

Diagnostic et traitement de l'ostéoporose

2^e partie. Mesures préventives et thérapeutiques

Christian Meier^{a, b}, Markus J. Seibel^b, Marius E. Kraenzlin^a

^a Klinik für Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung, Universitätsspital Basel,

^b Bone Research Program, ANZAC Research Institute, University of Sydney, Australie



Quintessence

- L'indication au traitement de l'ostéoporose est posée sur le risque de fractures individuel (évaluation globale de plusieurs facteurs de risque tels que grand âge, densité osseuse abaissée, remaniement osseux et présence d'anciennes fractures atraumatiques) et ne doit pas dépendre que d'une seule valeur de densité osseuse.
- Un apport suffisant en calcium et en vitamine D est la base du traitement de l'ostéoporose. Les besoins journaliers recommandés pour les femmes ménopausées et les hommes sont de 1000–1500 mg de calcium et 800 UI de vitamine D.
- Les mesures non médicamenteuses de prophylaxie de l'ostéoporose comprennent une activité physique régulière, une diminution du risque de chutes et la correction des facteurs de risque.
- Une substitution hormonale ne doit être envisagée que chez les femmes souffrant de troubles climatiques, doit être limitée dans le temps et à faible dose.
- Les bisphosphonates diminuent le risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez les hommes et chez les femmes. Il n'y a aucune comparaison «head to head» entre ces différentes substances quant à la diminution du risque de fractures. S'il est bien toléré, un tel traitement doit se poursuivre pendant au moins trois à cinq ans.
- Le raloxifène peut être utilisé pour traiter les femmes ayant une ostéoporose postménopausique (diminution du risque de fractures vertébrales uniquement). Comme son effet antiœstrogène partiel peut provoquer des troubles climatiques, le raloxifène est utilisé de préférence chez des femmes ménopausées âgées.
- Le téraparatide, stimulant la formation osseuse, diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ménopausées et les hommes ayant déjà été victimes de fractures. Le téraparatide est limité au traitement d'une ostéoporose manifeste à haut risque de fractures et après réponse insuffisante aux traitements antirésorptifs.

Summary

Diagnosis and therapy of osteoporosis

Part 2. Prevention and therapy

- *The therapeutic indication for osteoporosis is based on individual fracture risk (complete evaluation of various risk factors such as advanced age, diminished bone density, bone turnover and presence of non-traumatic fractures) and should not be based on only one bone density value.*
- *Osteoporosis therapy is based on adequate supplementation of calcium and vitamin D. The recommended daily requirement for postmenopausal women and men is 1000–1500 mg calcium and 800 IU vitamin D.*
- *Non-medical measures for osteoporosis prevention are regular physical activity, reduction of the risk of falls and avoidance of risk factors.*

Introduction

Le traitement de l'ostéoporose comprend la prophylaxie des fractures par action sur les facteurs de risque chez des femmes et des hommes sans maladie jusqu'alors (prévention primaire), le dépiage et le traitement de patients ayant une ostéoporose mais n'ayant pas encore été victimes de fractures ostéoporotiques (prévention secondaire), et la prévention de nouvelles fractures chez les patients ayant déjà été victimes d'une ou plusieurs fractures (prévention tertiaire).

L'importance clinique de l'ostéoporose est déterminée par des fractures suite à un traumatisme inadéquat. Le but premier est donc de diminuer l'incidence des fractures chez les patients à risque [1]. L'augmentation de la densité osseuse, observée sous différentes mesures thérapeutiques, et souvent utilisée comme témoin de l'évolution du traitement, n'explique qu'environ 25% de l'effet observé sur le risque de fractures [2]. D'autres facteurs diminuant ce risque sont une inhibition du remaniement osseux, une augmentation de la minéralisation osseuse et des effets directs sur la structure collagène.

Au cours de ces quinze dernières années, plusieurs importantes études en double aveugle et contrôlées contre placebo ont été publiées, avec le paramètre clinique de nouvelles fractures vertébrales et non vertébrales, surtout chez des femmes ménopausées ayant une ostéoporose. Elles ont permis de documenter pour différents principes actifs médicamenteux (bisphosphonates, raloxifène, téraparatide) une diminution significative de l'incidence des fractures vertébrales, de l'ordre de 30 à 65% [3]. Une diminution des fractures non vertébrales a été démontrée notamment pour les bisphosphonates alendronate et risédronate, tout comme pour le téraparatide. En pratique clinique courante, le choix d'un médicament spécifique est dicté par le risque de fractures individuel et tient compte des effets médicamenteux et indésirables, squelettiques et non squelettiques [4].


Cet aperçu présente les mesures de prévention primaire et secondaire, de même que les stratégies de traitement médicamenteux, compte tenu de leur efficacité dans la diminution de l'incidence des fractures. Il présente en outre les ré-

- *Hormone substitution has its place only in women with menopausal symptoms, for a limited period of time and in low doses.*
- *Bisphosphonates lessen the risk of vertebral and non-vertebral fractures in men and women. No head-to-head comparisons between the various substances are available with regard to fracture risk reduction. If well tolerated, the treatment should be continued for at least three to five years.*
- *Raloxifen can be used to treat women with postmenopausal osteoporosis with or without fractures (lowering of vertebral fracture risk only). Since the partly antioestrogen effect may trigger menopausal symptoms, raloxifen should preferably be given to older postmenopausal women.*
- *Teriparatide, which stimulates new bone formation, lowers the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women and men with previous fractures. The use of teriparatide should be confined to treatment of manifest osteoporosis with high fracture risk and inadequate response to anti-resorptive therapies.*

sultats d'études toutes nouvelles sur l'efficacité et la sécurité des traitements antirésorptifs et anabolisants osseux.

Mesures de prévention de l'ostéoporose

Mesures non médicamenteuses

La prévention primaire de l'ostéoporose comprend des mesures non médicamenteuses et médicamenteuses visant à obtenir et à conserver une densité osseuse normale chez les femmes et les hommes ayant des «os sains». Les mesures de prévention secondaire sont indiquées chez les patients ayant une ostéoporose confirmée, mais n'ayant jamais encore été victimes de fractures. Ces mesures préventives non médicamenteuses sont présentées dans le tableau 1 . En plus

d'un apport suffisant de calcium et de vitamine D, une activité physique régulière et la correction d'autres facteurs de risque d'ostéoporose (par ex. tabagisme, alcoolisme, médicaments ayant une influence négative sur le métabolisme osseux) sont capitales. A tout cela viennent s'ajouter des mesures générales visant à diminuer le risque de chute, surtout chez les personnes très âgées (inspection du domicile, prescription d'auxiliaires de marche, entraînement à la marche et aux chutes, correction de la vue, contrôle de la consommation et de l'indication de psychotropes). Ces mesures diminuent certes le risque de chute, mais pas l'incidence des fractures sur chute.

Calcium et vitamine D

Un apport suffisant en calcium influence considérablement l'obtention et la conservation de la densité minérale osseuse. Une supplémentation de calcium et de vitamine D₃ est donc une intervention fondamentale dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Les doses journalières de calcium recommandées chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans se situent entre 1000 et 1500 mg. Pour la vitamine D₃, un apport journalier de 800 UI est recommandé [5].

Compte tenu du fait que l'apport en calcium par voie orale est généralement faible même dans les pays industrialisés, une supplémentation systématique de calcium semble justifiée, surtout chez les femmes ménopausées âgées. Font exception les femmes chez lesquelles l'anamnèse de la consommation journalière de calcium donne un apport par voie orale suffisant. En cas de léger manque de calcium, une modification de l'alimentation (lait, produits laitiers, légumes verts, eau

Tableau 1. Mesures non médicamenteuses et médicamenteuses de prophylaxie de l'ostéoporose.

Apport suffisant de calcium par voie orale, évt supplémentation (1000–1500 mg de calcium/jour)
Exposition suffisante au soleil (assure les besoins en vitamine D)
Evt supplémentation de vitamine D ₃ (800 UI/j) si apport alimentaire et exposition au soleil insuffisants
Alimentation équilibrée avec suffisamment de protéines, prévention d'un manque de poids
Activité physique régulière, éviter l'immobilisation
Correction des facteurs de risque (tabagisme; alcoolisme; prise de médicaments ayant une influence négative sur le métabolisme osseux [par ex. glucocorticoïdes, antiépileptiques, hormonothérapie suppressive sur la glande thyroïde])
Diminution du risque de chute par: <ul style="list-style-type: none"> – Inspection du domicile (obstacles) – Prescription d'auxiliaires de marche – Training de la marche et des chutes, training de la coordination – Correction de la vision – Contrôle de l'observance thérapeutique et de l'indication aux médicaments sédatifs et ayant un effet orthostatique
Utilisation de protections de hanche
Evt traitement hormonal de substitution en tenant compte spécialement du rapport bénéfice-risque (à faible dose, limité dans le temps)
Amélioration de la qualité de vie et donc de l'activité physique et sociale

minérale riche en calcium) permet la plupart du temps d'obtenir un apport suffisant. Mais il n'est pas suffisamment prouvé qu'une optimisation de l'apport en calcium alimentaire permette d'obtenir une diminution effective des fractures.

L'efficacité d'une supplémentation combinée de calcium et de vitamine D dans la diminution des fractures non vertébrales a pu être documentée dans de grandes études de prévention primaire contrôlées contre placebo, chez des femmes pensionnaires de homes [6] ou non [7]. Selon les études sur les pensionnaires de homes surtout, une caractéristique était que de nombreuses femmes âgées présentaient un manque de calcium et de vitamine D avant le début des études. Chez 3270 femmes (moyenne d'âge 84 ans), une supplémentation de 1200 mg de calcium et 800 UI de vitamine D pendant 18 mois a permis d'abaisser l'incidence des fractures du col du fémur de 43% et celle des fractures non vertébrales de 32% [6]. Une méta-analyse récemment publiée d'études randomisées et contrôlées, ayant examiné l'efficacité d'un traitement oral par vitamine D contre placebo chez des personnes de plus de 60 ans, a montré qu'une supplémentation quotidienne de 700 à 800 UI de vitamine D diminuait significativement le risque de fractures non vertébrales, col du fémur y compris, soit d'env. 25% [8]. Une étude de prévention secondaire chez des hommes et des femmes victimes de fractures ostéoporotiques, traités soit par calcium seul, soit par vitamine D seule, soit par un traitement combiné, a par contre montré qu'aucun de ces traitements n'a prévenu de nouvelles fractures mieux qu'un placebo [9]. Nul ne sait dans quelle mesure l'adjonction de calcium à une supplémentation de vitamine D diminue le risque de fractures, car il n'y a aucune étude comparative «head to head» entre traitement combiné (calcium plus vitamine D₃) et traitement par vitamine D₃ seule, permettant de juger des effets différentiels de ces deux substances.

Fait intéressant, la vitamine D a un effet sur la fonction musculaire et diminue du même fait la fréquence des chutes. Des études transversales et d'intervention montrent un effet intéressant de la vitamine D sur la fonction musculaire. Plusieurs études ont montré qu'un apport optimisé de vitamine D à des personnes âgées a été associé à une meilleure force musculaire, une plus grande mobilité et un meilleur équilibre, de même qu'à un moindre risque de chute [10, 11]. C'est pourquoi chez les patients âgés, une diminution de l'incidence des fractures s'explique en partie tout au moins par une diminution du risque de chutes.

Substitution hormonale

Une substitution hormonale peut stopper la perte de substance osseuse après la ménopause. Mais après son interruption, cette perte reprend [12]. Avant la publication de l'étude Women's Health

Initiative (WHI), l'hypothèse qu'un traitement hormonal de substitution diminuait l'incidence des fractures se basait sur des études de cohortes et de petites études contrôlées [13]. Ces études, dans lesquelles l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales a été étudiée sous substitution hormonale, ont été effectuées sur des collectifs de patients très hétérogènes. Les chiffres des fractures ont généralement été pris dans des analyses de sous-groupes d'études axées sur d'autres paramètres cliniques.

Deux grandes études prospectives ont examiné l'effet d'un traitement hormonal de substitution sur le risque d'accidents coronariens en prévention secondaire (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study [HERS]) [14] et sur les bénéfices et risques d'une hormonothérapie en prévention primaire (Women's Health Initiative [WHI]) [15, 16]. Aucune de ces études n'a utilisé comme critère d'admission une ostéoporose ou des facteurs de risque d'ostéoporose. L'étude HERS n'a constaté aucune différence dans l'incidence des fractures entre femmes traitées par hormones et témoins [14]. L'étude WHI par contre, qui a suivi 16608 femmes ménopausées pendant 5,2 ans, a montré que les œstrogènes équin conjugués et l'acétate de médroxyprogestérone sont indiqués pour diminuer les fractures: dans le groupe HRT, le risque de fractures a été d'environ 33% inférieur à ce qu'il fut dans le groupe placebo [15]. Dans le bras œstrogène de l'étude WHI, récemment publié, il y a eu des diminutions comparables du risque relatif de fractures, vertébrales et non vertébrales [17].

Dans le traitement hormonal de substitution à long terme, il faut évaluer le rapport bénéfice-risque individuellement (risque de cancer du sein, risque cardiovasculaire, risque de thrombose). En principe, une hormonothérapie préventive, limitée dans le temps, n'est envisagée qu'en présence de troubles climatiques notables, exigeant un traitement hormonal. Un traitement hormonal de substitution à faibles doses semble déjà efficace pour prévenir la perte de substance osseuse postménopausique [18-20]. Il faut par conséquent accorder la préférence à des spécialités d'œstrogènes faiblement dosées (par ex. œstradiol transdermique, 0,025-0,05 mg/j; œstrogène conjugué, 0,325-0,625 mg/j). L'adjonction d'un gestagène en séquentiel ou continu est nécessaire si l'utérus est encore intact. Compte tenu du bilan global négatif d'une HRT à long terme en prévention primaire, du risque de cancer du sein et de thrombo-embolie, de ses effets indésirables bien connus (métorrhagies, mastodynies, prise de poids) et de l'absence d'effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire, sa justification dans la prévention de l'ostéoporose est sujette à caution, ceci d'autant plus qu'il existe maintenant des alternatives efficaces.

La tibolone est un stéroïde de synthèse ayant un effet bénéfique sur le syndrome climactérique et

sur la perte osseuse ménopausique, mais aucune diminution des fractures chez les femmes ménopausées n'est documentée [21].

Traitement

Chez les femmes ménopausées, la physiopathologie est principalement une résorption osseuse accentuée et une compensation insuffisante par augmentation du remaniement osseux. Il en résulte une perte de masse osseuse et une altération de la microarchitecture trabéculaire. Cette plus grande activité de remaniement osseux est un facteur de risque de fractures, indépendamment de la densité osseuse. Compte tenu de ces mécanismes physiopathologiques, le traitement de l'ostéoporose fait surtout appel à des substances freinant la résorption osseuse et prévenant donc la poursuite de la perte de substance osseuse [4, 22]. Font partie de cette classe de médicaments le traitement hormonal de substitution, les modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes (SERM), la calcitonine et surtout les bisphosphonates. Sous traitement par substances antirésorptives, il se produit un remplissage du «remodelling space» et une augmentation de la minéralisation secondaire, ce qui améliore la résistance de l'os. Si l'ostéoporose en est à un stade fort avancé et si le réseau trabéculaire est déjà considérablement «aminé», il n'est parfois pas possible de prévenir de nouvelles fractures par des substances ayant un effet antirésorptif. Le traitement par tériparatide est alors une option permettant d'obtenir un effet stimulant la néoformation osseuse et du même fait une augmentation de substance osseuse. Les médicaments admis en Suisse pour le traitement de l'ostéoporose sont présentés dans le tableau 2 ↩.

Traitement antirésorptif

Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques du pyrophosphate dont le principal effet repose sur une inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique. La haute affinité des aminobisphosphonates pour l'os est due à un groupe hy-

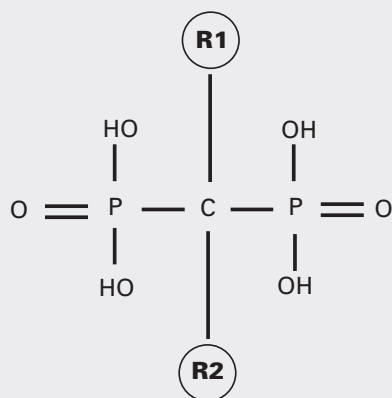
droxyle sur la chaîne latérale (R1). La deuxième chaîne latérale (R2) caractérise la puissance de l'effet antirésorptif, et les bisphosphonates introduits ces dernières années ont tous un groupe amino (aminobisphosphonates) (fig. 1 📷).

L'effet antirésorptif s'installe rapidement après le début du traitement par bisphosphonates, et il est documenté par une baisse des marqueurs biochimiques de la résorption osseuse après un à trois mois. L'interaction entre résorption et néoformation osseuses fait que les marqueurs de la néoformation osseuse diminuent eux aussi, après un certain délai, avec un nadir après six à douze mois [23]. Cette inhibition initiale de la résorption osseuse avant le ralentissement de la néoformation osseuse permet de remplir rapidement le «remodelling space», ce qui se reflète dans une augmentation significative de la densité minérale osseuse pendant les deux premières années de traitement. L'augmentation ultérieure de la masse osseuse n'est plus que d'env. 0,8% par an et résulte essentiellement d'une minéralisation osseuse secondaire plus intense.

La puissance des bisphosphonates est caractérisée par leur capacité d'inhiber la résorption osseuse. Bien que des études *in vitro* aient montré que le risédronate est plus puissant que l'alendronate, des études cliniques comparatives montrent que la puissance antirésorptive du risédronate, mesurée par la diminution des marqueurs de la résorption osseuse, est un peu plus faible que celle de l'alendronate [24]. Cette différence est partiellement à mettre sur le compte de l'affinité osseuse plus marquée de l'alendronate, et donc de sa plus faible réversibilité hors de l'os [25]. Cette différence d'effet sur la résorption osseuse est prouvée indirectement après l'arrêt de ces médicaments. Alors qu'après interruption d'un traitement de cinq ans par alendronate, la suppression du marqueur de la résorption NTX dans l'urine ne diminue que de -73% à -58% dans les deux ans qui suivent, l'excrétion de NTX dans l'urine se normalise beaucoup plus rapidement après l'arrêt du risédronate [27], et l'incidence de nouvelles fractures vertébrales a également persisté après l'arrêt du risédronate contre placebo [28]. Les différents bisphosphonates, mais surtout l'alendronate et le risédronate,

Tableau 2. Médicaments admis en Suisse pour le traitement de l'ostéoporose (situation en décembre 2005).

Principe actif	Posologie recommandée	Admission par indication		
		Ostéoporose postménopausique	Ostéoporose chez l'homme	Ostéoporose sous cortico-stéroïdes
Alendronate (Fosamax®)	10 mg, chaque jour	+	+	+
	70 mg, chaque semaine			
Risédronate (Actonel®)	5 mg, chaque jour	+	-	+
	35 mg, chaque semaine			
Ibandronate (Bonviva®)	150 mg, chaque mois	+	-	-
Raloxifène (Evista®)	60 mg, chaque jour	+	-	-
Tériparatide (Forsteo®)	20 µg, chaque jour s.c.	+	+	-



	R1 Affinité pour l'os	R2 Puissance de l'effet antirésorptif
Pamidronate	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronate	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
Risedronate	OH	CH ₂ -3-pyridinyl
Zoledronate	OH	CH ₂ C ₃ N ₂ H ₃
Ibandronate	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₅

Figure 1
Structure de base des bisphosphonates et caractérisation des chaînes latérales des aminobisphosphonates.

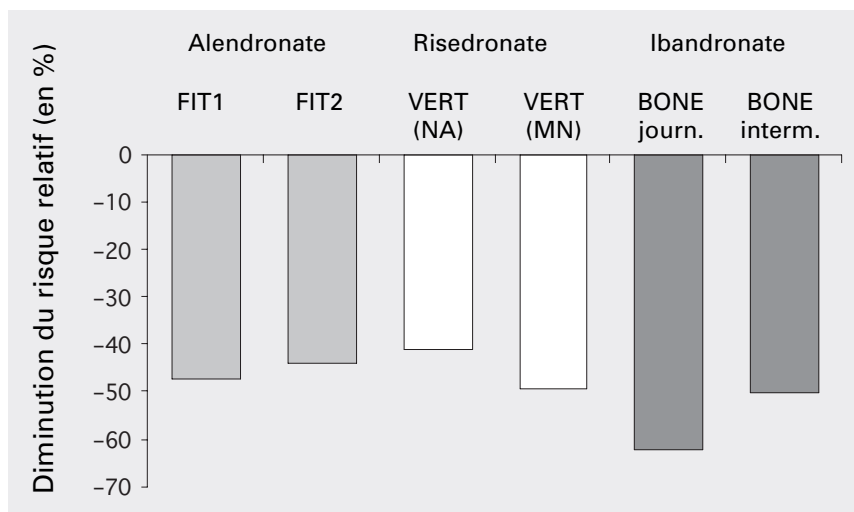


Figure 2
Effet de l'alendronate, du risédronate et de l'ibandronate sur la diminution des fractures vertébrales selon les études randomisées et contrôlées contre placebo (diminution du risque relatif; le risque de fractures a diminué significativement dans toutes les études).

n'ont pas encore été comparés directement quant à leur efficacité sur la diminution des fractures. Les résultats d'études ci-dessous indiquent cependant une efficacité clinique comparable (fig. 2 [6]).

La biodisponibilité orale des bisphosphonates est <1% de leur dose absorbée et diminuée par

la prise concomitante de nourriture. Une prise correcte avant le petit-déjeuner (30 min pour l'alendronate et le risédronate; 60 min pour l'ibandronate) a donc une importance capitale pour l'effet optimal de ce traitement. Les effets indésirables les plus fréquents, gastro-intestinaux, se sont manifestés chez 20 à 40% des patients dans les études contrôlées contre placebo, incidence comparable à celle des patients traités par placebo. La prise correcte des comprimés (position verticale 30 min au moins après la prise) permet la plupart du temps de prévenir ces symptômes. Pour les bisphosphonates injectés par voie intraveineuse, et surtout pendant les premiers cycles de traitement, la nausée est apparue chez quelque 10% des patients, de même que des symptômes d'allure grippale (fièvre, myalgies, arthralgies) chez 10 à 15%.

L'importance physiologique du remaniement osseux comprend le renouvellement de l'os qualitativement altéré par des microfractures, en partie. Aucune conséquence négative d'une suppression à long terme du remaniement osseux n'a pu être démontrée jusqu'ici dans les études cliniques d'importants collectifs. Une série de cas récemment publiée de nouveaux patients traités par alendronate a attiré l'attention sur la problématique des fractures non vertébrales spontanées, conséquences de la suppression à long terme du remaniement osseux [29]. Des études histomorphométriques n'ont par contre pu démontrer aucune augmentation des microfractures, pas plus qu'une plus grande fragilité osseuse [30, 31]. La durée de traitement dépend du résultat escompté, mais un traitement par bisphosphonates de trois à cinq ans est généralement recommandé actuellement. Vu le manque d'expérience à long terme, l'indication à un traitement par bisphosphonates de très longue durée est à revoir régulièrement.

Alendronate

Les études avec alendronate chez des femmes ménopausées ayant déjà des fractures vertébrales, montrent que le risque de nouvelles fractures (vertèbres, col du fémur, radius distal) peut être diminué d'env. 50%, et celui de fractures vertébrales multiples de 89% par rapport au placebo (FIT1) [32]. Chez les femmes sans anamnèse de fracture mais ayant une densité osseuse basse (T-score ≤ 2 DS), une diminution effective du risque de fractures vertébrales a également pu être obtenue. Une baisse significative du risque de fracture du col du fémur n'a été constatée que chez les femmes ayant une ostéoporose avérée (T-score $< -2,5$ DS) (FIT2) (tab. 3 [33]). L'étude FOSIT a observé une diminution statistiquement significative des fractures non vertébrales, de 47%, après un traitement de douze mois, mais le nombre des fractures du col du fémur était extrêmement faible et le résultat de cette étude n'est donc pas fiable pour ce type de

fracture [34]. Des résultats sur l'évolution à long terme, jusqu'à dix ans, de la densité osseuse sous alendronate ont été récemment publiés [26], et les plus longues études contrôlées contre placebo avec comme paramètre clinique les fractures ostéoporotiques ont duré trois ans. L'effet de l'alendronate sur la densité osseuse et le remaniement osseux disparaît très progressivement après son interruption. L'étude FIT Long-term Extension (FLEX) a recruté 1099 femmes ménopausées après cinq ans de traitement par alendronate pour une extension d'étude de trois ans contrôlée contre placebo. Le groupe placebo a présenté une diminution de la densité osseuse au niveau

de la colonne vertébrale de 0,97% par rapport aux patients traités par alendronate, et de 2,4% au niveau du col du fémur, et le marqueur de résorption U-NTX a augmenté de 22% pendant cette même période [35].

Une diminution significative des fractures de vertèbres a également été documentée sous traitement d'alendronate chez des hommes ayant une ostéoporose [36] et des patients ayant une ostéoporose induite par glucocorticoïdes [37].

Risédrone

Plusieurs études ont également été publiées sur le risédronate, qui montrent après six mois de

Tableau 3. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique – diminution des fractures vertébrales et non vertébrales.

	Nombre de patients (n)	Critères d'admission		Durée (ans)	Diminution des fractures	
		BMD (T-score)	Fracture préalable		Fracture vertébrale	Fracture du col du fémur
Alendronate						
FIT1 [32]	2027	<-2 SD	+	3	47%	51%
FIT2 [33]	4432	<-2 SD	-	4	44%	56% ¹
Risédrone						
VERT-NA [38]	2458	<-2 SD	+	3	41%	39% ²
VERT-MN [39]	1226	<-2 SD	+	3	49%	33% (p = 0,06) ²
HIP [41]	9331	FN <-4 SD	-	3	-	30% ³
	5455	ou FN <-3 SD	-	3	-	40% ⁴
	1128	plus risque	-	3	-	60% ⁵
	3886		-	3	-	20% ⁶
Ibandronate						
BONE (continu) [44]	2946	<-2 SD	+	3	49%, 62% ⁷	69% ^{2, 8}
BONE (intermittent) [44]			+	3	48%, 50% ⁷	37% (p = ns) ^{2, 8}
Raloxifène						
MORE [47, 48]	7705	<-2,5 SD	±	3	30%	47% ^{2, 9}
MORE [47]	2304	<-2,5 SD	-	3	50%	p = ns
CORE [49]	4011	<-2,5 SD	±	8	-	p = ns
CORE [49]	1425	<-2,5 SD	+	8	-	22% ⁹
Calcitonine						
PROOF [61]	1255	<-2,5 SD	+	5	33%	p = ns
Tériparatide						
FPT [52]	1637	<-1 SD	+	1,7	65% ¹⁰	53% ²
Ranélate de strontium						
SOTI [59]	1649	<-2,5 SD	+	3	41%	-
TROPOS [60]	5091	<-2,5 SD	±	3	39%	16%, 36% ¹¹

FN = femoral neck, LS = lumbar spine

1 Analyse post hoc, FNBMD T-score <-2,5 DS

2 Diminution de toutes les fractures non vertébrales

3 Analyse intention to treat

4 Age 70-79 ans, FNBMD T-score <-2,5 DS

5 Analyse post hoc, âge 70-79 ans avec fractures vertébrales

6 Age >80 ans avec facteurs de risque cliniques de fracture du col du fémur

7 Fractures diagnostiquées radiologiquement, en partie cliniquement inapparentes

8 Analyse post hoc FNBMD T-score <-3 DS

9 Analyse post hoc de femmes ayant de graves fractures vertébrales

10 Tériparatide 20 µg sc chaque jour

11 Analyse post hoc de patients à haut risque: âge >74 ans, FNBMD T-score <-3 DS

traitement déjà une diminution significative du risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez des femmes ayant déjà des fractures ou non. Les grandes études sur la diminution du risque de fractures chez des femmes ménopausées ont documenté après trois ans de traitement une diminution des fractures vertébrales de 40 à 50% et des non vertébrales de 30 à 40% [38, 39]. Une étude à long terme sur le risédronate a été publiée, qui a donné une diminution des fractures documentée jusqu'à cinq ans. Ce travail, la seule étude à long terme contrôlée contre placebo, a montré une diminution continue des fractures à la quatrième et à la cinquième année de traitement, avec une diminution significative des fractures vertébrales, de 59%, dont 49% au cours des trois premières années [40]. La seule étude randomisée et contrôlée sur les fractures du col du fémur comme paramètre clinique, a été effectuée avec le risédronate [41]. 5445 femmes ménopausées ostéoporotiques, de 70 à 79 ans (densité osseuse basse, avec/sans fractures) et 3886 femmes de plus de 80 ans ayant des facteurs de risque de fracture du col fémoral non squelettiques y ont été incorporées. L'incidence de nouvelles fractures du col du fémur a diminué de 30% dans le collectif global, mais l'effet thérapeutique a été attribuable à une diminution significative du risque de fractures chez les femmes ayant déjà des fractures vertébrales (diminution du risque de 60%) (tab. 3, fig. 3 [41]). Une diminution significative des fractures de vertèbres a été documentée chez des hommes et des femmes ayant une ostéoporose secondaire aux glucocorticoïdes [42, 43].

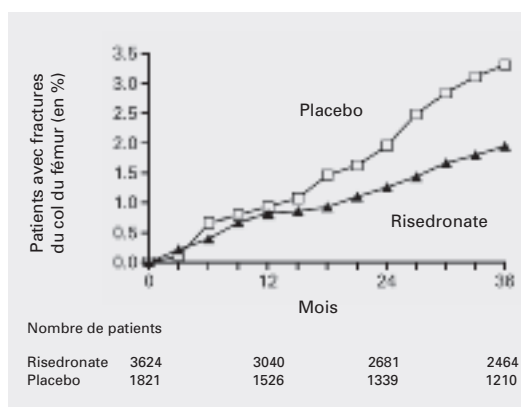


Figure 3
Incidence des fractures du col du fémur chez des femmes de 70 à 79 ans ayant une ostéoporose post-ménopausique, et traitées par risédronate ou placebo (Hip Intervention Program; dans: McClung et al. 2001 [41]).

Ibandronate

L'ibandronate diminue le risque de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes ménopausées (tab. 3). Une étude en double aveugle et contrôlée contre placebo (BONE Study) a com-

paré deux doses orales d'ibandronate contre placebo chez 2946 femmes ménopausées ayant une ostéoporose manifeste. Sous traitement continu (2,5 mg/j) et intermittent (20 mg tous les deux jours pendant douze doses, renouvelées tous les trois mois), le risque de fractures vertébrales a diminué de 62 et 50% resp. Après trois ans, les fractures non vertébrales ont été réduites de 69% dans une analyse *post hoc* chez des patients à haut risque (T-score col du fémur <-3 DS) [44]. Ce protocole d'étude est le premier à documenter qu'un traitement oral intermittent parvient à abaisser significativement le risque de fractures. Dans l'extension de cette étude, en design «non-inferiority» (MOBILE Study), l'effet de la prise mensuelle d'ibandronate (100 et 150 mg resp.) a été comparé à celui de la prise journalière [45]. L'étude a montré que la prise mensuelle d'ibandronate n'est pas inférieure à la prise journalière sur les variations de la densité osseuse et les paramètres de remaniement osseux, à tolérance égale. Avec ces effets comparables sur les marqueurs osseux, les auteurs s'attendent à ce que le traitement mensuel d'ibandronate abaisse le risque de fractures de la même manière que le traitement continu a abaissé significativement l'incidence des fractures.

Bisphosphonates administrés par voie parentérale

Dans certaines situations particulières, par ex. ostéoporose avancée et intolérance des bisphosphonates administrés par voie orale, un traitement intraveineux par pamidronate, ibandronate ou zolédronate est indiqué en raison de son effet bénéfique sur les marqueurs osseux. Il faut savoir qu'à l'exception d'une étude sur l'ibandronate, qui a pu démontrer une diminution significative des fractures vertébrales chez des hommes et des femmes ayant une ostéoporose secondaire aux stéroïdes [46], aucune autre n'a prouvé la diminution du risque de fractures et ces substances ne sont donc pas admises dans l'indication ostéoporose.

Modulateurs sélectifs du récepteur des œstrogènes (SERM)

Le raloxifène est un modulateur sélectif du récepteur des œstrogènes (SERM) de deuxième génération ayant des effets agonistes (os, foie) et antagonistes (sein) des œstrogènes histospécifiques. Selon l'étude MORE, le risque de fractures vertébrales chez les femmes ménopausées ostéoporotiques avec ou sans fracture préalable (moyenne d'âge 67 ans) diminue de 50 et 30% resp. [47]. Un effet bénéfique sur les fractures non vertébrales n'a pu être démontré que dans une analyse *post hoc* de patients à haut risque [48], ce qui se trouve confirmé dans l'extension de l'étude MORE pendant plus de huit ans (CORE, contrôlée contre placebo chez 4011 femmes) (tab. 3) [49].

Les effets bénéfiques extrasquelettiques du raloxifène sont une diminution de l'incidence des cancers du sein positifs pour le récepteur des œstrogènes et une probable diminution de la morbidité cardiovasculaire. Après 4 ans de traitement, le risque de cancer du sein invasif a diminué de 72% sous raloxifène par rapport au placebo. Un risque cardiovasculaire initialement accru a diminué de 40%. Les effets indésirables sont une tendance aux thromboses multipliée par 3-4, des bouffées de chaleur et des crampes dans les mollets. L'emploi du raloxifène est limité aux femmes ménopausées âgées surtout en raison des troubles climatériques qu'il peut induire.

Calcitonine

L'effet antirésorptif de la calcitonine repose sur une inhibition directe de l'activité des ostéoclastes. Seules de rares études ont été effectuées avec la calcitonine chez des femmes ménopausées. Leurs résultats sur l'incidence des fractures ne sont pas concordants [50]. En raison de ces résultats incertains, des coûts de médicaments élevés en traitement prolongé et de ses effets indésirables potentiels (flush, nausée, vomissement, irritation de la muqueuse nasale), la calcitonine n'est généralement pas recommandée dans le traitement de l'ostéoporose.

Traitements stimulant la néoformation osseuse


Parathormone

Le tériparatide est un fragment actif de la parathormone endogène produit par biotechnologie [rhPTH (1-34)], mais étant un fragment peptidique, il doit être administré par voie parentérale. Le tériparatide, en tant que première substance, agit en stimulant la néoformation osseuse par les ostéoblastes. L'emploi du tériparatide (20 µg en dose journalière sous-cutanée) est limité au traitement de femmes ménopausées et d'hommes ayant une ostéoporose manifeste et un risque accru de fractures (anciennes fractures), surtout celles et ceux ayant eu une réponse nulle ou insuffisante aux traitements antirésorptifs standard (nouvelles fractures sous bisphosphonates, SERM, calcitonine) [51]. A côté du tériparatide [rhPTH (1-34)], une molécule de PTH intacte [rhPTH (1-84)] et un fragment de PTH [rhPTH (1-31)] sont en phase d'évaluation clinique.

Sous traitement par des substances antirésorptives, le «remodeling space» se remplit et la minéralisation secondaire augmente, ce qui donne une résistance accrue de l'os. Mais il n'y a pas de véritable augmentation de la masse osseuse. Si l'ostéoporose est très avancée et s'il y a déjà un «amincissement» très marqué du réseau trabéculaire, les substances antirésorptives ne peuvent parfois pas prévenir de nouvelles fractures. Le traitement par tériparatide est ici une option permettant d'obtenir une augmentation

de substance osseuse par son effet stimulant la néoformation osseuse.

Chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose, une diminution significative de l'incidence des fractures vertébrales (65%) et non vertébrales (53%) a été démontrée après 19 mois de traitement par tériparatide (tab. 3) [52]. En pratique, la plupart des patients qualifiés pour un traitement de tériparatide sont déjà sous traitement antirésorptif. Contrairement à un prétraitement par œstrogènes ou raloxifène, un prétraitement par alendronate semble inhiber l'augmentation de la densité osseuse au niveau de la colonne lombaire, surtout pendant les 6 premiers mois de traitement [53, 54]. Cet effet inhibiteur est à mettre sur le compte de l'effet antirésorptif des bisphosphonates plus marqué que celui du raloxifène ou des œstrogènes. Nul ne sait exactement si cette moins bonne efficacité de la parathormone a aussi un effet sur le risque de fractures. La conclusion pour la pratique est qu'un traitement par un SERM ou un œstrogène peut être poursuivi conjointement à un traitement par tériparatide, mais qu'un traitement par bisphosphonates doit être interrompu lors de la mise en route du traitement par tériparatide. Il est évt même judicieux d'arrêter les bisphosphonates env. 6 mois avant le traitement par tériparatide, pour en supprimer l'effet inhibiteur sur le remaniement osseux, partiellement tout au moins.

L'effet anabolisant du tériparatide sur l'os (augmentation de la masse osseuse) semble être limité à la durée du traitement et diminue régulièrement après son interruption, même si la diminution du risque de fractures vertébrales et non vertébrales persiste [55-57]. La perte de masse osseuse peut être freinée par un traitement subséquent soit par œstrogènes soit par alendronate [58]. Avec les données dont nous disposons, un traitement par bisphosphonates faisant suite à un traitement de 12 à 18 mois par tériparatide semble parfaitement indiqué (fig. 4 )

Ranélate de strontium

Le ranélate de strontium se compose de deux atomes de strontium et d'une molécule de ranélate, et se caractérise par une grande affinité pour l'os. En Allemagne et en Australie, le ranélate de strontium est admis à une dose de 2 g par jour pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Il est recommandé de le prendre le soir, deux heures au moins après le dernier repas.

Le mécanisme d'action moléculaire du ranélate de strontium n'est pas encore précisé. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'il stimule la synthèse de collagène par les cellules ostéoblastiques et inhibe la résorption par les ostéoclastes. Le ranélate de strontium est donc la première substance ayant un effet bénéfique sur la

masse osseuse par un double effet direct sur la néoformation et la résorption osseuses. La diminution des fractures sous l'effet du ranélate de strontium a été examinée dans deux études randomisées et contrôlées. Après une période d'observation de trois ans chez des femmes ménopausées âgées ayant une ostéoporose manifeste, il y a eu une diminution significative des fractures vertébrales (41%) [59] et non vertébrales (16%) [60] (tab. 3).

Conclusions pratiques

Avec le développement de nouvelles substances actives pour le traitement de l'ostéoporose, le médecin dispose aujourd'hui d'une vaste palette

de médicaments. Le traitement de l'ostéoporose doit être adapté individuellement pour chaque patient, en fonction du risque de fractures, du profil d'effets indésirables et de l'efficacité documentée de ces différents médicaments [4]. Dans la décision de mettre en route tel ou tel traitement, c'est le risque de fractures individuel qui est déterminant. Il est donc indispensable de procéder à une évaluation globale de tous les facteurs de risque tels qu'âge avancé, densité osseuse abaissée et présence de fractures atraumatiques, sans oublier les autres facteurs de risque cliniques et biochimiques. Avant de mettre en route un traitement spécifique, il s'agit d'exclure une ostéoporose secondaire par la clinique et les examens de laboratoire. Un traitement causal d'une éventuelle maladie de base est en outre indiqué.

- Un apport suffisant en *calcium et vitamine D* est la base du traitement de l'ostéoporose. En raison d'un apport en calcium insuffisant par voie orale, et du manque de vitamine D surtout chez les patients âgés, une supplémentation systématique de calcium (500-1000 mg par jour) et de vitamine D (800 UI par jour) est indiquée. Les femmes ayant un apport en calcium prouvé suffisant à l'anamnèse diététique n'ont pas besoin d'une supplémentation de calcium.
- Une *substitution hormonale* ne doit être prescrite qu'aux femmes souffrant de troubles climatiques, mais pour une durée limitée et à faible dose. Pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, d'autres classes de substances doivent être préférées à l'hormonothérapie en raison de ses risques potentiels à long terme.
- Le *raloxifène* peut être utilisé pour traiter les femmes ayant une ostéopénie/ostéoporose postménopausique avec ou sans fractures. Comme des troubles climatiques peuvent être provoqués chez les femmes jeunes par son effet antiœstrogène partiel, le raloxifène doit être utilisé de préférence chez les femmes ménopausées âgées.
- Les *bisphosphonates* diminuent le risque de fractures vertébrales et non vertébrales. Il n'y a pas de comparaison «head to head» de ces différentes substances quant à la diminution du risque de fractures. Avec les données dont nous disposons, il faut partir du principe que l'alendronate, le risédronate et l'ibandronate ont la même efficacité. S'il est bien toléré, ce traitement doit se poursuivre trois à cinq ans au moins. Dans certaines situations exceptionnelles, par ex. ostéoporose avancée et intolérance aux bisphosphonates par voie orale, il est possible de passer à un traitement intraveineux par pamidronate, ibandronate ou zolédronate. Il n'y a pour le moment aucune étude confirmant une diminution du risque de fractures avec ces substances.

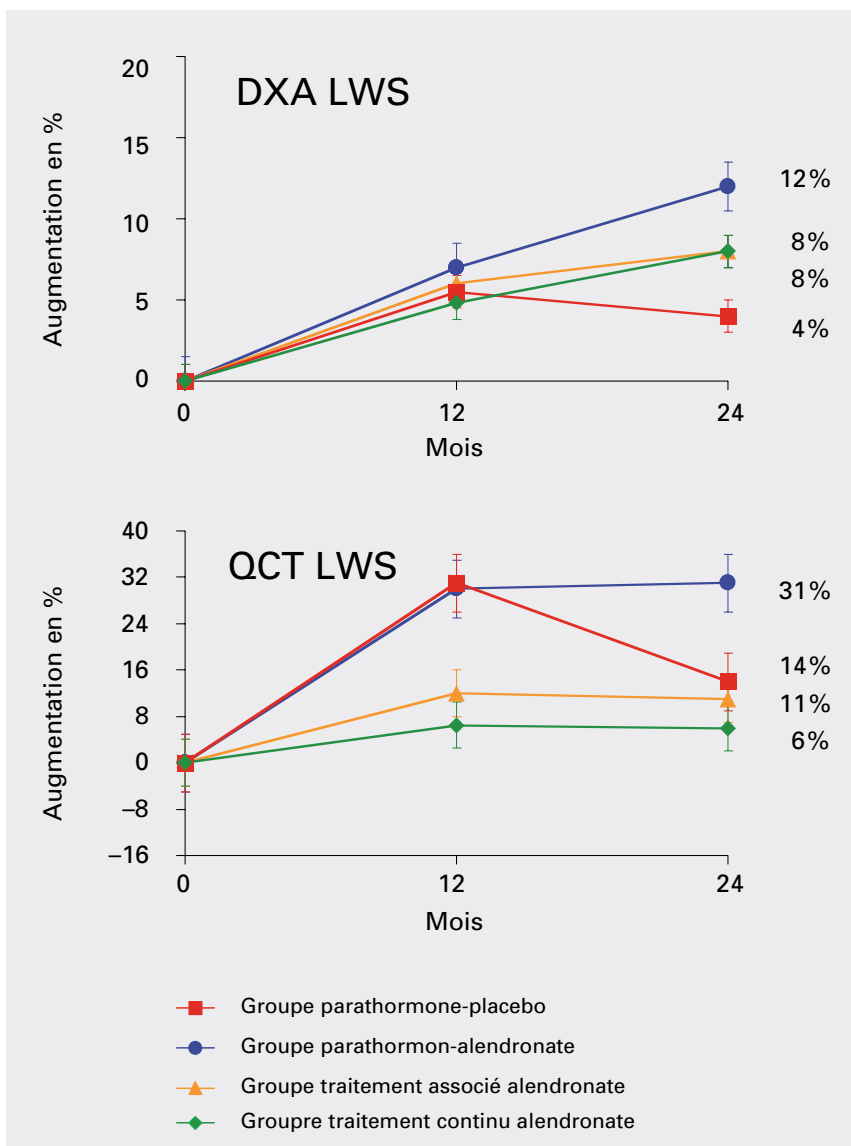


Figure 4 Augmentation de la densité osseuse au niveau de la colonne vertébrale (DXA, areal BMD; QCT, volumetric BMD) sous différents schémas de traitement: PTH[1-84] seule (24 mois), PTH[1-84]-alendronate (séquentiel 12 mois chacun), PTH[1-84]-alendronate (associés pendant 24 mois), et alendronate seul (24 mois) (dans: Black et al. N Engl J Med 2005;353:555).

- Le *tériparatide*, stimulant la néoformation osseuse, diminue le risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez des patients ayant déjà été victimes de fractures ostéoporotiques. Du fait des coûts de traitement élevés, le *tériparatide* est réservé au traitement

de femmes ménopausées ayant une ostéoporose manifeste et un risque de fractures nettement accru et n'ayant pas suffisamment répondu aux traitements antirésorptifs standard.

Littérature recommandée

- Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353(6):595-603.
- Cranney A., et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):570-8.
- Dachverband Osteologie e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und Männern ab dem 60. Lebensjahr. 2. Auflage. Essen: Dachverband Osteologie e.V.; 2006. Available from: www.lutheraus.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Langfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf.
- Kraenzlin ME, Rizzoli R. Prévention, diagnostic et thérapie de l'ostéoporose: recommandations 2003 de l'Association suisse contre l'ostéoporose (ASCO). In: *Ostéoporose et chutes des personnes âgées. Une approche de santé publique*. Berne: OFSP; 2004. p. 56-61. Available from: www.svggo.ch/recommandations2003.pdf.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.
- Nelson HD, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288(7):872-81.
- Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
- Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16(3):239-54.
- Meier C, Nguyen TV, Seibel MJ. Monitoring of antiresorptive therapy. In: Seibel MJ, Robins S, Bilezikian JP, editors. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. San Diego: Academic Press; 2005.
- Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):540-51.
- Hodsman AB, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26(5):688-703.
- Black DM, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353(6):555-65.

Une liste avec toutes les références citées vous trouverez dans la version online de cet article sous www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2006/2006-34/2006-34-371.pdf.

Correspondance:

PD Dr Marius E. Kraenzlin
 Dr Christian Meier
 Endokrinologische Praxis und
 Labor Kraenzlin-Meier
 Missionsstrasse 24
 CH-4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch
christian.meier@unibas.ch

Diagnostic et traitement de l'ostéoporose

2^e partie. Mesures préventives et thérapeutiques

Christian Meier^{a, b}, Markus J. Seibel^b, Marius E. Kraenzlin^a

^a Klinik für Endokrinologie, Diabetes und klinische Ernährung, Universitätsspital Basel, ^b Bone Research Program, ANZAC Research Institute, University of Sidney, Australie

Références

- Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595–603.
- Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281–9.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570–8.
2005. Dachverband Osteologie. Leitlinie 2006 des DVO zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. www.dvo-osteologie.org.
2003. SVGO-Empfehlungen Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–42.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–6.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–64.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621–8.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187–94.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–51.
- Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L, Lobo RA. Therapeutic controversy: Estrogen replacement in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3829–38.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872–81.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
- Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H, Downs R, et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Estratab/Osteoporosis Study Group. Arch Intern Med* 1997;157:2609–15.
- Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897–904.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:2668–76.

- 21 Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717–26.
- 22 Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239–54.
- 23 Meier C, Nguyen TV, Seibel MJ. Monitoring of antiresorptive therapy. In: MJ Seibel, S Robins, and JP Bilezikian, Editors. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism*. San Diego: Academic Press. 2005; San Diego.
- 24 Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141–51.
- 25 Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2005.
- 26 Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–99.
- 27 Watts NB, Barton IP, Olszynski WP, McKeever CD, McClung M, Grauer A. Sustained reduction of vertebral fracture risk after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int* 2005;16, W
- 28 Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–8.
- 29 Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294–301.
- 30 Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;31:620–5.
- 31 Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:469–76.
- 32 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, 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;348:1535–41.
- 33 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, 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;280:2077–82.
- 34 Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int* 1999;9:461–8.
- 35 Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004;19:1259–69.
- 36 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–10.
- 37 Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med* 1998;339:292–9.
- 38 Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, 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;282:1344–52.
- 39 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, 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.
- 40 Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120–6.
- 41 McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- 42 Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. J Bone Miner Res* 2000;15:1006–13.
- 43 Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277–85.
- 44 Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2004;19:1241–9.

- 45 Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315–22.
- 46 Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14:801–7.
- 47 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, 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;282:637–45.
- 48 Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;33:522–32.
- 49 Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514–24.
- 50 Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540–51.
- 51 Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688–703.
- 52 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- 53 Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745–51.
- 54 Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–15.
- 55 Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024–30.
- 56 Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510–6.
- 57 Prince R, Sipos A, Hossain A, Syversen U, Ish-Shalom S, Marcinowska E, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–13.
- 58 Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:555–65.
- 59 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
- 60 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, 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;90:2816–22.
- 61 Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267–76.

Correspondance:

PD Dr Marius E. Kraenzlin
Dr Christian Meier
Endokrinologische Praxis und
Labor Kraenzlin-Meier
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel
marius.kraenzlin@unibas.ch
christian.meier@unibas.ch