brocolis (cru)	1 tasse	43
Cheddar (allégé)	1 tranche <sup>6</sup>	160
Choux vert (bouilli)	1 tasse	268
Fromage cottage (crémeux)	125 grammes	94
Choux frisés (cuit)	1 tasse	94
Lait de soja (enrichi en calcium)	225 ml	299
Lait écrémé	1 tasse	299
Mozzarella (partiellement écrémée)	1 tasse	945
Gruau instantané	1 (sachet)	21
Parmesan râpé	1 cuillère à soupe	63
Provolone	1 tasse	998
Épinards (bouillis)	1 tasse	245
Gruyère	1 tranche	269
Tofu (cru, ferme)	½ tasse	861
Yoghourt aux fruits (allégé en graisses)	185 grammes	258

1. *US Department of Agriculture (USDA)*. Base de données nationale de l'USDA sur les éléments nutritifs aux fins de référence, publication 28. Accessible à : <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. Consulté le 8 décembre 2017.
2. Quelques aliments, comme les épinards, contiennent de l'acide oxalique, qui peut limiter l'absorption du calcium.
3. Contenu par portion.
4. Le contenu en calcium des céréales varie; les céréales constituées des grains entiers contiennent 1000 mg de calcium pour une portion de ¾ vde tasse.
5. 250 ml.
6. Portion standard aux États-Unis (28 grammes).

insuffisants en calcium (< 1200 mg/jour) et en vitamine D (< 800 UI/jour).<sup>5-8</sup> Les femmes ménopausées recevant un bisphosphonate ou un autre inhibiteur de la résorption osseuse pour traiter l'ostéoporose doivent maintenir un apport adéquat de calcium et de vitamine D par l'alimentation ou des suppléments.

**Efficacité** – Une méta-analyse de 11 études randomisées et contrôlées par placebo conduites principalement chez des femmes ménopausées âgées de ≥ 65 ans, y compris l'étude WHI (*Women's Health*

## Contenu en vitamine D de quelques aliments<sup>1</sup>

Aliments <sup>2</sup>	Portion	Contenu en vitamine D (UI) <sup>3</sup>
Œufs (entiers, gros)	1 œuf	41
Flétan (cuit, de l'Atlantique ou du Pacifique)	85 grammes	196
Hareng (mariné, de l'Atlantique)	1 tasse <sup>4</sup>	158
Lait écrémé (enrichi)	1 tasse	115
Lait de soja (enrichi)	225 ml	105
Lait entier (enrichi)	1 tasse	124
Saumon rouge (cuit)	85 grammes	447
Sardines (en conserve)	1 tasse	288
Thon (léger, en conserve)	1 tasse	393

1. *US Department of Agriculture (USDA)*. Base de données nationale de l'USDA sur les éléments nutritifs aux fins de référence, publication 28. Accessible à : <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. Consulté le 8 décembre 2017.
2. De nombreux autres produits, y compris les céréales pour le petit déjeuner et la margarine, sont souvent enrichis en vitamine D.
3. Contenu par portion.
4. 250 ml.

*Initiative*), a montré qu'une combinaison de calcium (500-1200 mg/jour) et de vitamine D (300-1000 UI/jour) diminuait le risque de fracture de 12%. Le bénéfice était supérieur chez les patients en institution, qui ont souvent un apport de calcium insuffisant et peuvent présenter une carence en vitamine D; la réduction du risque était plus faible parmi les personnes âgées et les femmes ménopausées vivant en communauté, et il n'y avait pas de réduction du risque parmi les femmes vivant en communauté et ayant des antécédents de fracture.<sup>9</sup> Une autre revue a montré que les femmes ménopausées et les hommes âgés prenant du calcium et de la vitamine D présentaient moins de fractures de la hanche (1 de moins par 1000 patients vivant en communauté par année; 9 de moins par 1000 patients institutionnalisés par année) et d'autres fractures non vertébrales.<sup>10</sup>

Une récente revue systématique ayant inclus 2 études randomisées et contrôlées et 44 études de cohorte portant sur des patients âgés de ≥ 50 ans n'a pas montré d'association entre l'apport alimentaire de calcium et le risque de fracture. Les auteurs ont conclu qu'aucune donnée n'était le fait que l'augmentation de l'apport de calcium d'origine alimentaire prévenait les fractures et que les données

## Quelques suppléments de calcium et de vitamine D

Médicaments	Dosages et formes galéniques	Ca++ (mg) <sup>1</sup>	Vit D3 (IU) <sup>1</sup>
<b>Carbonate de calcium</b>			
Calcium Vitamine D3 Sandoz et autres – F	Comprimés à sucer ou à croquer	500	400
Calcimagon D3 et autres – CH	Comprimés à mâcher	500 ou 1000	400 ou 800
Cacit Vitamine D3 et autres – B	Granulés effervescents	500 ou 1000	440 ou 880
<b>Citrate de calcium</b>			
Citracal Maximum – USA; non commercialisé avec ce sel – F, CH, B	Comprimés	600	500
<b>Complexe de calcium (carbonate, lactate et/ou gluconate)</b>			
Calcium Vitamine D3 Sandoz et autres – F	Comprimés à sucer ou à croquer	500	400
Calcium D3 Sandoz et autres – CH	Comprimés effervescents Comprimés à mâcher Poudre granulée	600 ou 1200 500 500 ou 1000	400 ou 800 440 440 ou 880
Non commercialisé dans cette composition – B	–	–	–
<b>Phosphate de calcium</b>			
Calisvit 1200/800 <sup>2</sup> – B	Poudre granulée	1200	800
Non commercialisé dans cette composition et cette indication – F, CH	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

1. Contenu en calcium élémentaire et en vitamine D3 par comprimé ou sachets.
2. Contient aussi environ 500 mg de phosphore.

étayant la prévention des fractures par supplémentation en calcium étaient faibles.<sup>11</sup>

Une analyse groupée de 11 études randomisées et en double aveugle portant sur la supplémentation en vitamine D, avec ou sans calcium, chez des patients âgés de  $\geq 65$  ans (91 % de femmes) a montré que, en comparaison du groupe témoin, des suppléments fortement dosés de vitamine D (médiane  $\geq 800$  UI) réduisaient le risque de fracture de la hanche de 30 % et celui des fractures non vertébrales de 14 %.<sup>12</sup>

**Produits** – Les suppléments de calcium sont disponibles sous forme de divers sels. Le carbonate de calcium doit être pris avec de la nourriture pour améliorer l'absorption du calcium. Le citrate de calcium ne nécessite pas d'acide pour son absorption et il peut être pris avec ou sans nourriture ; il est préféré chez les patients prenant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>. L'absorption du calcium à fortes doses est réduite ; les patients nécessitant des doses supérieures à 600 mg/jour doivent répartir les doses. Les suppléments de vitamine D sont disponibles sous forme d'ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>) ou de cholecalciférol (vitamine D<sub>3</sub>), souvent en combinaison avec le calcium.

**Effets indésirables** – Les suppléments de calcium sont généralement bien tolérés ; ils peuvent provoquer une constipation, un ballonnement intestinal et une production excessive de gaz. Leur utilisation a été associée à un risque augmenté de néphrolithiase.<sup>13</sup>

Quelques rapports suggèrent que les suppléments de calcium pourraient augmenter le risque d'infarctus du myocarde,<sup>14,15</sup> mais dans l'étude WHI, parmi 36 282 femmes ménopausées randomisées pour recevoir du calcium (1000 mg/jour) en plus de la vitamine D (400 UI/jour) ou un placebo, 7 années de supplémentation en calcium et vitamine D n'ont pas augmenté l'incidence des maladies coronariennes, des infarctus myocardiques ou des AVC.<sup>16</sup> Une récente revue systématique a montré qu'une prise quotidienne de 2000-2500 mg de calcium n'était pas associée à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les adultes en bonne santé.<sup>17</sup>

Une hypercalciurie et une hypercalcémie peuvent survenir lors de l'administration de fortes doses de vitamine D.

## Bisphosphonates

Ces médicaments non hormonaux diminuent la résorption osseuse en se liant aux sites actifs du remodelage osseux et en inhibant les ostéoclastes. L'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique ont montré réduire le risque de fractures vertébrale et de la hanche, ainsi que des autres fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées ; l'ibandronate a seulement montré réduire le risque de fractures vertébrales.<sup>5</sup> Dans les études cliniques avec ces médicaments, les patientes recevaient aussi des suppléments de calcium et de vitamine D.

**ALENDRONATE** – L'alendronate oral (Fosamax et autres – F, CH, B) est homologué par la FDA des Etats-Unis pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. L'administration hebdomadaire semble être aussi efficace et peut-être aussi mieux tolérée que la prise quotidienne pour accroître la DMO.

**RISÉDRONATE** – Le risédronate oral (Actonel et autres – F, CH, B) est approuvé par la FDA pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. L'administration hebdomadaire et mensuelle semble avoir des effets similaires sur la DMO.

**IBANDRONATE** – L'ibandronate oral (Boniva et autres – F, CH, B) est homologué par la FDA pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

L'administration IV trimestrielle de l'ibandronate est seulement approuvée pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique. La forme IV semble plus efficace que la formulation orale pour augmenter la DMO.<sup>18</sup> L'ibandronate n'a pas montré réduire le risque de fractures de la hanche et des autres fractures non vertébrales.

**ACIDE ZOLÉDRONIQUE** – L'acide zolédronique IV (Aclasta – F, CH, B) est homologué par la FDA pour le traitement (une fois par année) ou la prévention (une fois tous les deux ans) de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.<sup>19</sup> Les études chez des femmes ménopausées avec une ostéoporose ont montré que l'administration IV d'une dose de 5 mg une fois par année pendant 3 ans réduit le renouvellement osseux, augmente la DMO et diminue le risque de fractures vertébrales, de la hanche et des autres fractures.<sup>20,21</sup> Chez les patientes à haut risque de fractures, la poursuite du traitement pendant

3 années supplémentaires a montré poursuivre la diminution de l'incidence des fractures vertébrales.<sup>21</sup>

**ADMINISTRATION ORALE** – La nourriture, les suppléments de calcium, les antiacides et d'autres médicaments contenant des cations polyvalents, comme le fer, perturbent l'absorption des bisphosphonates depuis l'intestin. Pour assurer une absorption adéquate et prévenir des lésions œsophagiennes, les bisphosphonates oraux doivent être pris après un jeûne nocturne, en position verticale, avec environ 200 ml d'eau (non minérale). Après avoir pris le médicament, le patient ne doit rien absorber par la bouche sauf de l'eau pendant au moins 30 minutes (60 minutes pour l'ibandronate) et éviter de s'allonger. Les comprimés gastro-résistants à libération retardée de la formulation de risédronate pour l'administration hebdomadaire (Atelvia – USA ; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B) peuvent être pris immédiatement après le petit-déjeuner avec au moins 125 ml d'eau, mais les patients doivent rester en position verticale pendant au moins 30 minutes.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les bisphosphonates oraux peuvent provoquer des brûlures d'estomac, des irritations œsophagiennes, des œsophagites, des douleurs abdominales, des diarrhées et d'autres effets indésirables gastro-intestinaux. Des douleurs osseuses, articulaires et musculaires intenses se sont produites occasionnellement avec les bisphosphonates.<sup>22</sup> Une inflammation oculaire a aussi été rapportée.<sup>23</sup> Des hypocalcémies peuvent se produire, typiquement chez des patients avec un déficit en vitamine D. Dans quelques études, un risque augmenté de fibrillation auriculaire a été rapporté lors de l'utilisation des bisphosphonates.

Les bisphosphonates IV ont été associés à des réactions de phase aiguë (fièvre légère, myalgies et arthralgies) dans les 1-3 jours suivant la perfusion, plus fréquemment après la première administration ; les AINS ou le paracétamol (Panadol et autres – F, CH, B) peuvent atténuer ces symptômes. Des réactions de phase aiguë ont aussi été rapportées avec l'utilisation des formulations pour administration mensuelle des bisphosphonates oraux. Des insuffisances rénales aiguës et des décès se sont produits chez des patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 35$  ml/min) traités avec l'acide zolédronique ; l'utilisation de ce médicament est contre-indiquée chez ces patients.<sup>24</sup>

Des ostéonécroses de la mâchoire se sont produites rarement lors de l'utilisation prolongée des bisphosphonates oraux.<sup>25</sup> L'incidence de ces ostéonécroses est plus importante chez les patients avec un cancer ou immunosupprimés recevant de fortes doses de bisphosphonates IV. Les facteurs de risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez les patients avec une ostéoporose incluent l'utilisation d'un bisphosphonate ou du dénosumab, les extractions dentaires et les supurations.<sup>26</sup>

De nombreux cas de fractures fémorales atypiques ont été rapportés chez des patients sous traitement de bisphosphonates.<sup>27</sup> Le risque absolu de ces fractures est bas, allant de 3,2 à 50 cas pour 100 000 années-personnes ; le risque augmente avec l'utilisation à long terme ( $\sim 100$  cas pour 100 000 années-personnes).<sup>28</sup> Parmi  $> 52 000$  femmes ayant reçu un bisphosphonate pendant au moins 5 ans, une fracture sous-trochantérienne ou de la diaphyse fémorale est survenue durant l'année suivante chez 0,13 % des femmes et chez 0,22 % d'entre-elles dans les 2 ans.<sup>29</sup>

Quelques rapports suggèrent une association entre l'utilisation des bisphosphonates et le cancer de l'œsophage, mais les données sont conflictuelles.<sup>30,31</sup> La FDA n'a pas conclu que les bisphosphonates augmentent le risque de cancer de l'œsophage, mais elle recommande de ne pas les utiliser chez les patients avec un œsophage de Barrett.

**DURÉE DU TRAITEMENT** – La durée optimale du traitement avec les bisphosphonates n'est pas définie. Parmi 1099 femmes ménopausées ayant reçu l'alendronate pendant 5 ans et qui ont été randomisées pour recevoir l'alendronate ou un placebo pendant 5 années supplémentaires, celles qui ont reçu le médicament actif pendant 5 ans de plus présentaient un risque significativement plus faible de développer des fractures vertébrales cliniquement reconnues (2,4 vs 5,3 %), mais pas pour les fractures non vertébrales ; les femmes considérées comme étant à haut risque de fracture avaient été exclues de l'étude.<sup>32</sup> En raison de l'association entre l'utilisation à long terme des bisphosphonates et les fractures fémorales atypiques, quelques experts arrêtent temporairement les bisphosphonates après 5 ans d'administration orale (ou 3 ans d'administration IV) chez les patientes à risque faible de fracture (DMO stable, score T  $> -2,5$  pour le col fémoral, pas d'antécédents de fractures vertébrale ou de la hanche). On ne sait pas combien de temps il faut attendre avant de recommencer le médicament.

## Quelques médicaments pour traiter l'ostéoporose postménopausique

Médicaments	Dosages et formes galéniques	Posologie adulte habituelle <sup>1</sup>	Coût <sup>2</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Bisphosphonates <sup>3</sup>					
Alendronate (= acide alendronique) Fosamax et autres – F, CH, B	F, B: comprimés simples à 10 mg F, CH, B: comprimés hebdomadaires à 70 mg	P et T: 10 mg/jour <sup>4</sup>	30.57	–	13.86
		P et T: 70 mg/semaine <sup>4</sup>	16.63	47.25 (42.96)	24.16
Alendronate/cholécalciférol Fosavance et autres – F, B; Fosavance et autre – CH	Comprimés simples à: 70 mg/2800 UI et 70 mg/5600 UI	P et T: 1 comprimé/semaine	16.30	48.75 (44.32)	24.14
		P et T: 1 comprimé/semaine	16.30	48.75 (44.32)	24.14
Ibandronate (= acide ibandronique) Boniva et autres – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 150 mg	P et T: 150 mg/mois	NR	50.65 (46.05)	10.42
	Solution injectable à 3 mg/3 ml en seringues préremplies de 3 ml	T: 3 mg IV 1 x/3 mois	NR	81.05 (73.68) <sup>5</sup>	35.41 <sup>5</sup>
Risédronate (= acide risédronique) Actonel et autres – F, CH, B	Comprimés pelliculés à: F: 5, 35 et 75 mg <sup>6</sup> CH, B: 5 et 35 mg <sup>6</sup>	P: 5 mg 1 x/jour	16.89	50.45 (45.86)	11.33
		ou 35 mg 1 x/semaine	16.87	50.45 (45.86)	11.33
		ou 150 mg 1 x/mois	20.47	–	–
		T: 5 mg 1 x/jour	16.89	50.45 (45.86)	11.33
		ou 35 mg 1 x/semaine	16.87	50.45 (45.86)	11.33
		ou 75 mg 2 jours de suite 1 x/mois ou 150 mg 1 x/mois PO	20.47 20.47	– –	– –
Risédronate (forme retard) Atelvia – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés à libération retardée à 35 mg	P: 35 mg 1 x/semaine T: 35 mg 1 x/semaine	–	–	–
Risédronate + calcium/vitamine D3 Actonelcombi 35 mg + 1000 mg/880UI – F: Actonel Combi D – B; non commercialisé – CH	Comprimés pelliculés à 35 mg de risédronate et granulés effervescents à 1000 mg de calcium et 880 UI de cholécalciférol conditionnés en unités hebdomadaires F: 4 et 12 fois 1 comprimé + 6 sachets de granulés effervescents B: 12 fois 2 comprimés + 12 sachets	P et T: 1 comprimé de risédronate le 1 <sup>er</sup> jour puis 1 sachet/jour de Ca <sup>++</sup> /vit D3 les 6 jours suivants. Répéter la séquence chaque semaine	23.74	–	11.33
Acide zolédronique <sup>7</sup> Aclasta – F, CH, B	Solution pour perfusion IV à 5 mg en flacons de 100 ml	P: 5 mg IV 1 x/2 ans T: 5 mg IV 1 x/an	255.44 <sup>8</sup>	420.60 <sup>8</sup> (382.36)	306.57 <sup>8</sup>
Anticorps anti-ligand RANK					
Dénosumab Prolia <sup>9</sup> – F, CH, B	Solution injectable SC à 60 mg en seringue préremplie de 1 ml	T: 60 mg SC 1 x/6 mois	188.30 <sup>10</sup>	333.45 <sup>10</sup> (303.14)	180.25 <sup>10</sup>

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

P = prévention; T = traitement.

- Un ajustement de la posologie peut être nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix pour un traitement de 28 jours à la posologie adulte habituelle. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.  
Coûts basés sur la posologie ou la fréquence d'administration la plus faible utilisée pour le traitement.
- Pour assurer une absorption adéquate et prévenir des lésions œsophagiennes, les bisphosphonates oraux doivent être pris après un jeûne nocturne, en position assise ou debout, avec environ 200 ml d'eau (non minérale). Après avoir pris le médicament, le patient ne doit rien absorber par la bouche sauf de l'eau pendant au moins 30 minutes (60 minutes pour l'ibandronate). Les comprimés ne doivent pas être coupés, croqués ou laissés se dissoudre dans la bouche en raison du risque d'ulcérations oropharyngées. Les patients doivent éviter de s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise des comprimés et jusqu'à l'absorption des premiers aliments de la journée pour réduire le risque d'irritation œsophagienne.
- Le Fosamax ne doit pas être pris au coucher.
- Coût d'une seringue préremplie de *Boniva* à 3 mg/3 ml.
- L'*Actonel* est aussi disponible en comprimés à 30 mg pour traiter la maladie de Paget.
- L'acide zolédronique est aussi disponible en solution concentrée pour perfusion (4 mg/5 ml; *Zometa* – CH, B, non commercialisé dans cette présentation – F) ou en solution de perfusion (4 mg/100 ml; *Zometa* – F, B; non commercialisé dans cette présentation – CH) pour le traitement de l'hypercalcémie induite par des tumeurs malignes ou le traitement des patients présentant des métastases osseuses de tumeurs solides ou un myélome multiple, en association avec un traitement antinéoplasique standard.
- Coût d'un flacon d'acide zolédronique à 5 mg/100 ml pour perfusion.
- Le dénosumab est aussi disponible en flacons à 120 mg/1,7 ml pour la prévention des complications osseuses chez des patients adultes présentant des métastases osseuses de tumeurs solides.
- Coût d'une seringue préremplie de 1 ml (60 mg).

## Quelques médicaments pour traiter l'ostéoporose postménopausique (suite)

Médicaments	Dosages et formes galéniques	Posologie adulte habituelle <sup>1</sup>	Coût <sup>2</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Hormone parathyroïdienne <sup>11</sup>					
<b>Abaloparatide</b> Tymlos – USA; non commercialisé – F, CH, B	Solution injectable SC à 3120 µg en stylos de 1,56 ml	<b>T</b> : 80 µg SC 1×/jour	–	–	–
<b>Tériparatide</b> Forsteo – F, CH, B	Solution injectable en stylos préremplis de 2,4 ml (cartouches contenant 28 doses de 20 µg/80 µl)	<b>T</b> : 20 µg SC 1×/jour	338.50	531.30 (483.00)	358.05
Modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERM)					
<b>Raloxifène</b> Evista et autres – F; Evista – CH, B	Comprimés pelliculés à 60 mg	<b>P</b> et <b>T</b> : 60 mg 1×/jour	16.17	53.90 (49.00)	13.95
Œstrogènes conjugués et modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes <sup>12</sup>					
<b>Œstrogènes conjugués/bazédoxifène</b> Duavive – B; non commercialisé dans cette combinaison – F, CH	Comprimés à libération modifiée à 0,45 mg/20 mg	<b>P</b> : 0,45 mg/20 mg 1×/jour	–	–	39.51
Calcitonine de saumon <sup>13</sup>					
<b>Calcitonine de saumon</b> (Miacalcin – USA; non commercialisé dans cette indication – F, CH, B)	Flacons à 400 UI/2 ml	<b>T</b> : 100 UI SC ou IM 1×/jour	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

P = prévention; T = traitement; SERM = *selective estrogen receptor modulator*.

- Un ajustement de la posologie peut être nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix pour un traitement de 28 jours à la posologie adulte habituelle. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.  
Coûts basés sur la posologie ou la fréquence d'administration la plus faible utilisée pour le traitement.
- Une durée de traitement cumulée ≥ 2 ans (sur la totalité de la vie d'un patient) n'est pas recommandée.
- Les œstrogènes conjugués ne sont plus recommandés comme traitement de première ligne de l'ostéoporose postménopausique en raison d'un risque accru de cancers du sein, d'AVC et de thromboembolies veineuses.
- Etant donné les données limitées concernant son efficacité et des inquiétudes au sujet de sa sécurité d'emploi, de nombreux experts ne recommandent plus la calcitonine de saumon.

## Dénosumab

Le dénosumab (Prolia – F, CH, B) est un anticorps monoclonal totalement humain dirigé contre le ligand RANK; il inhibe la formation des ostéoclastes et diminue la résorption osseuse. Il est homologué par la FDA pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé de fracture.<sup>33</sup> Injecté par voie sous-cutanée tous les 6 mois, le dénosumab a montré augmenter la DMO et réduire l'incidence des nouvelles fractures vertébrales et de la hanche, ainsi que celle des autres fractures chez les femmes ménopausées.<sup>34</sup> Il a montré augmenter la DMO davantage que l'alendronate, mais il n'existe pas d'étude ayant directement comparé l'efficacité du dénosumab à celle des bisphosphonates pour la prévention des fractures.

La durée optimale du traitement avec le dénosumab n'est pas connue. Les données disponibles confirment son efficacité pendant 10 ans.<sup>35</sup> Les effets du dénosumab sur la DMO et le renouvellement osseux sont réversibles après l'arrêt du médicament. L'interruption du traitement après 24 mois a produit une augmentation des marqueurs du renouvellement osseux dans les 3 mois et un retour de la DMO aux valeurs d'avant le traitement après 2 ans.<sup>36</sup> Des fractures vertébrales ont été rapportées 8-16 mois après l'arrêt du dénosumab.<sup>37</sup> Les congés thérapeutiques sont donc déconseillés. Si le dénosumab est arrêté, on recommande d'administrer un autre médicament, classiquement un bisphosphonate, pour prévenir une diminution rapide de la DMO. Le remplacement du dénosumab par le tériparatide a résulté en une perte osseuse progressive ou transitoire.<sup>38</sup>

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Le dénosumab peut provoquer des hypocalcémies, en particulier chez les patients avec une fonction rénale altérée. Dans les études cliniques, des éruptions cutanées, des eczémas et des dermatites ont été observés plus fréquemment avec le dénosumab que dans le groupe placebo. Le dénosumab est

un inhibiteur puissant de la résorption osseuse; des ostéonécroses de la mâchoire et des fractures fémorales atypiques, qui peuvent se produire avec les bisphosphonates, ont aussi été rapportées avec le dénosumab.<sup>39,40</sup>

## Hormone parathyroïdienne

Contrairement aux autres médicaments contre l'ostéoporose, qui inhibent la résorption osseuse et diminuent le renouvellement osseux, de faibles doses sous-cutanées quotidiennes de parathormone (PTH) ou d'analogues de la protéine liée à la parathormone (PTH-rP) augmentent la DMO en stimulant la formation osseuse. Le **tériparatide** (Forsteo – F, CH, B), la séquence 1-34 de la PTH humaine recombinante, et l'**abaloparatide** (Tymlos – USA; non commercialisé – F, CH, B), un analogue synthétique du peptide apparenté à la PTH humaine, sont homologués par la FDA pour le traitement de l'ostéoporose pour une durée allant jusqu'à 2 ans (sur toute la durée de vie des patientes) chez les femmes ménopausées à haut risque de fracture. Les experts prescrivent habituellement un bisphosphonate ou un autre inhibiteur de la résorption osseuse après avoir arrêté ces médicaments.

Les injections uniquotidiennes de **tériparatide** ont montré augmenter la DMO au niveau de la colonne vertébrale, du col fémoral et de la hanche. Elles diminuent aussi l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales de 50% ou davantage, mais l'effet du médicament sur les fractures de la hanche n'est pas connu. La DMO diminue après l'arrêt du médicament, mais il a été montré qu'un nouveau traitement après une période sans médicament produit encore une faible augmentation de la DMO.<sup>41</sup> Le remplacement du tériparatide ou de la combinaison du tériparatide et du dénosumab par le dénosumab seul permet une augmentation supplémentaire de la DMO.<sup>38</sup>

Dans une étude en double aveugle portant sur 1360 femmes ménopausées avec  $\geq 2$  fractures vertébrales modérées ou une fracture vertébrale importante et un score T  $\leq -1,5$ , le téraparatide s'est montré significativement plus efficace que le risédronate pour prévenir la survenue de nouvelles fractures vertébrales (5,4 vs 12%).<sup>42</sup>

Dans une étude en double aveugle chez 2463 femmes ménopausées avec une ostéoporose, dont 63 % avec des antécédents de fracture, des injections hebdomadaires d'**abaloparatide** ont significativement augmenté la DMO au niveau de la hanche, du col fémoral et de la colonne vertébrale à 18 mois; elles ont aussi diminué le taux de nouvelles fractures vertébrales (0,6 vs 4,2 % pour le placebo). Le taux estimé des fractures non vertébrales était aussi significativement plus faible avec l'abaloparatide en comparaison du placebo (2,7 vs 4,7%).<sup>43,44</sup>

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Le **téraparatide** peut provoquer des nausées, des arthralgies et des douleurs. Une hypotension et une tachycardie peuvent survenir lors de l'administration des premières doses. Une hypercalcémie et une hypercalciurie transitoires peuvent se produire; elles peuvent généralement être corrigées en réduisant l'apport en calcium. Un avertissement encadré au sujet du risque d'ostéosarcome (basé sur des données animales) est inclus dans la monographie du téraparatide, mais une étude de pharmacovigilance a montré que parmi 1448 cas d'ostéosarcome identifiés aux États-Unis sur une période de 7 ans, aucun de ceux qui ont été investigués n'était associé à une utilisation antérieure du médicament.<sup>45</sup>

L'**abaloparatide** peut provoquer des réactions au point d'injection, des étourdissements, des nausées, des céphalées, des palpitations, une tachycardie, une hypotension orthostatique, une hypercalcémie, une hypercalciurie et une augmentation des concentrations sériques d'acide urique. L'incidence des effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement dans un essai clinique était supérieure avec l'abaloparatide (9,9%) par rapport au téraparatide (6,8%) ou au placebo (6,1%). L'incidence des hypercalcémies a été significativement plus faible avec l'abaloparatide (3,4%) qu'avec le téraparatide (6,1%) 4 heures après la dose, mais pas 16-24 heures après celle-ci.<sup>43</sup> Comme pour le téraparatide, la monographie de l'abaloparatide inclut un avertissement encadré relatif au risque d'ostéosarcome (basé sur des données animales).

## Modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes

**RALOXIFÈNE** – Le raloxifène (Evista et autres – F; Evista – CH, B), un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERM: *selective estrogen receptor modulator*) possédant des effets œstrogéniques sur l'os et des effets anti-œstrogéniques sur l'utérus et les seins, est homologué par la FDA pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Il a réduit le risque de fractures vertébrales, mais pas celui des fractures non vertébrales.<sup>46</sup> Le raloxifène peut diminuer le risque de cancer du sein invasif et peut être une option thérapeutique de rechange raisonnable aux bisphosphonates chez les femmes ménopausées jeunes à haut risque de cancer du sein invasif. Les bisphosphonates sont généralement préférés au raloxifène pour traiter l'ostéoporose chez les femmes ménopausées parce qu'ils sont plus efficaces pour prévenir les fractures non vertébrales et de la hanche.<sup>47</sup>

**Effets indésirables** – Des bouffées vasomotrices, des crampes aux membres inférieurs et des œdèmes périphériques peuvent se produire avec le raloxifène. Comme les œstrogènes, le raloxifène augmente le risque d'événements thromboemboliques veineux et d'AVC.

**ŒSTROGÈNES CONJUGUÉS/BAZÉDOXIFÈNE** – Une combinaison à doses fixes (Duavive – B; non commercialisé – F, CH) d'œstrogènes conjugués et du SERM bazedoxifène est approuvée par la FDA pour la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées qui ont toujours leur utérus. Comme le raloxifène, le bazedoxifène inhibe les effets stimulants des œstrogènes sur l'endomètre et les seins. La combinaison a montré augmenter la DMO chez les femmes ménopausées, et le bazedoxifène seul (Conbriza – CH, B; non commercialisé – F) a montré diminuer le risque de fractures vertébrales.<sup>48,49</sup>

**Effets indésirables** – Dans des études cliniques à court terme avec la combinaison œstrogènes conjugués/bazedoxifène, celle-ci n'a pas augmenté l'incidence des cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire, ni celle des thromboembolies, des AVC, des infarctus myocardiques ou des décès toutes causes confondues. Dans une étude randomisée en double aveugle chez des femmes ménopausées avec une ostéoporose, des événements thromboemboliques veineux, principalement des thromboses veineuses profondes (TVP), se sont

produits plus fréquemment chez les femmes qui avaient reçu le bazedoxifène pendant 5 ans en comparaison de celles du groupe placebo.<sup>50</sup> L'utilisation de la combinaison pendant jusqu'à 2 ans n'a pas augmenté le risque de cancer du sein.<sup>51</sup>

## Calcitonine

La calcitonine de saumon (non commercialisée dans cette indication – F, CH, B), une hormone peptidique administrée par voie intranasale, sous-cutanée ou intramusculaire, est homologuée par la FDA pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées depuis > 5 ans, lorsque les autres options thérapeutiques ne conviennent pas. Elle diminue la résorption osseuse en inhibant la fonction des ostéoclastes. Une étude de 5 ans chez des femmes avec une ostéoporose a observé la survenue de nouvelles fractures vertébrales chez 51 des 287 (18%) de celles ayant reçu une dose de 200 UI en spray nasal une fois par jour et 70 des 270 (26%) de celles du groupe placebo, une différence statistiquement significative.<sup>52</sup>

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Des réactions allergiques graves, y compris des anaphylaxies, se sont produites avec la calcitonine. Un risque augmenté de développer une tumeur maligne a été rapporté lors de l'utilisation du spray nasal de calcitonine.<sup>53</sup>

Étant donné son efficacité limitée, les inquiétudes au sujet de sa sécurité d'emploi et la disponibilité d'autres options thérapeutiques, de nombreux experts ne recommandent plus la calcitonine, qui a été retirée du marché au Canada et n'est plus indiquée en Europe pour le traitement de l'ostéoporose.\*

## Romozozumab

Le romozozumab (Evenity – USA; non commercialisé – F, CH, B) est un anticorps monoclonal en cours d'investigations qui se lie à la sclérostine et l'inhibe, ce qui augmente la formation osseuse et diminue sa résorption. Le romozozumab, qui a d'abord été testé pour accélérer la guérison des fractures, est en cours d'examen détaillé par la FDA dans le cadre du traitement de l'ostéoporose postménopausique.<sup>54</sup> Dans une étude, 7180 femmes ménopausées avec une ostéoporose et un score T de  $-2,5$  à  $-3,5$  pour la hanche totale ou le col fémoral ont été randomisées pour recevoir des injections sous-cutanées de romozozumab ou d'un placebo pendant 12 mois; de nouvelles fractures vertébrales sont survenues chez 0,5% des femmes traitées avec le romozozumab et 1,8% de celles du groupe placebo, une différence statistiquement significative. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour la survenue des fractures non vertébrales.<sup>55</sup> Dans l'étude avec comparateur actif portant sur 4093 femmes ménopausées avec une ostéoporose et une fracture de fragilisation, des patientes ont été randomisées pour recevoir le romozozumab pendant 12 mois puis l'alendronate pendant 12 mois supplémentaires. À 24 mois, en comparaison des femmes qui avaient reçu l'alendronate pendant 12 mois puis encore 12 mois supplémentaires durant la phase ouverte de l'étude, celles qui avaient reçu le romozozumab pendant les 12 premiers mois avaient un risque diminué de 48% pour la survenue de nouvelles fractures vertébrales; le risque était aussi réduit de 19% pour les fractures non vertébrales et de 38% pour les fractures de la hanche. Dans cette étude, des effets cardiovasculaires graves ont été rapportés plus souvent dans le groupe romozozumab (2,5 vs 1,9% pour l'alendronate).<sup>54</sup>

## Références

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2016;374:254.
2. FRAX. Fracture risk assessment tool. Accessible à: [www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp). Consulté le 7 décembre 2017.
3. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Accessible à: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>. Consulté le 7 décembre 2017.
4. Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med 2013;369:1537.
5. Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis – 2016 – executive summary. Endocr Pract 2016;22:1111.

\* En Europe, les indications de la calcitonine de saumon (Miacalcic et autres – F; Miacalcic – CH, B) sont la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, le traitement de la maladie de Paget et le traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne.

6. Qaseem A, et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166:818.
7. Watts NB, Manson JE. Osteoporosis and fracture risk evaluation and management: shared decision making in clinical practice. *JAMA* 2017;317:253.
8. US Preventive Services Task Force. Draft recommendation statement. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: preventive medication. Accessible à: [www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/vitamin-d-calcium-or-combined-supplementation-for-the-primary-prevention-of-fractures-in-adults-preventive-medication](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/vitamin-d-calcium-or-combined-supplementation-for-the-primary-prevention-of-fractures-in-adults-preventive-medication). Consulté le 7 décembre 2017.
9. Chung M, 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 Intern Med* 2011;155:827.
10. Avenell A, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD000227.
11. Bolland MJ, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580.
12. Bischoff-Ferrari HA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40.
13. Wallace RB, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 2011;94:270.
14. Li K, et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98:920.
15. Reid IR. Cardiovascular effects of calcium supplements. *Nutrients* 2013;5:2522.
16. Prentice RL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:567.
17. Chung M, et al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:856.
18. JA Eisman et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35:488.
19. Un bisphosphonate intraveineux contre l'ostéoporose une fois par an. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2007;29:99.
20. Black DM, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809.
21. Black DM, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243.
22. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005;165:346.
23. Pazianas M, et al. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database. *J Bone Miner Res* 2013;28:455.
24. FDA drug safety communication: new contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid). Accessible à: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm). Consulté le 7 décembre 2017.
25. Fedele S, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010;123:1060.
26. Khan AA, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the International Recommendations for Management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017;20:8.
27. Schilcher J, et al. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728.
28. Shane E, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1.
29. Park-Wyllie LY, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305:783.
30. Vinogradova Y, et al. Exposure to bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies with QResearch and CPRD data. *BMJ* 2013;346:f114.
31. NE Morden et al. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal toxicity: a study of cancer and early signals of esophageal injury. *Osteoporos Int* 2015; 26:663.
32. Black DM, 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.
33. Dénosumab pour traiter l'ostéoporose postménopausique. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2010;32:89.
34. Cummings SR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756.
35. Bone HG, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513.
36. Bone HG, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972.
37. Anastasilakis AD, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res* 2017;32:1291.
38. Leder BZ, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1147.
39. Rachner TD, et al. Osteonecrosis of the jaw after osteoporosis therapy with denosumab following long-term bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2013;88:418.
40. Papapoulos S, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015;26:2773.
41. Finkelstein JS, et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2495.
42. Kendler DL, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2017 November 9 (epub).
43. Miller PD, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:722.
44. Abaloparatide pour traiter l'ostéoporose postménopausique. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2017;39:109.
45. Andrews EB, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res* 2012;27:2429.
46. Ensrud KE, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the raloxifene use for the heart trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:112.
47. Crandall CJ, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:711.
48. Oestrogènes conjugués/bazédoxifène pour traiter les symptômes de la ménopause et prévenir l'ostéoporose. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2014;36:43.
49. Pinkerton JV, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:e189.
50. de Villiers TJ, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567.
51. Pickar JH, BS Komm. Selective estrogen receptor modulators and the combination therapy conjugated estrogens/bazedoxifene: a review of effects on the breast. *Post Reprod Health* 2015;21:112.
52. Knopp-Sihota JA, et al. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012;23:17.
53. En bref – Risque de cancer avec la calcitonine de saumon. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2013;35:37.
54. Saag KG, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417.
55. Cosman F, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532.

---

L'ÉDITION de The Medical Letter, paraît chaque quinzaine.	Abonnement annuel individuel (26 N <sup>os</sup> ),	pour la Suisse,	CHF 138.–	
		pour l'étranger	CHF 145.–	€ 106.– (€ 66.–)*
	Abonnement annuel institutionnel	pour la Suisse	CHF 159.–	
		pour l'étranger	CHF 169.–	€ 124.–

**Edition et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, CH – 1225 Chêne-Bourg  
Tél. 022/702 93 11 – Fax 022/702 93 55 – E-mail: abonnements@medhyg.ch

*Toute reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement écrit et préalable de l'éditeur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite. Cette interdiction recouvre notamment l'utilisation de la revue, de nos ouvrages et des textes les composant par tout procédé tel que saisie et stockage dans une banque de données, reproduction ou transmission par quels que moyens et formes que ce soient : électronique, mécanique, photographique, photocomposition, cinématographique, magnétique, informatique, télématique, ainsi que par tout autre moyen existant ou à créer. En conclusion, toute représentation ou adaptation par quel que procédé que ce soit constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par le Code Pénal.*