

TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE : quoi de neuf en 2014 ?

J-Y. REGINSTER (1), A. NEUPREZ (2), M.P. LECART (3), N. SARLET (3), S. DISTÈCHE (4), O. BRUYÈRE (5)

RÉSUMÉ : Les traitements de l'ostéoporose se basent à la fois sur une approche non pharmacologique, comprenant l'adaptation du mode de vie et des mesures diététiques, combinées, chez les patients présentant un risque accru de fractures ou une ostéoporose établie, à un traitement médicamenteux. A côté d'une supplémentation en calcium et en vitamine D, apportant des quantités suffisantes de ces nutriments (800 U de vitamine D et 1 g de calcium par jour) chez les patients dont les apports alimentaires sont insuffisants, il est possible de recourir à la prise d'inhibiteurs de la résorption ostéoclastique (bisphosphonates, modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes, dénosumab) à un stimulateur de la formation ostéoblastique (tériparatide) ou à une molécule découplant la résorption de la formation osseuse (ranélate de strontium). Tous ces médicaments ont fait la preuve d'une efficacité anti-fracturaire comparable, à tout le moins au niveau vertébral. Leurs modes d'action spécifiques, leurs voies d'administration et les effets secondaires qu'ils peuvent induire vont orienter le choix du praticien, en fonction de la sévérité de l'ostéoporose, des attentes et des préférences du patient.

MOTS-CLÉS : *Ostéoporose - Traitement - Bisphosphonates - Ranélate de strontium - Tériparatide - Raloxifène - Denosumab*

INTRODUCTION

L'ostéoporose se définit comme une maladie systémique du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de la micro-architecture du tissu osseux, impliquant un risque accru de fragilité osseuse et de fracture subséquente (1). Au moment de la ménopause, une femme, de race caucasienne présente un risque de souffrir, durant le reste de sa vie, d'une fracture de la hanche, de la colonne, du poignet ou de l'humérus, d'environ 40%, c'est-à-dire une probabilité supérieure à celle du cancer du sein (environ 12%) et proche de ce qui est rapporté pour les maladies coronariennes (2). Le nombre total annuel de fractures ostéoporotiques chez l'homme et chez la femme est de l'ordre de 2,7 millions, représen-

TREATMENT OF POST-MENOPAUSIC OSTEOPOROSIS : WHAT'S NEW IN 2014 ?

SUMMARY : Management of osteoporosis involves both non pharmacological approaches, including changes in lifestyle and dietary habits combined, in patients at high risk of fracture or presenting with an established osteoporosis, to the use of drugs. Besides supplementation in calcium and vitamin D (at daily doses of 1 gr and 800 IU) in patients whose dietary intakes do not cover the recommended daily allowances, medications to be used for the management of osteoporosis may include inhibitors of bone resorption (bisphosphonates, denosumab and selective estrogen receptor modulators), stimulators of bone formation (teriparatide) or chemical entities decreasing bone resorption and stimulating bone formation (strontium ranelate). The selection of a particular medication, for a single individual patient, will depend on the severity of the disease as well as on the patient's beliefs and expectations. Local, skeletal and systemic tolerance of the various drugs should also be taken into account.

KEYWORDS : *Osteoporosis - Treatment - Bisphosphonates - Strontium ranelate - Raloxifen - Denosumab*

tant un coût de 38,7 milliards d'euros, dans les 27 pays constituant l'Union Européenne (3).

Devant l'impact clinique, social et financier de l'ostéoporose, il est logique de proposer, en priorité aux patients dont le risque individuel de fracture est élevé, une approche préventive primaire, secondaire ou tertiaire, permettant de prévenir la survenue d'une première fracture ostéoporotique ou, éventuellement, l'apparition de nouvelles fractures après un événement initial puisqu'il est connu que la survenue d'une fracture multiplie, chez un individu, le risque de nouvelles fractures par 4 (4).

Le traitement de l'ostéoporose se base sur l'association de facteurs hygiéno-diététiques, c'est-à-dire d'une adaptation du mode de vie, et d'une prise en charge pharmacologique (1, 5, 6).

PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE DE L'OSTÉOPOROSE

A côté de la prescription de médicaments, la prise en charge non pharmacologique de l'ostéoporose, concept très large, peut être considérée comme une démarche à part entière de prévention des fractures. Elle ne se limite

(1) Professeur Ordinaire, (2) Assistante Volontaire, (3) Consultante, (4) Assistant, (5) Chargé de Cours, Département de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège, CHU de Liège et Unité d'Exploration du Métabolisme de l'Os et du Cartilage, Université de Liège, CHU Centre Ville, 4020 Liège.

pas au sujet vieillissant mais, au contraire, doit prendre place dès l'enfance et l'adolescence, et ce, jusqu'aux périodes pré- et post-ménopause (5).

De très nombreuses études ont évalué l'impact de la nutrition sur le développement d'une ostéoporose ou sur la récurrence de fractures ostéoporotiques. Il est généralement accepté que 50 à 60% de la densité minérale osseuse sont sous l'influence de facteurs génétiques, ce qui implique qu'une quantité à peu près équivalente puisse être modifiée par des facteurs environnementaux dans lesquels la nutrition joue un rôle essentiel (7, 8).

A chaque étape de la vie, un apport approprié des nutriments essentiels pour l'os, comme le calcium, la vitamine D et les protéines, contribue de manière significative à la santé osseuse et, en conséquence, réduit le risque d'ostéoporose et de fracture plus tard au cours de la vie (9). Les sources alimentaires de calcium doivent être le premier choix et une supplémentation pharmacologique en calcium doit être uniquement proposée à des sujets qui, soit ne reçoivent pas suffisamment de calcium dans leur alimentation, soit présentent un risque élevé d'ostéoporose. Il faut garder à l'esprit que les produits laitiers, indépendamment de leur richesse en calcium, contiennent également d'autres nutriments essentiels pour la santé osseuse (10). Il est recommandé de consommer, tant chez l'homme que chez la femme, au-delà de cinquante ans, au minimum 1.000 mg de calcium et 800 U de vitamine D (11). Comme la plus grande partie de l'apport alimentaire en calcium provient des produits laitiers, il est recommandé de privilégier des laits ou des yoghourts apportant au minimum 400 mg de calcium par portion et, idéalement, des produits fortifiés contenant 200 U de vitamine D lors de chaque prise (1, 12).

Des suppléments pharmacologiques contenant des quantités similaires de calcium et de vitamine D sont également recommandés chez les patients recevant une thérapie pharmacologique anti-ostéoporotique car, dans la plupart des études cliniques ayant démontré l'efficacité anti-fracturaire de ces médicaments, tous les patients recevaient une supplémentation en calcium et en vitamine D (6, 13). Les suppléments de calcium et de vitamine D réduisent le risque d'hyperparathyroïdie secondaire et de fracture du col du fémur, particulièrement chez les sujets âgés et institutionnalisés. Il est généralement accepté qu'une diète apportant, outre le calcium et la vitamine D, 1 g de protéines par kilo de poids corporel, fasse partie des mesures de prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose (1, 5, 14-16).

Une supplémentation quotidienne ou mensuelle, en vitamine D, aux doses mentionnées ci-dessus, permet également de réduire le risque de chute chez la personne âgée (17, 18). Par contre, un tel effet bénéfique n'a pas été objectivé, à ce jour, lorsque l'on utilise des doses massives de vitamine D administrées une à deux fois par an (19, 20).

Si l'on peut considérer qu'une diminution progressive de l'apport calorique en fonction de l'âge soit une réponse appropriée à la réduction de l'activité physique et des dépenses énergétiques du sujet vieillissant, la réduction parallèle en apport protéique peut être délétère pour différents tissus, en particulier pour le système musculo-squelettique. Une telle diminution de l'apport protéique a été reliée à une moindre récupération après une fracture ostéoporotique. La correction d'un déficit d'apport alimentaire en protéines, après une fracture récente de la hanche, permet de réduire, de manière significative, le risque de complications, comme, de manière non exhaustive, les escarres, l'anémie sévère, les pathologies pulmonaires interstitielles ou les infections rénales. La diminution du séjour hospitalier des sujets âgés avec une fracture de la hanche semble être influencée par l'apport alimentaire protéique (1).

Il existe un consensus pour encourager la pratique régulière de l'exercice physique, à tous les âges de l'existence, comme stratégie permettant d'accroître la densité minérale osseuse (5). De plus, un exercice physique régulier permet de réduire le risque de chute chez la personne âgée à travers un meilleur équilibre, une mobilité accrue et une meilleure résistance musculaire (21). Il faut toutefois constater qu'à ce jour, aucune étude prospective n'a permis de démontrer, de manière non équivoque, qu'un exercice physique accru permettait de réduire significativement le risque fracturaire des sujets ostéoporotiques.

Nonobstant, à partir des effets bénéfiques observés, après exercice physique, sur les facteurs de risque de fracture ostéoporotique susmentionnés, il est généralement recommandé de pratiquer 15 à 60 minutes d'exercice aérobique, deux à trois fois par semaine. L'intensité de ces exercices ne doit pas dépasser 70 à 80 % de la capacité fonctionnelle maximale. Il faut toutefois garder à l'esprit que, dans une perspective de prévention de l'ostéoporose, les exercices stimulant les structures musculaires proches des sites potentiels de fracture (par exemple, les muscles entourant la hanche, le poignet ou la colonne dorso-lombaire) doivent être privilégiés. A long terme, seuls la réalisation régulière de ces exercices et le maintien d'un niveau d'activité physique suffisant, pour-

ront avoir un effet bénéfique sur les structures osseuses (5).

TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE : SITUATION ACTUELLE

BISPHOSPHONATES (BP)

Les BP sont des analogues stables du pyrophosphate caractérisés par une liaison P-C-P. De très nombreux BP ont été synthétisés, leur puissance dépendant de la longueur et de la structure de la chaîne latérale. Les BP ont une forte affinité pour l'apatite osseuse, tant *in vitro* qu'*in vivo*, ce qui constitue le rationnel de leur utilisation clinique. Ils sont de puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique et leur effet se base sur une diminution du recrutement et de l'activité des ostéoclastes, ainsi que sur un accroissement de leur apoptose (1).

L'absorption orale des BP est très faible, correspondant à environ 1% de la dose ingérée. Elle est, de surcroît, réduite par la prise concomitante de nourriture, de calcium, de fer, de café, de thé et de jus d'orange. Environ 50% des BP sont très rapidement excrétés par les urines, alors que le reste se fixe au niveau de la matrice osseuse. A ce niveau, la demi-vie peut atteindre plusieurs années (22).

En Belgique, l'alendronate (oral), le risédronate (oral), l'ibandronate (oral et intra-veineux) et l'acide zolédronique (intra-veineux) sont actuellement enregistrés et remboursés pour le traitement de l'ostéoporose (6).

Dans l'étude «Fracture Intervention Trial» (FIT), l'alendronate (ALN) a réduit l'incidence des fractures vertébrales, du poignet et de la hanche, de moitié environ, chez les femmes ménopausées ayant déjà un antécédent de fracture vertébrale (23). Par contre, chez les femmes ne présentant pas de fracture vertébrale prévalente, l'ALN n'a pas permis de réduire significativement les fractures cliniques dans l'ensemble de la population; mais la réduction fracturaire était toutefois significative dans un sous-groupe d'environ un tiers des patients qui présentaient, à l'inclusion, une densité minérale osseuse abaissée au niveau de la hanche (24).

La tolérance digestive de ALN a, à de nombreuses reprises, été critiquée.

Dans les essais cliniques, les patients à risque de présenter ce type d'effets secondaires avaient été exclus, mais des données de pharmacovigilance ont confirmé, par la suite, que ce médicament exerçait une certaine toxicité œsophagienne

et, dans une moindre mesure, gastrique; il a été observé, dans certains cas, des ulcérations œsophagiennes, en particulier si les instructions de prises particulièrement contraignantes n'étaient pas respectées (25).

Le risédronate (RIS) a permis de réduire l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales, respectivement de 40-50% et 30-35%, chez des patientes présentant des antécédents de fractures vertébrales (26, 27).

Dans un large échantillon de femmes âgées, le risédronate a montré un effet significatif de réduction de la fracture de hanche (environ 30%), mais cet effet n'était apparent que dans un sous-groupe de la population, âgé de 70 à 79 ans, avec une masse osseuse basse; par contre, dans la population âgée de plus de 80 ans, qui ne souffrait toutefois pas d'une ostéoporose documentée, aucun effet significatif n'a pu être montré (28).

L'ibandronate (IBN), en prise orale quotidienne, a montré une réduction du risque de fracture vertébrale de 50 à 60% (29). Toutefois, l'effet de IBN sur les fractures non vertébrales n'a été mis en évidence qu'au cours d'une analyse *post-hoc* d'un sous-groupe de femmes présentant un T-score de densité minérale osseuse en-dessous de -3 (30). Une étude comparative a montré qu'une formulation orale mensuelle d'IBN présentait un effet équivalent, voire supérieur à la formulation quotidienne, pour l'augmentation de densité minérale osseuse ou la diminution des marqueurs du remodelage osseux. Cette étude a permis d'obtenir l'enregistrement de la formulation orale mensuelle d'IBN pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (31). Une étude identique, comparant une formulation intraveineuse d'IBN trimestrielle à la formulation orale ayant démontré une efficacité anti-fracturaire, a permis d'obtenir un enregistrement et une mise sur le marché de cette voie d'administration (32). D'autres analyses, *a posteriori*, des données disponibles ont suggéré que l'IBN posséderait un effet sur les fractures non vertébrales et sur les fractures de hanche, à tout le moins équivalent à celui observé lors de l'administration orale d'ALN ou de RIS (33).

Une vaste étude, comportant une cohorte de plus de 7.700 femmes ménopausées et ostéoporotiques, a permis d'établir l'efficacité anti-fracturaire de l'acide zolédronique (ZOL), administré sous la forme d'une injection annuelle. Dans cette étude, ZOL a permis de réduire l'incidence des fractures vertébrales de 70% alors que les fractures de hanche étaient réduites de 40% (34). La formulation intraveineuse de ZOL a aussi montré sa capacité de réduire le risque frac-

turaire ainsi que la mortalité générale, si ce médicament est administré dans les semaines suivant une première fracture de hanche (35).

L'administration intraveineuse des BP aminés (IBN et ZOL) peut être associée à un syndrome pseudo-grippal aigu et transitoire, caractérisé par l'apparition de fièvre ainsi que de douleurs musculaires et osseuses, dont l'incidence se réduit, au cours des injections subséquentes (36).

Le problème majeur rencontré lors de l'administration des formulations orales de BP est une très faible adhérence thérapeutique. Environ 75% des patientes qui débutent un traitement par BP oraux sont considérées comme non-adhérentes après 12 mois alors que plus de la moitié d'entre elles ont interrompu leur traitement, à ce moment (37).

Ces chiffres alarmants correspondent malheureusement aussi à ce qui a été décrit chez les patientes belges présentant une fracture de hanche et commençant, par la suite, un traitement par BP oraux. Après 12 mois de suivi, seulement 41% des patientes continuent à recevoir leur traitement (38). Ce problème d'adhérence thérapeutique aux BP oraux a été à l'origine du développement de formulations permettant un espacement plus important entre les prises, comme ALN et RIS hebdomadaires ou IBN mensuel. Ces nouvelles formulations ont permis d'améliorer l'adhérence thérapeutique, mais les résultats observés restent loin d'être optimaux (39).

L'adhérence thérapeutique aux formulations intraveineuses ne semble pas non plus conforme aux espérances, de nombreux patients étant réticents à recevoir les injections ou perfusions subséquentes, posant, à plus long terme, le même problème d'adhérence thérapeutique. Par ailleurs, une récente méta-analyse en réseau a montré que, de tous les BP oraux ou intraveineux actuellement commercialisés, celui qui présentait la plus haute probabilité d'induire un effet indésirable gastro-intestinal (91%) est ZOL (40).

Cette faible adhérence à la prise de BP empêche évidemment l'extrapolation, à la vie réelle, des résultats observés lors des essais thérapeutiques, dans lesquels, le caractère spécifique de la population étudiée et le suivi particulièrement régulier des malades font que les taux d'adhérence sont nettement supérieurs à ceux rencontrés en clinique quotidienne (41).

MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS AUX ŒSTROGÈNES (SERMs)

Les Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Œstrogènes (SERMs) sont des agents non stéroïdiens qui se lient aux récepteurs aux œstrogènes et peuvent, en fonction du tissu cible, agir comme agonistes ou antagonistes aux œstrogènes. L'utilisation des SERMs dans le traitement de l'ostéoporose avait été évoquée, lorsque des patientes utilisant le tamoxifène comme antagoniste des œstrogènes, à la suite d'un cancer du sein, avaient développé une protection contre la déperdition osseuse de la ménopause. Le tamoxifène agit alors comme agoniste partiel des œstrogènes au niveau du tissu osseux, effet confirmé ultérieurement chez des femmes ménopausées, sans cancer du sein (42).

Le raloxifène (RLX) est le seul SERM actuellement disponible en Belgique pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. RLX, en prise orale quotidienne, réduit le risque de fracture vertébrale d'environ 30 à 50% chez les femmes ménopausées présentant une masse osseuse basse, avec ou sans fracture vertébrale prévalente (43). A ce jour, aucun effet significatif de RLX, sur l'incidence des fractures non vertébrales ou sur celles de la hanche, n'a été mis en évidence. Il faut toutefois noter que, dans une étude *posthoc* réalisée chez des patientes présentant des tassements fracturaires quantifiés comme «sévères» à l'inclusion, un effet sur les fractures non vertébrales a été évoqué (44).

Un effet protecteur du risque de cancer du sein, comparable à celui du tamoxifène, a été confirmé pour RLX (45). Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés avec RLX sont un risque de thrombose veineuse profonde ainsi que l'apparition de bouffées de chaleur et de crampes des membres inférieurs.

Le RLX reste aujourd'hui un traitement intéressant de l'ostéoporose, principalement lorsque la composante trabéculaire est dominante, c'est-à-dire généralement chez des femmes jeunes, en particulier lorsque celles-ci présentent, du fait de leur histoire familiale ou personnelle, un risque accru de cancer du sein. L'absence de démonstration d'une efficacité anti-fracturaire non vertébrale limite évidemment l'utilisation des SERMs dans des stades plus avancés de la maladie, lorsqu'un effet spécifique sur l'os cortical est attendu.

DÉNOSUMAB (DMAB)

Le dénosumab (DMab) est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire NF kappaB (RANKL). Le DMab se lie spécifiquement, avec une très haute affinité, au RANKL, empêchant l'interaction de ce dernier avec le récepteur RANK et, de ce fait, inhibant la différenciation, l'activation et la survie des cellules de la lignée ostéoclastique (46).

DMab s'administre, par voie sous-cutanée, tous les six mois. Dans une cohorte hybride de patientes présentant une masse osseuse diminuée au niveau de la colonne lombaire ou de la hanche et dont une faible proportion présentait des fractures vertébrales prévalentes, DMab a réduit de 68% l'incidence des nouvelles fractures vertébrales alors que la réduction des fractures non vertébrales était de 20%, et de 40% en ce qui concerne les fractures de hanche (47). Une extension à dix ans de cette étude pivotale est planifiée. A l'heure actuelle, après six ans d'administration de DMab, les incidences fracturaires ne semblent pas augmenter et semblent rester inférieures à une cohorte «virtuelle» de patientes ayant reçu un placebo (48).

Il faut toutefois noter que l'arrêt de l'administration du DMab s'accompagne d'une augmentation transitoire très importante du remodelage osseux, traduisant probablement la présence d'un nombre élevé de pré-ostéoclastes, dont la différenciation en ostéoclastes actifs a été bloquée par l'administration de DMab. Lorsque le médicament est interrompu, ces cellules se différencient et induisent un processus d'hyper-résorption ostéoclastique aigu. Cette augmentation de la résorption ostéoclastique se traduit par une déperdition osseuse rapide. Bien que cet éréthisme ostéoclastique et la perte osseuse qui s'ensuit soient transitoires, il n'est pas possible aujourd'hui de dire qu'ils n'ont pas d'impact négatif sur la micro-architecture osseuse, en particulier trabéculaire (49).

La tolérance générale de ce médicament semble bonne, avec une absence d'accroissement des effets secondaires au cours du traitement prolongé (47, 48).

DMab est, parmi les médicaments actuellement commercialisés pour le traitement de l'ostéoporose, la seule molécule pour laquelle une insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < à 30 ml/min) n'est pas une contre-indication.

TÉRIPARATIDE (TPD)

La sécrétion endogène continue d'hormone parathyroïdienne (PTH), comme on la rencontre dans l'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire ou l'administration exogène continue de PTH, entraîne des conséquences délétères pour le squelette, en particulier, au niveau de l'os cortical. Toutefois, l'administration intermittente de PTH résulte en une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoblastes, responsables d'une augmentation de masse osseuse et d'une amélioration de la micro-architecture squelettique tant au niveau trabéculaire que cortical (1).

En Belgique, le fragment 1-34 N-terminal de l'hormone parathyroïdienne (tériparatide – TPD) est enregistré et commercialisé pour le traitement de l'ostéoporose. La molécule se donne par injection quotidienne sous-cutanée.

L'administration de TPD a permis de réduire, de manière significative, le risque de fractures vertébrales et non vertébrales alors que son efficacité sur le risque de fractures de la hanche n'a pas été confirmée. Il faut noter que la durée de traitement par cette molécule est limitée à 24 mois alors que l'effet observé sur les fractures non vertébrales semble se poursuivre jusqu'à plus de 30 mois après l'interruption du traitement (50, 51).

A l'arrêt de l'administration du TPD, il est recommandé d'offrir un traitement-relais par un inhibiteur de la résorption ostéoclastique, de manière à conserver le bénéfice obtenu durant l'administration de l'agent ostéo-formateur (52).

L'utilisation du TPD est contre-indiquée dans les conditions caractérisées par un accroissement anormal du remodelage osseux, comme par exemple une hyper-calcémie pré-existante, une maladie osseuse de Paget, une hyperparathyroïdie, ou encore chez des patients présentant une tumeur osseuse primitive ou des métastases osseuses.

Dans les conditions normales d'utilisation, la molécule est bien tolérée, n'entraînant que peu d'effets secondaires, en particulier, un risque minime d'hypercalciurie et d'hypercalcémie qui ne justifie pas de surveillance biologique régulière.

Toutefois, le coût prohibitif de cette molécule, par rapport aux autres traitements disponibles en Belgique, et la faible adhérence thérapeutique, associée aux injections sous-cutanées quotidiennes, en font une option thérapeutique de deuxième, sinon de dernière ligne, devant

être réservée aux patients présentant une ostéoporose sévère, multi-fracturaire et résistant aux autres approches thérapeutiques (6).

RANÉLATE DE STRONTIUM (SR)

Le ranélate de strontium (SR) est la seule molécule, actuellement commercialisée pour le traitement de l'ostéoporose, dont le mode d'action se base sur un découplage entre un accroissement de la formation ostéoblastique et une diminution de la résorption ostéoclastique (53). L'efficacité anti-fracturaire du SR est comparable à celle observée pour les inhibiteurs de la résorption osseuse et, en particulier, les BP oraux, c'est-à-dire 45-50% au rachis, 15-20% au niveau non vertébral et 45% pour la hanche; ce dernier effet a été démontré dans une population de plus de 74 ans, avec une masse osseuse basse au niveau du col fémoral (54, 55). Dans une extension ouverte des études pivotales, la densité minérale osseuse des patientes recevant du strontium a continué d'augmenter, de manière linéaire, jusqu'à dix ans de traitement. Une réduction de l'incidence fracturaire vertébrale (- 35%) et non vertébrale (- 38%) a été observée entre la cinquième et la dixième année de traitement, par rapport aux incidences fracturaires observées dans un groupe de patientes, ayant reçu pendant cinq ans du placebo, et dont le risque fracturaire individuel était identique, au départ, à celui des patientes ayant reçu cinq années supplémentaires de SR (56).

La molécule s'administre, par voie orale, de manière quotidienne. Elle doit toutefois être administrée en dehors des repas car la présence de nourriture, de lait ou de produits dérivés, obère significativement l'absorption du strontium, ce dernier étant, comme le calcium, un cation divalent.

Les effets secondaires observés lors de l'administration du SR sont généralement faibles et transitoires. Quelques petits troubles gastro-intestinaux mineurs (nausées et diarrhée) peuvent être décrits au début du traitement, mais ils disparaissent, généralement, dans les trois mois qui suivent le début de la prise de SR. Une augmentation des thromboses veineuses profondes a également été décrite.

De manière très rare (moins de 20 cas pour 570.000 années-patients d'exposition), une réaction cutanée avec manifestation systémique et éosinophilie (syndrome DRESS) a été décrite. Etant donné le risque léthal de cette manifestation, toute apparition de lésions cutanées disséminées doit entraîner l'arrêt définitif

de la prescription de SR (57). Il faut toutefois noter que l'incidence de cet effet secondaire, potentiellement grave, est comparable à celle enregistrée pour les manifestations cutanées graves, observées avec les autres traitements de l'ostéoporose comme, par exemple, des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson (58).

SR est un des rares traitements de l'ostéoporose qui ait montré sa capacité à réduire les fractures à tous les sites squelettiques et dans un large éventail de patientes, de l'ostéopénie à l'ostéoporose sévère. La place du traitement de l'ostéoporose sera toutefois rediscutée ci-dessous, en fonction d'éléments récents ayant amené l'Agence Européenne des Médicaments à reconsidérer l'indication, les contre-indications et les précautions d'usage de cette molécule.

TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE L'OSTÉOPOROSE : DÉBATS ET CONTROVERSES

RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ASSOCIÉ À UNE SUPPLÉMENTATION CALCIQUE

A la fin du siècle dernier, une étude épidémiologique prospective, regroupant près de 35.000 femmes sans antécédents de maladie cardiaque ischémique, avait montré qu'un apport exogène de calcium permettait de réduire le risque de maladie coronarienne et ce, que le calcium provienne de l'alimentation ou de suppléments pharmacologiques (59). Une autre étude, réalisée peu après, et ayant suivi durant douze ans, 40.000 hommes actifs dans le milieu de la santé avait, quant à elle, conclu à un profil neutre de la supplémentation en calcium, sur le risque d'infarctus du myocarde, fatals ou non fatals (60).

Depuis lors, un certain nombre de publications, quasiment toutes issues du même groupe, ont attiré l'attention de la communauté scientifique sur un risque potentiel d'accroissement des risques cardio-vasculaires chez les patients recevant une supplémentation calcique. Les conclusions de ces travaux ont néanmoins, de manière régulière, été fortement critiquées, principalement en raison d'une méthodologie contestable, tant en ce qui concerne la taille des échantillons que la sélection des patients, ou encore de la confirmation du diagnostic de pathologie coronarienne (61).

En résumé, ces auteurs ont basé leur hypothèse d'une toxicité cardio-vasculaire du calcium sur une petite étude prospective, réalisée chez des femmes ménopausées recevant un placebo ou une supplémentation calcique et chez qui, durant cinq

ans, les événements cardio-vasculaires étaient enregistrés au titre d'événements indésirables. En première analyse, les auteurs avaient été capables de mettre en évidence une augmentation significative des infarctus du myocarde ou d'un critère d'évaluation hybride comportant les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux ou les morts subites. Par contre, la signification statistique de la survenue de ces événements disparaissait, lorsque, aux événements spontanément rapportés par les patients, venaient s'ajouter les données colligées dans le registre des admissions hospitalières de Nouvelle Zélande (62).

Dans une méta-analyse incluant 15 études interventionnelles, évaluant l'efficacité de suppléments calciques sur la santé osseuse, le même groupe aboutit à la conclusion qu'une supplémentation calcique, sans administration conjointe de vitamine D, induisait une modeste augmentation du risque cardio-vasculaire, chez la femme ménopausée (63). Le recueil des données cardio-vasculaires, qui ne constituait pas le critère d'évaluation principal de ces études, a été réalisé de nombreuses années après la fin des essais et les auteurs n'ont eu accès aux données individuelles des patients que dans 63% des cas. De surcroît, la confirmation du diagnostic d'infarctus du myocarde n'avait été obtenue ni par électrocardiogramme, ni par l'évaluation des taux de troponine (64). Enfin, pour tenter d'apporter plus de crédibilité à leurs analyses précédentes, les auteurs ont procédé à une réanalyse d'un sous-groupe très limité de la Women's Health Initiative (WHI). En sélectionnant, de manière difficilement compréhensible, les patients ne prenant pas de suppléments personnels en calcium et/ou en vitamine D, ils concluent que le calcium, ou l'association vitamino-calcique, était associé à une augmentation des infarctus myocardiques ou d'un indice composite comprenant les infarctus myocardiques et les accidents vasculaires cérébraux (65). La sélection des patientes, réalisée *a posteriori* et excluant les patientes recevant une supplémentation «personnelle» en calcium et en vitamine D, limite évidemment la crédibilité de cette analyse (12).

Il faut se rappeler que, dans la publication *princeps* de la WHI (64), dans laquelle aucune sélection orientée des patients n'avait été réalisée *a posteriori*, aucun effet délétère du calcium ou de la vitamine D, seuls ou en association, n'avait été mis en évidence sur le risque d'infarctus myocardique, de maladie coronarienne, des maladies cardiaques en général, des accidents vasculaires cérébraux ou de la mortalité globale. Cette absence d'effet délétère avait été confirmée

après un suivi additionnel de 5 ans suivant la fin de l'intervention (66).

Une seule autre étude de cohorte, étudiant l'effet d'une supplémentation vitamino-calcique sur le risque d'ostéoporose et dont il convient de rappeler que la morbidité cardio-vasculaire ne constituait pas un critère d'évaluation principal, avait abouti à la conclusion que des suppléments de calcium, ou une association vitamino-calcique, pourraient augmenter, de manière significative (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 1,01), le risque de maladies coronariennes et ce, chez les femmes âgées de 52 à 62 ans sans antécédents cardio-vasculaires (67). Enfin, dans une étude de cohorte européenne initialement mise en place pour étudier les relations entre nutrition et cancer, les patients se situant dans le troisième quartile de prise de calcium alimentaire avaient un risque d'infarctus réduit de près de 30% par rapport au premier quartile, alors que ceux recevant des suppléments pharmacologiques de calcium présentaient un risque cardiaque accru (68).

En opposition avec ces résultats, plusieurs études ont, quant à elles, conclu à une absence d'accroissement du risque cardiaque, vraisemblablement expliquée par une supplémentation calcique. Dans un suivi longitudinal de 4,5 années, faisant suite à une étude randomisée d'administration de calcium contre placebo pendant 5 ans, aucune augmentation du risque de décès ou d'hospitalisation reliée à une pathologie vasculaire artériro-sclérotique n'a été mise en évidence chez les patients qui avaient bénéficié de la calcithérapie. Une analyse exploratoire a, d'ailleurs, suggéré que la supplémentation calcique pourrait réduire le risque d'hospitalisation et de mortalité chez les patients présentant, au début de l'étude, une pathologie cardio-vasculaire de surcharge (69). De même, 17 études prospectives et randomisées, ont testé une intervention par calcium, vitamine D ou la combinaison de ceux-ci sur la survenue d'événements cardio-vasculaires. Une récente revue systématique de ces essais a conclu à l'absence d'effets significatifs, sur ces paramètres d'évaluation, de l'administration de calcium ou d'une association vitamino-calcique alors que la vitamine D seule pourrait avoir, quant à elle, un effet bénéfique modeste sur le risque de pathologie cardio-vasculaire (70). Dans un récent éditorial, les auteurs de cette analyse ont rappelé qu'à ce jour, aucune évidence scientifique robuste ne supportait l'association entre un apport calcique alimentaire élevé et le risque de maladie coronarienne ou d'accidents vasculaires cérébraux. Ils insistent sur le fait qu'aucune étude clinique n'a été mise en place à ce jour, pour

apprécier l'effet du calcium sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires, choisies *a priori* comme critères d'évaluation principaux (71).

Enfin, les auteurs estiment que les analyses secondaires des études réalisées dans d'autres indications (comme la santé osseuse) n'apportent aucun élément conclusif permettant de penser que l'administration de suppléments calciques, en présence ou non de vitamine D, ait un effet délétère au niveau cardio-vasculaire (71).

En conclusion, il n'existe, à ce jour, aucune évidence formelle et concluante qu'une supplémentation en calcium, qu'elle soit alimentaire ou pharmacologique, puisse entraîner une augmentation du risque cardio-vasculaire. Il semble raisonnable de privilégier les apports alimentaires en calcium, en particulier les produits laitiers qui apportent, de surcroît, d'autres nutriments utiles à la santé osseuse (1, 12). Il semble logique, aussi, de réserver l'administration de suppléments non alimentaires de calcium aux patients dont les apports alimentaires ne rencontrent pas les recommandations internationales. Nonobstant, étant donné la démonstration récurrente d'une carence élevée du calcium alimentaire en Belgique, il est probable qu'une large proportion de la population au-delà de 65 ans devrait néanmoins bénéficier de cette supplémentation (72).

RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ASSOCIÉ À LA PRESCRIPTION DE RANÉLATE DE STRONTIUM

Lorsqu'un médicament s'est vu octroyer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), il est requis que la firme titulaire de l'AMM fournisse tous les six mois, un «Periodic Safety Update Report» (PSUR) décrivant tous les effets secondaires observés avec cette substance. En novembre 2012, le PSUR déposé à l'EMA pour le ranélate de strontium, qui incluait, entre autres, les résultats des nouvelles études cliniques ayant démontré l'efficacité de ce médicament dans le traitement de l'ostéoporose de l'homme et sa capacité à réduire la progression structurelle et à améliorer les symptômes de l'arthrose, a mis en évidence un léger risque cardio-vasculaire de ce médicament et, plus spécifiquement, une modeste augmentation de l'incidence des infarctus non fatals, sans qu'il n'y ait d'augmentation de la mortalité cardio-vasculaire ni de la mortalité totale. Ce signal ne se retrouvait pas dans les données de pharmacovigilance portant, quant à elles, sur environ 3.500.000 années-patients de traitement (73). L'EMA a estimé, à ce moment,

qu'il était opportun, de manière à ne pas exposer au ranélate de strontium des patients susceptibles de présenter un problème cardio-vasculaire, de limiter l'indication de ce médicament au traitement de l'ostéoporose sévère. Par ailleurs l'EMA a décidé de le contre-indiquer chez des patients présentant des antécédents de maladies cardio-vasculaires, c'est-à-dire des patients présentant un antécédent de maladie cardiaque ischémique, de maladie artérielle embolique, de pathologie vasculaire cérébrale ou chez les patients présentant une hypertension labile.

Depuis ce moment, deux autres études évaluant le risque cardio-vasculaire du ranélate de strontium ont été publiées. La première d'entre elles a utilisé la remarquable base de données des soins de santé primaire, au Royaume Uni (Clinical Practice Research Datalink) (CPRD). L'analyse de plus de 110.000 femmes ostéoporotiques traitées, dont 6.500 recevaient du ranélate de strontium, a permis de conclure à une absence de relation entre la survenue d'événements cardiaques (infarctus du myocarde, hospitalisations reliées à un infarctus du myocarde, effets secondaires dus à une pathologie cardio-vasculaire) et l'utilisation de ranélate de strontium (74).

En parallèle, une étude de cohorte «classique», comparant 3.250 hommes et femmes danois ostéoporotiques sous ranélate de strontium à 35.000 sujets contrôles recevant d'autres médicaments contre l'ostéoporose, a également conclu à une absence d'accroissement du risque d'infarctus du myocarde, dans les deux sexes (75).

L'efficacité du ranélate de strontium ayant été confirmée dans la population-cible, tenant compte des contre-indications sus-mentionnées définies par l'EMA, cet organisme a décidé, en février 2014, que l'AMM du ranélate de strontium ne devait pas être suspendue et que ce médicament restait indiqué pour le traitement de l'ostéoporose sévère, chez l'homme et chez la femme, pour lesquels les autres traitements de l'ostéoporose n'étaient pas indiqués.

En pratique, le nouveau positionnement du ranélate de strontium par l'EMA, dans le traitement de l'ostéoporose, semble judicieux. En effet, de très nombreux patients interrompent prématurément leur traitement par BP. D'autre part, de sérieuses doutes existent quant à l'opportunité de poursuivre, au-delà de cinq ans, les traitements par les inhibiteurs de la résorption ostéoclastique, en raison du faible bénéfice anti-fracturaire additionnel et de l'augmentation des risques liés à la prolongation du traitement. Dès lors, le recours au ranélate de strontium lors de l'arrêt des BP, voire

du DMab, constitue une option thérapeutique de choix.

RISQUE D'OSTÉONÉCROSE ASEPTIQUE DE LA MÂCHOIRE ET DE FRACTURE DIAPHYSAIRE FÉMORALE ATYPIQUE ASSOCIÉ À LA PRESCRIPTION D'INHIBITEURS DE LA RÉSORPTION OSSEUSE

L'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) pharmaco-induite correspond à un cadre nosologique caractérisé par une exposition de l'os du maxillaire inférieur et/ou supérieur depuis au moins 8 semaines en l'absence d'irradiation préalable ou de métastase dans les maxillaires, chez des patients traités ou ayant été traités par des inhibiteurs de la résorption ostéoclastique (76, 77). L'ONM a, tout d'abord, été décrite comme une complication de traitements adjuvants du cancer à l'aide de BP, particulièrement par voie intraveineuse, utilisés à fortes doses (pamidronate et surtout acide zolédronique). Dans ces circonstances, l'incidence d'ONM peut atteindre 10% dans le myélome multiple, 6,5% dans le cancer prostatique et 2,9% à 6% dans le cancer métastatique du sein (78, 79).

Dans le traitement de l'ostéoporose, affection dans laquelle les BP sont prescrits à une dose 10 à 15 fois moindre, les dernières revues de la littérature (80) suggèrent une incidence d'ONM de 0,02% (80). Il faut toutefois noter que l'on retrouve, au sein de la littérature internationale, une grande variabilité dans la description de la fréquence de cette affection. Certaines études vont même jusqu'à décrire un taux d'incidence de 4,3% (81), dans le décours d'un traitement par alendronate oral, ce qui semble néanmoins largement surévalué. Il faut noter que si la plus grande partie des cas décrits l'ont été à la suite d'un traitement par alendronate, ceci ne fait que refléter la position dominante de ce médicament dans le marché de l'ostéoporose et, comme corollaire, le nombre plus élevé de patients traités par alendronate par rapport aux autres BP. Néanmoins, des cas d'ONM se sont également présentés après exposition au risédronate, ibandronate, clodronate ou acide zolédronique (76).

L'ONM n'est pas l'apanage exclusif des traitements par BP. DMab, utilisé comme traitement de support dans le cancer du sein, comparativement à l'acide zolédronique, a montré autant, sinon davantage de complications d'ONM que le BP (82). Dans l'ostéoporose traitée par DMab, des cas d'ONM ont également été décrits (83), parfois de manière très précoce, dans le décours de l'instauration du traitement (84).

S'il est difficile aujourd'hui, d'identifier, préalablement à l'initiation d'un traitement par BP ou DMab, les patients présentant un risque élevé d'ONM, une mauvaise hygiène bucco-dentaire semble néanmoins un facteur de risque significatif. Un contrôle dentaire devrait donc être effectué une fois par an, au cours des traitements par inhibiteurs de la résorption ostéoclastique, comme cela devrait d'ailleurs être le cas de la population en général, suivant les recommandations bien fondées des sociétés savantes de dentisterie (76).

La freination de la résorption osseuse, couplée éventuellement à une diminution de la circulation sanguine dans l'os et à une nécrose cellulaire osseuse, est considérée comme le facteur déclenchant de l'affection. Dès lors, certains auteurs ont suggéré l'utilisation du dosage du C-télopeptide terminal du collagène 1 (Crosslaps[®]) comme indicateur potentiel du risque d'ONM chez les patients ostéoporotiques traités par BP ou DMab, en attente de chirurgie dento-alvéolaire (85). Cette recommandation n'a aucune valeur scientifique, en particulier, lors de l'utilisation de BP dont la longue demi-vie osseuse entraînera une sidération fonctionnelle des ostéoclastes et, sub-séquentement, un taux bas de Crosslaps[®] pendant, parfois, plusieurs années après l'arrêt de l'administration du médicament (6). De plus, s'il n'existe aujourd'hui aucune évidence scientifique supportant l'idée que l'interruption d'un traitement par DMab ou BP puisse influencer le décours d'une lésion d'ONM, il semble logique de retarder quelque peu le début d'un traitement chez les patients devant subir une chirurgie dentaire importante. En tout cas, il est recommandé de proposer, chez les patients présentant une hygiène bucco-dentaire déficiente, des soins dentaires préventifs normaux, incluant la vérification de l'absence de foyer infectieux chronique, avant la mise en place de la thérapeutique anti-ostéoporotique (76).

La fracture atypique, subtrochantérienne ou diaphyséale, du fémur (AFF) est une complication bien reconnue du traitement de l'ostéoporose par BP ou DMab (86). Les dernières données disponibles quantifient le risque absolu d'AFF chez les patients recevant BP ou DMab entre 3,2 et 50 cas par 100.000 années/patients. Toutefois, une association robuste semble maintenant établie entre la durée du traitement par inhibiteur de la résorption ostéoclastique et la survenue d'AFF. Des chiffres supérieurs à 100 cas par 100.000 années/patients ont été décrits lors de traitements par BP, prolongés jusqu'à 8 ou 9 ans (87). Dès l'arrêt du traitement par inhibiteur de la résorption osseuse, le risque d'AFF décroît.

Cet accroissement du risque d'AFF, lors de la prolongation du traitement par BP, doit évidemment être mis en parallèle avec la démonstration d'une quasi-absence de bénéfice thérapeutique additionnel, lors de la prolongation du traitement de l'ostéoporose par ces médicaments, au-delà de 5 ans (88).

En ce qui concerne l'acide zolédronique, une récente publication suggère d'ailleurs qu'une perfusion unique utilisant une demi-dose de ce médicament pourrait induire des effets anti-résorptifs pour une durée allant jusqu'à 2 ans. Cet élément, qui mérite bien entendu confirmation, en termes de réduction fracturaire est, néanmoins, de nature à nourrir le débat sur les dangers de la course à une inhibition de la résorption ostéoclastique de plus en plus importante et de plus en plus prolongée, apparemment à l'origine des effets secondaires osseux décrits ci-dessus (89).

En synthèse, l'inhibition de la résorption ostéoclastique majeure, induite par les BP et par le DMab, est à l'origine de leur action anti-fracturaire. Toutefois, cette agression vis-à-vis de la physiologie de l'os et du remodelage osseux normal peut induire un certain nombre de complications au niveau du squelette dont l'ONM et l'AFF. Ce risque est particulièrement important pour les molécules les plus puissantes (DMab et acide zolédronique) pour lesquelles il faut se demander si le risque d'induire, à long terme, des complications osseuses, comme l'ONM et l'AFF, ne doit pas être mis en balance avec l'efficacité anti-fracturaire décrite durant les premières années de traitement.

En ce qui concerne les BP en général, le faible bénéfice thérapeutique obtenu lors de la poursuite d'un traitement au-delà de 5 ans justifie probablement une réévaluation individuelle de l'opportunité de poursuivre la thérapeutique après cette durée et, en tout cas, contre-indique le maintien d'un traitement par BP oral ou intraveineux au-delà de 10 ans.

CONCLUSION

Le traitement de l'ostéoporose se base à la fois sur une approche non pharmacologique et sur l'utilisation de médicaments visant à inhiber la résorption ostéoclastique, à stimuler la formation ostéoblastique ou à découpler ces deux dimensions du remodelage osseux. A côté de facteurs génétiques, sur lesquels il est difficile d'intervenir, l'élimination de facteurs de risque (tabac, alcool, risques extrinsèques de chute,...) et l'adoption d'un comportement alimentaire équilibré (apport régulier de calcium, de vitamine D et de protéine)

permettent de minimiser le risque fracturaire. Si les apports de produits laitiers doivent être privilégiés pour fournir au squelette les quantités de nutriments dont il a besoin, les données épidémiologiques belges montrent qu'une large partie de notre population reste carencée en calcium et en vitamine D. Chez ces patients, une supplémentation pharmacologique apportant au minimum 1 g de calcium et 800 U de vitamine D par jour doit être recommandée. Chez les patients présentant un risque individuel de fracture élevé ou une ostéoporose établie, plusieurs traitements pharmacologiques ont fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire. Les inhibiteurs de la résorption ostéo-clastique, comme BP ou DMab, constituent aujourd'hui les traitements de première ligne de l'ostéoporose. En raison du peu d'effet bénéfique observé lors de la prolongation du traitement, et du risque d'effets secondaires osseux (ONM et AFF) lié à la durée du traitement, une réévaluation individuelle de l'indication thérapeutique doit être faite après 5 ans de BP. En tout état de cause, une prolongation du traitement par BP au-delà de 10 ans doit être évitée. Des données complémentaires d'efficacité et de sécurité, au-delà de 5 ans, sont attendues pour DMab. RLX, le seul SERM actuellement commercialisé en Belgique, ne possédant qu'un effet sur l'os trabéculaire, doit être réservé aux cas d'ostéoporose vertébrale, principalement chez les femmes qui, en raison d'antécédents personnels ou familiaux, présentent un risque accru de cancer du sein. TPD est un puissant stimulateur de la formation ostéoblastique, mais l'obligation de l'administrer par voie sous-cutanée quotidienne ainsi que son prix, très élevé, en font une thérapeutique de deuxième, voire de dernière ligne, chez les patientes présentant plusieurs fractures prévalentes et une intolérance ou une non-réponse aux autres traitements. SR est le seul médicament actuellement capable de découpler la résorption de la formation osseuse. Il a montré une efficacité anti-fracturaire à tous les sites squelettiques et dans un grand éventail de patients. Une possible augmentation du risque d'infarctus non fatal du myocarde a conduit l'EMA à modifier l'indication et les contre-indications de ce médicament qui doit, aujourd'hui, être utilisé préférentiellement chez les patients ne présentant pas d'antécédents de maladie coronarienne, de trouble embolique artériel ou veineux ni d'hypertension labile, souffrant d'une ostéoporose sévère et pour lesquels les autres traitements de l'ostéoporose ne peuvent être mis en place.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.— European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2013, **24**, 23-57.
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al.— Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 669-674.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al.— Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 2013, **8**, 136.
4. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al.— Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*, 2012, **27**, 645-653.
5. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al.— Non-pharmacological management of osteoporosis : a consensus of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*, 2011, **22**, 2769-2688.
6. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al.— Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis : a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int*, 2010, **21**, 1657-1680.
7. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL.— Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol*, 2001, **26**, 79-94.
8. Krall EA, Dawson-Hughes B.— Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1993, **8**, 1-9.
9. Badurski JE, Kanis JA, Johansson H, et al.— The application of FRAX® to determine intervention thresholds in osteoporosis treatment in Poland. *Pol Arch Med Wewn*, 2011, **121**, 148-155.
10. Bonjour JP, Guéguen L, Palacios C, et al.— Minerals and vitamins in bone health : the potential value of dietary enhancement. *Br J Nutr*, 20019, **10**, 1581-1596.
11. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, et al.— High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis : implications for clinical practice. *Osteoporos Int*, 2012, **23**, 391-397.
12. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al.— Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*, 2013, **29**, 305-313.
13. Ström O, Borgström, F, Kanis JA, et al.— Osteoporosis : burden, health care provision and opportunities in the EU : a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch. Osteoporos*, 2011, **6**, 59-155.
14. Reginster JY.— Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet*, 2007, **370**, 632-634.
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**, 657-666.
16. Rizzoli R.— Nutrition : its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, **22**, 813-829.
17. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al.— Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int*, 2012, **23**, suppl. 1, S1-23.
18. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al.— Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D : a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, 2009, **339**, b3692.
19. 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**, 1852-1857.
20. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al.— Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, **303**, 1815-1822.
21. Liu-Ambrose T, Eng JJ, Khan KM, et al.— Older women with osteoporosis have increased postural sway and weaker quadriceps strength than counterparts with normal bone mass : overlooked determinants of fracture risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, **58**, M862-866.
22. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al.— Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1997, **12**, 1700-1707.
23. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.— Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. *Lancet*, 1996, **7**, 1535-1541.
24. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.— Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA*, 1998, **280**, 2077-2082.
25. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch L, et al.— Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 1016-1021.
26. Harris ST, Watts N, Genant HK, et al.— Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) study group. *JAMA*, 1999, **282**, 1344-1352.
27. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al.— Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 83-91.
28. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al.— Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 333-340.
29. Chesnut III CH, Skag A, Christiaensen C, et al.— Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2004, **19**, 1241-1249.
30. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, et al.— Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk : results from the BONE study. *Osteoporos Int*, 2004, **15**, 792-798.

31. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al.— Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis : 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65**, 654-661.
32. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al.— Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis : 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol*, 2008, **35**, 488-497.
33. Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al.— Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: the eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone*, 2009, **44**, 758-765.
34. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.— Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, **356**, 1809-1822.
35. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al.— Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007, **357**, nihpa40967.
36. Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, et al.— Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2011, **89**, 91-104.
37. Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, et al.— Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int*, 2007, **18**, 271-277.
38. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, et al.— Low incidence of anti-osteoporosis treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, **90**, 2142-2148.
39. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, et al.— Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 811-818.
40. Tadrous M, Wong L, Mamdani MM, et al.— Comparative gastrointestinal safety of bisphosphonates in primary osteoporosis : a network meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2014, **25**, 1225-1235.
41. Hilgsmann M, Rabenda V, Bruyère O, et al.— The clinical and economic burden of non-adherence with oral bisphosphonates in osteoporotic patients. *Health Policy*, 2010, **96**, 170-177.
42. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al.— Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*, 1996, **14**, 78-84.
43. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.— Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 1999, **18**, 637-645.
44. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al.— Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures : results from the MORE trial. *Bone*, 2003, **33**, 522-532.
45. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.— Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*, 2006, **295**, 2727-2741.
46. Lecart MP, Reginster JY.— Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, **12**, 2533-2552.
47. Cummings SR, San martin J, McClung MR, et al.— Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 456-465.
48. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al.— The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, **98**, 4483-4492.
49. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, 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**, 972-980.
50. 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**, 1434-1441.
51. Prince R, Sipsos A, Hossain A, et al.— Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res*, 2005, **20**, 1507-1513.
52. Lecart MP, Bruyère O, Reginster JY.— Combination/sequential therapy in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, 2004, **2**, 123-130.
53. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin J.— Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)*, 2003, **39**, 89-101.
54. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al.— The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2004, **29**, 459-468.
55. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al.— Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**, 2816-2822.
56. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al.— Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2012, **23**, 1115-1122.
57. Rizzoli R, Reginster JY.— Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2011, **4**, 593-604.
58. Musette P, Kaufman JM, Rizzoli R, et al.— Cutaneous side effects of antiosteoporosis treatments. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2011, **3**, 31-41.
59. Bostick RM, Kuschi LH, Wu Y, et al.— Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 1999, **149**, 151-161.
60. Al-Delaimy WK, Rimm E, Willett WC, et al.— A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. *Am J Clin Nutr*, 2003, **77**, 814-8
61. Bockman RS, Zapalowski C, Kiel DP, et al.— Commentary on calcium supplements and cardiovascular events. *J Clin Densitom*, 2012, **15**, 130-134.
62. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al.— Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation : randomized controlled trial. *BMJ*, 2008, **236**, 262-236.
63. 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.
64. 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, **19**, 342, d2040.

65. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, 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**, 567-580.
66. 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**, 915-929.
67. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al.— Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women : the kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Maturitas*, 2009, **63**, 73-78.
68. Li K, Kaaks R, Linseisen J, 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**, 920-925.
69. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al.— Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women : results of a 5-year RCT and 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*, 2011, **26**, 35-41.
70. Wang L, Manson JE, Song Y, et al.— Systematic review : vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med*, 2010, **152**, 315-323.
71. Wang L, Manson JE, Sesso HD.— Calcium intake and risk of cardiovascular disease : a review of prospective studies and randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2012, **12**, 105-116.
72. Bruyère O, De Cock C, Mottet C, et al.— Low dietary calcium in European postmenopausal osteoporotic women. *Public Health Nutr*, 2009, **12**, 111-114.
73. Donneau AF, Reginster JY.— Cardiovascular safety of strontium ranelate : real-life assessment in clinical practice. *Osteoporos Int*, 2014, **25**, 397-398.
74. Cooper C, Fox KM, Borer JS.— Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis : a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int*, 2014, **25**, 737-746.
75. Abrahamsen B, Grove EL, Vestergaard P.— Nationwide registry-based analysis of cardiovascular risk factors and adverse outcomes in patients treated with strontium ranelate. *Osteoporos Int*, 2014, **25**, 757-762.
76. Devogelaer JP, Reginster JY, Rompen E, et al.— L'ostéonécrose maxillaire associée aux traitements aux bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose. Consensus interdisciplinaire. *Louvain Med*, 2010, **129**, 305-309.
77. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, et al.— Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*, 2008, **42**, 841-847.
78. Bamais A, Kastritis E, Bamia C, et al.— Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates : incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 8580-8587.
79. Sanna G, Preda L, Bruschini R, et al.— Bisphosphonates and jaw osteonecrosis in patients with advanced breast cancer. *Ann Oncol*, 2006, **17**, 1512-1516.
80. Solomon DH, Mercer E, Woo SB, et al.— Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : prior work and current challenges. *Osteoporos Int*, 2013, **24**, 237-244.
81. Sedghizadeh PP, Staley K, Caligiuri M, et al.— Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *J Am Dent Assoc*, 2009, **140**, 61-66.
82. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al.— Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer : a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 5132-5139.
83. Diab DL, Watts NG.— Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, **13**, 247-253.
84. Neuprez A, Coste S, Rompen E, Crielaard JM, Reginster JY — Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporos Int*, 2014, **25**, 393-395.
85. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ.— Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis : risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, **65**, 2397-2410.
86. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al.— Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures : a report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2010, **25**, 2267-2294.
87. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, 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**, 1-23.
88. 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**, 2927-2938.
89. Grey A, Bolland M, Mihov B, et al.— Duration of antiresorptive effects of low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women : a randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*, 2014, **29**, 166-172.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.-Y. Reginster, Département de Santé Publique, Épidémiologie et Economie de la Santé, CHU de Liège, Belgique.
Email : jyreginster@ulg.ac.be