

EDITORIAL

Chers collègues,
Chers membres de l'ASCO

Depuis plus de dix ans, en médecine moderne, les essais contrôlés randomisés (randomized controlled trial, RCT) sont considérés comme la norme par excellence en recherche clinique. En revanche les épidémiologistes, en particulier, considèrent les études d'observation – même si du point de vue méthodologique elles sont réalisées correctement et sur un très grand nombre de patients – comme quantité négligeable. A juste titre?

Soyons conscients que les RCT ne dépeignent que rarement la pratique quotidienne réelle: pour que l'on puisse réaliser un RCT, il est nécessaire de poser à priori de nombreux critères d'exclusion ou d'inclusion qui peuvent conduire à des distorsions par rapport au monde réel, ce qu'on nomme les «bias». Pour n'en nommer que quelques-uns:

- le «Healthy User Bias» (les participants à l'étude sont en meilleure santé que la population moyenne). Le contraire pouvant également être le cas, comme dans la Women's Health Initiative où les participantes affichent une santé significativement plus mauvaise que dans les études d'observation sur l'hormonothérapie substitutive. Cela signifie en clair d'autres risques pour la santé dans la RCT que dans les études observationnelles, malgré une thérapie identique.

- La sélection de patients à risque spécifiques pour la maladie à traiter de sorte qu'il est possible d'escompter un taux de réussite plus élevé pour le médicament testé. Une pratique qui permet de réduire le nombre de participants à l'étude requis pour obtenir une différence significative. Mais au quotidien, nous n'avons pas uniquement affaire à des patients à risque.

- Des groupes d'âge différents que ceux rencontrés dans la pratique quotidienne (d'ailleurs une erreur fondamentale de la Women's Health Initiative (WHI), en contraste avec l'excellente étude d'observation Nurses' Health Study). Les données provenant de sujets âgés en moyenne de 65 ans peuvent-elles être appliquées telles quelles à des patientes âgées de 50 à 55 ans ou de 70 à 80 ans? Je ne le pense pas. Ce qui, dans le cas de l'ostéoporose, ne s'applique pas uniquement à la HRT, mais aussi à la plupart des autres traitements.

- Un meilleur encadrement par un personnel spécialement formé pour ces études.

- Une prise en charge généralement plus élevée en raison de contrôles et de surveillances réguliers.

L'efficacité des traitements de l'ostéoporose dans les études observationnelles

Vertus et défauts des études randomisées contrôlées

De nombreux médicaments sont aujourd'hui approuvés pour le traitement de l'ostéoporose et communément prescrits pour la prévention des fractures de fragilité en sus d'une supplémentation de calcium et de vitamine D, à l'instar du raloxifène (RLX) et des bisphosphonates, principalement l'alendronate (ALN), l'ibandronate (IBN), le risédronate (RIS) et l'acide zoledronique (ZOL), ainsi que l'hormone parathyroïdienne (PTH, teriparatide) (le ranelate de strontium, SR, n'étant pas encore approuvé en Suisse). L'efficacité de ces traitements a donc été démontrée dans de larges études randomisées, contrôlées (ERC) d'une durée habituelle de trois ans et dont le but primaire était généralement une réduction des fractures vertébrales. Certains de ces traitements réduisent également l'incidence des fractures non-vertébrales, plus particulièrement de l'extrémité proximale du fémur dont la diminution a été démontrée soit directement dans l'étude princeps (RIS, ZOL)(1,2) et/ou par des méta-analyses d'ERC (ALN, RIS) (3,4), soit dans une analyse de sous-groupe a posteriori (SR) (5). Bien que les ERC et les méta-analyses qui en découlent (lorsqu'elles sont conduites de façon rigoureuse) représentent «l'étalon or» (gold standard) de la recherche clinique, les résultats obtenus pourraient ne pas être les mêmes en ce qui concerne l'efficacité réelle de ces traitements chez les patients en pratique clinique courante. En effet, les ERC opèrent une sélection rigoureuse des patients inclus ainsi qu'un strict suivi au cours de l'étude, conduisant à une qualité d'observation de la part des investigateurs (médecins) et d'observance du traitement de la part du patient qui peut s'éloigner considérablement de la réalité pratique. Ainsi typiquement des patients âgés, et/ou présentant des co-morbidités telles que des maladies thyroïdiennes, gastro-intestinales, cardiovasculaires, rhumatismales, une insuffisance rénale même modérée, ou plus généralement des patients dont les fonctions cognitives ne permettraient pas de fournir un consentement éclairé, sont typiquement exclus de ces études. L'utilisation avant l'étude de traitements de l'ostéoporose, en particulier d'autres bisphosphonates, est également une cause commune d'exclusion des ERC. L'impact des critères d'exclusion de ces études a été démontré dans une étude évaluant 120 femmes ostéoporotiques chez qui un traitement allait être introduit (6). Bien que toutes les patientes de cette étude étaient par définition candidates à un traitement de l'ostéoporose, seul 3%, 4%, 7% et 21% auraient été éligibles pour participer à l'une des 4 ERC portant sur ces mêmes médicaments. Ces sujets auraient été exclus essentiellement en raison de leurs co-morbidités (60%), de leurs traitements concomitants (60%), de la sévérité de la maladie (19%) et de leur âge (36%).

Il est également vrai que le haut niveau d'adhérence au traitement observé dans les ERC est rarement retrouvé en pratique clinique. Par exemple, environ 82% des patientes prenaient toujours leur prescription (ALN ou placebo) à la fin des quatre ans de l'étude FIT(7). A l'inverse, une enquête parmi des femmes de la cohorte « Australian longitudinal study on women health » a rapporté une durée médiane d'interruption d'un nouveau bisphosphonate à 170 jours (8), résultat qui sont récemment venu corroborer de nombreuses observations, y inclus avec les bisphosphonates hebdomadaires et mensuels, toutes montrant une persistance au traitement après 1 an ne dépassant pas 50% (9). Enfin, les patients inclus dans les ERC ont tous reçu des suppléments de calcium et de vitamine D concomitamment au traitement en investigation, ce qui diffère notablement de la réalité clinique. Une étude canadienne a par exemple montré que le taux de co-prescription de vitamine D et d'anti-résorbeur dans une large population était inférieur à 50% (10). Ceci pose notamment la question de savoir si l'efficacité des traitements par anti-résorbeurs, en particulier par les bisphosphonates, est conservée en l'absence d'une réplétion adéquate de vitamine D, pourtant courante chez les femmes ménopausées et particulièrement lorsqu'elles souffrent d'ostéoporose. Les études italiennes portant sur l'observation de près de 800 femmes recevant des anti-résorbeurs divers par leur médecin traitant ont ainsi montré un risque de mauvaise réponse thérapeutique, c'est-à-dire de récurrence de fracture et/ou de faible gain de densité minérale osseuse chez les patientes qui ne recevaient pas et/ou ne prenaient pas une supplémentation adéquate en vitamine D (11,12).

Il apparaît donc que malgré la nécessité de tester de nouveaux principes actifs par des ERC, on a des raisons de douter que l'efficacité anti-fracturaire observée dans ces études puisse être atteinte dans la pratique clinique réelle. Les résultats de l'étude ICARO indiquent en effet que durant un traitement par ALN, RIS ou RLX pendant plus d'un an, l'incidence des fractures chez ces femmes post-ménopausées avec une ostéoporose établie est considérablement plus élevée que généralement observée dans les ERC(11,12). L'efficacité réelle des traitements de l'ostéoporose va donc dépendre du risque de fracture d'une population particulière ainsi que de son adhérence au traitement. Qui plus est, en l'absence d'études ayant directement comparé l'efficacité anti-fracturaire des divers traitements à notre disposition, il est difficile de savoir

Contenu

- Editorial	Page 1-2
- Traitement ostéoporose	Pages 1-4
- Agenda	Page 4

SVGO
ASCO
actualités



- Une durée de traitement différente que dans la pratique (souvent trop brève lors de maladies chroniques: les RCT coûtent cher!), de sorte qu'un RCT – contrairement à une étude d'observation – n'est en règle générale pas apte à fournir de données à long terme (pour reprendre l'exemple HRT: la durée d'observation pour la WHI était d'env. 7 ans, et pour la Nurses' Health Study d'env. 25 ans).

- Une alimentation équilibrée et un meilleur apport en vitamines et en oligo-éléments.

- Et enfin une analyse des données au moyen de méthodes statistiques tellement sophistiquées que leur utilisation correcte, en particulier lors de l'analyse de sous-groupes, ne peut en aucun cas être appréciée par des statisticiens amateurs.

Ce ne sont là que quelques exemples d'altérations par rapport au monde réel dues à la forme même de l'étude. La situation devient dangereuse dès le moment où une méta-analyse soi-disant significative ne repose que sur 1 à 3 RCT et que toutes les études d'observation effectuées pour le même traitement sont tout simplement ignorées. Chose qui peut même arriver au fameux Cochrane Institute. C'est précisément la question que soulève Serge Ferrari dans le présent numéro avec sa contribution particulièrement digne d'intérêt au sujet des médicaments utilisés lors d'ostéoporose. Un article à ne surtout pas rater.

Pour conclure, permettez-moi de vous rappeler la prochaine assemblée annuelle de la SVGO/ASCO qui aura lieu le jeudi 22 avril 2010 à Berne à nouveau. J'espère que vous serez nombreux à y participer. Notre programme sera basé sur la pratique et je vous suis reconnaissant de faire parvenir vos abstracts de communications cliniques au moyen du formulaire annexé jusqu'au 28 février à notre secrétariat.

Je vous souhaite à tous une excellente nouvelle année

Martin Birkhäuser

Président SVGO/ASCO

si certaines divergences d'efficacité apparente entre ces traitements sur la réduction des fractures vertébrales et surtout non-vertébrales sont réelles, ou si elle peuvent être attribuées aux conditions différentes d'une étude à l'autre.

Etudes observationnelles

Plusieurs études ont démontré l'importance de l'adhérence au traitement sur la réduction du risque fracturaire (13). Des études d'observation faites à partir de bases de données disponibles auprès de larges systèmes de santé ou compagnies d'assurance ont montré que les traitements anti-résorbeurs, en particulier ALN et RIS, réduisaient effectivement le risque relatif de fracture de 20 à 45% lorsque l'adhérence au traitement était bonne, mais que cette efficacité était perdue lorsque moins de 80% de la dose de médicament prescrite était effectivement prise (14). Ces études observationnelles offrent donc une nouvelle perspective quant à l'évaluation de l'efficacité réelle des traitements de l'ostéoporose, et ont en particulier été utilisées ces dernières années afin de tâcher de comparer l'efficacité des traitements anti-résorbeurs en pratique clinique. Ce type d'approche a en outre l'avantage qu'il permet d'accumuler un grand nombre d'observations sur des événements relativement rares, tel que les fractures de hanche, et ceci à un coût bien moindre par rapport aux ERC (15).

plan de santé pendant au moins trois mois après la prescription princeps, ceci afin d'assurer une période d'observation minimale pour l'enregistrement de nouvelles fractures (de fragilité, puisque les fractures multiples, probablement synonymes d'accidents à haute vélocité, étaient exclues). Suite à l'introduction du traitement (RIS ou ALN), une période d'observation d'un an était prévue. Toutefois au terme de cette année, seul 50% des patientes était encore disponible pour l'analyse, les autres ayant par exemple quitté le plan de santé avant le terme de l'étude. Ainsi après un an, seul un quart des patientes incluses était encore en observation et adhérente au traitement prescrit. L'âge moyen, les autres traitements reçus durant les six mois avant le début de l'étude, ainsi que l'histoire médicale durant ces six mois étaient comparables entre les groupes ALN et RIS. De plus, l'incidence des fractures non-vertébrales et de hanche durant les trois premiers mois sous traitement était identique dans les deux groupes, arguant en faveur de profils de risque similaires au départ. Après six et douze mois toutefois, l'incidence de ces fractures était significativement inférieure dans le groupe RIS comparé au groupe ALN. Les conclusions de cette étude doivent néanmoins être tempérées dans la mesure où le suivi était relativement court et presque 80% des patientes étaient perdues de vue et/ou n'avaient pas poursuivi leur traitement pendant une année. De plus on manque d'information concernant la

Effectiveness of bisphosphonates on fracture risk in observational studies: Study characteristics

	Silverman et al (Ref 17)	Caderette et al (Ref 18)	Curtis et al (Ref 19)	Harris et al (Ref 20)
Population	Women Age 75	Women Age 79	Women Age 73	Women Age 60
Time-period for start of bisphosphonate	2002-2004	2001-2005	2001-2005	2005
Inclusion criteria: Minimum use of bisphosphonate	≥ 3 months of prescription	Single prescription	Single prescription	≥ 3 months of prescription
Approach to follow-up	Follow while adherent	Intention-to-treat	Follow while adherent	Follow while adherent
Maximum duration of follow-up	2 years	1 year	3 years	1 year
Actual duration of follow-up	% of population at: 1 year: ≈45% 2 years: ≈25%	% of population at: 1 year: ≈80%	% of population at: 3 years: ≈3%	mean of 7 months

Comparaisons directes entre traitements

Une première étude portant sur environ 7'000 membres d'un programme de « managed care » aux Etats-Unis et qui avaient reçu une nouvelle prescription de RIS, ALN ou calcitonine intranasale avait rapporté qu'à six mois le risque de fracture non-vertébrale était réduit de 69% chez les utilisateurs de RIS et de 26% (NS) chez les utilisateurs d'ALN comparé à la calcitonine (16). A douze mois, la réduction du risque de fracture non-vertébrale demeurait significativement plus basse (-59%) chez les patients ayant reçu du RIS comparé à l'ALN. Une étude beaucoup plus large (REAL) à travers plus de cent plans de santé dans trente-quatre états américains est venue corroborer ces résultats chez plus de 12'000 patientes ayant reçu une prescription de RIS et 21'000 d'ALN (17). Étaient considérées dans cette étude des femmes de plus de 65 ans (âge moyen 75 ans), ayant une histoire médicale enregistrée dans la base de données durant au moins six mois avant la prescription de bisphosphonate ; n'ayant pas reçu d'autres traitements de l'ostéoporose durant ces six mois ; et ne souffrant ni de maladie de Paget ni de maladie tumorale. Elles devaient également avoir été suivies dans le même

possibilité d'un changement de prescription (p.ex du RIS à l'ALN) en cours d'étude. Mais la principale limitation à l'interprétation de ces résultats était l'absence de groupe contrôle, si bien qu'on ignorait si l'incidence de fractures dans les groupes traités était effectivement réduite. A ce sujet, des analyses complémentaires de l'étude REAL, pour l'instant publiées seulement sous forme de résumé, suggèrent une réduction significative des fractures de hanche à un an dans le groupe RIS par rapport à un groupe référent de 3'000 patientes comparables mais dont le traitement par bisphosphonate a été interrompu après la première prescription. D'autre part en étendant la durée d'observation à deux ans on a observé une réduction significative de l'ordre de 20% et 30-40%, respectivement, des fractures non-vertébrales et de hanche par les deux traitements (RIS et ALN) par rapport au groupe référent. Ces résultats sont rassurants dans la mesure où ils semblent indiquer une diminution du risque relatif de ces fractures semblable aux effets observés dans les ERC.

Suite à l'étude REAL, une autre étude observationnelle enrôlant plus de 43'000 patientes avec

une nouvelle prescription d'ALN, RIS, RLX ou calcitonine a comparé l'efficacité relative de ces traitements sur la réduction des fractures non-vertébrales (18). Aucune différence significative n'était observée entre ALN et RIS, ni entre ALN et RLX. Les patientes sous calcitonine montrèrent néanmoins plus de fractures non-vertébrales que les patientes sous ALN. Des résultats semblables étaient retrouvés par les analyses de sensibilités se restreignant à l'analyse des fractures de hanche et après diverses durées de suivi (de six à vingt-quatre mois). Dans cette étude l'âge moyen des patientes était élevé (79 ans), l'observation était de qualité puisque 80% de la population étudiée était disponible pour l'analyse à un an, en revanche il suffisait d'avoir reçu une seule prescription d'anti-résorbeur pour être considéré comme traité (analyse en intention de traiter), ce qui pourrait contribuer à effacer des différences potentielles entre traitements. Une troisième étude (REALITY) portant sur l'observation de plus de 12'000 patientes sous ALN et 6'000 sous RIS (âge moyen 73 ans) ne montrait pas de différence sur l'incidence des fractures vertébrales cliniques et des fractures non vertébrales à un et trois ans entre ces traitements, alors que la réduction de fracture de hanche semblait plus favorable sous ALN (19). Néanmoins, ici encore, le taux de suivi était extrêmement faible avec seulement 3% des patientes incluses atteignant l'observation à trois ans.

Enfin l'étude VIBE s'est également livrée à une comparaison directe des incidences fracturaires entre bisphosphonates prescrits en pratique clinique. La population analysée incluait plus de 7'000 patientes recevant de l'IBN mensuel, ainsi que près de 57'000 patientes recevant de l'ALN ou du RIS hebdomadaire (20). Cette étude partageait certains critères avec REAL, tel que la nécessité d'avoir reçu au moins trois mois de traitement pour entrer dans l'analyse, un an de suivi, avec une médiane à sept mois, mais différait de cette autre étude par l'âge d'inclusion des patientes (plus de 50 ans, âge moyen 60 ans seulement). Après douze mois d'observation, le risque de fracture était semblable entre les patientes recevant l'IBN mensuel et les bisphosphonates hebdomadaires pour ce qui concerne la hanche, les fractures non-vertébrales ainsi que l'ensemble des fractures cliniquement manifestes. Toutefois les patientes sous IBN présentaient une diminution de 64% de risque de fracture vertébrale clinique comparé aux autres bisphosphonates. Lorsque l'analyse était répétée en intention de traiter, donc incluant toutes les patientes y compris celles qui n'avaient eu qu'une prescription de bisphosphonate, le risque de fracture ne différait plus parmi les groupes. Il n'apparaissait pas non plus de différence significative de fracture non-vertébrale ou clinique lorsque l'IBN était comparé séparément à ALN ou RIS. Il est important de remarquer dans cette étude que la plupart des caractéristiques cliniques des patientes à l'inclusion étaient significativement différentes entre les groupes de bisphosphonates : ainsi le pourcentage de patientes ayant préalablement reçu des œstrogènes, de la calcitonine ou du RLX, ainsi que des glucocorticoïdes, était systématiquement plus élevé dans le groupe IBN que dans les autres groupes. Ceci souligne également la difficulté de comparer directement l'incidence de fractures dans une cohorte de patientes recevant l'un ou l'autre traitement lorsque certains de ces traitements ont été introduits plus récemment sur le marché, à l'instar de l'IBN. En effet, les médecins prescripteurs peuvent vouloir destiner les traite-

ments les plus récents aux patientes à plus haut risque, préalablement en échec thérapeutique avec d'autres médicaments, ou simplement vouloir changer de traitements chez des patientes préalablement traitées aux bisphosphonates et dont le risque fracturaire de base serait dès lors déjà modifié.

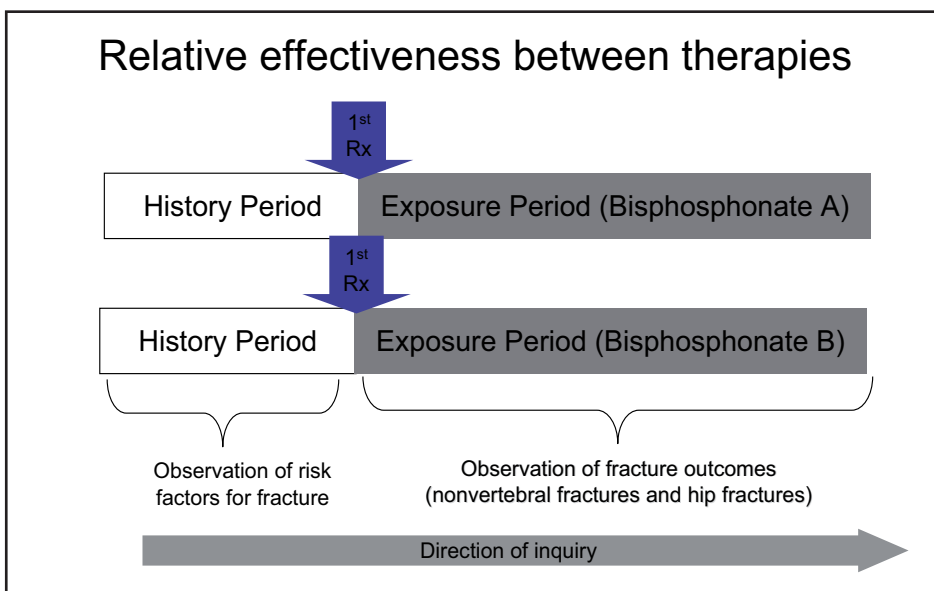
Etude sans comparaison directe

C'est en partie afin de remédier à ces difficultés que la dernière étude observationnelle récemment publiée en la matière a adopté une autre méthode d'analyse. Renonçant à la comparaison directe entre bisphosphonates, l'étude CLEAR a calculé la réduction de l'incidence de fracture sur une période de quinze mois en utilisant les trois premiers mois d'observation comme reflet de l'incidence de base et les douze mois subséquents comme l'effet potentiel du traitement (21). Ainsi, en divisant l'incidence de fractures durant les douze derniers mois par l'incidence durant les trois premiers mois, ceci en taux annualisés, on pourra observer si un traitement donné est capable de réduire le risque fracturaire chez les patientes où il a été prescrit. Les bases de données ayant servi à cette analyse sont les mêmes que celles utilisées pour la plupart des études observationnelles précédemment discutées. Les critères d'inclusion étaient également semblables aux études REAL et REALITY, à savoir des femmes de plus de 65 ans ayant été en observation dans les plans de santé pendant au moins six mois avant la prescription et pendant plus de trois mois après la prescription, et n'ayant pas utilisé de bisphosphonates dans les six mois précédant l'étude. Ici on a donc calculé la réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique, non-vertébrale (extrémité proximale du fémur, poignet, humérus, clavicule, bassin, jambe), ainsi que de fracture de hanche spécifiquement. Près de 117'000 patientes appartenaient au groupe ALN, 79'000 au groupe RIS et 14'000 au groupe IBN, dont près de 50% dans chaque groupe avaient plus de septante-cinq ans. A nouveau, les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient très semblables hormis le fait qu'une proportion beaucoup plus importante de patientes dans le groupe IBN avait reçu des bisphosphonates préalablement, c'est-à-dire plus de six mois avant l'inclusion. Cette réalité reflète probablement bien la pratique évoquée plus haut, à savoir l'alternance d'un bisphosphonate plus ancien vers un bisphosphonate plus récent par les médecins traitants, et pourrait avoir une influence sur les résultats si ces traitements préala-

bles contribuaient encore à modifier l'incidence de base (durant les trois premiers mois) de fractures. Néanmoins, l'incidence de fracture (pour 100 personnes/année) durant ces trois premiers mois de traitement était assez semblable entre les groupes ALN, RIS et IBN, soit de 2.43 à 2.53 pour les fractures vertébrales cliniques ; 0.64 à 0.90 pour les fractures de hanche ; et 3.16 à 3.51 pour les fractures non vertébrales. Par la suite (+ 12 mois), l'incidence des fractures vertébrales cliniques a significativement diminué dans les trois groupes de traitement (-31 à -57%), alors que l'incidence des fractures non-vertébrales et de hanche a diminué dans les groupes ALN et RIS (-18 à -28%), mais pas dans le groupe IBN. Comme on peut le constater, les résultats de cette analyse basée sur une méthodologie différente des études observationnelles précédentes apportent des résultats divergents à la fois de ceux de REAL et de VIBE, et sont probablement plus en accord avec les observations des ERC.

Résumé et perspectives

Bien que représentant un niveau de médecine fondée sur les preuves (evidence-based medicine) très inférieur aux ERC et aux méta-analyses qui en découlent, les études observationnelles ont pourtant leurs qualités intrinsèques. Elles ont notamment permis de mettre en évidence une réduction du taux de fracture chez des sujets adhérents au traitement par rapport aux sujets qui ne le sont pas, et ont montré que le risque relatif de fracture chez des patients au profil clinique varié peut effectivement être réduit à court terme, avec des bénéfices comparables aux résultats obtenus dans les études prospectives avec des patients ultra-sélectionnés. Malgré cela, on aura compris de la revue ci-dessus que les résultats peuvent être très variables d'une étude observationnelle à l'autre, particulièrement lorsque leur but premier est de comparer l'efficacité des traitements directement entre eux. La variabilité de ces résultats s'explique de nombreuses façons, dont des critères d'inclusion (particulièrement l'âge), des durées de suivi ainsi que des méthodes d'analyses statistiques pouvant différer notablement d'une étude à l'autre. De plus, ces études ont un accès limité aux critères sur lesquels a été fondée la prescription, ignorant complètement la densité minérale osseuse, le poids et la taille, ainsi que la présence ou l'absence d'une prescription concomitante de calcium et de vitamine D, - qui peut potentiellement influencer l'efficacité thérapeutique des anti-résorbeurs (cf. plus haut) - .



A lire ces études, le praticien pourra donc être confus, sinon incrédule, et tirer peut-être la conclusion qu'un bon (ou moins bon) statisticien peut faire dire ce qu'il veut à ce type d'analyse. Un bon exemple des limitations de ce type d'approche est démontré par une méta-analyse de l'association entre adhérence thérapeutique et mortalité cardiovasculaire, dont il résultait qu'une bonne adhérence aux traitements était associée à une diminution très significative du risque d'événements cardiaques par rapport à la non-adhérence... ceci dans les groupes placebo. Il faudra donc se garder de sur-interpréter les résultats d'études observationnelles, et surtout ne pas les substituer aux résultats des ERC, en ce qui concerne au moins l'efficacité des traitements à notre disposition. Ces études ont néanmoins l'avantage de nous rappeler combien le suivi et l'adhérence au traitement de l'ostéoporose reste faible en pratique clinique, ce qui à mon sens, ne pourra être amélioré que par une meilleure relation médecin/malade, et pas par le biais des statistiques.

Serge Ferrari, Genève

Références:

1. 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. Feb 1 2001;344(5):333-340.
2. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. May 3 2007;356(18):1809-1822.
3. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteo-

- porotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;Jan 23;(1):CD001155.
4. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2008;Jan 23; (1):CD004523.
5. 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. May 2005;90(5):2816-2822.
6. Dowd R, Recker RR, Heaney RP. Study subjects and ordinary patients. Osteoporos Int. 2000;11(6):533-536.
7. 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 [see comments]. JAMA. 1998;280(24):2077-2082.
8. Berecki-Gisolf J, Hockey R, Dobson A. Adherence to bisphosphonate treatment by elderly women. Menopause. Sep-Oct 2008;15(5):984-990.
9. Cotte FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int. Jan;21(1):145-155.
10. Hanley DA, Zhang Q, Meilleur MC, Mavros P, Sen SS. Prescriptions for vitamin D among patients taking antiresorptive agents in Canada. Curr Med Res Opin. Jun 2007;23(6):1473-1480.
11. Adami S, Giannini S, Bianchi G, et al. Vitamin D status and response to treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. Feb 2009;20(2):239-244.
12. Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. J Bone Miner Res. Oct 2006;21(10):1565-1570.
13. Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis.

Osteoporos Int. Dec 5 2009.

14. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc. Aug 2006;81(8):1013-1022.
15. Boonen S, Kay R, Cooper C, et al. Osteoporosis management: a perspective based on bisphosphonate data from randomised clinical trials and observational databases. Int J Clin Pract. Dec 2009;63(12):1792-1804.
16. Watts NB, Worley K, Solis A, Doyle J, Sheer R. Comparison of risedronate to alendronate and calcitonin for early reduction of nonvertebral fracture risk: results from a managed care administrative claims database. J Manag Care Pharm. Mar-Apr 2004;10(2):142-151.
17. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int. Jan 2007;18(1):25-34.
18. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Sturmer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. Ann Intern Med. May 6 2008;148(9):637-646.
19. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Saag KG, Dellzell E. Risedronate and Alendronate Intervention over Three Years (REALITY): minimal differences in fracture risk reduction. Osteoporos Int. Jun 2009;20(6):973-978.
20. 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. May 2009;44(5):758-765.
21. Abelson A, Ringe JD, Gold DT, Lange JL, Thomas T. Longitudinal change in clinical fracture incidence after initiation of bisphosphonates. Osteoporos Int. Sep 1 2009.

AGENDA

Osteologie 2010

3.-6. mars 2010, Berlin (www.osteologie2010.de)

IBMS Davos Workshops 2010

14.-19. mars 2010, Davos (www.ibmsonline.org)

SBMS, Annual Meeting 2010

16. mars 2010, Davos (www.sbms.unibe.ch)

SVGO, Assemblée Annuelle 2010

22. avril 2010, Berne (www.svggo.ch)

IOF WCO-ECCEO 2010

5.-8. mai 2010, Florence (www.iofwco-ecceo10.org)

ECTS 2010

26.-30. juin 2010, Glasgow (www.ectsoc.org)

IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
www.svggo.ch

Rédaction

PD Dr. med. Christian Meier, Bâle
christian.meier@unibas.ch

Traduction

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Impression

Wohn- und Bürozentrum für Behinderte (WBZ)
4153 Reinach

© Réimpression uniquement avec mention de la source

Comité de l'ASCO

Prof. Dr.med. Martin Birkhäuser, Berne (Président)
PD Dr. med. Patrick Ammann, Genève
Prof. Dr.med. Serge Ferrari, Genève
Prof. Dr.med. Hansjörg Häuselmann, Zurich
Prof. Dr. med. Marius E. Kraenzlin, Bâle
PD Dr. med. Marc-Antoine Krieg, Lausanne
Prof. Dr.med. Kurt Lippuner, Berne
PD Dr.med. Christian Meier, Bâle
Prof. Dr.med. René Rizzoli, Genève
Prof. Dr.med. Robert Theiler, Zurich
PD Dr. med. Daniel Uebelhart, Zurich
Dr. med. Claus Wimpfheimer, Lucerne