

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

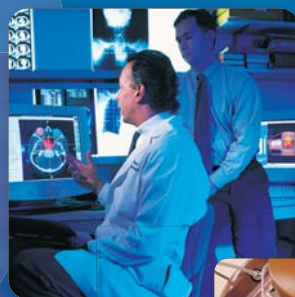
Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

R A P P O R T T E C H N O L O G I Q U E

HTA

numéro 69
octobre 2006

Méta-analyse des bisphosphonates
dans la prévention primaire et la
prévention secondaire des fractures
ostéoporotiques après la ménopause



À l'appui des décisions éclairées

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613-226-2553
Télééc. : 613-226-5392
Courriel : pubs@cadth.ca

ou télécharger les publications du site Web de
l'ACMTS à
<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. *Méta-analyse des bisphosphonates dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques après la ménopause* [rapport technologique n° 69]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006.

La production du rapport a été rendue possible grâce à l'appui financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du rapport. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2006
Bibliothèque nationale du Canada
ISBN : 1-897257-96-1 (version imprimée)
ISBN : 1-897257-97-X (version électronique)
H0371 – octobre 2006

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386
PORT DE RETOUR GARANTI À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

**Méta-analyse des bisphosphonates dans la prévention
primaire et la prévention secondaire des fractures
ostéoporotiques après la ménopause**

George A Wells, B.Sc., M.Sc., Ph.D.^{1,2,3,4,5}

Ann Cranney, médecin, M.Sc.^{1,2,3}

Michel Boucher, B.Pharm., M.Sc.⁶

Joan Peterson, BA^{3,5}

Beverley Shea, inf. aut., M.Sc.⁴

Vivian Robinson, M.Sc.⁴

Douglas Coyle, MA, M.Sc., Ph.D.^{1,2,3}

Peter Tugwell, médecin, M.Sc.^{1,2,3,4}

octobre 2006

¹ Département d'épidémiologie et de médecine communautaire, Université d'Ottawa

² Département de médecine, Université d'Ottawa

³ Institut de recherche en santé d'Ottawa, Hôpital d'Ottawa

⁴ Institut de santé de la population, Université d'Ottawa

⁵ Centre de méthodologie de recherche cardiovasculaire, Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa

⁶ Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

Examineurs

Les personnes mentionnées ci-dessous ont eu l'amabilité d'offrir leurs observations sur le présent rapport.

Examineurs externes

Murray Baron, médecin, FRCPC
Chef, Division de rhumatologie
Hôpital général juif – Sir Mortimer B. Davis
Montréal (Québec)

Mary J. Bell, médecin, FRCPC, M.Sc.
Chef, Division de rhumatologie
Sunnybrook and Women's College Health
Sciences Centre
Toronto (Ontario)

Ken Bassett, médecin, Ph.D.
Conseiller médical principal
Centre de recherche sur les services et la
politique de la santé de l'Université de la
Colombie-Britannique
Professeur agrégé
Faculté de médecine
Université de la Colombie-Britannique
Vancouver (Colombie-Britannique)

Examineurs du Conseil consultatif scientifique de l'ACMTS

Gina Bravo, Ph.D.
Professeure
Département des sciences de la santé
communautaires
Université de Sherbrooke
Sherbrooke (Québec)

Muhamad Mamdani, Pharm.D., MA, MPH
Scientifique
Institut de recherche en services de santé
Toronto (Ontario)

Simon Dagenais, DC, Ph.D.
Scientifique
Groupe de recherche Chalmers
Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario
Ottawa (Ontario)

Le présent rapport est un examen d'articles, d'études, de documents et d'autres renseignements publiés (regroupés sous l'appellation « documentation d'origine ») auxquels l'ACMTS a pu avoir accès. L'ACMTS ne peut donner l'assurance, ni être tenue responsable, de l'exactitude du contenu de la documentation d'origine sur laquelle se fonde le rapport; l'Agence décline également toute responsabilité quant à la qualité, la propriété, l'inexactitude ou le bien-fondé des énoncés, renseignements ou conclusions qui figurent dans la documentation d'origine.

L'ACMTS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'Agence, et non celle des membres de ses conseils ou des examineurs.

Paternité de l'ouvrage

George Wells a participé à la conception et à la mise en œuvre du projet, et il a rédigé une grande partie de la version préliminaire du rapport. Il a également participé de près à la révision du rapport après l'examen interne et externe de celui-ci.

Ann Cranney a participé à la conception de l'étude, à l'extraction des données, à leur analyse et à l'interprétation des résultats, et à la révision du rapport.

Michel Boucher a contribué à la conception de l'analyse, à la présentation et à l'interprétation des constatations, et il a participé à la rédaction de la version préliminaire du rapport. Il a été chargé de la révision à la suite de l'examen interne et externe du rapport, et il a répondu aux questions des réviseurs et des personnes chargées de l'édition de la version finale.

Joan Peterson a sélectionné la documentation et elle a participé à l'extraction des données, à l'évaluation de la qualité des études et à l'analyse des essais cliniques primaires; elle a contribué à la révision des versions préliminaires.

Beverley Shea a participé à la conception du protocole et à l'exécution de l'étude méthodique, et elle a contribué à la révision de la version finale du rapport.

Vivian Robinson a participé à la conception du protocole et à l'exécution de l'étude méthodique, et elle a contribué à la révision de la version finale du rapport.

Douglas Coyle a participé à la conception de l'étude et il a révisé l'analyse.

Peter Tugwell a offert son expertise clinique en rhumatologie, de l'encadrement méthodologique et des observations sur les versions préliminaires du rapport.

Remerciements

Les auteurs tiennent à souligner la contribution d'Andra Morrison, titulaire d'un baccalauréat en information et en communication (Services d'information, ACMTS), et de Becky Skidmore, titulaire d'une maîtrise en bibliothéconomie (Services d'information, ACMTS), dans l'organisation et la vérification de l'exactitude de la bibliographie.

Conflits d'intérêts

Aucun des auteurs n'a de conflits d'intérêts à déclarer.

Méta-analyse des bisphosphonates dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques après la ménopause

La technologie

Les bisphosphonates destinés à prévenir les fractures ostéoporotiques : étidronate, alendronate et risédronate.

La maladie

L'ostéoporose est un trouble osseux caractérisé par l'affaiblissement de l'os, d'où le risque accru de fractures. Au Canada, près d'une femme sur quatre souffre d'ostéoporose.

Le sujet

L'incidence de l'ostéoporose est en hausse, et il en est de même de la prescription des bisphosphonates. Pour justifier les coûts, il s'avère nécessaire d'évaluer l'efficacité pratique de ces médicaments.

La méthode et les résultats

Il s'agit d'une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) qui comparent l'étidronate, l'alendronate et le risédronate au placebo en période postménopausique. Les ECR ont été classés en deux catégories, celle de la prévention primaire et celle de la prévention secondaire, selon l'absence ou la présence de fractures avant le traitement. La méta-analyse couvre 11 ECR sur l'étidronate (1 248 femmes), 11 ECR sur l'alendronate (12 099 femmes) et six ECR sur le risédronate (13 795 femmes), et elle a pour objectif d'estimer l'effet de ces médicaments sur les fractures et les effets indésirables. Sept ECR sont des essais de prévention primaire. D'autres analyses examinent l'influence de la dose, de la durée du traitement et des caractéristiques de référence, notamment l'âge, sur l'effet thérapeutique.

Incidence sur la prise de décisions

- **En prévention primaire, les bisphosphonates n'exercent pas d'effets directs démontrés sur les fractures d'importance clinique.** Aucun des bisphosphonates ne réduit les fractures de la hanche, les fractures du poignet ou d'autres fractures non vertébrales. L'effet de l'alendronate se limite à la réduction du risque de fractures vertébrales décelées à la radiographie dans un ECR. Ce paramètre substitutif serait un indicateur de la morbidité et de la mortalité accrues.
- **En prévention secondaire, certains bisphosphonates exercent un effet direct démontré sur les fractures d'importance clinique.** L'alendronate et le risédronate réduisent le risque de fractures non vertébrales. Les deux réduisent le risque de fractures de la hanche, source importante de morbidité et de mortalité. En outre, l'alendronate réduit le risque de fractures du poignet. L'effet démontré de l'étidronate se limite à la réduction du risque de fractures vertébrales.
- **L'effet des bisphosphonates s'accroît avec l'âge de la femme en période postménopausique.** S'agissant de l'alendronate, 943 femmes âgées de 55 à 59 ans devraient être traitées pour éviter une première fracture de la hanche, tandis que 50 femmes âgées de 75 à 79 ans devraient être traitées pour éviter une telle fracture.

Le présent résumé est tiré d'un rapport exhaustif d'évaluation d'une technologie de la santé disponible dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca) : Wells GA, Cranney A, Boucher M, Peterson J, Shea B, Robinson V, Coyle D, Tugwell P. *Méta-analyse des bisphosphonates dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques après la ménopause.*

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8 Tél. : 613-226-2553 Téléc. : 613-226-5392 www.acmts.ca

L'ACMTS est un organisme indépendant et sans but lucratif, désireux d'éclairer la prise de décisions en santé en offrant de l'information fiable et objective sur les technologies de la santé.

RÉSUMÉ

Le sujet

La prévention des fractures découlant de l'ostéoporose est une importante question de santé publique au Canada. L'ostéoporose a des répercussions médicales, sociales et économiques, et son incidence augmentera vraisemblablement au fil du vieillissement de la population canadienne. Plusieurs interventions, médicamenteuses ou autres, peuvent atténuer les conséquences de l'ostéoporose. Les bisphosphonates en administration orale, à savoir l'etidronate, l'alendronate et le risédronate, sont proposés à titre d'options médicamenteuses dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques. En cinq ans, soit depuis leur arrivée sur le marché canadien, la prescription de ces médicaments s'est accrue considérablement. Compte tenu du coût de cet usage, il s'avère nécessaire d'évaluer l'efficacité clinique et la rentabilité de cette classe de médicaments pour déterminer la pertinence de les financer en prévention primaire ou secondaire des fractures ostéoporotiques.

L'objectif

L'étude méthodique a pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique de l'etidronate, de l'alendronate et du risédronate dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques après la ménopause, comparativement à l'abstention thérapeutique, durant une période de suivi d'au moins un an.

La méthode

L'étude repose sur une recherche documentaire méthodique des données probantes issues d'essais cliniques comparatifs (placebo) et randomisés sur ces médicaments, en vertu d'une méthodologie établie en recherche documentaire, sélection des sources de référence, extraction des données et évaluation de la qualité. L'analyse des données a également été structurée selon les principes de l'étude méthodique et de la méta-analyse. Le présent rapport s'inspire de trois études publiées récentes, sur l'etidronate, l'alendronate et le risédronate, auxquelles les auteurs ont participé. La sélection des études ainsi que l'extraction et l'analyse des données ont été exécutées à nouveau pour les besoins de la présente étude.

Les résultats

L'analyse des données probantes sur les bisphosphonates en administration orale dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques débouche sur la conclusion que l'etidronate exerce un effet de réduction des fractures vertébrales en prévention secondaire seulement. Rien ne démontre qu'il exerce un effet de réduction des fractures vertébrales en prévention primaire, ni de réduction des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche ou du poignet, en prévention primaire ou secondaire. L'analyse conclut en outre que l'alendronate réduit le risque de fractures vertébrales, de fractures non vertébrales, de fractures de la hanche et de fractures du poignet en prévention secondaire. En prévention primaire, l'alendronate ne diminue pas de façon statistiquement significative les fractures ostéoporotiques, à l'exception des fractures vertébrales. Enfin, l'analyse met en évidence que le risédronate réduit le risque de fractures vertébrales, de fractures non vertébrales et de fractures de la hanche, mais pas de fractures du poignet, en prévention secondaire. Il a été impossible d'établir une estimation de l'effet du risédronate en prévention primaire.

L'étude comporte des limites, d'abord parce que les données ne concernent pas les patients directement, ensuite parce que leur qualité est problématique en raison de l'imprécision de la dissimulation de l'affectation des ressources et du grand nombre de personnes perdues de vue au suivi, et parce que la durée du suivi dans les essais cliniques sélectionnés est brève. La comparaison des médicaments du point de vue de leur propension à causer des effets indésirables a été compliquée du fait que les essais cliniques comparatifs et randomisés couverts par la méta-analyse ont recruté pour la plupart des personnes en santé et qu'ils sont disparates dans la mention ou la mesure des incidents rares. En outre, ces essais cliniques n'avaient pas la puissance suffisante pour déceler les différences de taux d'incidents rares, d'où la difficulté de se prononcer avec certitude sur les effets indésirables et la tolérabilité à long terme de ces médicaments.

Conclusion

Somme toute, la nature des données probantes varie selon le bisphosphonate. Concernant l'etidronate, la plupart des essais cliniques comptent un petit nombre de participantes et ils ne sont pas forcément conçus pour évaluer les fractures, ce qui limite notre analyse. Les données probantes disponibles sur l'alendronate et le risédronate sont plus solides. À la lumière des données probantes, nous concluons que le principal effet bénéfique des trois bisphosphonates présents sur le marché canadien dans la prise en charge des fractures ostéoporotiques réside dans la prévention secondaire de ces fractures.

- À la dose de 400 mg par jour, l'etidronate est surtout utile dans la prévention secondaire des fractures vertébrales. En prévention primaire, il ne diminue pas de façon statistiquement significative les fractures vertébrales. Non plus qu'il ne réduise de façon statistiquement significative les fractures non vertébrales, les fractures de la hanche ou les fractures du poignet, en prévention primaire ou secondaire.
- Le principal effet bénéfique de l'alendronate s'exerce dans la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques. À la dose de 10 mg par jour, il réduit de façon statistiquement significative les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales, les fractures de la hanche et les fractures du poignet. Il ne diminue pas de façon statistiquement significative les fractures ostéoporotiques, à l'exception des fractures vertébrales, en prévention primaire.
- Le principal effet bénéfique du risédronate est dans la prévention secondaire de la plupart des fractures ostéoporotiques. À la dose de 5 mg par jour, il diminue de façon statistiquement significative les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales et les fractures de la hanche, mais pas les fractures du poignet. Il a été impossible d'estimer la réduction du risque en prévention primaire parce qu'un seul essai clinique choisi porte sur ce sujet et qu'aucune fracture n'a été constatée.

ABRÉVIATIONS

ADEX	absorptiométrie double énergie à rayons X
ADM	années depuis la ménopause
DIN	numéro d'identification du médicament
DMO	densité minérale osseuse
DMP	différence moyenne pondérée
ECIF	essai clinique interventionnel sur les fractures
ECR	essai clinique comparatif et randomisé
EI	effets indésirables
EIM	effets indésirables du médicament
ÉT	écart type
É.-U.	États-Unis
GI	gastrointestinal
IC	intervalle de confiance
IE	impossible à estimer
IF	indice de fracture
N/D	non disponible
NNT	nombre nécessaire à traiter
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCSEIM	Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments
RR	risque relatif
RRA	réduction du risque absolu
RRR	réduction du risque relatif
s.o.	sans objet
THS	traitement hormonal substitutif

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iv
ABRÉVIATIONS	vi
1 INTRODUCTION	1
1.1 Contexte	1
1.2 Aperçu technologique.....	3
2 SUJET	6
3 OBJECTIF	6
4 ANALYSE CLINIQUE	6
4.1 Méthode	6
4.1.1 Recherche documentaire	7
4.1.2 Critères et mode de sélection.....	7
4.1.3 Extraction des données	8
4.1.4 Évaluation de la qualité	9
4.1.5 Méthode analytique	9
4.2 Étidronate.....	10
4.2.1 Nombre d'essais cliniques.....	10
4.2.2 Caractéristiques des essais cliniques.....	10
4.2.3 Analyse et synthèse des données.....	15
4.3 Alendronate.....	20
4.3.1 Nombre d'essais cliniques.....	20
4.3.2 Caractéristiques des essais cliniques.....	20
4.3.3 Analyse et synthèse des données.....	21
4.4 Risédronate.....	31
4.4.1 Nombre d'essais cliniques.....	31
4.4.2 Caractéristiques des essais cliniques.....	32
4.4.3 Analyse et synthèse des données.....	32
5 ANALYSE ÉCONOMIQUE	42
6 INCIDENCE SUR LES SERVICES DE SANTÉ	43
6.1 Incidence sur la population.....	43
6.2 Incidence sur les services de santé	43
7 DISCUSSION	43
7.1 Synthèse des résultats	43
7.1.1 Étidronate	43
7.1.2 Alendronate	44
7.1.3 Risédronate	45
7.1.4 Comparaison avec d'autres études méthodiques	45
7.2 Limites.....	48
7.3 Caractère applicable des constatations	50
7.4 Lacunes.....	51

8	CONCLUSION.....	51
9	RÉFÉRENCES.....	52

ANNEXES – disponibles dans le site Web de l’ACMTS au www.acmts.ca

- ANNEXE 1 : Recherche documentaire sur l’étidronate
- ANNEXE 2 : Recherche documentaire sur l’alendronate
- ANNEXE 3 : Recherche documentaire sur le risédronate
- ANNEXE 4 : Fiche d’extraction des données
- ANNEXE 5 : Fiche d’évaluation de la qualité
- ANNEXE 6 : Risque de fractures sur cinq ans selon l’IF sous l’effet de l’étidronate à 400 mg
- ANNEXE 7 : Risque sur cinq ans selon l’âge de la première fracture et de la fracture subséquente sous l’effet de l’étidronate à 400 mg
- ANNEXE 8 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’étidronate à 400 mg selon les années de traitement
- ANNEXE 9 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’étidronate à 400 mg selon les dénominateurs de suivi
- ANNEXE 10 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’étidronate à 400 mg selon les années de traitement et les dénominateurs de suivi
- ANNEXE 11 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’étidronate à 400 mg : analyse de sensibilité en fonction de la prévalence de référence des fractures vertébrales
- ANNEXE 12 : Synthèse des EIM rapportés dans les essais cliniques comparatifs et randomisés sur l’étidronate
- ANNEXE 13 : Risque de fractures sur cinq ans selon l’IF sous l’effet de l’alendronate à 10 mg
- ANNEXE 14 : Risque sur cinq ans selon l’âge de la première fracture et de la fracture subséquente sous l’effet de l’alendronate à 10 mg
- ANNEXE 15 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’alendronate à 10 mg selon les années de traitement
- ANNEXE 16 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’alendronate selon la dose
- ANNEXE 17 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’alendronate selon les années-personnes
- ANNEXE 18 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’alendronate selon les années de traitement et la dose
- ANNEXE 19 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’alendronate selon la dose et les dénominateurs de suivi
- ANNEXE 20 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’alendronate selon les années de traitement et la dose de suivi
- ANNEXE 21 : RR pondéré de fractures sous l’effet de l’alendronate à 10 mg : analyse de sensibilité en fonction du taux de prévalence de référence des fractures vertébrales
- ANNEXE 22 : Synthèse des EIM rapportés dans les essais cliniques comparatifs et randomisés sur l’alendronate
- ANNEXE 23 : Risque de fractures sur cinq ans selon l’IF sous l’effet du risédronate à 5 mg
- ANNEXE 24 : Risque sur cinq ans selon l’âge de la première fracture et de la fracture subséquente sous l’effet du risédronate à 5 mg
- ANNEXE 25 : RR pondéré de fractures sous l’effet du risédronate à 5 mg selon les années de traitement
- ANNEXE 26 : RR pondéré de fractures sous l’effet du risédronate selon la dose
- ANNEXE 27 : RR pondéré de fractures sous l’effet du risédronate selon les années-personnes

- ANNEXE 28 : RR pondéré de fractures sous l'effet du risédronate selon les années de traitement et la dose
- ANNEXE 29 : RR pondéré de fractures sous l'effet du risédronate selon la dose et les dénominateurs de suivi
- ANNEXE 30 : RR pondéré de fractures sous l'effet du risédronate selon les années de traitement et la dose : dénominateurs de suivi
- ANNEXE 31 : RR pondéré de fractures sous l'effet du risédronate à 5 mg : analyse de sensibilité en fonction du taux de prévalence de référence des fractures vertébrales
- ANNEXE 32 : Synthèse des EIM rapportés dans les essais cliniques comparatifs et randomisés sur le risédronate
- ANNEXE 33 : Comparaison entre la présente étude et l'étude antérieure quant au RR pondéré de fractures sous l'effet de l'étidronate
- ANNEXE 34 : Comparaison entre la présente étude et l'étude antérieure quant au RR pondéré de fractures sous l'effet de l'alendronate
- ANNEXE 35 : Comparaison entre la présente étude et l'étude antérieure quant au RR pondéré de fractures sous l'effet du risédronate
- ANNEXE 36 : Réactions indésirables dues à l'étidronate, à l'alendronate ou au risédronate signalées au PCSEIM
- ANNEXE 37a : Modélisation du risque de fractures selon l'IF de la femme après la ménopause
- ANNEXE 37b : Risque de fractures sur cinq ans selon le quintile de l'IF : évaluation selon la DMO
- ANNEXE 37c : Risque de fractures sur cinq ans selon le quintile de l'IF : évaluation sans prise en compte de la DMO
- ANNEXE 38 : Estimation du risque sur cinq ans selon l'âge de la première fracture ostéoporotique et de la fracture subséquente.

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte

Pour une part, l'ostéoporose est une conséquence naturelle du vieillissement¹. Dans la plupart des cas, l'affection se manifeste par des signes cliniques quand la femme atteint l'âge adulte moyen ou par la suite; c'est pourquoi elle est souvent désignée « ostéoporose postménopausique »². L'incidence de la maladie augmentera considérablement étant donné que près de 25 % de la population canadienne sera âgée de plus de 65 ans en 2041³. Au Canada, environ une femme sur quatre et un homme sur huit souffrent d'ostéoporose³.

L'ostéoporose est caractérisée par une baisse de la masse osseuse en deçà de la masse nécessaire au maintien de l'intégrité squelettique structurale. Le rythme de la formation osseuse demeure normal dans bien des cas, cependant que la résorption osseuse est accélérée². Les complications les plus courantes de l'ostéoporose sont les fractures de la hanche, les fractures du poignet ou des vertèbres. La perte osseuse avec l'âge représente la principale cause des fractures de la hanche et des fractures vertébrales chez les personnes âgées¹. L'ostéoporose se définit comme « un trouble osseux caractérisé par une réduction de la solidité osseuse prédisposant aux fractures », où « la solidité osseuse relève à la fois de la densité minérale osseuse et de la qualité de l'os »³. Les antécédents de fractures de fragilité constituent l'indicateur clinique de la qualité de l'os. La fracture de fragilité est causée par un incident qui ne pourrait provoquer une fracture de l'os normal, une chute de la position assise ou d'une hauteur moindre, par exemple³. La méthode de prédilection d'évaluation de la masse osseuse est la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne vertébrale et de la hanche par absorptiométrie double énergie à rayons X (ADEX), et cette mesure permet également d'évaluer la réponse thérapeutique⁴.

L'interprétation des résultats de la mesure de la DMO repose sur la comparaison entre la DMO du patient et la valeur moyenne de la DMO de la population d'âge adulte jeune de mêmes sexe et race. Le « score T » attribué au patient reflète le nombre d'écart types (ÉT) au-dessus ou au-dessous de la DMO moyenne normale de l'adulte jeune³. Le Groupe d'étude sur l'ostéoporose de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'ostéoporose comme suit : « une DMO de la hanche > 2,5 ÉT au-dessous de la DMO moyenne de la femme blanche d'âge adulte jeune »⁵. En vertu de cette définition, près de 30 % des femmes en période postménopausique souffrent d'ostéoporose^{5,6}. Cette définition a cependant des limites. La valeur de la DMO prédictive de fractures varie selon la partie du corps, les données de référence et la technologie de mesure. De plus, les scores T ne sont pas fiables pour établir des seuils diagnostiques comparables entre les parties du corps et les techniques⁷. Il s'ensuit que la variabilité tenant à la partie du corps et à la technique peut engendrer une erreur de classification et le traitement inutile dans certains cas.

L'ostéoporose est décelée par la mesure de la DMO, ou sa présence est confirmée par la détection de fractures de nature ostéoporotique. En fait, les fractures ostéoporotiques existantes sont un facteur de risque de fractures futures. Ainsi, chez les personnes atteintes d'ostéoporose d'après la mesure de la DMO sans qu'il y ait de fractures, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales sur trois ou quatre ans va de 2 % à 4 %. Là où des fractures ostéoporotiques sont déjà présentes, l'incidence augmente à 15 % à 29 %. S'agissant de la fracture de la hanche, le taux varie de 1,1 % à 5,1 % chez les personnes souffrant d'ostéoporose sans fractures antérieures, pour augmenter à 2,2 % à 5,7 % en présence de fractures¹.

La documentation révèle que 25 % des femmes de plus 80 ans ont au moins une fracture vertébrale⁸. Même si ces fractures vertébrales peuvent être asymptomatiques, Cauley⁹ constate une mortalité plus élevée chez les femmes qui ont subi une fracture vertébrale d'importance clinique. Le risque fracturaire cumulatif à vie d'une femme de 50 ans souffrant d'ostéoporose est de l'ordre de 60 %¹⁰. Inutile de dire que la prévention efficace des fractures aurait un retentissement sur la morbidité et la mortalité dans cette population féminine.

La morbidité découlant de l'ostéoporose a des conséquences médicales et sociales³. Les fractures de la hanche sont la principale source de morbidité et de mortalité reliées à l'ostéoporose. Au vu de l'évolution démographique au Canada, il est prévu que le nombre de fractures de la hanche triplera d'ici 2040¹¹. Non seulement la fracture de la hanche accroît le risque de mortalité à brève échéance, mais elle a également des répercussions sur l'état fonctionnel et l'autonomie à long terme. En effet, 50 % des femmes ayant subi une fracture de la hanche ne recouvrent pas leur état fonctionnel antérieur et ne sont plus totalement autonomes dans l'exécution des activités courantes³. En outre, le tiers des femmes ayant subi une fracture de la hanche devront désormais vivre en établissement de soins de longue durée, et des estimations indiquent que la mortalité accrue liée à ces fractures chez les femmes âgées est de l'ordre de 20 % la première année⁹. Cette mortalité accrue peut ne pas être directement imputable à la fracture de la hanche, mais à d'autres affections physiques présentes^{12,13}. Browner¹² constate, dans une étude de cohorte prospective auprès de 9 198 femmes âgées, la présence de 361 fractures, de la hanche ou du pelvis. Cependant, 69 % des décès dans ce groupe, dans une période moyenne de deux ans, ne sont pas attribuables précisément à la fracture.

L'ostéoporose a également un retentissement économique au Canada. Les dépenses directes les plus élevées découlent du traitement des fractures et des séquelles de celles-ci. Selon les estimations, le coût total des soins actifs de l'ostéoporose, à savoir l'hospitalisation, les soins ambulatoires et le traitement médicamenteux, s'élevait en 1993 à plus de 1,3 milliard de dollars canadiens³. Aux États-Unis, ce coût va de 17 milliards à 20 milliards de dollars canadiens par an³.

La prévention et le traitement de l'ostéoporose sont complexes en raison de la nature multiple de la maladie. Actuellement, l'intervention précoce est de mise – de la prévention au traitement de la maladie – pour assurer la préservation de la masse osseuse, conserver l'intégrité squelettique structurale et empêcher les fractures de fragilité. Bien que de nouvelles options thérapeutiques axées sur l'augmentation de la formation osseuse, comme le tériparatide¹⁴, font leur entrée sur le marché, la plupart des médicaments disponibles indiqués dans l'ostéoporose freinent plutôt la résorption dans le but de diminuer le renouvellement osseux. Au Canada, ces médicaments sont les bisphosphonates étidronate, alendronate et risédronate. Ils sont recommandés en tant que médicaments de premier recours en prévention chez la femme après la ménopause dont la DMO est basse et en tant que médicaments de première intention dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique³. Les autres médicaments d'usage courant dans le traitement de l'ostéoporose sont la calcitonine, le traitement hormonal substitutif (THS) et le raloxifène³. Au moment de la présente évaluation, la calcitonine en administration nasale et le THS étaient les options thérapeutiques de deuxième recours dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique³. De son côté, le raloxifène était le médicament de premier recours dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique³. Toutefois, une évaluation récente conclut que le principal effet du raloxifène est la réduction des fractures vertébrales chez la femme très âgée. Néanmoins, cet effet bénéfique s'exerce au prix d'une hausse du taux des complications thromboemboliques¹⁵. Par conséquent, la présente étude ne tient pas compte de ces options. Plusieurs interventions non médicamenteuses sont proposées dans la prévention de l'ostéoporose, notamment l'apport quotidien de calcium et de vitamine D, l'apport alimentaire approprié en protéine, la diminution de l'ingestion de caféine et de

sel alimentaire et l'exercice physique³. L'évaluation de ces interventions non médicamenteuses est hors de propos ici.

1.2 Aperçu technologique

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux stables des pyrophosphonates naturels. Le mécanisme d'action de ces médicaments est l'inhibition de la résorption osseuse stimulée par les ostéoclastes, cellules chargées de la destruction du tissu osseux vieilli³. Les bisphosphonates sont répartis en deux catégories : les bisphosphonates étroitement apparentés aux pyrophosphonates, comme l'etidronate, et les bisphosphonates azotés plus puissants, soit l'alendronate et le risédronate³. L'etidronate en administration cyclique par périodes de 90 jours, combiné au carbonate de calcium, a fait son entrée sur le marché canadien en 1995¹, alors que l'alendronate seul a été autorisé en 1998¹⁶ et le risédronate en 2000¹⁷.

Les trois médicaments contrent la résorption osseuse, et ont été commercialisés dans l'indication de la diminution des fractures vertébrales et des fractures non vertébrales en période postménopausique¹⁸. Il a été démontré que l'etidronate inhibe la résorption ostéoclastique¹⁹. Il est administré selon un calendrier cyclique aux 90 jours, parce qu'il pourrait entraver la minéralisation osseuse s'il était administré en continu longtemps³. L'alendronate est administré chaque jour ou une fois par semaine selon la formulation, et il n'influence pas la minéralisation osseuse aux doses d'inhibition maximale de la résorption osseuse²⁰. De même, le risédronate est administré chaque jour ou une fois par semaine. L'usage de ces médicaments a également été autorisé dans d'autres indications, notamment la maladie de Paget et le traitement et la prévention de l'ostéoporose masculine ou féminine occasionnée par la corticothérapie, comme l'illustre le tableau 1²¹. Les autres indications ne seront pas abordées ici. L'alendronate est disponible au Canada sous forme générique. L'etidronate est également disponible seul, sans calcium, sous l'appellation commerciale Didronel[®], prescrit sous cette forme dans le traitement de la maladie de Paget et dans l'hypercalcémie maligne²¹.

Les tableaux 2 et 3 renferment le nombre d'ordonnances de ces médicaments au Canada, de même que les chiffres de vente de ces médicaments dans la période de 1999 à 2004. La prescription des bisphosphonates est en hausse au Canada, passant de 1,5 million d'ordonnances en 1999 à 5 millions en 2004 (voir le tableau 2). Dans la même période, le produit de la vente des bisphosphonates est passé de 98,6 millions \$CA en 1999 à 312,2 millions \$CA en 2004 (voir le tableau 3). La part de marché de ces médicaments s'est étendue dans une proportion supérieure à 200 % en cinq ans.

En 1999, deux bisphosphonates se partageaient le marché canadien, à savoir l'etidronate pour 49 % des ordonnances et 35 % des ventes, et l'alendronate pour 51 % des ordonnances et 65 % des ventes. Le lancement du risédronate au Canada était en voie de se faire. En 2004, l'etidronate occupait le troisième rang avec 20 % des ordonnances et 15 % des ventes, tandis que l'alendronate menait le bal avec 51 % des ordonnances et 54 % des ventes. Peu à peu, le risédronate s'est accaparé lui aussi une part du marché canadien, avec 29 % des ordonnances et 31 % des ventes en 2004.

Les renseignements présentés dans les tableaux 2 et 3 concernent toutes les indications approuvées de ces médicaments au Canada. L'on peut supposer sans trop se tromper que la prescription et la vente des bisphosphonates au Canada dans cette période sont reliées à la prévention primaire ou secondaire, soit le traitement des fractures ostéoporotiques. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que les régimes d'assurance médicaments publics canadiens ne couvrent ces médicaments que dans ces indications et sur le fait que les autres indications approuvées ne concernent que des groupes restreints de la

population, à l'exemple de la maladie de Paget qui ne touche que 1 % à 2 % de la population². D'autre part, l'ostéoporose provoquée par la corticothérapie ne serait le lot que des personnes souffrant d'une maladie inflammatoire chronique, l'asthme ou la polyarthrite rhumatoïde, par exemple, qui nécessite une corticothérapie systémique de longue durée². L'etidronate est autorisé dans le traitement de l'hypercalcémie maligne, complication qui survient dans environ 10 % à 20 % des cas de cancer. Un autre bisphosphonate, le pamidronate, indiqué dans cette affection, est administré habituellement à l'hôpital²²; l'etidronate en administration orale peut être prescrit ensuite pendant 30 à 90 jours pour achever le traitement²¹. Il semble juste de penser que la prescription de ces médicaments dans d'autres indications que l'ostéoporose ne représente qu'une petite proportion de l'usage global.

Tableau 1 : Bisphosphonates disponibles au Canada dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose postménopausique				
Appellation générique	Appellation commerciale (fabricant)	Posologie*	DIN[†]	Coût unitaire
alendronate sodique	Fosamax [®] (Merck Frosst)	prévention : 5 mg par jour; traitement : 10 mg par jour ou 70 mg une fois par semaine	comprimé 5 mg : 02233055; comprimé 10 mg : 02201011; comprimé 70 mg : 02245329	1,70315 \$ ²³ 1,755 \$ ²⁴ 8,85 \$ ²⁴
alendronate sodique	Apo-Alendronate [®] (Apotex)	prévention : 5 mg par jour; traitement : 10 mg par jour ou 70 mg une fois par semaine	comprimé 5 mg : 02248727; comprimé 10 mg : 02248728; comprimé 70 mg : 02248730	1,13033 \$ ²³ 1,1057 \$ ²⁴ 5,5755 \$ ²⁵
alendronate sodique	Co-Alendronate (Cobalt Pharmaceuticals)	traitement : 70 mg une fois par semaine	comprimé 70 mg : 02258110	5,5755 \$ ²⁵
alendronate sodique	Gen-Alendronate (Genpharm Inc.)	prévention : 5 mg par jour; traitement : 10 mg par jour	comprimé 5 mg : 02270110; comprimé 10 mg : 02270129	1,19255 \$ ²³ 1,1057 \$ ²⁶
alendronate sodique	Novo-Alendronate [®] (Novo-Pharm)	prévention : 5 mg par jour; traitement : 10 mg par jour ou 70 mg une fois par semaine	comprimé 5 mg : (02248251) comprimé 10 mg : (02247373) comprimé 70 mg : 02261715	1,13033 \$ ²³ 1,1057 \$ ²⁴ 5,5755 \$ ²⁵
alendronate sodique	PMS-Alendronate [®] (Pharmascience)	traitement : 70 mg une fois par semaine	comprimé 70 mg : (02273179)	5,575 \$ ²⁷
alendronate sodique	RIVA-Alendronate (RIVA Lab Inc.)	traitement : 70 mg une fois par semaine	comprimé 70 mg : (02270889)	pas inscrit [‡]
etidronate disodique et carbonate de calcium	Didrocal [®] (Procter & Gamble)	prévention ou traitement : cycle de 90 jours, etidronate 400 mg par jour x 14 jours, puis carbonate de calcium 1 250 mg par jour x 76 jours	02176017	0,4077 \$ ²⁴

Tableau 1 : Bisphosphonates disponibles au Canada dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose postménopausique

Appellation générique	Appellation commerciale (fabricant)	Posologie*	DIN†	Coût unitaire
risédronate	Actonel® (Procter & Gamble)	prévention : 5 mg par jour; traitement : 5 mg par jour ou 35 mg une fois par semaine	comprimé 5 mg : 02242518 comprimé 35 mg : 02246896	1,66 \$ ²⁴ 8,85 \$ ²⁴

*Source : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS) 2004²¹; †Source : Santé Canada – Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) – produits actifs²⁸; ‡non inscrit sur les listes des médicaments couverts par les régimes publics; DIN=numéro d'identification du médicament.

Tableau 2 : Nombre estimatif d'ordonnances de bisphosphonate au Canada de 1999 à 2004*

Bisphosphonate (appellation commerciale)	1999	2000	2001	2002	2003	2004
étidronate (Didrocal®)	735 118	941 730	1 073 185	1 125 072	1 102 139	1 010 611
alendronate (toutes les marques)	753 337	948 109	1 088 320	1 368 857	2 089 382	2 552 442
(Fosamax®)	753 337	948 109	1 108 320	1 368 857	2 052 759	2 439 440
(Novo® - Alendronate)	N/D	N/D	N/D	N/D	36 623	106 176
(Apo® - Alendronate)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	6 826
risédronate (Actonel®)	56	12 654	256 242	612 675	981 322	1 443 029
Total	1 488 511	1 902 493	2 417 747	3 106 604	4 172 843	5 006 082

*Source : IMS Health Canada, CompuScript; N/D=non disponible.

Tableau 3: Ventes estimatives des bisphosphonates dans les pharmacies canadiennes* de 1999 à 2004

Bisphosphonate (appellation commerciale)	1999	2000	2001	2002	2003	2004
étidronate (Didrocal®)	34,9 \$	44,7 \$	50,1 \$	52,3 \$	51,0 \$	46,8 \$
alendronate (toutes les marques)	63,7 \$	79,4 \$	90,9 \$	109,3 \$	143,8 \$	168,4 \$
(Fosamax®)	63,7 \$	79,4 \$	90,9 \$	109,3 \$	141,0 \$	160,3 \$
(Novo® Alendronate)	N/D	N/D	N/D	N/D	2,8 \$	7,6 \$
(Apo® Alendronate)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	0,5 \$
risédronate (Actonel®)	0,01 \$	1,7 \$	22,2 \$	50,9 \$	71,7 \$	97,0 \$
Total	98,6 \$	125,8 \$	163,2 \$	212,5 \$	266,5 \$	312,2 \$

*Source : IMS Health Canada, CompuScript; coût estimatif de l'ordonnance, y compris les honoraires de pharmacien (en millions \$CA); N/D=non disponible.

2 SUJET

La prévention des fractures découlant de l'ostéoporose est une priorité en santé publique au Canada. L'incidence de l'ostéoporose augmentera probablement au fil du vieillissement de la population canadienne; il faut savoir que 25 % de la population sera âgée de plus de 65 ans en 2041. La maladie touche les femmes et les hommes, à divers degrés, et la prise en charge de la maladie occasionne des répercussions médicales, sociales et économiques. Les complications médicales des fractures de la hanche et, dans une moindre proportion, des fractures du poignet et des fractures vertébrales entraînent une morbidité et une mortalité importantes. Ainsi, 50 % des femmes ayant subi une fracture de la hanche ne peuvent plus exécuter seules les activités courantes, et le tiers de ces femmes devront désormais vivre dans un établissement de soins de longue durée; la mortalité accrue la première année chez les femmes âgées est de l'ordre de 20 %. Le fardeau financier de la maladie est très lourd. De nombreuses conséquences de l'ostéoporose peuvent être atténuées par des interventions non médicamenteuses ou médicamenteuses. Au chapitre des traitements médicamenteux figurent les bisphosphonates en administration orale. La prescription de ces médicaments s'est accrue considérablement depuis leur arrivée sur le marché canadien, les ventes de bisphosphonates se chiffrant à plus de 300 millions de dollars canadiens en 2004. Au vu du coût de ces médicaments, il est nécessaire d'évaluer leur efficacité clinique et leur rentabilité afin d'éclairer la prise de décision quant à la pertinence de couvrir le coût de ces médicaments dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques.

3 OBJECTIF

La présente étude méthodique a pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique des bisphosphonates, soit l'étédronate, l'alendronate et le risédronate, dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques. Plus précisément, l'étude évalue l'efficacité pratique dans la prévention primaire et la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques en période postménopausique de :

- l'étédronate, comparativement au placebo ou au calcium ou à la vitamine D, quant à l'incidence des fractures durant une période de suivi de plus d'un an;
- l'alendronate, comparativement au placebo ou au calcium ou à la vitamine D, quant à l'incidence des fractures durant une période de suivi de plus d'un an;
- risédronate, comparativement au placebo ou au calcium ou à la vitamine D, quant à l'incidence des fractures durant une période de suivi de plus d'un an.

Une autre évaluation technologique de l'ACMTS examinera la rentabilité de ces trois médicaments et du tériparatide dans la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques chez la femme âgée.

4 ANALYSE CLINIQUE

4.1 Méthode

L'étude méthodique et l'analyse des données cliniques sont structurées selon la méthode de Cochrane Collaboration, conformément au Cochrane Handbook²⁹.

4.1.1 Recherche documentaire

La recherche documentaire a été planifiée selon la méthode de recension des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) de Cochrane Collaborative, telle qu'elle est décrite par Dickersin³⁰, modifiée pour les besoins du Cochrane Musculoskeletal Group. La recherche s'est étendue à MEDLINE[®] dans la période de 1966 à novembre 2004, Current Contents[®], The Cochrane Controlled Trials Register et aux mentions d'articles pertinents. Elle ne comporte pas de restrictions quant à la langue. Les syntagmes de recherche sont le nom des médicaments, soit etidronate (Didronel[®], coherence therapy), alendronate et risédronate, et les mots clés suivants : bisphosphonates, diphosphonates, osteoporosis et postmenopausal (voir les annexes 1 à 3). Après examen du titre des résultats de la recherche, deux examinateurs ont cerné les mentions potentiellement admissibles avant de prendre connaissance du résumé de ces articles. Ils ont obtenu la version intégrale des résumés conformes aux critères de sélection des études. Nous avons pris en considération les seules études dont les résultats ont été publiés dans un compte rendu complet ou dans un résumé.

La recherche documentaire s'est déroulée en deux phases. La recherche initiale a été menée pour les besoins de nos études méthodiques publiées en 2001 et en 2002³¹⁻³³, puis elle a été actualisée. Concernant l'etidronate, la recherche initiale couvrant la période de 1966 à 1998 a porté sur MEDLINE[®] et Current Contents[®], et a été accompagnée du dépouillement manuel d'actes de conférence (p. ex., Osteoporosis International, Journal of Bone and Mineral Research). Lui a succédé une recherche documentaire dans MEDLINE[®] couvrant la période de 1998 à novembre 2004. Pour ce qui est de l'alendronate, la recherche initiale couvrant la période de 1966 à 1999 a porté sur MEDLINE[®], EMBASE[®], Current Contents[®] et The Cochrane Controlled Trials Register, puis sur MEDLINE[®] pour couvrir la période de 1999 à novembre 2004. Quant au risédronate, la recherche initiale couvrant la période de 1966 à décembre 2000 a porté sur MEDLINE[®], EMBASE[®], Current Contents[®] et The Cochrane Controlled Trials Register, et elle a été accompagnée du dépouillement manuel d'actes de conférence et de rapports de la Food and Drug Administration (FDA). Puis la recherche a été actualisée dans MEDLINE[®] pour couvrir la période de 2000 à novembre 2004.

4.1.2 Critères et mode de sélection

Les essais cliniques conformes aux critères de sélection suivants ont été retenus.

a) *Structure de l'étude*

La structure d'ECR et une durée supérieure à un an.

b) *Population cible*

Les femmes en période postménopausique forment la population cible. Les essais cliniques pouvaient porter sur la prévention primaire ou secondaire. Nous avons conçu un ordinogramme pour départager la prévention primaire de la prévention secondaire d'après les renseignements disponibles. La définition choisie de la prévention primaire et de la prévention secondaire accorde plus d'importance aux critères d'admission à l'étude qu'aux données statistiques de référence. Quand le recrutement était limité aux femmes dont la densité osseuse était > 2 ÉT sous la masse osseuse de pointe ou aux femmes ayant déjà subi une fracture vertébrale de compression, nous considérons l'essai clinique comme une étude de prévention secondaire. En l'absence de critères d'admission, nous nous en sommes remis aux données statistiques de référence comme suit. Nous considérons l'essai clinique comme une étude de prévention primaire si, en vertu des scores T et des ÉT, les femmes avaient une densité osseuse < 2 ÉT à la moyenne ou si la prévalence de référence des fractures vertébrales

était < 20 %. En l'absence de ces données, nous estimions que l'essai clinique était une étude de prévention secondaire si l'âge moyen était > 62 ans.

c) Intervention

L'administration d'etidronate, d'alendronate ou de risédronate.

d) Comparateurs

Le comparateur était l'abstention thérapeutique, notamment par le placebo ou le calcium ou la vitamine D. Si dans l'étude, le groupe témoin recevait du calcium ou de la vitamine D, ces produits devaient également être administrés dans le groupe de l'intervention par un bisphosphonate.

e) Paramètres

Le principal paramètre d'intérêt est l'incidence des fractures, à savoir les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales, les fractures de la hanche et les fractures du poignet.

4.1.3 Extraction des données

Deux examinateurs ont extrait, chacun de son côté, tous les renseignements pertinents à l'aide d'une fiche type d'extraction des données, et un autre examinateur a vérifié les données. Les renseignements d'intérêt comprennent les aspects méthodologiques de la conception de l'étude, les caractéristiques des participantes, la dose précise du médicament à l'étude et les paramètres évalués, comme le nombre de fractures vertébrales, de fractures non vertébrales, de fractures de la hanche ou de fractures du poignet. Toutes les fractures mentionnées, avérées d'un point de vue clinique ou radiographique, ont été prises en considération. La fiche d'extraction des données figure à l'annexe 4.

Concernant les données annuelles, notre unité d'analyse est le nombre de personnes subissant une fracture. Quand un compte rendu mentionnait des données annuelles, nous avons tenu compte des moments indiqués. Tous les moments ont été pris en considération en fonction du même dénominateur de référence. S'agissant des dénominateurs de suivi, notre analyse repose sur le nombre annuel de personnes pendant le suivi indiqué dans le compte rendu, le cas échéant. Lorsque cette information était absente, nous avons supposé un taux d'abandons uniforme chaque année, et calculé les dénominateurs en déterminant la proportion des participantes à la fin de l'année en question en fonction du nombre d'abandons au cours de l'étude. Quand un compte rendu ne faisait état que des paramètres au terme de l'étude, ceux-ci ont été soumis à l'analyse, à l'exception de ceux où le numérateur était zéro dans les deux groupes d'intervention. Dans ces cas, nous avons tenu compte du paramètre, en le modifiant au besoin selon les dénominateurs de suivi, pour ce qui est des premières années de l'étude. Par exemple, si le compte rendu d'un essai indiquait aucune fracture de la hanche dans les deux groupes d'intervention à la fin de la troisième année, notre analyse suppose alors aucune fracture de la hanche aux années un et deux de cet essai clinique.

Le nombre de fractures constitue l'unité d'analyse des données années-personnes le cas échéant. Dans la plupart des cas, ces données étaient absentes, de sorte que l'analyse porte sur le nombre de femmes ayant subi une fracture. Quant aux dénominateurs, nous avons multiplié le nombre de femmes par la durée de l'étude. S'agissant des fractures vertébrales décelées à la radiographie, nous prenons en compte le nombre de femmes pour lesquelles des clichés sont disponibles, lorsque le nombre est indiqué dans le compte rendu. Quant aux fractures avérées selon les signes cliniques, nous avons estimé le nombre de femmes suivies durant l'étude en fonction de la moyenne des dénominateurs de référence et des dénominateurs de suivi.

4.1.4 Évaluation de la qualité

Deux examinateurs ont évalué les ECR admissibles selon la fiche d'évaluation de la qualité qui paraît à l'annexe 5. L'évaluation de la qualité est fondée sur la dissimulation de l'affectation des ressources selon le principe de la Cochrane Collaboration. La recherche démontre que la dissimulation inappropriée de l'affectation des ressources est un signe de biais²⁹, et que les études peuvent être évaluées selon la rigueur de la méthode de dissimulation de l'affectation des ressources. Le mode de répartition des participants dans les groupes d'intervention devrait être exempt de biais tenant aux participants ou aux cliniciens, et sa description devrait être précise. Les examinateurs devaient déterminer si la dissimulation de l'affectation des ressources était appropriée (A), imprécise (B) ou inappropriée (C). Les critères de la Cochrane Collaboration à cet égard sont les suivants :

a) Appropriée

Voici des méthodes appropriées de dissimulation de l'affectation des ressources : randomisation centralisée ou sous le contrôle du service de pharmacie; contenants identiques numérotés ou codés distribués en ordre; système informatisé sur les lieux où l'affectation des ressources est conservée dans un fichier verrouillé qui ne peut être lu que lorsque les caractéristiques du participant admis ont été saisies; des enveloppes opaques scellées, numérotées en séquence. D'autres modes de dissimulation sont également valables si la personne qui a produit le schéma d'affectation des ressources n'est pas celle qui l'a appliqué.

b) Inappropriée

Au chapitre des méthodes de dissimulation de l'affectation des ressources inappropriées, citons la répartition en alternance, le renvoi au numéro de dossier, à la date de naissance ou au jour de la semaine, et toutes les procédures ouvertes avant l'affectation des ressources, comme une liste ouverte de numéros aléatoires.

c) Imprécise

Quand le compte rendu n'indique pas la méthode de dissimulation de l'affectation des ressources, celle-ci est jugée imprécise. Mentionnons à titre d'exemples, l'indication qu'une liste ou une table a été utilisée, la seule mention de l'utilisation d'enveloppes scellées ou la description d'un schéma de dissimulation approprié selon toute apparence en même temps que la présence de renseignements qui suscitent un doute dans l'esprit de l'examineur.

4.1.5 Méthode analytique

Dans l'analyse des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche ou des fractures du poignet, nous avons calculé le risque relatif (RR) selon la méthode de regroupement des résultats de Fleiss³⁴. Le calcul du RR agrégatif ou pondéré est fondé sur la variance inverse générale des coefficients de pondération. Les résultats regroupés s'accompagnent d'un intervalle de confiance (IC) de 95 % particulier au type de fractures, soit les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales, les fractures de la hanche ou les fractures du poignet. L'association statistique a été vérifiée selon le test X^2 , où le seuil est déterminé par la valeur $p < 0,05$. L'homogénéité a également été déterminée selon le test X^2 , où le seuil de $p = 0,10$ détermine la présence d'hétérogénéité statistique³⁴.

En présence d'une réduction du risque relatif (RRR) de portée statistique ($p < 0,05$), nous avons calculé la réduction du risque absolu (RRA) et le nombre nécessaire à traiter (NNT). Pour les besoins

de ce calcul, le risque fracturaire sur cinq ans dans la population non traitée est déterminé selon l'indice FRACTURE (IF) de Black³⁵, et le risque à vie et le risque sur cinq ans selon l'âge dans la population non traitée sont conformes à la modélisation de Doherty³⁶ de prévision des fractures ostéoporotiques chez les femmes après la ménopause (voir les annexes 37a, 37b, 37c et 38).

Les essais cliniques diffèrent entre eux des points de vue de la durée du traitement, qui va d'un an à quatre ans, et du nombre de femmes à l'étude au début du traitement, à savoir le dénominateur de référence, comparativement aux femmes à l'étude à divers moments durant l'essai, soit le dénominateur de suivi. Aux moments pour lesquels des renseignements sur les fractures sont disponibles mais que le nombre de personnes n'est pas indiqué, les dénominateurs de suivi ont été interpolés à partir des dénominateurs de référence et des dénominateurs au terme de l'étude, en supposant un taux uniforme de personnes perdues de vue au suivi. Le scénario fondamental dans l'analyse des fractures tient compte des données disponibles sur la période de traitement la plus longue dans l'essai (c.-à-d., « toutes les années ») et des dénominateurs de référence quant au nombre de personnes dans l'essai clinique.

Les données ont d'abord été regroupées dans l'ensemble, à savoir les données des essais primaires et celles des essais secondaires. L'analyse générale porte également sur les années-personnes d'observation. Nous avons en outre procédé à des analyses de sous-groupe selon la prévention primaire comparativement à la prévention secondaire, la durée du traitement et la dose. Nous avons de plus mis à l'épreuve les résultats dans des analyses de sensibilité mettant en opposition les dénominateurs de référence et les dénominateurs de suivi, le modèle des effets aléatoires et le modèle des effets fixes, et en variant le taux de fractures vertébrales de référence. S'agissant de cette dernière analyse de sensibilité, se rappeler que le critère de fractures vertébrales pour qu'un essai clinique soit considéré comme un essai de prévention secondaire est la prévalence de référence des fractures vertébrales > 20 %. Une analyse de sensibilité évalue l'influence de plusieurs taux de fractures vertébrales, soit 100 %, > 80 %, > 60 %, > 40 % et > 20 %, sans tenir compte de la DMO, ni de l'âge. Nous désirions ainsi savoir si l'effet des bisphosphonates sur les fractures ostéoporotiques en prévention secondaire varie selon la définition plus ou moins stricte de la prévention secondaire.

4.2 Étidronate

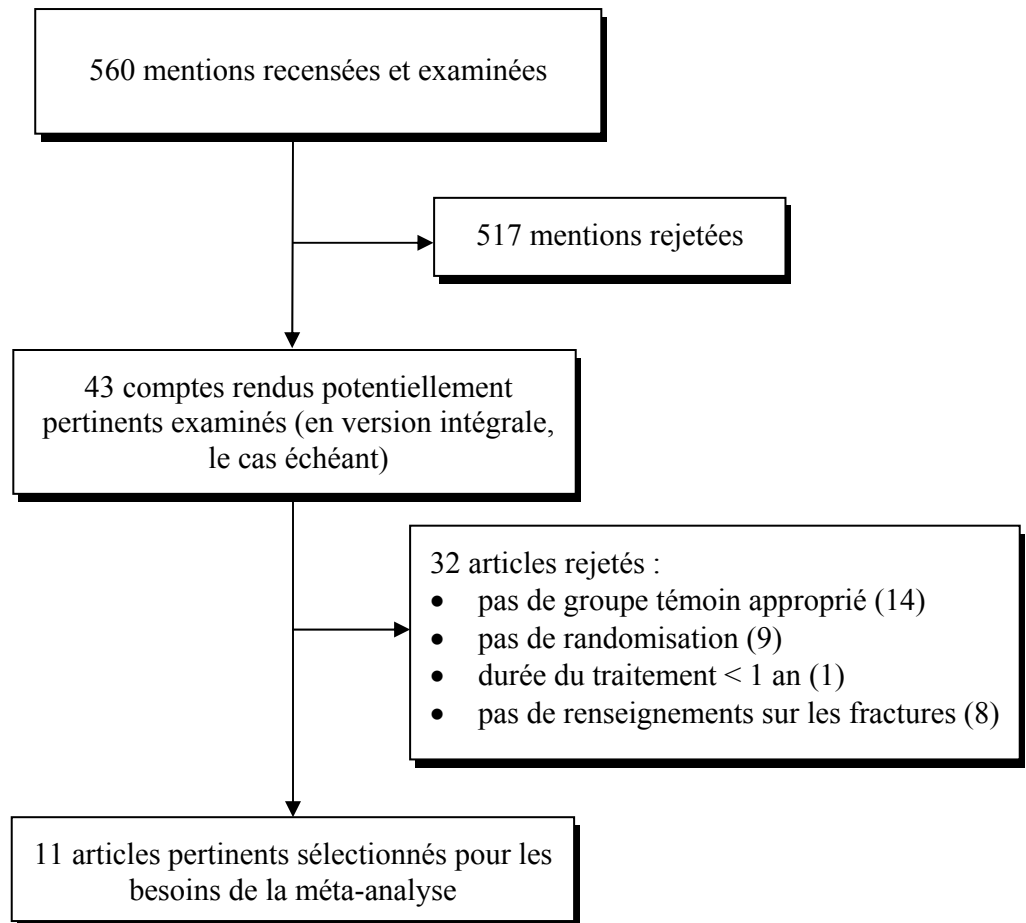
4.2.1 Nombre d'essais cliniques

La recherche documentaire a permis de relever 560 mentions (vois la figure 1). De ces sources, 43 comptes rendus ont été examinés de façon approfondie^{19,37-78}. Enfin, 32 articles ont été rejetés pour divers motifs, notamment l'absence d'un groupe témoin approprié^{38,41,43,45,49,50,53,55-57,60,63,65,73}, l'absence de randomisation^{39,51,59,62,66,67,70,72,75}, la durée inférieure à un an⁴⁶ et l'absence d'information sur les fractures^{37,40,42,44,47,54,76,77}. Conformément aux critères de sélection, 11 essais cliniques ont été retenus^{19,48,52,58,61,64,68,69,71,74,78}.

4.2.2 Caractéristiques des essais cliniques

Le tableau 4 présente les caractéristiques des 11 essais cliniques sélectionnés. Ces essais comptent dans l'ensemble 1 248 femmes, dont 624 à qui l'on a administré un placebo. Dans huit essais cliniques, les femmes sont atteintes d'ostéoporose avérée; ces essais ont été rangés dans la catégorie de la prévention secondaire^{19,52,58,64,68,71,74,78}. Les trois autres essais ont été classés dans la catégorie de la prévention primaire^{48,61,69}.

Figure 1 : Recherche documentaire sur l'étidronate



Nous ne tenons pas compte des données sur le groupe du THS ou du groupe du THS associé à l'étidronate de l'étude de Wimalawansa⁷⁸. Une étude¹⁹ comporte quatre groupes d'intervention, dont deux groupes sous placebo. Dans l'analyse, cette étude a été scindée en deux, soit Watts A et Watts B. Dans Watts A, l'étidronate en administration cyclique est comparé au placebo, tandis que dans Watts B, l'étidronate en administration cyclique combiné au phosphate sont comparés au placebo combiné au phosphate. Étant donné que nous avons scindé l'étude Watts en deux, l'analyse des fractures, selon les données présentées dans les tableaux suivants, couvre en fait 12 essais cliniques.

Dans les 11 essais cliniques, la dissimulation de l'affectation des ressources est imprécise. Dans sept essais cliniques^{19,48,52,61,64,69,78} le taux de personnes perdues de vue au suivi va de 5 % à 20 %, alors qu'il est supérieur à 20 % dans trois essais^{58,68,74} et qu'il n'est pas indiqué dans un essai⁷¹.

Tableau 4 : Caractéristiques des essais cliniques sur l'étédronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement / témoin)	Âge moyen (ÉT), années depuis la ménopause (ÉT), apport calcique quotidien de référence (ÉT), DMO lombaire en g/cm ² , score T [†] , taux de prévalence des fractures vertébrales	Intervention; [jours sans tx]; (supplément de calcium ou de vitamine D concomitant)	Durée de l'étude (ans)	Fractures	Abandons (%)
Herd (primaire)	152 (75/77)	âge : 54,8 (4,9); ADM : 5,5 (2,9); calcium : pas indiqué; DMO : 0,84 g/cm ² ; score T : -1,9; fractures : 0 % (exclu)	étédronate 400 mg/jour contre placebo; [76 ours]; (calcium 500 mg/jour)	2	vertébrales (radiographie latérale de la cage thoracique et des vertèbres lombaires au moment de référence et à 24 mois)	étédronate : 11/75 (14,6 %); placebo : 6/77 (7,8 %); total : 17/152 (11,2 %)
Ishida (secondaire)	132 (66/66) (autres tx indiqués mais pas examinés : THS, calcitonine, vitamine K, alfacalcidol)	âge : 69 (13); ADM : 19,5; calcium : pas indiqué; DMO radius distal : 0,44 (0,09); score T : 65 % du score de l'adulte jeune; fractures : 31 %	étédronate 200 mg/jour contre pas de traitement; [70 jours]; (pas de traitement concomitant indiqué)	2	vertébrales, hanche, poignet	étédronate : 6/66 (9,1 %); témoin : 4/66 (6,1 %); total : 10/132 (7,6 %)
Lyrítis (secondaire)	100 (50/50)	âge : 72,0 (0,4); ADM : 25,8 (1,7); calcium : 522 mg (48); DMO : 0,57 g/cm ² ; score T : -4,3; fractures : 100 %	étédronate 400 mg/jour contre témoin; [65 jours]; (calcium 500 mg/jour et calcitriol 2 ug x 5 jours avant cycle)	4	vertébrales, non vertébrales, hanche, poignet	étédronate : 11/50 (22 %); témoin : 15/50 (30 %); total: 26/100 (26,0 %)
Meunier (primaire)	54 (27/27)	âge : 52,7 (4,0); ADM : 2,4 (1,8); calcium : 876 mg (559); DMO : 0,90 g/cm ² ; score T : -1,3; fractures : pas indiqué	étédronate 400 mg/jour contre placebo; [77 jours]; (calcium 500 mg/jour)	2	vertébrales, non vertébrales	étédronate : 2/27 (7,4 %); placebo : 3/27 (11,1 %); total : 5/54 (9,3 %)

Tableau 4 : Caractéristiques des essais cliniques sur l'étédronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement / témoin)	Âge moyen (ÉT), années depuis la ménopause (ÉT), apport calcique quotidien de référence (ÉT), DMO lombaire en g/cm², score T[†], taux de prévalence des fractures vertébrales	Intervention; [jours sans tx]; (supplément de calcium ou de vitamine D concomitant)	Durée de l'étude (ans)	Fractures	Abandons (%)
Montessori (secondaire)	80 (40/40)	âge : 62,5 (6,2); ADM : 14,9 (6,1); calcium : 874 mg; DMO : 0,67 g/cm ² ; score T : -3,4; fractures : 29 %	étédronate 400 mg/jour contre témoin; [76 jours]; (calcium 500 mg/jour)	3	vertébrales, non vertébrales	étédronate (2 ans) : 0/40 (0 %); témoin (2 ans) : 6/40 (15 %); total (3 ans) : 16/80 (20 %)
Pacifici (secondaire)	57 (30/27), groupe de THS (n=36) pas pris en compte	âge : 61 (7,8); ADM : 13,8 (9,5); calcium : 875 mg/jour (406); TQ : 79,1 mg/cm ³ (26,3); fractures ou signes de déminéralisation à la TQ dans 100 % des cas	étédronate 400 mg/jour avec phosphate K 7,5 g/cycle contre témoin; [56 jours]; (calcium 1 g/jour)	2	vertébrales	étédronate : 14/30 (46,7 %); témoin : 12/27 (44,4 %); total: 26/57 (46 %)
Pouilles (primaire)	109 (54/55)	âge : 53,8 (3,1); ADM : 2,6 (1,4); calcium : pas indiqué; DMO : 0,96 g/cm ² ; score T : -0,8; fractures : pas indiqué	étédronate 400 mg/jour contre placebo; [77 jours]; (calcium 500 mg/jour)	2	vertébrales, non vertébrales	étédronate : 9/54 (16,7 %); placebo : 9/55 (16,4 %); total : 18/109 (16,5 %)
Shiota (secondaire)	40 (20/20)	âge : 61,7; ADM : 14,6 (7,8); calcium : pas indiqué; DMO : 0,56 (0,08); score T : -4,3; fractures : 60 % (à l'exception des fractures à L2 à L4)	étédronate 200 mg/jour contre témoin; [70 jours]; (calcium 2 g/jour et alfacalcidol 0,5 ug/jour)	2	vertébrales	abandons non indiqués

Tableau 4 : Caractéristiques des essais cliniques sur l'étédronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement / témoin)	Âge moyen (ÉT), années depuis la ménopause (ÉT), apport calcique quotidien de référence (ÉT), DMO lombaire en g/cm², score T[†], taux de prévalence des fractures vertébrales	Intervention; [jours sans tx]; (supplément de calcium ou de vitamine D concomitant)	Durée de l'étude (ans)	Fractures	Abandons (%)
Storm (secondaire)	66 (33/33)	âge : 68,3 (7,3); ADM : 21,6 (10,2); calcium : pas indiqué; DMO : 25,1 g (7,3); fractures : 100 %	étédronate 400 mg/jour contre placebo; [91 jours]; (calcium 500 mg/jour et vitamine D 400 UI par jour)	3	vertébrales (pour les années-personnes seulement), non vertébrales, hanche, poignet	étédronate : 13/33 (39,4 %); placebo : 13/33 (39,4 %); total : 26/66 (39,4 %)
Watts (secondaire)	423 (212/211)	âge : 65,1 (13); ADM : 17,9 (16,5); calcium : 746 mg/jour (782); DMO : 0,86 g/cm ² ; score T : -1,7; fractures : 100 %	étédronate 400 mg/jour, placebo, étédronate 400 mg/jour avec phosphore 3 g, placebo avec phosphore 3 g; [91 jours]; (calcium 500 mg/jour)	2	vertébrales, non vertébrales, hanche, poignet	étédronate : 27/212 (12,7 %); placebo : 33/211 (15,6 %); total : 60/423 (14,2 %)
Wimalawansa (secondaire)	35 (17/18), groupe THS (n=37) pas pris en compte	âge: 64,9 (7,8); ADM : 15,1 (6,8); calcium : 696 mg (339); DMO : 0,83 g/cm ² ; score T : -2,0; fractures : 100 %	étédronate 400 mg/jour contre témoin; [84 jours]; (calcium 1 g/jour et vitamine D 400 UI par jour)	4	vertébrales, non vertébrales	étédronate : 3/17 (17,6 %); témoin : 4/18 (22,2 %); total : 7/35 (20,0 %)

*Renvoi à une définition déterminée au préalable du traitement et de la prévention; [†]score T calculé selon la DMO lombaire [(DMO lombaire - 1,047)/0,110]; ADM=années depuis la ménopause; DMO=densité minérale osseuse; tx=traitement; THS=traitement hormonal substitutif; K=potassium; TQ=tomodensitométrie quantitative.

4.2.3 Analyse et synthèse des données

a) Effet sur les fractures

Le tableau 5 illustre l'effet de l'étédronate à la dose courante, soit 400 mg, sur les fractures selon les données disponibles concernant le traitement de plus longue durée dans les essais cliniques, et en fonction des dénominateurs de référence quant au nombre de participantes dans l'essai clinique (c.-à-d., le scénario de référence). En général, le RR agrégatif estimatif de fractures par suite du traitement par l'étédronate n'est pas significatif, qu'il s'agisse des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche ou des fractures du poignet, ou qu'il s'agisse de la prévention primaire ou de prévention secondaire. Concernant les fractures vertébrales, le RR agrégatif estimatif est significatif en prévention secondaire, mais non pas en prévention primaire.

Type de fractures	Prévention primaire ou secondaire	Nombre d'essais	Nombre de participantes (traitement / témoin)	RR (IC 95 %)	Association valeur p	Hétérogénéité valeur p
verté-brale	Générale	8	430/428	0,59 (0,36 à 0,96)	0,03	0,70
	Primaire	2	81/82	3,03 (0,32 à 28,44)	0,3	0,99
	Secondaire	6	349/346	0,53 (0,32 à 0,87)	0,01	0,77
non verté-brale	Générale	7	393/394	0,98 (0,68 à 1,42)	0,9	0,87
	Primaire	2	81/82	0,56 (0,20 à 1,61)	0,3	0,81
	Secondaire	5	312/312	1,07 (0,72 à 1,60)	0,7	0,88
hanche	Générale	4	295/294	1,20 (0,37 à 3,88)	0,8	0,53
	Primaire	0	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	Secondaire	4	295/294	1,20 (0,37 à 3,88)	0,8	0,53
poignet	Générale	4	295/294	0,87 (0,32 à 2,36)	0,8	0,51
	Primaire	0	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	Secondaire	4	295/294	0,87 (0,32 à 2,36)	0,8	0,51

RR=risque relatif; IC=intervalle de confiance; s.o.=sans objet.

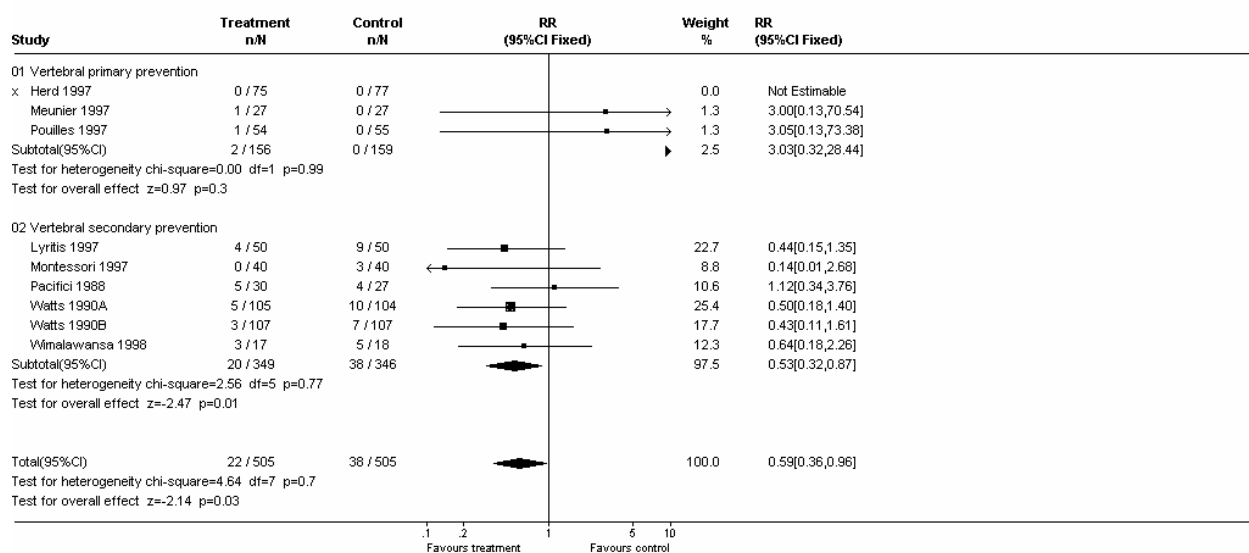
Fractures vertébrales

Les 11 essais cliniques font état des fractures vertébrales. Deux de ces essais^{52,71} étudient l'étédronate à une dose inhabituelle, soit 200 mg, et ces essais ont par la suite été examinés dans le cadre de l'analyse de sous-groupe. L'un des essais⁷⁴ présente les résultats en années-personnes seulement. L'essai clinique de Watts¹⁹ est en réalité deux études. Par conséquent, huit essais cliniques rendant compte des fractures vertébrales étudient le médicament à la dose courante de 400 mg. Un essai clinique mentionne qu'aucune fracture n'est survenue ni dans l'un, ni dans l'autre des groupes⁴⁸.

Le RR agrégatif estimatif de fractures vertébrales des huit essais cliniques se prêtant à l'analyse indique une réduction significative de 41 % des fractures vertébrales [RR 0,59 (IC 95 % : 0,36 à 0,96)] (voir le tableau 5 et la figure 2). L'analyse démontre donc que l'étédronate amène une réduction du risque de fractures; les résultats sont uniformes à cet égard dans les huit essais cliniques (p=0,70).

La signification statistique du RR général de fractures vertébrales est imputable aux six essais cliniques de prévention secondaire qui démontrent une RRR significative de 47 % des fractures vertébrales [RR 0,53 (IC 95 % : 0,32 à 0,87)], comparativement au résultat agrégatif des deux essais cliniques de prévention primaire qui n'est pas significatif [RR 3,03 (IC 95 % : 0,32 à 28,44)].

Figure 2 : RR de fractures vertebrales sous l'effet de l'etidronate à 400 mg



Study = Essai clinique
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 95 % CI Fixed = IC 95 % fixe
 Weight = Pondération
 01 Vertebral Primary Prevention = 01 Prévention primaire des fractures vertebrales
 Not Estimable = Impossible à estimer
 Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)
 Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité
 Df = nu
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 02 Vertebral secondary prevention = 02 Prévention secondaire des fractures vertebrales
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

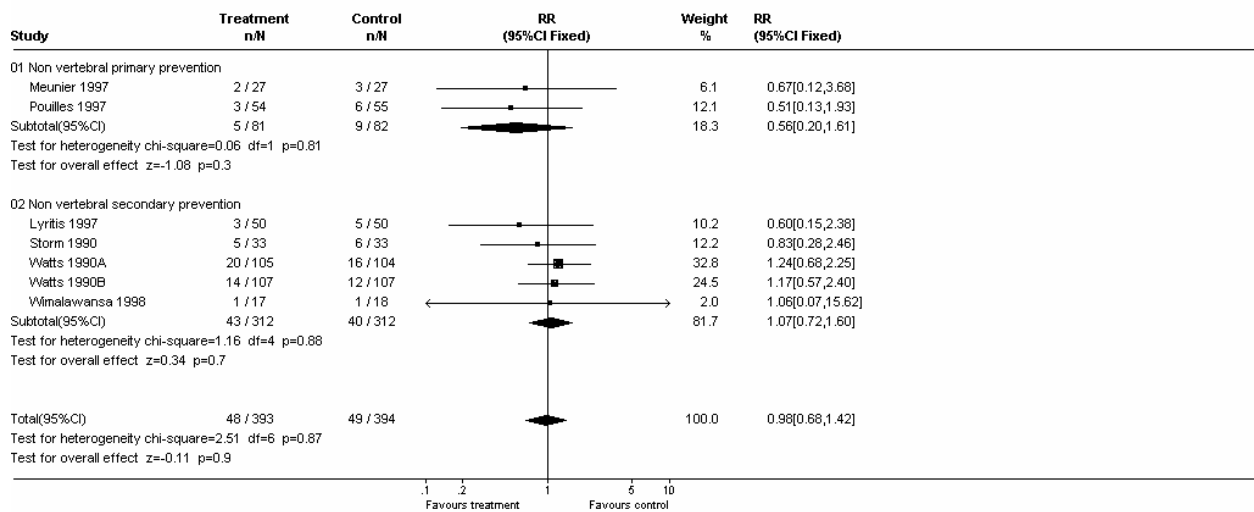
Au vu de la RRR significative de 47 % des fractures vertebrales en prévention secondaire par suite du traitement par l'etidronate, les valeurs absolues de la RRA et du NNT correspondant au risque sur cinq ans de fractures vertebrales ont été calculées en fonction de niveaux de risque croissant selon l'IF. Ces renseignements paraissent à l'annexe 6, et à l'annexe 7 en fonction de l'âge croissant. À titre d'exemple, voyons le cas de la femme dont l'IF est de six ou sept pour qui la RRA de fractures vertebrales sera de 3,3 %, soit une baisse du risque de 7,1 % à 3,8 %, et le NNT sera de 30, autrement dit, 30 femmes devront être traitées pour éviter une fracture vertebrale. Dans la gamme du risque croissant selon l'IF, la RRA de fractures vertebrales varie de 0,6 % à 5,3 %, alors que le NNT, pour éviter une fracture vertebrale va de 167 à 19. Examinons le cas de la femme du groupe d'âge de 60 à 64 ans, la RRA de la première fracture vertebrale sera de 0,5 %, le risque diminuera de 1,0 % à 0,5 %, et le NNT s'élèvera à 213 personnes traitées pour éviter la première fracture. La RRA de la fracture subséquente s'établira à 4,6 %, à savoir une réduction du risque de 9,7 % à 5,1 %, et le NNT sera de 22 femmes traitées pour éviter une fracture subséquente. Avec l'âge, la RRA sur cinq ans particulière à l'âge de la première fracture vertebrale passe de 0,1 % dans le groupe d'âge le plus jeune (50 à 54 ans) à 2,2 % dans le groupe d'âge le plus vieux (plus de 90 ans). Quant au NNT, il diminue de 1064 à 45. S'agissant des fractures subséquentes, la RRA augmente de 0,2 % à 13,1 %, et le NNT chute de 426 à 8.

Fractures non vertébrales

Les fractures non vertébrales sont examinées dans sept essais cliniques^{19,58,61,69,74,78}. Les données illustrant l'absence d'effet de l'etidronate sur les fractures non vertébrales sont présentées au tableau 5 et à la figure 3. L'IC de 95 % accompagnant le RR estimatif de toutes les fractures non vertébrales est vaste, et la RRR est d'environ 32 % alors que le RR augmente de 42 % [RR 0,98 (IC 95 % : 0,68 à 1,42)]. Les résultats sont uniformes dans les sept essais cliniques (p=0,87).

Cette absence d'effet de l'etidronate sur les fractures non vertébrales est constante, qu'il s'agisse de prévention primaire ou secondaire. Les résultats agrégatifs des deux essais de prévention primaire [RR 0,56 (IC 95 % : 0,20 à 1,61)] et des cinq essais de prévention secondaire [RR 1,07 (IC 95 % : 0,72 à 1,60)] ne sont pas significatifs.

Figure 3 : RR de fractures non vertébrales sous l'effet de l'etidronate à 400 mg



Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

01 Non Vertebral Primary Prevention = 01 Prévention primaire des fractures non vertébrales

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

02 Non Vertebral secondary prevention = 02 Prévention secondaire des fractures non vertébrales

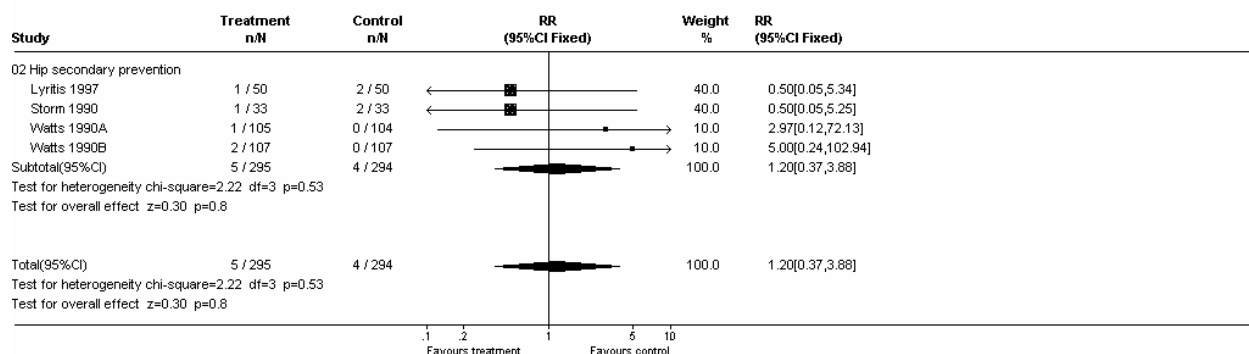
Favours treatment = En faveur du traitement

Favours control = En faveur du témoin

Fractures de la hanche

Les fractures de la hanche sont examinées dans quatre essais cliniques^{19,58,69,74}. Les résultats regroupés concernant la fracture de la hanche [RR 1,20 (IC 95 % : 0,37 à 3,88)] ne sont pas significatifs (voir le tableau 5 et la figure 4). Les quatre essais cliniques étudient le médicament en prévention secondaire.

Figure 4 : RR de fractures de la hanche sous l'effet de l'etidronate à 400 mg



Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

02 Hip secondary prevention = 02 Prévention secondaire des fractures de la hanche

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

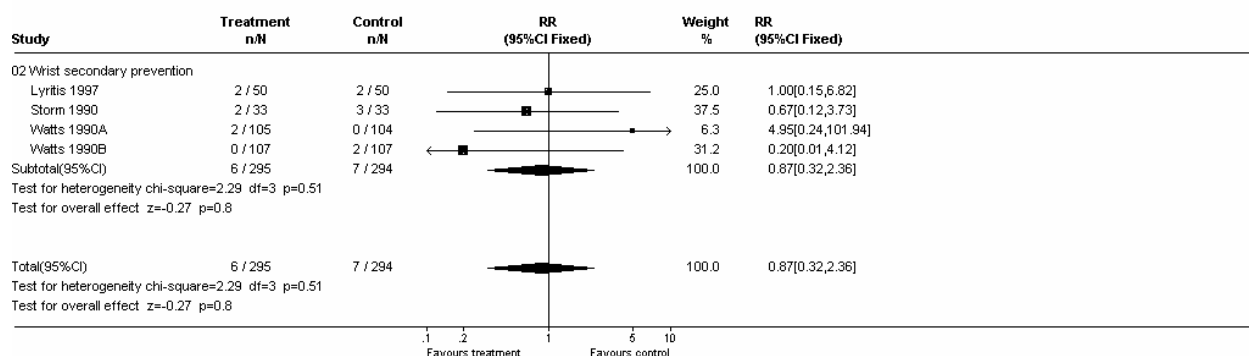
Favors treatment = En faveur du traitement

Favors control = En faveur du témoin

Fractures du poignet

Ce sont les mêmes quatre essais de prévention secondaire^{19,58,69,74} qui examinent également les fractures du poignet. Les résultats agrégatifs sur les fractures du poignet [RR 0,87 (IC 95 % : 0,32 à 2,36)] (voir le tableau 5 et la figure 5) ne sont pas significatifs.

Figure 5 : RR de fractures du poignet sous l'effet de l'etidronate à 400 mg



Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

02 Wrist secondary prevention = 02 Prévention secondaire des fractures du poignet

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

Favors treatment = En faveur du traitement

Favors control = En faveur du témoin

b) Autres analyses

Années-personnes

Les résultats en fonction des années-personnes sont les mêmes concernant les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales, les fractures de la hanche et les fractures du poignet (voir le tableau 6). Le résultat général sur les fractures vertébrales des deux essais cliniques de prévention primaire n'est pas significatif; s'agissant des six essais cliniques de prévention secondaire, les résultats révèlent une réduction significative de 55 % des fractures vertébrales [RR 0,45 (IC 95 % : 0,31 à 0,64)], et les résultats sont uniformes dans tous les essais de prévention secondaire (p=0,40).

Tableau 6 : RR pondéré de fractures en années-personnes sous l'effet de l'etidronate à 400 mg

Type de fractures	Prévention primaire ou secondaire	Nombre d'essais	Nombre de participantes (traitement / témoin) années-personnes	RR (IC 95 %)	Association valeur p	Hétérogénéité valeur p
vertébrale	Générale	8	972/896	0,48 (0,34 à 0,68)	<0,0001	0,37
	Primaire	2	151/152	3,00 (0,32 à 28,50)	0,3	0,99
	Secondaire	6	821/744	0,45 (0,31 à 0,64)	<0,0001	0,40
non vertébrale	Générale	5	821/780	0,95 (0,65 à 1,40)	0,8	0,61
	Primaire	2	151/152	0,56 (0,19 à 1,63)	0,3	0,83
	Secondaire	3	670/628	1,04 (0,68 à 1,58)	0,9	0,47
hanche	Générale	3	670/628	1,14 (0,34 à 3,90)	0,8	0,28
	Primaire	0	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	Secondaire	3	670/628	1,14 (0,34 à 3,90)	0,8	0,28
poignet	Générale	3	670/628	0,80 (0,27 à 2,37)	0,7	0,96
	Primaire	0	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	Secondaire	3	670/628	0,80 (0,27 à 2,37)	0,7	0,96

RR=risque relatif; IC=intervalle de confiance; s.o.=sans objet.

Analyses de sous-groupe

Durée du traitement : Aucune tendance s'écartant de l'estimation du RR global n'a été décelée sous l'effet des années de traitement (voir l'annexe 8).

Dose : Deux essais de prévention secondaire étudient l'etidronate à la dose de 200 mg^{52,71}. Ils présentent des résultats à la suite de deux ans de traitement. Dans le scénario de référence, nous observons une réduction significative de 68 % des fractures vertébrales [RR 0,32 (IC 95 % : 0,16 à 0,64)], une réduction non significative des fractures de la hanche [RR 0,33 (IC 95 % : 0,01 à 8,04)] et une réduction non significative des fractures du poignet [RR 0,50 (IC 95 % : 0,05 à 5,38)]. Les résultats en fonction des années-personnes sont semblables. Les résultats sont du même ordre que ceux concernant la dose courante de 400 mg, où l'effet significatif ne s'exerce que sur les fractures vertébrales.

Analyses de sensibilité

Dénominateurs de référence contre dénominateurs de suivi : En fonction des données disponibles sur la durée de traitement la plus longue, la dose courante d'etidronate, soit 400 mg, et les dénominateurs de suivi quant au nombre de personnes dans les essais cliniques, nous avons synthétisé les constatations sur les fractures (voir l'annexe 9). Ces données sont présentées selon les

années de traitement à l'annexe 10. Les résultats estimatifs agrégatifs du RR de fractures sous l'effet de l'étidronate sont les mêmes que ceux obtenus en fonction des dénominateurs de référence.

Modèle à effets aléatoires contre modèle à effets fixes : Il n'y a pas de situation où l'hétérogénéité entre les essais sur le plan des résultats aurait nécessité l'application d'un modèle à effets aléatoires. Selon l'un ou l'autre des modèles, les résultats sont les mêmes.

Taux de référence de fractures vertébrales : En variant le taux de référence de fractures vertébrales, à savoir 100 %, > 80 %, > 60 %, > 40 % et > 20 %, qui définit l'essai de prévention secondaire, nous avons synthétisé les constatations sur les fractures (voir l'annexe 11). Quel que soit le type de fractures, le RR agrégatif estimatif de fractures sous l'effet de l'étidronate est le même que celui du taux de référence de fractures de > 20 % qui définit l'essai de prévention secondaire.

c) Effets indésirables

L'annexe 12 renferme la synthèse des effets indésirables dus au médicament (EIM) mentionnés dans les 11 essais cliniques comparatifs (placebo) et randomisés sur l'étidronate. Les effets indésirables imputables à l'étidronate sont semblables à ceux attribuables au placebo.

Tolérance et abandons

Le nombre d'abandons pour cause d'effets indésirables (EI) ou d'abandons en général a été analysé de façon globale en regroupant respectivement cinq^{19,48,52,61,78} et dix^{19,48,52,58,61,64,68,69,74,78} essais cliniques sur l'étidronate. Selon l'estimation agrégative, il n'y a pas de différence significative entre l'étidronate et le placebo quant au risque d'abandons pour cause d'EI [RR 0,61 (IC 95 % : 0,25 à 1,49)] ou d'abandons en général [RR 0,91 (IC 95 % : 0,71 à 1,26)]. Les résultats sont uniformes dans tous les essais cliniques.

4.3 Alendronate

4.3.1 Nombre d'essais cliniques

La recherche documentaire a permis de retracer 708 mentions (voir la figure 6). La version intégrale de 77 d'entre elles a été examinée de façon approfondie⁷⁹⁻¹⁵⁵. Par la suite, 66 comptes rendus ont été écartés pour divers motifs, notamment l'absence d'un groupe témoin approprié^{86,87,95,102,106,118,121,124,128,135,136,139-141,145,147,148,150,154}, le fait que les fractures n'étaient pas un paramètre d'intérêt^{88,93,94,96,101,107,119,120,122,126,131,133,138,144,149,152,153,155}, l'absence de données utiles sur les fractures (rapportées en tant qu'EI ou sans précisions)^{80,82,90,92,104,112,117,127}, l'absence de randomisation^{114,143}, le fait que ce soit des études de prolongation ou de cessation^{91,111,132,134,142}, ou parce qu'il s'agissait d'un compte rendu en double ou d'un compte rendu ancien d'une autre étude^{79,83,85,103,115,146,151} ou parce que la durée du traitement était inférieure à un an^{97,98,109,113,125,129,137}. En présence de comptes rendus en double, nous avons soumis à l'analyse les données issues du compte rendu le plus complet. Pour ce médicament, 11 essais cliniques sont conformes aux critères de sélection^{81,84,89,99,100,105,108,110,116,123,130}.

4.3.2 Caractéristiques des essais cliniques

Les caractéristiques des 11 essais cliniques retenus paraissent au tableau 7. Des 12 099 femmes participant à ces essais, 5 525 ont reçu un placebo. Trois essais cliniques sont de prévention primaire^{81,100,116}, et les huit autres essais ont recruté des femmes dont la DMO est basse à la densitométrie ou chez qui la prévalence de fractures vertébrales est élevée^{84,89,99,105,108,110,123,130}. Trois essais cliniques, dont le plus vaste essai de prévention secondaire - l'étude Fracture Intervention Trial

(FIT) – étudient le médicament à une dose initiale de 5 mg, puis à une dose de 10 mg dans les dernières années^{84,100,110}. Nous n'avons pas pris en considération le groupe sous THS de l'étude d'Hosking¹¹⁶.

Trois essais cliniques ont dissimulé l'affectation des ressources^{89,100,116}, tandis que la procédure est imprécise dans les autres essais. Dans deux essais^{84,100}, le nombre de participantes perdues de vue au suivi est inférieur à 5 %; dans cinq essais^{81,99,116,123,130}, la proportion perdue de vue au suivi va de 5 % à 20 %; dans trois essais^{89,105,110}, cette proportion est supérieure à 20 %, et dans un essai¹⁰⁸, cette information n'est pas indiquée.

4.3.3 Analyse et synthèse des données

a) *Effet sur les fractures*

Le tableau 8 présente la synthèse des constatations sur l'effet de l'alendronate à la dose courante de 10 mg sur les fractures dans le scénario de référence. Le scénario de référence est fondé sur la durée de traitement la plus longue et les dénominateurs de référence quant au nombre de participantes dans les essais. Le RR agrégatif estimatif des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche et des fractures du poignet en prévention secondaire est significatif. Par contre, il ne l'est pas en prévention primaire, sauf en ce qui concerne les fractures vertébrales.

Fractures vertébrales

Les fractures vertébrales sont examinées dans 8 des 11 essais cliniques. Dans deux essais cliniques, il n'y a pas de fractures dans les groupes d'intervention^{81,99}. Concernant les quatre essais cliniques^{84,100,105,123} qui se prêtent à l'analyse, le RR agrégatif estimatif des fractures vertébrales chute de façon significative (40 %) [RR 0,55 (IC 95 % : 0,45 à 0,67)] (voir le tableau 8 et la figure 7). Cela confirme la réduction du risque de fractures sous l'effet de l'alendronate. Les résultats sont uniformes dans les quatre essais cliniques ($p=0,61$). La réduction des fractures vertébrales est significative à la fois dans les essais de prévention primaire et dans les essais de prévention secondaire. L'estimation de la réduction du risque est du même ordre dans les essais de prévention primaire [RR 0,55 (IC 95 % : 0,38 à 0,80)] et dans les essais de prévention secondaire [RR 0,55 (IC 95 % : 0,43 à 0,69)].

Au vu de la RRR significative de 45 % des fractures vertébrales en prévention primaire ou secondaire, nous avons calculé les valeurs absolues de la RRA et du NNT correspondant au risque de fractures vertébrales sur cinq ans par suite du traitement par l'alendronate selon des niveaux de risque croissant en fonction l'IF (voir l'annexe 13, et l'annexe 14 en fonction de l'âge croissant). À titre d'exemple, citons la patiente dont l'IF est de 6 ou 7, pour qui la RRA de fractures vertébrales sera de 3,2 %, soit un risque qui diminue de 7,1 % à 3,9 %, et le NNT de 31, autrement dit, 31 personnes devront être traitées pour éviter une fracture vertébrale. Dans la gamme de risque croissant selon l'IF, la RRA de fractures vertébrales va de 0,5 % à 5,0 %, et le NNT pour éviter une fracture vertébrale chute de 200 à 20. S'agissant de la patiente dans le groupe d'âge des 60 à 64 ans, la RRA de la première fracture vertébrale s'élèvera à 0,5 %, soit une baisse du risque de 1,0 % à 0,55 %, et le NNT s'établira à 222 personnes qui devront être traitées pour éviter la première fracture. La RRA de la fracture subséquente sera de 4,4 %, à savoir un risque qui diminue de 9,7 % à 5,3 %, et un NNT de 23 personnes devant être traitées pour éviter une fracture subséquente. Avec l'âge, la RRA sur cinq ans particulière à l'âge de la première fracture vertébrale passe de 0,1 % dans le groupe d'âge des plus jeunes (50 à 54 ans) à 2,1 % dans le groupe d'âge des plus vieilles (90 ans ou plus). Quant au NNT, il chute de 1 111 à 47. Concernant la fracture subséquente, la RRA augmente de 0,2 % à 12,6 %, et le NNT est ramené de 444 à 8.

Fractures non vertébrales

Sept essais cliniques étudient les fractures non vertébrales sous l'effet de l'alendronate à la dose quotidienne de 10 mg. Dans un essai, les renseignements sur les fractures ne sont pas présentés selon le groupe d'intervention⁹⁹, et un autre essai indique qu'il n'y a pas eu de fractures dans les groupes d'intervention⁸¹. Le RR agrégatif estimatif de fractures non vertébrales couvrant cinq essais cliniques^{84,100,110,123,130} analysés révèle une réduction significative de 16 % des fractures non vertébrales [RR 0,84 (IC 95 % : 0,74 à 0,94)] (voir le tableau 8 et la figure 8). Les résultats sont uniformes d'un essai à un autre (p=0,29). Malgré que la signification statistique de la réduction du risque de fractures non vertébrales ne soit pas la même dans les essais de prévention primaire et dans les essais de prévention secondaire, la réduction non significative [RR 0,89 (IC 95 % : 0,76 à 1,04)] dans le seul essai de prévention primaire ne diverge pas tant que cela de la réduction significative [RR 0,77 (IC 95 % : 0,64 à 0,92)] des quatre essais de prévention secondaire.

Figure 6 : Recherche documentaire sur l'alendronate

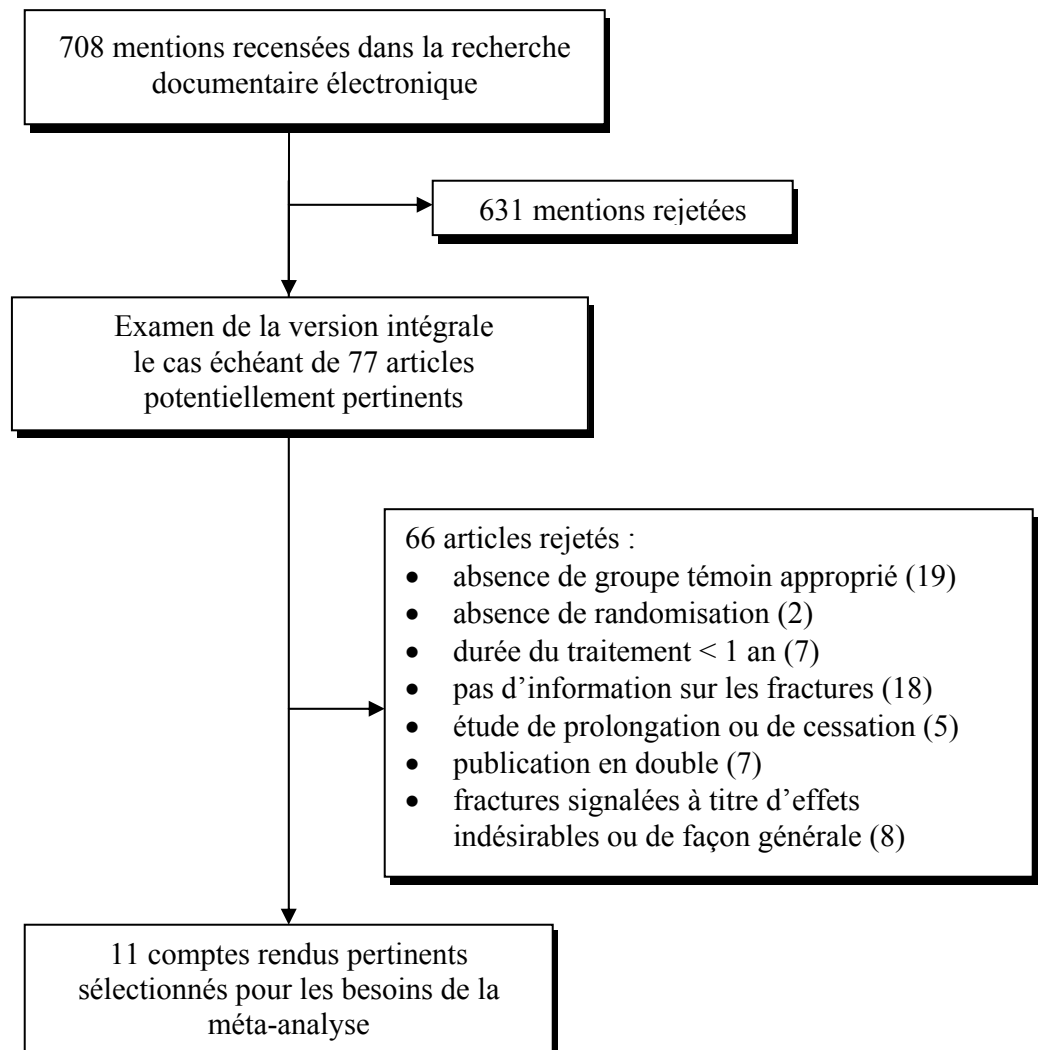
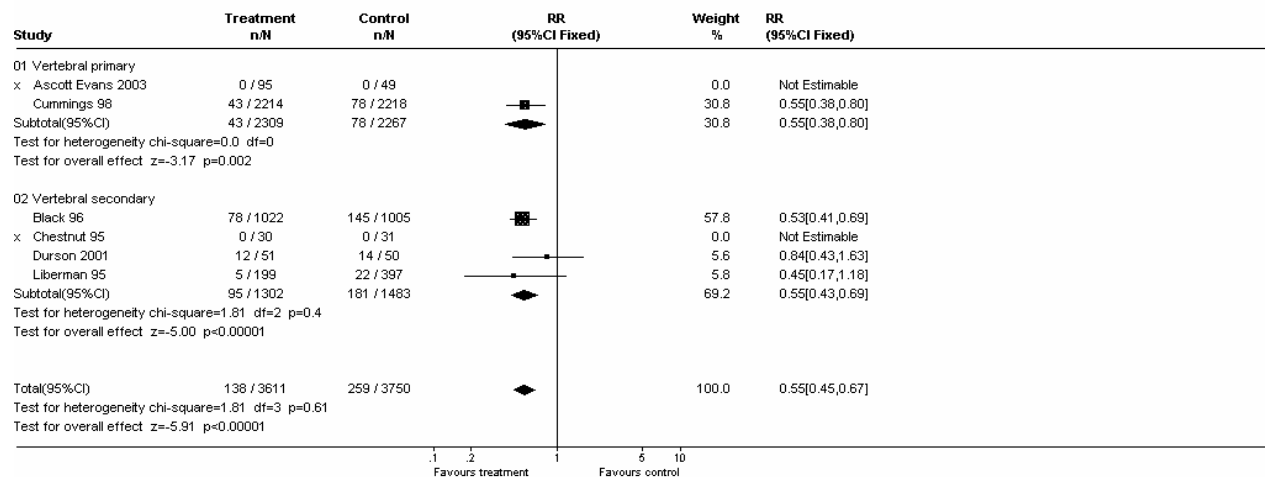


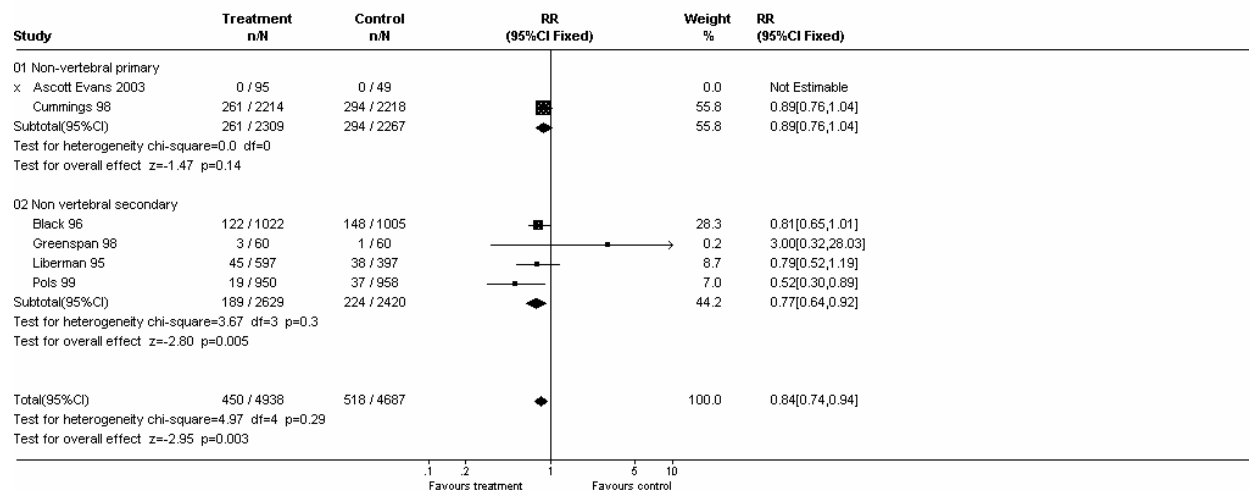
Figure 7 : RR de fractures vertebrales sous l'effet de l'alendronate à 10 mg



Study = Essai clinique
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 95 % CI Fixed = IC 95 % fixe
 Weight = Pondération
 01 Vertebral primary = 01 Prévention primaire des fractures vertebrales
 Not estimable = Impossible à estimer

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)
 Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité
 Df = nu
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 02 Vertebral secondary = 02 Prévention secondaire des fractures vertebrales
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

Figure 8 : RR de fractures non vertebrales sous l'effet de l'alendronate à 10 mg



Study = Essai clinique
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 95 % CI Fixed = IC 95 % fixe
 Weight = Pondération
 01 Non-vertebral primary = 01 Prévention primaire des fractures non vertebrales
 Not estimable = Impossible à estimer
 Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)
 Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité
 Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global
 02 Non-vertebral secondary = 02 Prévention secondaire des fractures non vertebrales
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

Tableau 7 : Caractéristiques des essais cliniques sur l'alendronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement/témoin)	Âge moyen (ÉT); années depuis la ménopause (ÉT); apport calcique quotidien de référence; DMO lombaire g/cm ² ; score T [†] ; prévalence des fractures vertébrales	Intervention (supplément de calcium ou de vitamine D concomitant)	Durée (ans)	Fractures	Abandons (%)
Ascott-Evans (primaire)	144 (95/49)	âge : 67,3 (6,6); ADM : 11,5 (7,3); calcium : pas indiqué; DMO : pas indiquée; score T : -2,27 (0,65); fractures : 0 %	alendronate 10 mg x 1 an contre placebo (calcium 500 mg/jour)	1	vertébrales, non vertébrales, hanche, poignet	alendronate : 12/95 (12,6 %); placebo : 13/49 (26,5 %); total : 25/144 (17,4 %)
Black (secondaire)	2 027 (1 022/1 005)	âge : 71,0 (5,6); ADM : pas indiqué; calcium : 636 (407) mg/jour; DMO (hanche) : 0,57 g/cm ² (0,07); score T (hanche) : -3,3; fractures : 100 %	alendronate 5 mg x 2 ans, puis 10 mg x 1 an contre placebo (si apport < 1 000 mg, alors calcium 500 mg et vitamine D 250 UI)	3	vertébrales (radiographie), vertébrales (cliniques), non vertébrales, hanche, poignet	alendronate (radiographies disponibles) : 44 (4,2 %); placebo (radiographies disponibles) : 37/1 005 (3,7 %); total (radiographies disponibles) : 81/2 027 (4,0 %); total (perdus de vue au terme) : 78/2 027 (3,8 %)
Bone (secondaire)	359 (86/89/93/91)	âge : 70,4 (5,6); ADM : 24,2 (9,9); calcium : 891 (629) mg/jour; DMO : 0,71 g/cm ² (0,08); score T : -3,1; fractures : 37,4 %	alendronate 1 mg, 2,5 mg ou 5 mg contre placebo (calcium 500 mg/jour)	2	vertébrales, non vertébrales	total (analyse DMO) : 131/359 (36,5 %)

Tableau 7 : Caractéristiques des essais cliniques sur l'alendronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement/témoin)	Âge moyen (ÉT); années depuis la ménopause (ÉT); apport calcique quotidien de référence; DMO lombaire g/cm ² ; score T [†] ; prévalence des fractures vertébrales	Intervention (supplément de calcium ou de vitamine D concomitant)	Durée (ans)	Fractures	Abandons (%)
Chesnut (secondaire)	188 (32/30/32/32/31)	âge : 63,04 (6,27); ADM : 15,6 (7,3); calcium : 853 (516) mg/jour; DMO : 0,75 g/cm ² (0,09); score T : -2,7; fractures : 0 %	alendronate 5 mg ou 10 mg/jour x 2 ans; 20 mg ou 40 mg/jour x 1 an, puis placebo x 1 an; ou 40 mg x 3 mois, puis 2,5 mg x 21 mois contre placebo x 2 ans (calcium 500 mg/jour)	2	vertébrales, non vertébrales (pas examinées dans l'analyse parce que pas mentionnées selon le groupe d'intervention)	total : 34/188 (18 %)
Cummings (primaire)	4 432 (2 214/2 218)	âge : 67,6 (6,1); ADM : pas indiqué; calcium: 636 (400) mg/jour; DMO : 0,84 g/cm ² (0,13); score T : -1,9; fractures : 0 %	alendronate 5 mg x 2 ans, puis 10 mg x 2 ans contre placebo (si apport < 1 000 mg, alors calcium 500 mg et vitamine D 250 UI)	4	vertébrales, non vertébrales, hanche, poignet	total (perdus de vue au terme) 160/4 432 (3,6 %)
Dursun (secondaire)	101 (51/50)	âge : 61 (7,8); ADM : 15,59 (8,04); calcium : pas indiqué; DMO : 0,84 g/cm (0,08); score T : -1,9; fractures : pas indiquées	alendronate 10 mg/jour plus calcium 1 000 mg/jour x 1 an contre calcium 1 000 mg	1	vertébrales	alendronate : 13/51 (25,5 %); témoin : 15/50 (30,0 %); total : 28/101 (28 %)
Greenspan (secondaire)	120 (60/60)	âge : 70 (4,6); ADM : pas indiqué; calcium : 719 (465) mg/jour; DMO : 0,57 g/cm ² (0,11); score T : -4,3; fractures : pas indiqué	alendronate 5 mg x 1,5 an, puis 10 mg x 1 an contre placebo (si apport calcique < 1 000 mg, alors calcium 250 mg ou vitamine D 125 UI/jour)	2,5	non vertébrales, hanche, poignet	alendronate : 14/60 (23,3 %); placebo : 15/60 (25,0 %); total : 29/120 (24,2 %)

Tableau 7 : Caractéristiques des essais cliniques sur l'alendronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement/témoin)	Âge moyen (ÉT); années depuis la ménopause (ÉT); apport calcique quotidien de référence; DMO lombaire g/cm ² ; score T [†] ; prévalence des fractures vertébrales	Intervention (supplément de calcium ou de vitamine D concomitant)	Durée (ans)	Fractures	Abandons (%)
Greenspan (secondaire)	327 (163/164)	âge : 78,5 (gamme 65 à 91); ADM : pas indiqué; calcium : pas indiqué; DMO : pas indiqué; score T : (gamme moyenne hanche et colonne) -3,5 à -2,4; fractures : (antécédents) 55 %	alendronate 10 mg/jour x 2 ans contre placebo (vitamine D 400 UI/jour et calcium 500 mg/jour si apport alimentaire < 500 mg/jour)	2	hanche	pas indiqué
Hosking (primaire)	1 499 (499/498/502) (groupe THS pas pris en considération)	âge : 53 (4); ADM : 6 (5); calcium : 923 (505) mg/jour; DMO : 0,94 g/cm ² (0,12); score T : -1,0; fractures : <10 %	alendronate 2,5 ou 5 mg contre placebo (si apport calcique < 500 mg, incitation à augmenter)	2	vertébrales, non vertébrales	alendronate 2,5 mg : 92/499 (18,4 %); alendronate 5 mg : 102/498 (20,5 %); placebo : 93/502 (18,5 %); total : 287/1 499 (19,1 %)
Liberman (secondaire)	994 (597/397)	âge : 64 (7); ADM : 16,5; calcium: 739 (537) mg/jour; DMO : 0,71; score T : -3,1; fractures : 21 %	alendronate 5 mg, 10 mg ou 20 mg contre placebo (calcium 500 mg/jour)	3	vertébrales, non vertébrales, hanche, poignet	alendronate : 97/597 (16,2 %); placebo : 65/397 (16,5 %); total : 162/994 (16,3 %)
Pols (secondaire)	1 908 (950/958)	âge : 62,8 (7,4); ADM : 15,9 (1,5); calcium : N/D; DMO : 0,72 g/cm ² (0,08); score T : -2,97; fractures : pas indiqué	alendronate 10 mg contre placebo (calcium 500 mg/jour)	1	non vertébrales, hanche, poignet	alendronate : 118/950 (12,4 %); témoin : 93/958 (9,7 %); total : 211/1 908 (11,1 %)

*Renvoie à une définition établie au préalable de la prévention primaire et de la prévention secondaire; [†]score T calculé selon la DMO lombaire [(DMO lombaire -1,047)/0,110]; ADM=années depuis la ménopause; DMO=densité minérale osseuse; N/D=non disponible.

Tableau 8 : RR pondéré de fractures sous l'effet de l'alendronate à 10 mg

Type de fractures	Prévention primaire ou secondaire	Nombre d'essais	Nombre de participantes (traitement / témoin)	RR (IC 95 %)	Association valeur p	Hétérogénéité valeur p
vertébrale	Général	4	3 486/3 670	0,55 (0,45 à 0,67)	<0,0001	0,61
	Primaire	1	2 214/2 218	0,55 (0,38 à 0,80)	0,002	s.o.
	Secondaire	3	1 272/1 452	0,55 (0,43 à 0,69)	<0,0001	0,4
non vertébrale	Général	5	4 843/4 638	0,84 (0,74 à 0,94)	0,003	0,29
	Primaire	1	2 214/2 218	0,89 (0,76 à 1,04)	0,14	s.o.
	Secondaire	4	2 629/2 420	0,77 (0,64 à 0,92)	0,005	0,3
hanche	Général	6	5 005/4 802	0,61 (0,40 à 0,92)	0,02	0,84
	Primaire	1	2 214/2 218	0,79 (0,44 à 1,44)	0,4	s.o.
	secondaire	5	2 792/2 584	0,47 (0,26 à 0,85)	0,01	0,96
poignet	Général	5	4 843/4 742	0,68 (0,34 à 1,37)*	0,3	0,0007
	Primaire	1	2 214/2 218	1,19 (0,87 à 1,62)	0,3	s.o.
	secondaire	4	2 629/2 524	0,52 (0,25 à 1,08)*	0,08	0,069

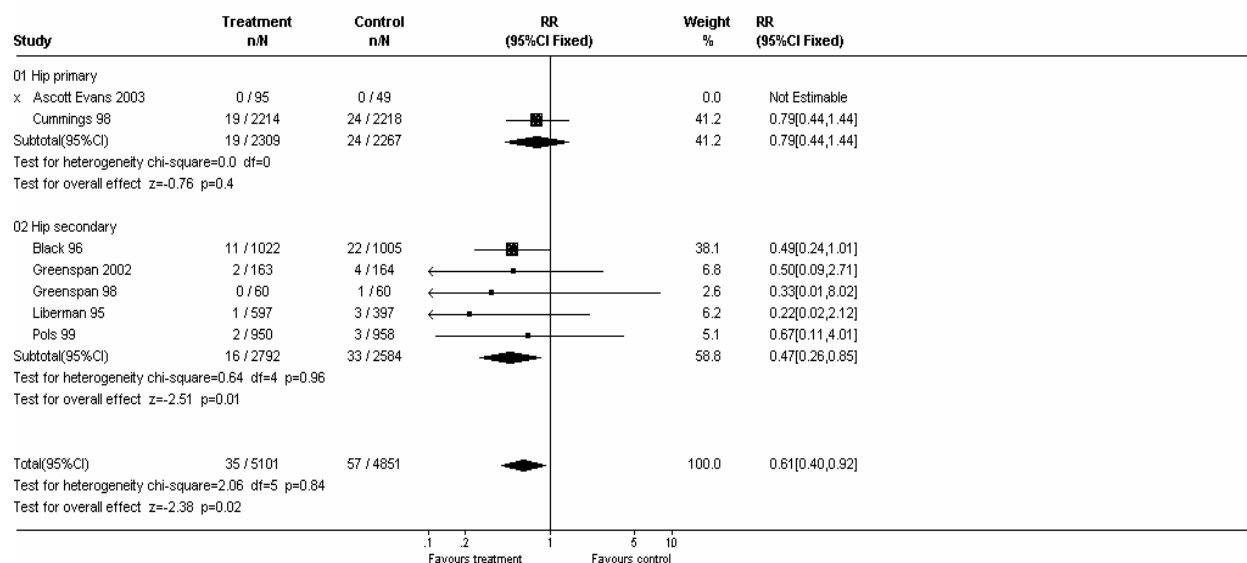
*Le RR a été estimé selon le modèle des effets aléatoires; RR=risque relatif; IC=intervalle de confiance; s.o.=sans objet.

Au vu de la RRR significative de 23 % des fractures non vertébrales en prévention secondaire, les valeurs absolues de la RRA et du NNT correspondant au risque de fractures non vertébrales sur cinq ans par suite du traitement par l'alendronate ont été calculés selon plusieurs niveaux de risque croissant en fonction de l'IF (voir l'annexe 13), et selon l'âge croissant également (voir l'annexe 14). Dans le cas modèle de la patiente dont l'IF est de 6 ou de 7, la RRA de fractures non vertébrales est de 4,6 %, soit un risque qui s'abaisse de 19,8 % à 15,2 %, et le NNT est de 22, autrement dit, 22 personnes doivent être traitées pour éviter une fracture non vertébrale. Dans la gamme du risque croissant selon l'IF, la RRA de fractures non vertébrales va de 2,0 % à 6,3 %, tandis que le NNT pour éviter une fracture non vertébrale varie de 50 à 16. S'agissant de la patiente type dans le groupe d'âge des 60 à 64 ans, la RRA de la première fracture non vertébrale est de 0,7 %, soit un risque qui diminue de 3,1 % à 2,4 %. Le NNT est de 140 patientes traitées pour éviter la première fracture. La RRA de la fracture subséquente est de 1,4 %, à savoir un risque qui s'abaisse de 6,2 % à 4,8 %. Le NNT est de 70 personnes traitées pour éviter une fracture subséquente. Avec l'âge, la RRA particulière à l'âge sur cinq ans de la première fracture non vertébrale passe de 0,4 % dans le groupe des plus jeunes (50 à 54 ans) à 8,1 % dans le groupe des plus âgées (90 ans ou plus). Quant au NNT, il est ramené de 272 à 12. La RRA de la fracture subséquente augmente de 0,6 % à 8,7 %, tandis que le NNT recule de 167 à 12.

Fractures de la hanche

Sept essais cliniques^{81,84,100,108,110,123,130} renferment de l'information sur les fractures de la hanche, dont un qui indique qu'aucune fracture n'est survenue dans les groupes d'intervention⁸¹. Le RR agrégatif estimatif de fractures de la hanche, issu des six essais cliniques, révèle une réduction significative de 39 % des fractures de la hanche [RR 0,61 (IC 95 % : 0,40 à 0,92)] (voir le tableau 8 et la figure 9). Les résultats sont uniformes dans les six essais cliniques (p=0,84). Dans le seul essai clinique de prévention primaire, la réduction du risque de fractures de la hanche est sans importance statistique [RR 0,79 (IC 95 % : 0,44 à 1,44)], comparativement à la réduction significative dans les cinq essais cliniques de prévention secondaire [RR 0,47 (IC 95 % : 0,26 à 0,85)].

Figure 9 : RR de fractures de la hanche sous l'effet de l'alendronate à 10 mg



Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

01 Hip primary = 01 Prévention primaire des fractures de la hanche

Not estimable = Impossible à estimer

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test χ^2 d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

02 Hip secondary = 02 Prévention secondaire des fractures de la hanche

Favors treatment = En faveur du traitement

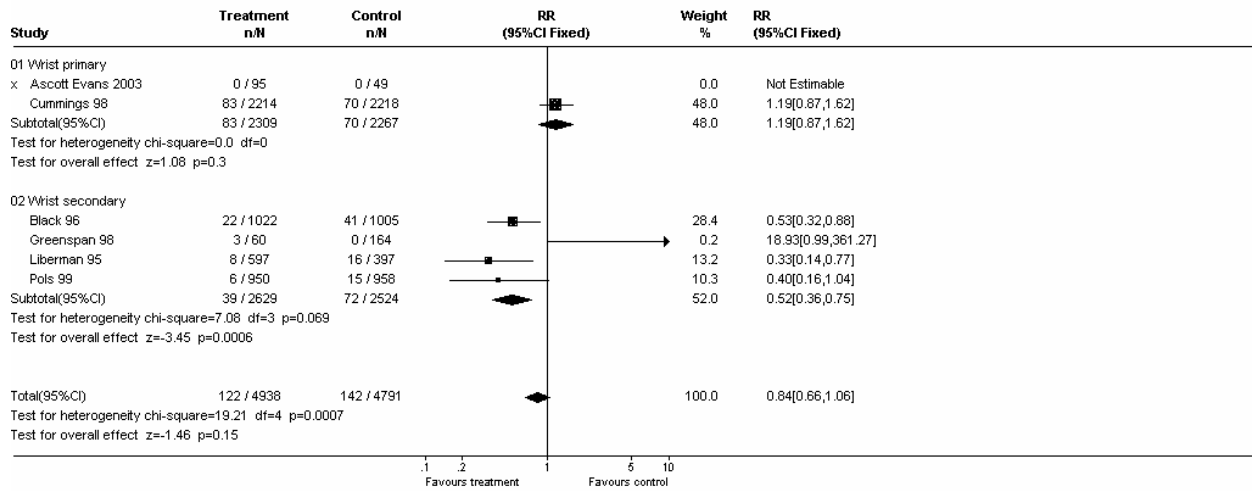
Favors control = En faveur du témoin

Dans le cadre de la RRR significative de 53 % de fractures de la hanche en prévention secondaire, les valeurs absolues de la RRA et du NNT correspondant au risque de fractures de la hanche sur cinq ans par suite du traitement par l'alendronate ont été calculées à divers niveaux de risque croissant en fonction de l'IF (voir l'annexe 13), et selon l'âge croissant également (voir l'annexe 14). S'agissant de la patiente type dont l'IF est de 6 ou de 7, la RRA de fractures de la hanche est de 2,1 %, à savoir un risque qui recule de 3,9 % à 1,8 %, et le NNT est de 48, autrement dit, 48 patientes doivent être traitées pour éviter une fracture de la hanche. Dans la gamme de risque croissant selon l'IF, la RRA de fractures de la hanche va de 0,2 % à 4,6 %. Le NNT pour éviter une fracture de la hanche varie de 500 à 22. Dans le cas modèle de la patiente du groupe d'âge des 60 à 64 ans, la RRA de la première fracture de la hanche est de 0,1 %, soit un risque qui s'abaisse de 0,2 % à 0,1 %. Le NNT est de 943 femmes traitées pour éviter la première fracture. La RRA de la fracture subséquente est de 0,1 %, à savoir une réduction du risque de 0,2 % à 0,1 %. Le NNT est de 943 patientes traitées pour éviter une fracture subséquente. Avec l'âge, la RRA sur cinq ans de la première fracture de la hanche, particulière à l'âge, passe de < 0,05 % dans le groupe des plus jeunes (50 à 54 ans) à 11,1 % dans le groupe des plus vieilles (90 ans ou plus). Le NNT s'abaisse de 272 à 9. Concernant la fracture subséquente, la RRA augmente de < 0,05 % à 12,1 %, tandis que le NNT diminue de 472 à 8.

Fractures du poignet

Les fractures du poignet sont examinées dans six essais cliniques^{81,84,100,110,123,130}, dont un qui mentionne qu'aucune fracture n'est survenue dans les groupes d'intervention⁸¹. Les résultats des cinq essais cliniques qui indiquent des fractures du poignet ne sont pas uniformes ($p=0,0007$) (voir la figure 10). Le RR agrégatif estimatif de fractures du poignet, issu de ces cinq essais cliniques, traduit une réduction non significative des fractures en vertu du modèle à effets aléatoires [RR 0,68 (IC 95 % : 0,34 à 1,37)] (voir le tableau 8), ou en vertu du modèle à effets fixes [RR 0,84 (IC 95 % : 0,66 à 1,06)] (voir la figure 10). Dans la prévention primaire des fractures du poignet, il a été impossible de déceler un effet statistiquement significatif de l'alendronate (RR 1,19; IC 95 % : 0,87 à 1,62) (voir le tableau 8 et la figure 10). L'analyse des données des quatre essais cliniques de prévention secondaire est plus complexe. L'application du modèle à effets fixes aboutit à un effet statistiquement significatif (RR 0,52; IC 95 % : 0,36 à 0,75). Toutefois, cette modélisation est entachée d'hétérogénéité statistique ($p=0,069$), imputable principalement à l'étude de Greenspan¹¹⁰ (pondération = 0,2 % de toutes les études) (voir la figure 10). Quand le modèle à effets aléatoires est appliqué, le RR agrégatif est alors sans signification statistique (RR 0,52; IC 95 % : 0,25 à 1,08).

Figure 10 : RR de fractures du poignet sous l'effet de l'alendronate à 10 mg



Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

01 Wrist primary = 01 Prévention primaire des fractures du poignet

Not estimable = Impossible à estimer

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test χ^2 d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

02 Wrist secondary = 02 Prévention secondaire des fractures du poignet

Favors treatment = En faveur du traitement

Favors control = En faveur du témoin

b) Autres analyses

Années-personnes

Les résultats restent les mêmes quant aux fractures vertébrales, aux fractures non vertébrales, aux fractures de la hanche ou aux fractures du poignet quand les années-personnes sont prises en compte (voir le tableau 9). Les RR agrégatifs estimatifs des essais cliniques de prévention secondaire

rèvelent dans tous les cas une réduction significative du risque de fractures de tous les types. En raison de la disparité entre les essais cliniques, l'estimation globale des fractures vertébrales a été obtenue par l'application d'un modèle à effets aléatoires. Pour ce qui est des fractures du poignet, il n'y a pas d'incohérence entre les essais cliniques de prévention secondaire. L'estimation du risque de fractures vertébrales concernant le seul essai clinique de prévention primaire demeure significative, quoique les résultats sur les autres fractures n'aient pas de portée statistique.

Analyses de sous-groupe

Durée du traitement : La variation du paramètre des années de traitement n'a aucun effet sur l'estimation du RR global (voir l'annexe 15), à l'exception peut-être d'un risque accru de fractures de la hanche dans les dernières années.

Dose : Les seules données disponibles sur l'alendronate à la dose de 5 mg sont celles sur les fractures vertébrales et les fractures non vertébrales dans les essais cliniques de prévention secondaire (voir les annexes 16, 17 et 18). S'agissant des fractures vertébrales, la diminution du risque est statistiquement significative; le risque diminue davantage à la dose de 5 mg, par rapport à la dose de 10 mg. La diminution du risque de fractures non vertébrales n'est pas statistiquement significative, et elle est plus importante à la dose de 5 mg qu'à la dose de 10 mg.

Analyses de sensibilité

Dénominateurs de référence contre dénominateurs de suivi : L'annexe 19 présente les constatations quant aux fractures en fonction des données disponibles sur la durée de traitement la plus longue, sur la dose courante d'alendronate, soit 10 mg, et sur les dénominateurs de suivi pour ce qui est du nombre de patientes dans les essais. L'annexe 20 renferme ces données en fonction des années de traitement. Les RR agrégatifs estimatifs de fractures sous l'effet de l'alendronate sont du même ordre qu'il s'agisse des dénominateurs de référence ou des dénominateurs de suivi.

Modèle à effets aléatoires contre modèle à effets fixes : Dans certains cas, l'hétérogénéité des résultats des essais a nécessité l'application d'un modèle à effets aléatoires. En général, les résultats demeurent semblables, à l'exception des fractures du poignet dans les essais cliniques de prévention secondaire quand l'étude de Greenspan¹¹⁰ est prise en considération, puisque les résultats de la modélisation à effets fixes sont significatifs, alors que ceux de la modélisation à effets aléatoires ne le sont pas.

Taux de référence de fractures vertébrales

La synthèse de l'analyse des fractures en fonction des taux de fractures vertébrales de référence, à savoir 100 % > 80 % > 60 % > 40 % et > 20 %, qui définissent la prévention secondaire, paraît à l'annexe 21. Concernant les fractures vertébrales, les RR agrégatifs estimatifs de fractures par suite du traitement par l'alendronate sont les mêmes que ceux obtenus en vertu de la définition de la prévention secondaire par un taux de référence de fractures > 20 %. Quoique les résultats concernant les fractures non vertébrales et les fractures de la hanche perdent leur signification statistique quand les taux de référence passent de > 20 % à > 40 % et de > 40 % à > 60 % respectivement, le risque relatif de fractures est le même. Les intervalles de confiance s'élargissent lorsque l'étude de Liberman¹²³, pour ce qui est des fractures non vertébrales, et l'étude de Greenspan¹⁰⁸, pour ce qui est des fractures de la hanche, sont exclues. Concernant les fractures du poignet, les résultats non significatifs le deviennent au taux de référence de fractures de > 20 % quand la DMO et l'âge ne sont pas pris en compte, parce que la modélisation selon les effets fixes a été possible.

c) Effets indésirables

L'annexe 22 renferme la synthèse des EIM rapportés dans les 11 essais cliniques comparatifs (placebo) et randomisés sur l'alendronate. En règle générale, les effets indésirables dans les groupes de l'alendronate et du placebo sont semblables.

Tableau 9 : RR pondéré de fractures en fonction des années-personnes sous l'effet de l'alendronate à 10 mg						
Type de fractures	Prévention primaire ou secondaire	Nombre d'essais	Nombre de participantes (traitement / témoin) années-personnes	RR (IC 95 %)	Association valeur p	Hétérogénéité valeur p
vertébrale	Générale	4	12 047/12 800	0,49 (0,35 à 0,68)*	<0,0001	0,097
	Primaire	1	8 639/8 723	0,53 (0,37 à 0,76)	0,0005	s.o.
	Secondaire	3	3 408/4 077	0,49 (0,29 à 0,82)*	0,007	0,084
non vertébrale	Générale	5	14 270/13 952	0,83 (0,74 à 0,94)	0,004	0,17
	Primaire	1	8 658/8 872	0,91 (0,77 à 1,07)	0,3	s.o.
	Secondaire	4	5 612/5 080	0,74 (0,61 à 0,89)	0,002	0,27
hanche	Générale	6	15 121/14 605	0,61 (0,40 à 0,92)	0,02	0,84
	Primaire	1	9 299/9 316	0,79 (0,43 à 1,45)	0,4	s.o.
	Secondaire	5	5 822/5 289	0,47 (0,26 à 0,85)	0,01	0,96
poignet	Générale	5	14 795/14 277	0,65 (0,34 à 1,25)*	0,19	0,0024
	Primaire	1	9 299/9 316	1,19 (0,87 à 1,63)	0,3	s.o.
	Secondaire	4	5 496/4 961	0,50 (0,34 à 0,73)	0,0004	0,25

*L'estimation du RR est obtenue l'application du modèle à effets aléatoires; RR=risque relatif; IC=intervalle de confiance; s.o.=sans objet.

Tolérance et abandons

Des données sur les abandons pour cause d'EI ou spontanés se prêtant à l'analyse sont disponibles dans six essais^{81,84,89,100,105,130} et dans cinq essais^{81,105,110,116,130} sur l'alendronate respectivement. L'estimation globale illustre l'absence de différences statistiquement significatives entre l'alendronate et le placebo quant au risque d'abandons pour cause d'EI [RR 0,95 (IC 95 % : 0,83 à 1,09)] ou aux abandons en général [RR 1,10 (IC 95 % : 0,94 à 1,29)]. Les résultats sont homogènes d'un essai à un autre.

4.4 Risédronate

4.4.1 Nombre d'essais cliniques

La recherche documentaire a permis de retracer 121 mentions (voir la figure 11). La version intégrale de 29 d'entre elles a été examinée de façon approfondie^{117,156-183}. Par la suite, 23 comptes rendus ont été rejetés pour divers motifs, notamment l'absence d'un groupe témoin approprié^{156,163,165,167}, le fait que les fractures ne représentaient pas un paramètre d'intérêt^{158,160,166}, l'absence de données pertinentes sur les fractures (c.-à-d., fractures rapportées comme EI ou sans précisions)¹¹⁷, l'absence de randomisation^{162,168,175,178,180}, la nature de l'étude, à savoir une étude de prolongation ou de cessation¹⁷⁹, un compte rendu en double ou précédent d'une autre étude^{159,171,174,176,177,181,182}, la durée du traitement inférieure à un an¹⁸³ ou l'impossibilité d'extraire des données¹⁶⁹. Quand des comptes rendus en double figuraient dans la première recension de résumés et d'articles, les données du

compte rendu le plus complet ont été soumises à l'analyse. Tout compte fait, six essais cliniques sont conformes aux critères de sélection^{157,161,164,170,172,173}.

4.4.2 Caractéristiques des essais cliniques

Le tableau 10 renferme les caractéristiques des six essais cliniques sélectionnés. Un placebo a été administré à 4 621 femmes sur les 13 795 qui ont participé à ces essais. L'un d'eux est un essai de prévention primaire¹⁷², alors que les cinq autres ont recruté des femmes dont la DMO est basse à la densitométrie ou qui ont déjà subi des fractures^{157,161,164,170,173}. Tous les essais comportent trois groupes d'intervention, deux où le risédronate est administré à la dose de 2,5 mg pour l'un et de 5 mg pour l'autre, ou à une fréquence différente, et un groupe sous placebo. Pour éviter le chevauchement des données dans l'estimation globale, nous n'avons pas regroupé les données des deux groupes d'intervention par le risédronate dans une même méta-analyse.

La dissimulation de l'affectation des ressources est précise dans un essai clinique¹⁶⁴, tandis qu'elle est imprécise dans les cinq autres. Dans les six essais cliniques, le nombre de femmes perdues de vue au suivi est de l'ordre de > 20 %. Par exemple, cette proportion va de 20 % à 30 % dans un essai clinique¹⁶¹, de 30 % à 40 % dans trois essais^{157,164,170}, et elle est supérieure à 40 % dans deux essais^{172,173}.

4.4.3 Analyse et synthèse des données

a) Effet sur les fractures

L'essai de Mortensen¹⁷² est le seul essai de prévention primaire sur le risédronate retenu aux fins de l'étude. Selon l'auteur, il n'y a pas eu de fractures. Il a donc été impossible d'estimer le risque en prévention primaire, et seul le risque de fractures en prévention secondaire est examiné ici. La synthèse des constatations sur les fractures à la dose courante du risédronate, soit 5 mg, dans le scénario de référence figure au tableau 11 (c.-à-d., la durée de traitement la plus longue et selon les dénominateurs de référence quant au nombre de patientes). En général, l'estimation du RR agrégatif de fractures est significative en prévention secondaire concernant les fractures vertébrales, les fractures non vertébrales et les fractures de la hanche, alors qu'elle n'a pas de portée statistique concernant les fractures du poignet.

Fractures vertébrales

Quatre essais de prévention secondaire examinent les fractures vertébrales^{157,161,164,173}. Une étude n'a pas été prise en compte dans l'analyse parce que les données couvrent selon toute apparence une période où le médicament à l'étude n'a pas été administré¹⁵⁷. Le RR agrégatif estimatif de fractures vertébrales des trois autres essais^{161,164,173} révèle une réduction significative de 39 % des fractures vertébrales [RR 0,61 (IC 95 % : 0,50 à 0,76)] (voir la figure 12). Le risédronate à la dose de 5 mg par jour amène donc une réduction du risque fracturaire. Les résultats sont homogènes d'un essai à un autre (p=0,75).

Au vu de la RRR significative de 39 % des fractures vertébrales en prévention secondaire, les valeurs absolues de la RRA et du NNT correspondant au risque de fractures vertébrales sur cinq ans par suite du traitement par le risédronate ont été calculées à divers niveaux de risque croissant en fonction de l'IF. Les résultats paraissent à l'annexe 23, et l'annexe 24 renferme les résultats selon l'âge croissant. Dans le cas type de la patiente dont l'IF est de 6 ou de 7, la RRA de fractures vertébrales est de 2,8, à savoir un risque qui s'abaisse de 7,1 % à 4,3 %, et le NNT est de 36, autrement dit, 36 femmes doivent être traitées pour éviter une fracture vertébrale.

Figure 11 : Recherche documentaire sur le risédronate

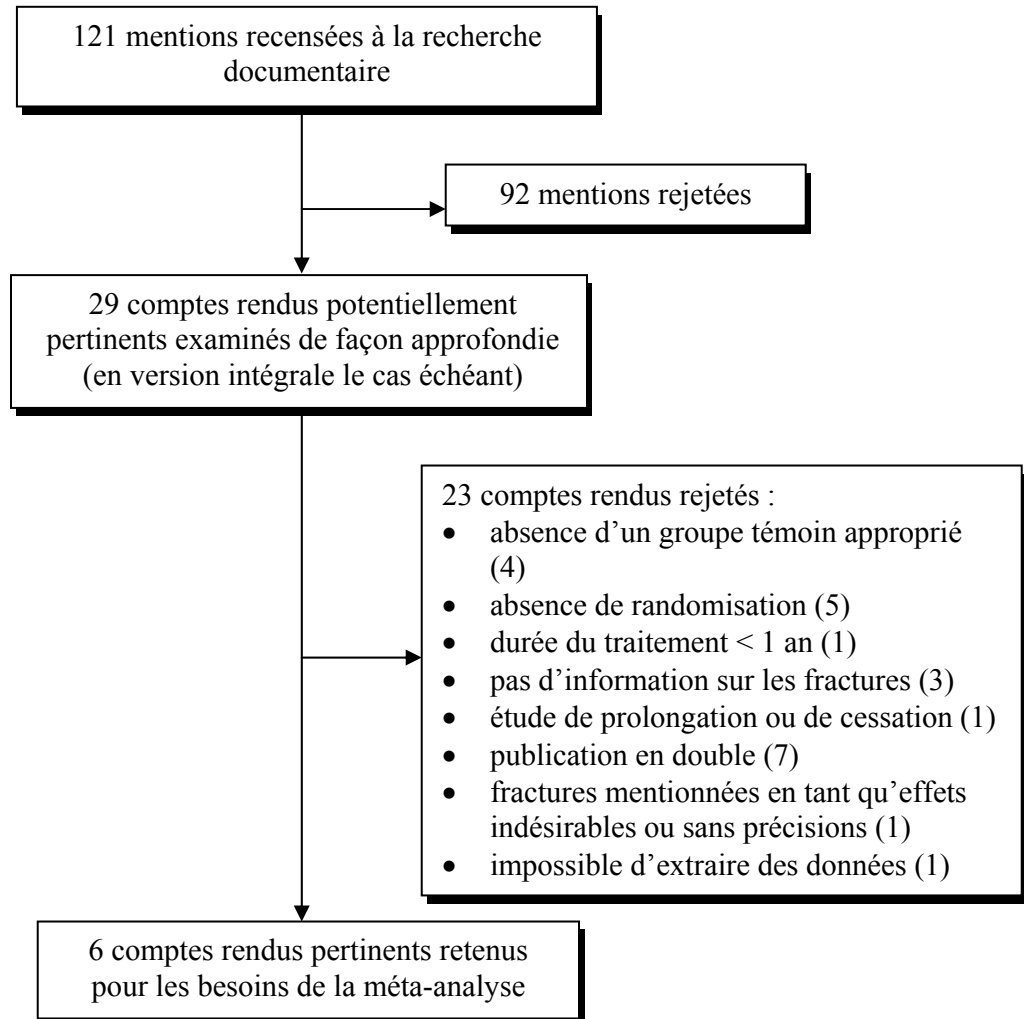


Tableau 10 : Caractéristiques des essais cliniques sur le risédronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement/témoin)	Âge moyen (ÉT); années depuis la ménopause (ÉT); apport calcique de référence; DMO lombaire g/cm ² ; score T [†] ; prévalence des fractures vertébrales	Intervention (calcium ou vitamine D concomitant)	Durée (ans)	Fractures	Abandons (%)
Clemmesen (secondaire)	132 (44/44/44)	âge : 68,3 (5,7); ADM : 20,3 (7,3); calcium : pas indiqué; DMO : 0,78 (0,14) g/cm ² ; score T : -2,4; fractures : 100 %	risédronate 2,5 mg/jour ou risédronate cyclique 2,5 mg/jour x 2 semaines, puis placebo x10 semaines contre placebo (calcium 1 000 mg/jour)	2 sous traitement par médicament, 3 ^e année de suivi sans médicament	vertébrales, non vertébrales (étude non soumise à l'analyse car les données couvriraient une période sans médicament)	administration continue : 15/44 (34,1 %); administration cyclique : 11/44 (25,0 %); placebo: 13/44 (29,5 %); total : 39/132 (29,5 %)
Fogelman (secondaire)	543 (184/177/180)	âge : 64,7 (7,2); ADM : 17,7 (9,4); calcium : pas indiqué; DMO : 0,74 (0,08); score T : -2,9; fractures : 30 %	risédronate 2,5 mg/jour ou 5 mg/jour contre placebo (calcium 1 000 mg/jour)	2 (patientes traitées par 2,5 mg de 9 des 13 établissements (n=76) ont abandonné avant la fin par suite d'une modification du protocole)	vertébrales, non vertébrales	2,5 mg : 111/184 (60,0 %); 5,0 mg : 38/177 (21,5 %); placebo : 37/180 (20,6 %); total : 186/543 (34,3 %); [sans tenir compte de la modification du protocole : 110/467 (23,6 %)]
Harris (secondaire)	2 458 (817/821/820)	âge : 69 (7,3); ADM : 24 (9,9); calcium : pas indiqué; DMO : 0,83 g/cm ² (0,16); score T : -2,4; fractures : 81 %	risédronate 2,5 mg/jour ou 5 mg/jour contre placebo (calcium 1 000 mg/jour et cholécalférol ≤ 500 UI/ jour quand taux de	3 (la dose de 2,5 mg/jour cessée après un an en raison d'une modification du protocole)	vertébrales, non vertébrales, hanche, poignet	2,5 mg : 238/817 (29,1 %); 5,0 mg : 332/821 (40,4 %); placebo : 370/820 (45,1 %); total : 940/2 458 (38,2 %)

Tableau 10 : Caractéristiques des essais cliniques sur le risédronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participantes (traitement/témoin)	Âge moyen (ÉT); années depuis la ménopause (ÉT); apport calcique de référence; DMO lombaire g/cm ² ; score T [†] ; prévalence des fractures vertébrales	Intervention (calcium ou vitamine D concomitant)	Durée (ans)	Fractures	Abandons (%)
			25-hydroxyvitamine D < 40 nmol/L)			
McClung (secondaire)	9 331 (3 093/3 104/3 134)	âge : 78,0 (9,7); ADM : 31,8 (19,3); calcium : pas indiqué; DMO : pas indiqué; score T (fémoral) : -3,7; fractures : 42 %	risédronate 2,5 mg/jour ou 5 mg/jour contre placebo (calcium 1 000 mg/jour et vitamine D 500 UI/jour si taux de 25-hydroxyvitamine D < 40 nmol/L)	3	non vertébrales, hanche	2,5 / 5,0 mg combiné : 2 197/6 197 (35,5 %); placebo : 1 127/3 134 (35,9 %); total : 3 324/9 331 (35,6 %)
Mortensen (primaire)	111 (37/38/36)	âge : 51,2 (3,8); ADM : 2,7 (1,7); calcium : 977 (535) mg/d; DMO : 0,94 (0,11) g/cm ² ; score T : -1,0; fractures : 0 % (exclu)	risédronate 5 mg/jour ou risédronate cyclique 5 mg/jour x 2 premières semaines de chaque mois, puis placebo pendant le reste du mois contre placebo (supplément calcique pas obligatoire)	Administration du médicament pendant 2 ans, puis pas de médicament la troisième année (les patientes avaient le choix de poursuivre l'étude après la première année)	vertébrales, non vertébrales (ces données non soumises à l'analyse car elles couvriraient une période sans médicament), hanche, poignet	Administration continue : 20/37 (54,1 %); administration cyclique : 14/38 (36,8 %); placebo : 15/36 (41,7 %); total : 49/111 (44 %)
Reginster (secondaire)	1 222 (408/407/407)	âge : 71,0 (7,0); ADM : 24,4 (8,5); calcium : pas indiqué; DMO : 0,79 g/cm ² (0,15); score T : -2,7; fractures : 100 %	risédronate 2,5 mg/jour ou 5 mg/jour contre placebo (calcium	3 (dose de 2,5 mg cessée après deux ans en raison d'une	vertébrales, non vertébrales, hanche, poignet	2,5 mg (à 1 an) : 76/408 (18,6 %); 5,0 mg (à 3 ans) : 156/407 (38,3 %);

Tableau 10 : Caractéristiques des essais cliniques sur le risédronate

Étude (prévention primaire ou secondaire)*	Nombre de participants (traitement/témoin)	Âge moyen (ÉT); années depuis la ménopause (ÉT); apport calcique de référence; DMO lombaire g/cm ² ; score T [†] ; prévalence des fractures vertébrales	Intervention (calcium ou vitamine D concomitant)	Durée (ans)	Fractures	Abandons (%)
			1 000 mg/jour et vitamine D 500 UI/jour si taux de 25-hydroxyvitamine D < 40 nmol/L)	modification du protocole)		placebo (à 3 ans) : 186/407 (45,7 %); total de 5,0 mg et du placebo : 342/814 (40 %)

*Renvoie à une définition établie au préalable du traitement et de la prévention; [†]score T calculé selon la DMO lombaire [(DMO lombaire -1,047)/0,110]; ADM=années depuis la ménopause; DMO=densité minérale osseuse.

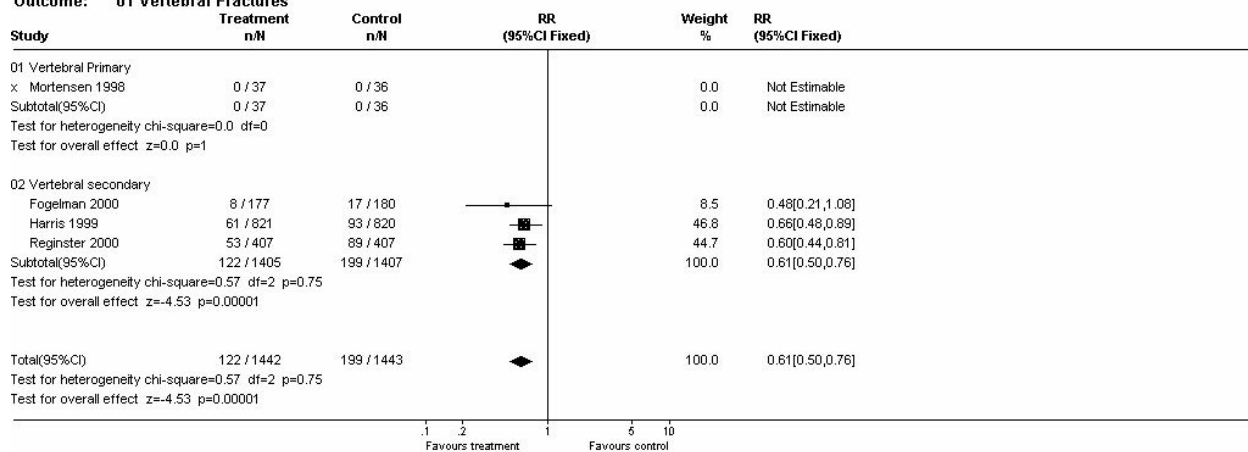
Tableau 11 : RR pondéré de fractures sous l'effet du risédronate à 5 mg

Types de fractures	Prévention primaire ou secondaire	Nombre d'essais	Nombre de participants (traitement / témoin)	RR (IC 95 %)	Association valeur p	Hétérogénéité valeur p
Vertébrale	Générale	3	1 405/1 407	0,61 (0,50 à 0,76)	<0,0001	0,75
	Primaire	1	37/36	IE	IE	IE
	Secondaire	3	1 405/1 407	0,61 (0,50 à 0,76)	<0,0001	0,75
Non vertébrale	Générale	4	7 602/4 541	0,80 (0,72 à 0,90)	0,0002	0,43
	Primaire	0	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	Secondaire	4	7 602/4 541	0,80 (0,72 à 0,90)	0,0002	0,43
Hanche	Générale	3	7 425/4 361	0,74 (0,59 à 0,94)	0,01	0,95
	Primaire	1	37/36	IE	IE	IE
	Secondaire	3	7 425/4 361	0,74 (0,59 à 0,94)	0,01	0,95
poignet	Générale	2	1 265/1 263	0,67 (0,42 à 1,07)	0,10	0,81
	Primaire	1	37/36	IE	IE	IE
	Secondaire	2	1 228/1 227	0,67 (0,42 à 1,07)	0,10	0,81

RR=risque relatif; IC=intervalle de confiance; IE=impossible à estimer; s.o.=sans objet.

Figure 12 : RR de fractures vertébrales sous l'effet du risédronate à 5 mg

Comparison: 32 Relative Risk of Fracture After Treatment With Risedronate - Primary vs Secondary Prevention
Outcome: 01 Vertebral Fractures



Comparison: 32 Relative Risk of Fracture After Treatment With Risedronate – Primary vs Secondary Prevention = Comparaison : 32 Risque relatif de fractures par suite du traitement par le risédronate en prévention primaire et en prévention secondaire

Outcome: 01 Vertebral Fractures = Paramètre : 01 Fractures vertébrales

Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

01 Vertebral primary = 01 Prévention primaire des fractures vertébrales

Not estimable = Impossible à estimer

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

02 Vertebral secondary = 02 Prévention secondaire des fractures vertébrales

Favors treatment = En faveur du traitement

Favors control = En faveur du témoin

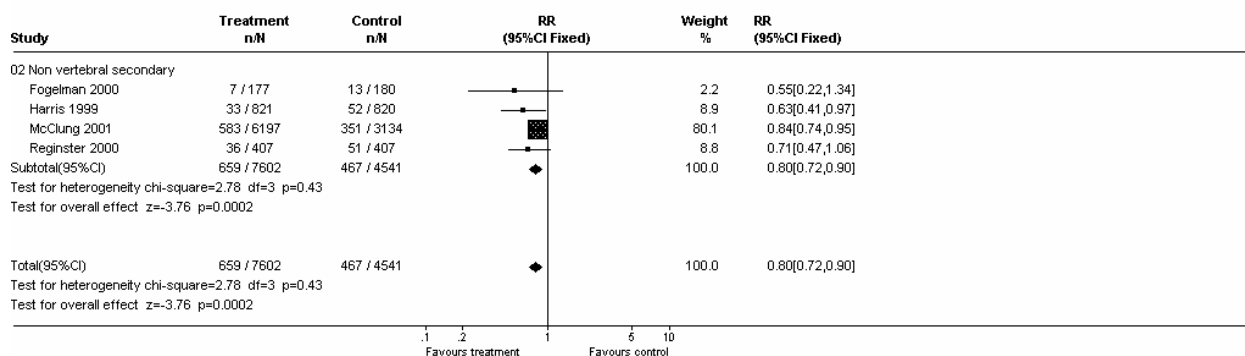
Dans la gamme du risque croissant selon l'IF, la RRA de fractures vertébrales va de 0,5 % à 4,4 %, et le NNT pour éviter une fracture vertébrale varie de 214 à 23. S'agissant de la patiente type dans le groupe d'âge des 60 à 64 ans, la RRA de la première fracture vertébrale est de 0,4 %, soit un risque qui est ramené de 1,0 % à 0,6 %, et le NNT est de 256 femmes traitées pour éviter la première fracture. La RRA de la fracture subséquente est de 3,8 %, à savoir un risque qui diminue de 9,7 % à 5,9 %, et le NNT est de 26 femmes traitées pour éviter une fracture subséquente. Avec l'âge, la RRA propre à l'âge sur cinq ans de la première fracture vertébrale est en hausse de 0,1 % dans le groupe des plus jeunes (50 à 54 ans) à 1,8 % dans le groupe des plus vieilles (90 ans ou plus), tandis que le NNT diminue de 1 282 à 55. Concernant la fracture subséquente, la RRA augmente de 0,2 % à 10,9 %, alors que le NNT est ramené de 513 à 9.

Fractures non vertébrales

Les fractures non vertébrales sont examinées dans cinq essais cliniques de prévention secondaire^{157,161,164,170,173}. L'analyse ne couvre pas l'étude¹⁵⁷ qui comporte, semble-t-il, une période sans médicament. Le RR agrégatif estimatif de fractures non vertébrales, issu des quatre autres essais^{161,164,170,173}, révèle une réduction significative de 20 % des fractures non vertébrales [RR 0,80 (IC 95 % : 0,72 à 0,90)]. Les résultats qui paraissent à la figure 13, sont homogènes d'une étude à une autre (p=0,43).

Dans le contexte de la RRR significative de 20 % des fractures non vertébrales en prévention secondaire, les valeurs absolues de la RRA et du NNT correspondant au risque sur cinq ans de fractures non vertébrales par suite du traitement par le risédronate ont été calculées à divers niveaux de risque croissant, selon l'IF (voir l'annexe 23), et en fonction de l'âge croissant (voir l'annexe 24). Dans le cas type de la patiente dont l'IF est de 6 ou de 7, la RRA de fractures non vertébrales est de 4,0 %, soit un risque réduit de 19,8 % à 15,8 %, et le NNT est de 25, autrement dit, 25 patientes doivent être traitées pour éviter une fracture non vertébrale. Dans la gamme du risque croissant selon l'IF, la RRA de fractures non vertébrales va de 1,7 % à 5,5 %, alors que le NNT pour éviter une fracture non vertébrale varie de 58 à 18.

Figure 13 : RR de fractures non vertébrales sous l'effet du risédronate à 5 mg



Study = Essai clinique
 Treatment = Traitement
 Control = Témoin
 95 % CI Fixed = IC 95 % fixe
 Weight = Pondération
 02 Non-vertebral secondary = 02 Prévention secondaire des fractures non vertébrales
 Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)
 Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité
 Df = nu
 Test for overall effect = Test de l'effet global
 Favours treatment = En faveur du traitement
 Favours control = En faveur du témoin

S'agissant de la patiente type dans le groupe d'âge de 60 à 64 ans, la RRA de la première fracture non vertébrale est de 0,6 %, soit un risque qui diminue de 3,1 % à 2,5 %, et le NNT est de 161 patientes, pour éviter la première fracture. La RRA de la fracture subséquente est de 1,2 %, à savoir un risque qui est ramené de 6,2 % à 5,0 %, alors que le NNT est de 81 patientes traitées pour éviter une fracture subséquente. En fonction de l'âge croissant, la RRA propre à l'âge sur cinq ans de la première fracture non vertébrale passe de 0,3 % dans le groupe des plus jeunes (50 à 54 ans) à 7,0 % dans le groupe des plus vieilles (90 ans ou plus). Quant au NNT, il chute de 313 à 14. Concernant la fracture subséquente, la RRA augmente de 0,5 % à 7,5 %, et le NNT diminue de 192 à 13.

Fractures de la hanche

Les fractures de la hanche sont un paramètre d'intérêt dans trois essais cliniques de prévention secondaire^{164,170,173}. Le RR agrégatif estimatif de fractures de la hanche couvrant ces trois essais indique une réduction significative de 26 % des fractures de la hanche [RR 0,74 (IC 95 % : 0,59 à 0,94)]. Les résultats, qui paraissent à la figure 14, sont homogènes d'un essai clinique à un autre (p=0,95).

Dans le contexte de la RRR significative de 26 % des fractures de la hanche en prévention secondaire, les valeurs absolues de la RRA et du NNT correspondant au risque sur cinq ans de fractures de la hanche par suite du traitement par le risédronate ont été calculées à divers niveaux de risque croissant, selon l'IF (voir l'annexe 23), et l'âge croissant (voir l'annexe 24). S'agissant du cas type de la patiente dont l'IF est de 6 ou de 7, la RRA de fractures de la hanche est de 1,0 %, soit un risque réduit de 3,9 % à 2,9 %, alors que le NNT est de 99, autrement dit, 99 femmes doivent être traitées pour éviter une fracture de la hanche. Dans la gamme du risque croissant selon l'IF, la RRA de fractures de la hanche va de 0,1 % à 2,3 %, tandis que le NNT pour éviter une fracture de la hanche varie de 962 à 44. Dans le cas type de la patiente du groupe d'âge des 60 à 64 ans, la RRA de la première fracture de la hanche est de 0,05 %, soit un risque qui diminue de 0,2 % à 0,15 %, alors que le NNT est de 1 923 patientes, pour éviter la première fracture. La RRA et le NNT de la fracture subséquente sont les mêmes. Avec l'âge, la RRA propre à l'âge sur cinq ans de la première fracture de la hanche augmente de < 0,05 % dans le groupe des plus jeunes (50 à 54 ans) à 5,4 % dans le groupe des plus vieilles (90 ans ou plus), tandis que le NNT chute de 1 923 à 18. Pour ce qui est de la fracture subséquente, la RRA passe de < 0,05 % à 5,9 %, alors que le NNT s'abaisse de 1 923 à 17.

Fractures du poignet

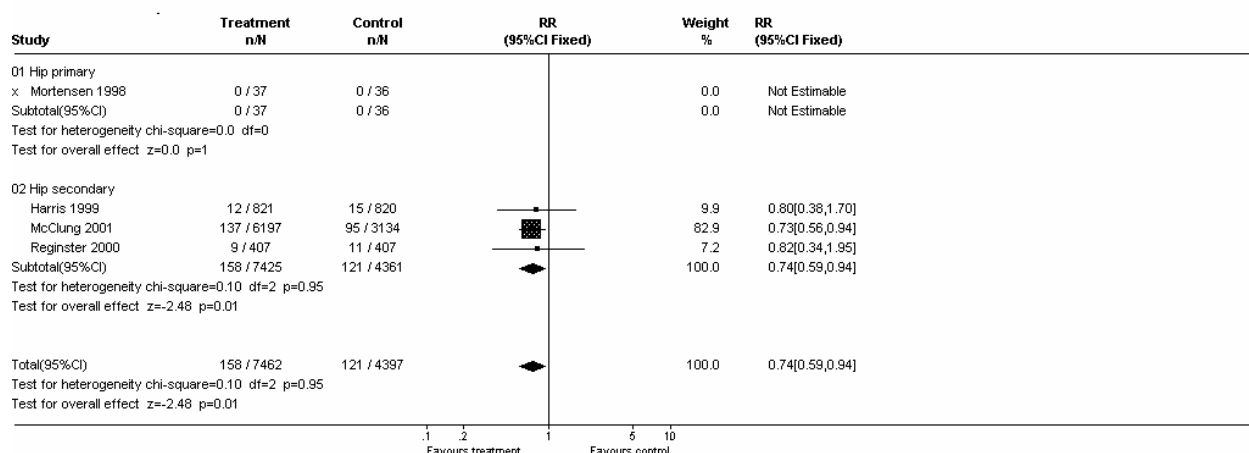
Les fractures du poignet sont examinées dans deux essais cliniques de prévention secondaire^{164,173}. Le RR agrégatif estimatif des fractures du poignet issu de ces deux essais révèle une réduction de 33 %, sans portée significative [RR 0,67 (IC 95 % : 0,42 à 1,07)]. Les résultats qui paraissent à la figure 15 sont homogènes d'un essai à un autre (p=0,81).

b) Autres analyses

Années-personnes

Les résultats sont les mêmes qu'il s'agisse des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche ou des fractures du poignet, quand les années-personnes sont prises en considération (voir le tableau 12). Les RR agrégatifs estimatifs des essais cliniques de prévention secondaire indiquent tous une réduction significative du risque fracturaire, à l'exception des fractures du poignet.

Figure 14 : RR de fractures de la hanche sous l'effet du risédronate à 5 mg



Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

01 Hip primary = 01 Prévention primaire des fractures de la hanche

Not estimable = Impossible à estimer

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test χ^2 d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

02 Hip secondary = 02 Prévention secondaire des fractures de la hanche

Favors treatment = En faveur du traitement

Favors control = En faveur du témoin

Analyses de sous-groupe

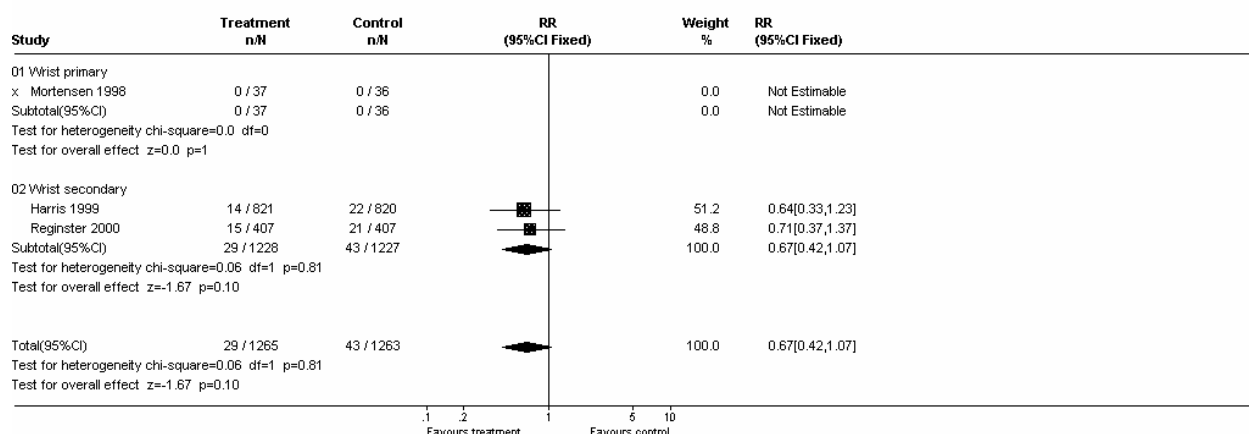
Durée du traitement : Lorsque le nombre d'années de traitement varie, les estimations globales du RR ne bronchent pas (voir l'annexe 25).

Dose : Les données sur les fractures disponibles concernant le risédronate à la dose de 2,5 mg ne portent que sur les fractures vertébrales et les fractures non vertébrales, et elles proviennent d'essais cliniques de prévention secondaire (voir les annexes 26, 27 et 28). S'agissant des fractures vertébrales, la diminution du risque de fractures est significative, et la diminution est un peu plus grande à la dose de 2,5 mg qu'à la dose de 5 mg. Concernant les fractures non vertébrales, la réduction du risque n'est pas statistiquement significative, mais elle est plus grande à la dose de 2,5 mg qu'à la dose de 5 mg.

Analyses de sensibilité

Dénominateurs de référence contre dénominateurs de suivi : En fonction des données disponibles sur la plus longue durée de traitement, la dose courante de risédronate, soit 5 mg, et les dénominateurs de suivi quant au nombre de patientes dans les essais, nous avons synthétisé les constatations sur les fractures (voir l'annexe 29). Les données sont également présentées selon les années de traitement à l'annexe 30. Les RR agrégatifs estimatifs de fractures par suite du traitement par le risédronate sont semblables qu'il s'agisse des dénominateurs de référence ou de suivi, à l'exception du RR agrégatif estimatif de fractures du poignet issu de deux essais cliniques de prévention secondaire^{164,173} qui révèle une réduction significative de 39 % des fractures du poignet [RR 0,61 (IC 95 % : 0,38 à 0,96)] sous l'effet du risédronate à la dose de 5 mg.

Figure 15 : RR de fractures du poignet sous l'effet du risédronate à 5 mg



Study = Essai clinique

Treatment = Traitement

Control = Témoin

95 % CI Fixed = IC 95 % fixe

Weight = Pondération

01 Wrist primary = 01 Prévention primaire des fractures du poignet

Not estimable = Impossible à estimer

Subtotal (95 %CI) = total partiel (IC 95 %)

Test for heterogeneity chi-square = Test X² d'hétérogénéité

Df = nu

Test for overall effect = Test de l'effet global

02 Wrist secondary = 02 Prévention secondaire des fractures du poignet

Favors treatment = En faveur du traitement

Favors control = En faveur du témoin

Tableau 12 : RR pondéré de fractures en fonction des années-personnes sous l'effet du risédronate à 5 mg

Type de fractures	Prévention primaire ou secondaire	Nombre d'essais	Nombre de participantes (traitement / témoin) en années-personnes	RR (IC 95 %)	Association valeur p	Hétérogénéité valeur p
vertébrale	Générale	3	3 344/3 222	0,59 (0,47 à 0,73)	<0,0001	0,28
	Primaire	1	54/58	IE	IE	IE
	Secondaire	3	3 344/3 222	0,59 (0,47 à 0,73)	<0,0001	0,28
non vertébrale	Générale	4	48 564/10 884	0,49 (0,28 à 0,87)*	0,01	<0,0001
	Primaire	0	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
	Secondaire	4	48 564/10 884	0,49 (0,28 à 0,87)*	0,01	<0,0001
hanche	Générale	3	18 302/10 619	0,74 (0,58 à 0,93)	0,01	0,98
	Primaire	1	54/58	IE	IE	IE
	Secondaire	3	18 248/10 561	0,74 (0,58 à 0,93)	0,01	0,98
poignet	Générale	2	2 952/2 849	0,65 (0,41 à 1,04)	0,07	0,83
	Primaire	1	54/58	IE	IE	IE
	Secondaire	2	2 952/2 849	0,65 (0,41 à 1,04)	0,07	0,83

*Le RR a été estimé selon le modèle des effets aléatoires; RR=risque relatif; IC=intervalle de confiance; IE=impossible à estimer; s.o.=sans objet.

Modèle à effets aléatoires contre modèle à effets fixes : Dans certaines situations, l'hétérogénéité entre les essais du point de vue des résultats a nécessité l'application du modèle à effets aléatoires, donc la seule prise en compte de l'analyse en fonction des années-personnes. Quelle que soit la modélisation, les résultats sont du même ordre.

Taux de référence de fractures vertébrales : L'annexe 31 renferme la synthèse des constatations générales sur les fractures en fonction de taux de référence de fractures vertébrales, soit 100 %, > 80 %, > 60 %, > 40 % et > 20 %, qui définissent l'essai de prévention secondaire. Les RR agrégatifs estimatifs de fractures vertébrales, des fractures non vertébrales ou des fractures du poignet par suite de traitement sont semblables à ceux obtenus en fonction de la définition de la prévention secondaire par le taux de fractures de référence > 20 %. Bien que le résultat concernant les fractures de la hanche devienne non significatif quand le taux passe de > 40 % à > 60 %, le risque relatif de fractures est à peu près le même (0,74 comparativement à 0,81). L'intervalle de confiance s'élargit parce que l'essai clinique de McClung¹⁷⁰, qui compte plus de 6 000 participantes, a été exclu de l'analyse.

c) Effets indésirables

L'annexe 32 présente la synthèse des réactions indésirables mentionnées dans les six essais cliniques comparatifs (placebo) et randomisés sur le risédronate. Les effets recensés sont semblables dans les groupes du risédronate et ceux du placebo.

Tolérance et abandons

Les abandons pour cause d'EI et les autres abandons de quatre^{161,164,170,173} et de cinq^{157,161,164,170,173} essais sur le risédronate ont été analysés. Selon l'estimation générale, il n'y a pas de différence statistique entre le risédronate et le placebo quant au risque d'arrêt du traitement pour cause d'EI [RR 0,96 (IC 95 % : 0,88 à 1,05)] ou d'abandons en général [RR 0,96 (IC 95 % : 0,91 à 1,01)]. Les résultats sont homogènes d'un essai clinique à un autre.

5 ANALYSE ÉCONOMIQUE

Selon les résultats, peu de données probantes appuient l'utilité des bisphosphonates dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques chez la femme. Le seul effet bénéfique constaté est une réduction de 45 % des fractures vertébrales sous l'effet de l'alendronate. Par conséquent, l'évaluation économique des bisphosphonates dans cette indication clinique est inutile

En revanche, les données probantes disponibles révèlent que le principal avantage des bisphosphonates réside dans la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques. Les données probantes précisent en outre que l'ampleur de l'effet varie selon le bisphosphonate. L'effet de l'etidronate se limite à une réduction de 40 % des fractures vertébrales, tandis que le risédronate prévient la récurrence des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales et des fractures de la hanche. En fait, il amène une réduction de 39 % des fractures vertébrales, de 20 % des fractures non vertébrales et de 26 % des fractures de la hanche. De son côté, l'alendronate prévient la récurrence de toutes les fractures ostéoporotiques, et réduit de 45 % les fractures vertébrales, de 23 % les fractures non vertébrales, de 53 % les fractures de la hanche et de 48 % les fractures du poignet. Les données probantes illustrant l'effet de l'alendronate sur les fractures du poignet sont moins solides que celles sur les autres fractures.

Le choix des prescripteurs serait fondé, en partie du moins, sur l'effet particulier du bisphosphonate. Ainsi, les données sur l'utilisation des médicaments provenant d'IMS Health (voir le tableau 2) révèlent que, en 2004, l'alendronate accaparait 51 % du marché canadien, le risédronate 29 % et l'étidronate 20 %. Étant donné que le coût du traitement varie d'un bisphosphonate à un autre, une analyse de rentabilité permettrait de quantifier la différence relative entre ces médicaments quant au rapport coût-efficacité. D'ailleurs, l'ACMTS a entrepris cette analyse dont les résultats seront publiés dès qu'ils seront connus.

6 INCIDENCE SUR LES SERVICES DE SANTÉ

6.1 Incidence sur la population

La prévention des fractures ostéoporotiques est une intervention de santé publique, particulièrement s'agissant des fractures de la hanche et des fractures vertébrales cliniques, soit les fractures nécessitant un traitement médical. Le RR de mortalité des femmes en période postménopausique, âgées de 55 à 81 ans, dont la DMO est basse, s'élève d'un facteur six à un facteur neuf après une telle fracture. Ces femmes représentent la population type des femmes après la ménopause⁹. Dans la plupart des cas, la mortalité accrue est attribuable à un piètre état de santé et à la comorbidité, outre la fracture⁹. Les fractures ostéoporotiques accroissent la morbidité; 50 % des femmes ayant subi une fracture de la hanche ne peuvent plus reprendre comme auparavant leurs activités quotidiennes courantes³, tandis que 33 % nécessiteront des soins de longue durée⁹. Parvenir à abaisser l'incidence de ces fractures améliorerait la qualité de vie des personnes souffrant d'ostéoporose, sans compter que cela aurait un effet bénéfique sur la mortalité. D'après nos constatations, les effets bénéfiques potentiels prennent de l'ampleur avec l'âge des femmes en période postménopausique ayant déjà subi une fracture ostéoporotique. Ces effets bénéfiques potentiels, auxquels on peut attribuer des coefficients d'utilité, seront évalués dans une autre analyse économique de l'ACMTS.

6.2 Incidence sur les services de santé

Au vu de la morbidité qui découle des fractures ostéoporotiques, prévenir leur récurrence diminuerait la nécessité de recourir à des services de santé communautaires, comme les soins à domicile. La prévention peut également diminuer ou freiner la demande de lits en soins de longue durée. Toutefois, les constatations de la recherche comparative qui soutiendraient cette hypothèse sont rares¹. À noter également l'absence d'études évaluant l'effet des bisphosphonates sur l'hospitalisation¹. L'analyse approfondie du retentissement sur la prestation des services de santé, y compris de l'impact budgétaire, est prévue dans l'évaluation économique de l'ACMTS.

7 DISCUSSION

7.1 Synthèse des résultats

7.1.1 Étidronate

Selon les données disponibles sur la durée de traitement la plus longue et les dénominateurs de référence quant au nombre de participantes dans les essais cliniques examinés, le RR agrégatif

estimatif de fractures par suite du traitement par l'étidronate n'est pas statistiquement significatif s'agissant des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche ou des fractures du poignet. Cette constatation demeure vraie que l'étidronate soit administré en prévention primaire ou en prévention secondaire. Concernant les fractures vertébrales, le RR agrégatif estimatif est significatif en prévention secondaire, mais ne l'est pas en prévention primaire.

L'analyse globale fait ressortir que l'étidronate, en administration cyclique durant une période de 90 jours, réduit le RR de fractures vertébrales de 47 %. L'IC de 95 % qui accompagne cette estimation est vaste, la limite supérieure qui représente l'effet le plus faible indiquant une RRR de 13 %. Il n'en demeure pas moins qu'une réduction des fractures vertébrales est d'importance clinique si elle amène une diminution de la douleur et de l'incapacité fonctionnelle. Des études observationnelles confirment le lien entre les fractures et la douleur¹⁸⁴⁻¹⁸⁷. De plus, c'est un fait admis que les femmes ayant déjà subi une fracture vertébrale sont à risque d'une fracture vertébrale subséquente dans l'année qui suit¹⁸⁸. Malgré cet effet sur les fractures vertébrales, l'estimation ponctuelle de l'effet de l'étidronate sur les fractures non vertébrales, les fractures de la hanche ou les fractures du poignet en révèle l'absence d'impact. Les IC sont vastes, et une RRR inférieure à 32 % demeure du domaine du possible concernant les fractures non vertébrales. L'étendue des IC reflète l'incertitude qui règne concernant l'effet du médicament. Cette incertitude pourrait tenir au fait que les participantes (total = 624) des essais cliniques sur l'étidronate sont moins nombreuses que les participantes des essais cliniques sur l'alendronate ou le risédronate.

Les effets indésirables imputés à l'étidronate ou au placebo dans les essais cliniques retenus sont semblables. L'étidronate ne donne pas lieu à un taux d'abandons pour cause d'EI [RR 0,61 (IC 95 % : 0,25 à 1,49)], ni à un taux d'abandons en général [RR 0,91 (IC 95 % : 0,71 à 1,26)] différents de façon statistiquement significative de ceux associés au placebo. Les participantes ont donc bien toléré leur traitement par l'étidronate.

Notre analyse débouche sur les mêmes résultats que ceux de la méta-analyse de Cardona et Pastor¹⁸⁹. Ils constatent une réduction des fractures vertébrales de 28,3 par 1 000 patients-années (IC 95 % : 26,2 à 30,4); ils n'ont pas calculé l'estimation globale concernant les fractures non vertébrales. La présente méta-analyse indique que l'étidronate est bénéfique s'agissant de réduire les fractures vertébrales, mais elle ne peut corroborer la réduction des fractures non vertébrales.

7.1.2 Alendronate

En fonction de la plus longue durée de traitement et des dénominateurs de référence pour ce qui est du nombre de femmes dans les essais cliniques examinés, le principal effet bénéfique de l'alendronate est dans la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques. À la dose de 10 mg par jour, l'alendronate produit une réduction statistiquement significative des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche et des fractures du poignet; la confirmation factuelle de la réduction des fractures du poignet n'est pas aussi solide que celle concernant les autres fractures. Nous constatons que l'alendronate à raison de 10 mg par jour en prévention primaire des fractures ostéoporotiques n'amène pas de réduction statistiquement significative du risque, à l'exception de celui des fractures vertébrales.

Les EIM sont du même ordre, qu'il s'agisse de l'alendronate ou du placebo. Il n'y pas de différences statistiquement significatives quant au taux d'interruption du traitement pour cause d'EI [RR 0,95 (IC 95 % : 0,83 à 1,09)] ou au taux d'abandons en général [RR 1,10 (IC 95 % : 0,94 à 1,29)], par rapport au placebo. Il appert que les participantes ont bien toléré leur traitement par l'alendronate.

7.1.3 Risédronate

L'information factuelle disponible sur le risédronate se limite à la prévention secondaire des fractures ostéoporotiques. D'après la plus longue durée de traitement et les dénominateurs de référence quant au nombre de personnes dans les essais cliniques examinés, le risédronate à la dose de 5 mg par jour produit une réduction relative statistiquement significative des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales ou des fractures de la hanche. Il ne produit pas de diminution statistiquement significative des fractures du poignet. Il a été impossible de déterminer l'effet du risédronate en prévention primaire parce que le seul essai clinique de prévention primaire examiné ne rapporte aucune fracture.

Les EIM attribuables au risédronate sont semblables à ceux imputables au placebo. Le risédronate ne donne pas lieu à un taux d'abandons pour cause d'EI [RR 0,96 (IC 95 % : 0,88 à 1,05)], ni à un taux d'abandons en général [RR 0,96 (IC 95 % : 0,91 à 1,01)] différents de façon statistiquement significative de ceux associés au placebo. De toute évidence, les participantes ont bien toléré leur traitement par le risédronate.

7.1.4 Comparaison avec d'autres études méthodiques

La présente étude s'inspire de trois études de publication récente, sur l'étidronate, l'alendronate et le risédronate, auxquelles nous avons participé³¹⁻³³. Pour les besoins de la présente étude, nous avons procédé de nouveau au choix des essais cliniques, à l'extraction et à l'analyse des données. Les quatre études diffèrent entre elles sous quatre aspects. D'abord, notre étude examine des articles publiés après les autres études. De plus, elle n'examine que des données publiées, tandis que les autres étudient des données publiées ou inédites. Troisièmement, les autres études n'appliquent que le modèle à effets aléatoires, tandis qu'ici le scénario de référence est fondé sur le modèle à effets fixes, à moins que les résultats n'aient été hétérogènes. Enfin, malgré que les autres études tiennent compte de la DMO comme des fractures, notre étude ne s'attarde qu'aux fractures, comme en témoigne la définition de la prévention primaire et de la prévention secondaire établie d'après le relevé des fractures. Compte tenu de ces différences, nous sommes d'avis que notre étude ne peut être assimilée aux trois autres, et que nos constatations apportent un complément d'information aux constatations de ces études.

a) *Étidronate*

Pour ce qui est de l'étidronate, trois aspects du choix et du classement des essais cliniques retenus sont différents. D'abord, dans l'étude antérieure³¹, l'essai de Watts¹⁹ a été classé comme un essai de prévention primaire parce que le score T moyen est de -1,7. Voilà pourquoi les femmes dont la masse osseuse se situait à deux ÉT de la masse osseuse de pointe moyenne étaient admises. En vertu des critères de sélection, seules les femmes ayant déjà subi de une à quatre fractures vertébrales de compression étaient recrutées. À nos yeux, cet essai en est un de prévention secondaire. D'autre part, concernant l'essai de Storm⁷⁴, les auteurs ont communiqué de l'information supplémentaire sur les fractures vertébrales, information qui n'a pas été prise en considération ici. Enfin, les essais de Meunier et Pouilles^{61,69} ont été écartés de l'analyse des fractures vertébrales dans l'étude antérieure en raison de la faible incidence de ces fractures, alors que nous les avons examinées ici.

Dans l'ensemble, les résultats des deux études, sur la prévention primaire et sur la prévention secondaire, sont du même ordre (voir l'annexe 33). En prévention primaire, des différences ressortent : le RR de fractures vertébrales est désormais > 1, mais l'IC s'élargit. Concernant les fractures non vertébrales, le RR est désormais < 1. Pour ce qui est des deux études, les résultats ne franchissent pas le seuil de la signification statistique. En prévention secondaire, le RR de fractures

vertébrales s'abaisse et devient statistiquement significatif. Pour ce qui est des fractures non vertébrales, le RR est en hausse et > 1 , mais toujours pas significatif.

La disparité entre les résultats sur la prévention primaire et ceux sur la prévention secondaire est attribuable au reclassement de l'essai de Watts¹⁹ en prévention secondaire. Quand l'essai revient dans le groupe de la prévention primaire, les résultats sur la prévention primaire et ceux sur la prévention secondaire dans les deux études sont les mêmes. Dans l'analyse de sensibilité qui détermine l'influence de la prise en compte des données inédites, les résultats ne bronchent pas. De même, tenir compte ou écarter les résultats des essais de Meunier et Pouilles^{61,69} n'influence pas les résultats.

Les conclusions sont également les mêmes : les deux études ne constatent pas de réduction statistiquement significative des fractures vertébrales sous l'effet de l'étidronate en prévention primaire, non plus que de diminution statistiquement significative des fractures non vertébrales sous l'effet de l'étidronate en prévention primaire ou en prévention secondaire. En revanche, notre étude démontre que l'étidronate réduit de façon significative les fractures vertébrales en prévention secondaire.

b) Alendronate

Concernant l'alendronate, quatre aspects du choix des essais cliniques examinés sont différents. D'abord, l'étude précédente³² tient compte de l'information supplémentaire communiquée par les auteurs des essais de McClung¹⁷⁰, soit de l'information portant sur les fractures vertébrales et les fractures non vertébrales, de Hosking¹¹⁶, à savoir de l'information sur les fractures vertébrales, de Liberman¹²³, soit la présentation de façon distincte des résultats des deux essais mentionnés dans l'étude, d'Adami⁸⁰, soit de l'information qui précise le type de fractures, et de l'essai inédit de Bonnick et Rosen, à savoir de l'information sur les fractures non vertébrales, tandis que notre étude ne tient pas compte de cette information supplémentaire. Nous avons écarté les essais de McClung, d'Adami et de Bonnick^{80,92,170} pour les motifs suivants : « par de mention des fractures », « les fractures sont mentionnées comme des EI ou sans précisions » et « l'article n'a pas été publié ». Puis, l'étude antérieure considère l'essai de Cummings¹⁰⁰ comme un essai de prévention secondaire puisque c'est ainsi qu'il a été conçu en fonction de la DMO (score $T < -2$), même s'il n'a pas admis de personnes ayant subi des fractures. En raison de la nouvelle norme sur la DMO de l'adulte jeune, le score T du critère de sélection était de $-1,6$; donc l'essai a recruté des personnes dont le score T de DMO était > -2 . Nous le prenons en compte à titre d'essai de prévention primaire du fait que les personnes ayant subi des fractures étaient exclues en fonction des critères de sélection et que le critère d'admissibilité de la DMO d'après la nouvelle norme était d'un score $T < -1,6$. En outre, nous examinons ici les essais d'Ascott-Evans⁸¹ et de Dursun¹⁰⁵, essais qui n'étaient pas publiés au moment de l'étude antérieure. Enfin, nous avons retenu les essais portant sur la dose de 5 mg et celle de 10 mg, soit les essais de Black⁸⁴, de Greenspan¹¹⁰, de Cummings¹⁰⁰ et de Liberman¹²³, et nous les avons regroupés sous l'étiquette de la dose de 10 mg. Nous avons ainsi tenu compte de l'ensemble des données portant sur la dose de 10 mg dans le cadre d'une analyse prudente.

La comparaison des résultats des deux études est difficile, parce que l'analyse porte sur différentes doses. La présente étude comporte une analyse supplémentaire, celle de la gamme de dose de 5 mg à 40 mg et de la gamme de 10 mg à 40 mg de l'étude antérieure (voir l'annexe 34). S'agissant des fractures vertébrales sous l'effet du médicament aux doses de 5 mg à 40 mg, les deux études en arrivent à des résultats presque identiques en général, quand la prévention primaire et la prévention secondaire sont prises en considération ensemble, et en prévention secondaire. En prévention primaire, notre étude aboutit à des résultats significatifs; dans l'étude antérieure, ces résultats ne le sont pas. Le classement du vaste essai de Cummings¹⁰⁰ dans le groupe des essais de prévention primaire dans notre étude a donné lieu à une estimation plus précise du RR de fractures vertébrales.

D'autre part, le fait que notre étude passe outre l'essai de Cummings¹⁰⁰ en prévention secondaire ne change pas grand-chose, parce que l'analyse couvre le vaste essai de Black⁸⁴. S'agissant des fractures non vertébrales sous l'effet du médicament à la dose de 10 mg, les deux études concordent en ce qui a trait à la signification des résultats, mais l'effet est en général de plus grande ampleur dans l'étude antérieure. Les résultats sur les fractures de la hanche sont semblables dans les deux études; concernant les fractures du poignet, l'étude antérieure constate un résultat significatif, tandis que notre étude conclut au même RR de fractures, sans que les résultats soient significatifs. La prise en compte des données inédites de l'étude antérieure aurait haussé la précision de l'estimation du RR de fractures du poignet.

Les deux études en arrivent à la conclusion que l'alendronate exerce un effet bénéfique en prévention primaire et en prévention secondaire sur les fractures vertébrales, un effet, non significatif en prévention primaire et significatif en prévention secondaire, sur les fractures non vertébrales et un effet bénéfique en prévention générale des fractures de la hanche. Concernant les fractures du poignet, l'étude antérieure constate un résultat significatif, alors que la présente étude observe le même RR de fractures, sans obtenir de résultats significatifs.

c) Risédronate

Concernant le risédronate, deux aspects du choix des essais cliniques diffèrent. D'abord, l'étude antérieure retient les essais de Mortensen¹⁷² sur le médicament à la dose de 5 mg par jour (concernant les fractures non vertébrales) et de Clemmesen¹⁵⁷ à la dose de 2,5 mg par jour (concernant les fractures vertébrales et les fractures non vertébrales)³³. Notre étude n'en tient pas compte parce que ces essais examinent selon toute apparence une période où le médicament n'a pas été administré (des participantes peuvent avoir subi des fractures pendant cette période de suivi sans médicament, et non pas durant la période de traitement). Enfin, l'étude antérieure prend en considération de l'information supplémentaire communiquée par les auteurs de l'essai de McClung¹⁷⁰, alors que nous n'en tenons pas compte ici. Le résumé¹⁶⁹ pourrait porter sur un sous-groupe de l'échantillon du compte rendu¹⁷⁰, mais cela n'a pu être déterminé d'après les comptes rendus publiés.

Les résultats globaux, issus de l'examen des essais de prévention primaire et des essais de prévention secondaire, des deux études sont semblables (voir l'annexe 35). Concernant les fractures vertébrales en prévention primaire, un seul essai clinique était disponible pour l'analyse, celui de Mortensen¹⁷², et le logiciel Review Manager a été incapable de produire une estimation puisque aucune fracture n'est survenue (un zéro comme numérateur). L'étude antérieure contourne la difficulté en ajoutant 0,5 dans les cellules pour être en mesure de calculer; le résultat n'est pas significatif. Concernant les fractures non vertébrales en prévention primaire, le seul essai disponible est celui de Mortensen¹⁷². Nous n'en avons pas tenu compte parce qu'il porte sur une période de suivi sans médicament. Par contre, l'autre étude le prend en considération et aboutit à un résultat non significatif. Cette étude ne présente pas de résultats distincts sur les fractures non vertébrales et sur les fractures vertébrales en prévention secondaire. Même si elle ne mentionne pas les fractures vertébrales et les fractures non vertébrales en prévention secondaire, nous constatons une réduction des fractures du même ordre que la nôtre par comparaison avec les graphiques du compte rendu.

Dans l'analyse de sensibilité sur l'effet de la prise en compte des données inédites sur les fractures non vertébrales de l'essai de McClung¹⁶⁹, les résultats ne bronchent pas. De même, les données des essais de Mortensen et de Clemmesen^{157,172} concernant les doses de 5 mg et de 2,5 mg par jour respectivement, n'influencent pas les résultats. L'essai de Mortensen est le seul à renfermer de l'information sur les fractures non vertébrales en prévention primaire.

Les deux études constatent que le risédronate à la dose de 5 mg par jour amène une réduction statistiquement significative à la fois des fractures vertébrales et des fractures non vertébrales, et, à la dose de 2,5 mg par jour, une réduction statistiquement significative des fractures vertébrales, mais pas des fractures non vertébrales. Il a été impossible pour nous d'estimer le risque en prévention primaire, et l'estimation dans l'autre étude n'est pas significative. En prévention secondaire, la présente étude démontre une réduction significative des fractures vertébrales et des fractures non vertébrales à la dose de 5 mg par jour. Il nous a été impossible d'estimer le risque en prévention primaire à la dose de 5 mg par jour. Dans l'autre étude, l'estimation de la réduction des fractures n'est pas significative quand les diverses doses sont prises en compte ensemble.

7.2 Limites

Selon toute vraisemblance, les résultats de la présente étude méthodique sont robustes : la recherche documentaire a été exhaustive; des critères de sélection et des critères d'exclusion ont été précisés; l'analyse des données a été rigoureuse. L'une des limites potentielles tiendrait au fait que la mise à jour de la recherche couvrant la période de 2000 à 2004 n'a pas porté sur les revues spécialisées non indexées dans MEDLINE[®]. Dans les dernières années, des faits empiriques ont démontré que cela introduit un risque de biais dans la méta-analyse. Tout bien pesé, un biais de cette nature pourrait entraîner une variation de $\pm 6\%$ des résultats globaux^{190,191}. Comme la recherche documentaire initiale couvrant la période de 1966 à 2000 a été exhaustive, la mise à jour limitée à MEDLINE[®] n'aurait qu'un impact minime. D'ailleurs, la mise à jour de la recherche documentaire couvrant la période de 1999 à juillet 2004, effectuée pour les besoins de l'évaluation économique de l'ACMTS à venir, confirme cette constatation. Cette mise à jour porte sur l'etidronate, l'alendronate et le risédronate (à la dose quotidienne seulement), en plus du tériparatide. Plusieurs bases de données ont été consultées (MEDLINE[®], EMBASE[®], BIOSIS Previews[®], ToxFile, PubMed et The Cochrane Library) et aucun autre compte rendu conforme aux critères de sélection n'a été relevé. Même si notre méthodologie est pour ainsi dire irréprochable, les résultats de la méta-analyse ne peuvent pas être plus concluants que ceux des études de recherche primaire examinées. Ces études comportent des limites qui tiennent à l'évaluation et au classement des fractures, à l'imprécision de la dissimulation de l'affectation des ressources et au grand nombre de personnes perdues de vue au suivi.

L'absence de définition uniforme de la fracture non vertébrale pourrait être une source d'hétérogénéité. Certains chercheurs s'en remettent à une définition plutôt large : n'importe quelle fracture pour autant que ce ne soit pas une fracture vertébrale, tandis que d'autres resserrent la définition en précisant qu'il s'agit seulement d'une fracture de la hanche, de la clavicule, de l'humérus, du poignet, du pelvis ou d'une jambe¹⁹². La puissance statistique nécessaire pour déceler l'hétérogénéité est limitée dans certains cas en raison du bas nombre de certains types de fractures. Il faut savoir également que les fractures ne représentent pas le principal paramètre d'intérêt dans nombre d'essais cliniques. En fait, aucun des 11 essais cliniques sur l'etidronate, ³^{84,100,105} des 11 des essais sur l'alendronate et ³^{164,170,173} des 6 essais sur le risédronate examinent les fractures à titre de principal paramètre d'intérêt. Certaines études de prévention secondaire ont pu contribuer à l'hétérogénéité ou à la présence de biais en admettant des femmes dont la DMO est basse mais qui n'ont pas subi de fractures avérées et en n'établissant pas précisément la distinction entre la fracture traumatique et la fracture pathologique. En outre, dans certains cas, nos critères de classement dans la catégorie de la prévention secondaire ne sont pas les mêmes que ceux des chercheurs de l'étude. À titre d'exemple, citons l'étude de McClung¹⁷⁰, dont les participantes se rangent dans deux groupes d'âge. À nos yeux, les deux groupes évaluent l'effet du risédronate en prévention secondaire sur les fractures ostéoporotiques; reste à savoir si l'objectif des chercheurs était le même. Les deux groupes

sont conformes à deux de nos critères de prévention secondaire, à savoir le taux de fractures de référence et l'âge. Dans les deux groupes, le taux de fractures de référence est > 20 % (alors que ce taux de référence devait être < 20 % pour que l'étude en soit une de prévention primaire). Dans les deux groupes, les participantes étaient âgées de moins de 62 ans, ce qui correspond à notre critère d'âge pour la prévention secondaire. Enfin, la détermination des différences sur le plan de l'effet entre les essais de prévention primaire et les essais de prévention secondaire a été à l'ordre du jour dans notre étude.

La rigueur est limitée en outre du fait que la plupart des essais cliniques ne disent rien sur la dissimulation de l'affectation des ressources, au mieux leur description est imprécise. Concernant l'etidronate, la dissimulation de l'affectation est imprécise dans les 11 essais; s'agissant de l'alendronate, 3^{89,100,116} des 11 essais ont dissimulé l'affectation, tandis que c'est incertain dans le reste; pour ce qui est du risédronate, un seul essai a dissimulé l'affectation des ressources¹⁶⁴, tandis que la question est imprécise dans les cinq autres essais.

Autre limite, la durée du suivi dans les études qui rend difficile l'extrapolation de l'effet à long terme sur les fractures. Ce sont des essais de longue durée qui détermineront si l'effet sur les fractures se maintient, s'accroît ou diminue. Le fait qu'aucune étude ne compte d'hommes souffrant d'ostéoporose est une autre limite. Compte tenu que deux fois plus de femmes que d'hommes souffrent d'ostéoporose au Canada, la présente étude sera tout de même pertinente pour les décideurs canadiens.

Notre méthode d'évaluation de l'effet des bisphosphonates au fil du temps peut expliquer le manque de robustesse de certaines estimations. Plus précisément, pour déterminer l'effet sur le risque de fractures sur cinq ans, nous avons fondé notre évaluation sur l'IF de Black³⁵, et pour les risques à vie et sur cinq ans selon l'âge, nous avons appliqué le modèle de Doherty³⁶. Même si cette dernière modélisation nous a permis d'estimer la variation du risque entre les femmes de groupes d'âge différents en période postménopausique, ces estimations comporteraient un certain degré d'incertitude. Nous pensons que cette information pourrait être utile aux décideurs.

Outre les doses recommandées, nous avons évalué des doses sous-thérapeutiques, à savoir l'alendronate à 5 mg par jour et le risédronate à 2,5 mg par jour. Nous avons tenu compte de ces essais, non seulement pour asseoir nos conclusions et prendre en considération d'anciennes études pivots, mais également pour examiner des doses que d'aucuns jugent efficaces. Les résultats de notre étude concernant le risédronate à la dose de 2,5 mg et l'alendronate à la dose de 5 mg pourraient servir d'assise à des hypothèses qu'étudiera la recherche à l'avenir. Ces doses ne font l'objet que d'analyses secondaires. D'autre part, même si certaines études ne disent rien sur les suppléments calciques, nous avons supposé que la plupart des participantes, comme la plupart des femmes souffrant d'ostéoporose, y auraient recours. Nous sommes d'avis que cette hypothèse est plausible. Enfin, dans des analyses secondaires, notamment celles comparant les dénominateurs de référence et les dénominateurs de suivi et celles en fonction des années-personnes, nous avons supposé un taux d'abandons linéaire. Quoique la fréquence de cessation du traitement puisse varier, nous privilégions cette méthode qui nécessite un moins grand nombre d'hypothèses. Nous l'avons appliqué dans la même mesure à toutes les comparaisons pour restreindre l'introduction de biais.

L'évaluation des effets indésirables sous forme de synthèse dans la méta-analyse constitue une limite du fait que les participants aux ECR sont en général en meilleure santé, avec moins d'affections concomitantes, que la population cible. On ne pourrait donc pas appliquer les résultats en pratique clinique. Certains essais ont exclu les personnes souffrant d'un trouble gastrointestinal. Ainsi, deux des 11 essais sur l'etidronate^{19,64} ont exclu ces patients (et il y a fort à parier qu'un autre essai⁶⁸ a fait

de même puisqu'il précise que les patients présentant « une contre-indication à l'administration du médicament à l'étude » étaient exclus). Concernant l'alendronate, huit^{84,89,100,105,108,116,123,130} des 11 essais ont exclu des personnes souffrant d'un trouble gastrointestinal. En revanche, aucun des six essais sur le risédronate n'a exclu ces patients. En outre, les ECR n'ont pas la puissance suffisante pour détecter les effets rares, et la méta-analyse de ces essais ne peut aboutir à une conclusion ferme sur la toxicité du médicament. L'hétérogénéité dans la présentation des EIM dans les ECR, notamment leur faible fréquence et leur mode d'évaluation par les chercheurs, a rendu la méta-analyse impossible. Enfin, parce que l'ECR n'est pas conçu pour détecter les EIM, particulièrement les effets d'occurrence rare, il est d'usage de s'en remettre à d'autres sources d'information que l'ECR. Certains scientifiques consultent des études observationnelles pour connaître les EIM, nous avons opté pour le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM), parce que nous voulions les évaluer dans le contexte canadien.

7.3 Caractère applicable des constatations

La possibilité d'appliquer nos constatations est restreinte par la structure comparative des essais cliniques examinés. Les participantes de ces essais ont été triées sur le volet, alors que les conditions réelles d'administration de ces médicaments peuvent être tout à fait différentes. Les participantes ont été observées durant une période allant de un à quatre ans. Bien que nos résultats confirment l'efficacité, soit une réponse affirmative à la question de savoir si l'intervention a un effet sur le paramètre d'intérêt, ils ne peuvent corroborer entièrement l'efficacité à long terme des bisphosphonates dans la prévention des fractures ostéoporotiques, pour répondre à la question de savoir si l'intervention exerce un effet durable sur le paramètre.

Nous n'avons pu déceler de différences statistiquement significatives dans les taux d'EIM ou d'abandons pour cause d'EIM entre les bisphosphonates et le placebo. Hors du contexte des essais cliniques contrôlés, l'innocuité de ces médicaments soulève des préoccupations, particulièrement l'alendronate et, à un moindre degré, le risédronate qui seraient à l'origine d'ulcères oesophagiens et de gastrites¹⁹³. Même si ces EI sont rapportés surtout dans des exposés de cas et des études endoscopiques, des réactions indésirables gastrointestinales imputables aux bisphosphonates ont été rapportées dans la même proportion au PCSEIM¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. Les effets indésirables gastrointestinaux représentent 39 % des réactions indésirables attribuables à l'alendronate, 35 % des effets indésirables imputables au risédronate et 18 % des effets indésirables dus à l'etidronate (voir l'annexe 36). Il faut savoir que ces proportions ne rendent pas forcément compte de l'ampleur du problème car la déclaration des effets indésirables au PCSEIM est volontaire et les réactions ne sont pas toutes rapportées. En effet, l'on estime que -10 % des réactions indésirables sont signalées à Santé Canada¹⁹⁷. D'autre part, la relation causale n'a pas été établie avec certitude. Ces renseignements non vérifiés soulignent néanmoins le bien-fondé de respecter les directives quant à l'administration du médicament, soit de boire un grand verre d'eau pour avaler le comprimé et ne pas s'étendre pendant au moins 30 minutes, et laissent entrevoir que les contre-indications n'auraient pas été respectées en pratique¹⁹³. Certains essais cliniques examinés ici ont exclu les personnes souffrant de troubles gastrointestinaux. Nous sommes d'accord avec Kherani¹⁹³ sur le fait que la clé de l'administration sûre de ces médicaments repose sur l'éducation du patient et des directives concernant l'administration, particulièrement en ce qui concerne l'alendronate et, à un moindre degré, le risédronate.

7.4 Lacunes

Des essais cliniques sur les bisphosphonates^{85,164,170} affirment que leur effet de réduction des fractures non vertébrales serait de plus grande ampleur chez la personne dont la DMO est basse au début du traitement. Les données probantes actuelles ne permettent pas de déterminer si la réduction du risque varie avec le degré d'ostéoporose. Il serait également indiqué d'étudier l'effet des bisphosphonates sur le RR de fractures non vertébrales dans la population ne souffrant pas d'ostéoporose. En outre, la recherche devra préciser la place du risédronate dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques. Enfin, la recherche à l'avenir devrait tenter de répondre aux questions de savoir si les bisphosphonates diminuent les fractures non vertébrales chez les femmes plus jeunes et si l'apport de calcium ou la thérapie combinée associée à un autre traitement actif peut accroître de façon significative l'effet de ces médicaments sur les fractures.

8 CONCLUSION

La nature des données probantes varie selon le bisphosphonate. Concernant l'etidronate, la plupart des essais cliniques examinés comptent un petit nombre de participantes et ils ne sont pas conçus forcément pour évaluer les fractures, ce qui limite nos constatations. Les données probantes concernant l'alendronate et le risédronate sont plus robustes. À la lumière de ces données probantes, nous concluons que l'effet bénéfique principal des trois bisphosphonates disponibles sur le marché canadien dans la prise en charge des fractures ostéoporotiques réside dans la prévention secondaire de ces fractures.

- L'etidronate à la dose de 400 mg par jour est principalement utile en prévention secondaire des fractures vertébrales. En prévention primaire, il n'y a pas de réduction statistiquement significative des fractures vertébrales. Que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire, le médicament n'amène pas de réduction statistiquement significative des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche ou des fractures du poignet.
- L'alendronate est principalement bénéfique en prévention secondaire de toutes les fractures ostéoporotiques. À la dose de 10 mg par jour, il exerce un effet statistiquement significatif de réduction des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales, des fractures de la hanche et des fractures du poignet. En prévention primaire, il ne produit pas de réduction statistiquement significative des fractures ostéoporotiques, à l'exception des fractures vertébrales.
- Le risédronate est principalement efficace en prévention secondaire de la plupart des fractures ostéoporotiques. À la dose de 5 mg par jour, il amène une réduction statistiquement significative des fractures vertébrales, des fractures non vertébrales ou des fractures de la hanche, mais pas du poignet. Il a été impossible d'estimer le risque en prévention primaire parce que seul un essai de prévention primaire a été examiné et qu'il précise qu'aucune fracture n'est survenue.

9 RÉFÉRENCES

1. Hodsmán AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002;166(11):1426-30.
2. Fitzgerald P. Endocrinology. In: Tierney L, McPhee S, Papadakis M, editors. *Current medical diagnosis and treatment*. 41st ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002. p.1121-201.
3. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada [published errata appear in *CMAJ* 2003;168:400,544]. *CMAJ* 2002;167(10 Suppl):S1-34. Accessible au : http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/167/10_suppl/s1.
4. Hanley DA. Osteoporosis. In: Gray J, editor. *Therapeutic choices*. 4th ed. Ottawa: Canadian Pharmaceutical Association; 2003. p.637-46.
5. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
6. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(8):1137-41.
7. Black D. Use of T-scores to establish comparable diagnostic categories for bone densitometers [abstract] . NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy; 2000 Mar 27; Bethesda (MD).
8. Melton LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989;129(5):1000-11.
9. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11(7):556-61.
10. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989;149(11):2445-8.
11. Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. *CMAJ* 1997;157(10):1357-63. Accessible au : <http://www.cmaj.ca/content/vol157/issue10/> (accessed 2005 Jul 13).
12. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996;156(14):1521-5.
13. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137(9):1001-5.
14. Shukla V. *Treating osteoporosis with teriparatide: many unknowns?* [Issues in emerging health technologies issue 51]. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2003. Accessible au : https://www.ccohta.ca/publications/pdf/275_teriparide_cetap_e.pdf.
15. Schachter HM, Clifford TJ, Cranney A, Barrowman NJ, Moher D. *Raloxifene for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: a systematic review of efficacy and safety evidence* [Technology report no 50]. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005. Accessible au: https://www.ccohta.ca/publications/pdf/117_raloxifene_tr_e.pdf.
16. *Fosamax 70 mg*. Pittsford (NY): AragonProducts.com; 2004 Aug 8.
17. Actonel (risedronate), for osteoporosis, approved in Canada. *Doctor's Guide* 2000 Aug 22. Accessible au : <http://www.pslgroup.com/dg/1dddbe.htm> .
18. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29(1):55-62.
19. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323(2):73-9.

20. Rodan GA, Seedor JG, Balena R. Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 3:S7-12.
21. *CPS 2004: compendium of pharmaceuticals and specialties*. Ottawa: Canadian Pharmacists Association; 2004.
22. Rugo HS. Cancer. In: Tierney L, McPhee S, Papadakis M, editors. *Current medical diagnosis and treatment*. 41st ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002. p.67-116.
23. *Newfoundland and Labrador interchangeable drug products formulary*. [database online]. St. John's: Government of Newfoundland and Labrador; 2006. Accessible au : <http://www.health.gov.nl.ca/health/nlmdp/fmlsearch.asp> (accessed 2006 Feb 10).
24. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index*. Toronto: The Ministry; 2005. No 39. Accessible au : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/formulary/ed39_0_bk.pdf (accessed 2005 Nov 23).
25. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index*. Toronto: The Ministry; 2006 Jan 12. No 39 update A. Accessible au : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/formulary/39_a_ven_final.xls (accessed 2006 Feb 10).
26. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index*. Toronto: The Ministry; 2005 Oct 6. No 39 update 2. Accessible au : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/formulary/39_update_d2_100605.rtf (accessed 2006 Feb 10).
27. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. *Ontario drug benefit formulary/comparative drug index*. Toronto: The Ministry; 2006 Jan 24. No 39 update 5. Accessible au : http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/formulary/39_update_d5_122406.rtf (accessed 2006 Feb 10).
28. *Drug Product Database* [database online]. Ottawa: Therapeutic Products Directorate, Santé Canada; 2005. Accessible au : http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_e.html (accessed 2005 Jan 7).
29. Clark M, Oxman AD. Cochrane reviewers' handbook 4.0. In: *Review Manager (RevMan)*. Oxford (UK): The Cochrane Collaboration; 1999.
30. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309(6964):1286-91.
31. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12(2):140-51.
32. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):508-16.
33. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):517-23.
34. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993;2(2):121-45.
35. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12(7):519-28.
36. Doherty DA, Sanders KM, Kotowicz MA, Prince RL. Lifetime and five-year age-specific risks of first and subsequent osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12(1):16-23.
37. Adami S, Bruni V, Bianchini D, Becorpi A, Lombardi P, Campagnoli C, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate. *J Endocrinol Invest* 2000;23(5):310-6.

38. Anderson C, Cape RD, Crilly RG, Hodsmen AB, Wolfe BM. Preliminary observations of a form of coherence therapy for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1984;36(3):341-3.
39. Bolanca S, Korsic M, Dekanic D, Cvijetic S. Effects of combined treatment with etidronate, nandrolone-decanoate and calcium on bone mineral density in postmenopausal women. *Acta Med Croat* 1998;52(3):159-63.
40. Chilibeck PD, Davison KS, Whiting SJ, Suzuki Y, Janzen CL, Peloso P. The effect of strength training combined with bisphosphonate (etidronate) therapy on bone mineral, lean tissue, and fat mass in postmenopausal women. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80(10):941-50.
41. Cortet B, Bera-Louville A, Gauthier P, Gauthier A, Marchandise X, Delcambre B. Comparative efficacy and safety study of etidronate and alendronate in postmenopausal osteoporosis: effect of adding hormone replacement therapy. *Joint Bone Spine* 2001;68(5):410-5.
42. Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S. The effect of low-dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1993;3(2):71-5.
43. Guanabens N, Farrerons J, Perez-Edo L, Monegal A, Renau A, Carbonell J, et al. Cyclical etidronate versus sodium fluoride in established postmenopausal osteoporosis: a randomized 3 year trial. *Bone* 2000;27(1):123-8.
44. Gurlek A, Bayraktar M, Gedik O. Comparison of calcitriol treatment with etidronate-calcitriol and calcitonin-calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1997;61(1):39-43.
45. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95(6):557-67.
46. Heaney RP, Saville PD. Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20(5):593-604.
47. Heath DA, Bullivant BG, Boiven C, Balena R. The effects of cyclical etidronate on early postmenopausal bone loss: an open, randomized controlled study. *J Clin Densitometry* 2000;3(1):27-33.
48. Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997;103(2):92-9.
49. Hesch RD, Heck J, Dellling G, Keck E, Reeve J, Canzler H, et al. Results of a stimulatory therapy of low bone metabolism in osteoporosis with (1-38)hPTH and diphosphonate EHDP. Protocol of study I, osteoporosis trial Hannover. *Klin Wochenschr* 1988;66(19):976-84.
50. Hodsmen AB. Effects of cyclical therapy for osteoporosis using an oral regimen of inorganic phosphate and sodium etidronate: a clinical and bone histomorphometric study. *Bone Miner* 1989;5(2):201-12.
51. Hyldstrup L, Jorgensen JT, Sorensen TK, Baeksgaard L. Response of cortical bone to antiresorptive treatment. *Calcif Tissue Int* 2001;68(3):135-9.
52. Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med* 2004;117(8):549-55.
53. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate. *J Orthop Sci* 2001;6(6):487-92.
54. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Beneficial effect of etidronate on bone loss after cessation of exercise in postmenopausal osteoporotic women. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81(6):452-7.
55. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Matsu K, Uzawa M. Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2003;8(4):532-7.

56. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S, Uzawa M. Early response to alendronate after treatment with etidronate in postmenopausal women with osteoporosis. *Keio J Med* 2003;52(2):113-9.
57. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffman DL, Bordier P. The treatment of osteoporosis with disodium ethane-1, 1-diphosphonate. *J Lab Clin Med* 1971;78(4):574-84.
58. Lyritis GP, Tsakalagos N, Paspatis I, Skarantavos G, Galanos A, Androulakis C. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. *Clin Rheumatol* 1997;16(4):354-60.
59. Mallette LE, LeBlanc AD, Pool JL, Mechanick JI. Cyclic therapy of osteoporosis with neutral phosphate and brief, high-dose pulses of etidronate. *J Bone Miner Res* 1989;4(2):143-8.
60. Masud T, Mulcahy B, Thompson AV, Donnelly S, Keen RW, Doyle DV, et al. Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 1998;57(6):346-9.
61. Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):2784-91.
62. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997;103(6):468-76.
63. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999;106(5):513-20.
64. Montessori ML, Scheele WH, Netelenbos JC, Kerkhoff JF, Bakker K. The use of etidronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal osteopenia: results of three years of treatment. *Osteoporos Int* 1997;7(1):52-8.
65. Morishige K, Yamamoto T, Sawada K, Ohmichi M, Tasaka K, Murata Y. Etidronate and hormone replacement therapy (HRT) for postmenopausal women with osteoporosis despite HRT. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268(2):105-6.
66. Orme SM, Simpson M, Stewart SP, Oldroyd B, Westmacott CF, Smith MA, et al. Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(2):245-50.
67. Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, Miller PD, Watts NB. Bone histomorphometric changes after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):968-72.
68. Pacifici R, McMurtry C, Vered I, Rupich R, Avioli LV. Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women: a preliminary comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(4):747-53.
69. Pouilles JM, Tremollieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D, et al. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos Int* 1997;7(3):213-8.
70. Ryan PJ, Fogelman I. Clinical experience with etidronate in osteoporosis. *Clin Rheumatol* 1994;13(3):455-8.
71. Shiota E, Tsuchiya K, Yamaoka K, Kawano O. Effect of intermittent cyclical treatment with etidronate disodium (HEBP) and calcium plus alphacalcidol in postmenopausal osteoporosis. *J Orthop Sci* 2001;6(2):133-6.
72. Smith ML, Fogelman I, Hart DM, Scott E, Bevan J, Leggate I. Effect of etidronate disodium on bone turnover following surgical menopause. *Calcif Tissue Int* 1989;44(2):74-9.
73. Steiniche T, Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L. The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in postmenopausal spinal osteoporosis: a randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regime. *Bone* 1991;12(3):155-63.

74. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1265-71.
75. Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH. Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol* 1996;23(9):1560-4.
76. Terranova R, Luca S. [Treatment of postmenopausal osteoporosis with etidronate]. *Minerva Med* 1999;90(3):85-90.
77. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med* 1995;99(1):36-42.
78. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998;104(3):219-26.
79. Adami S, Baroni MC, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 3:S21-S27.
80. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17(4):383-90.
81. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BG, Magaril CH, Vandormael K, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2003;163(7):789-94.
82. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG, Kaur A, Maragoto A, Santora AC. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2792-7.
83. Bettembuk P, Balogh A. [The effect of a one-year alendronate therapy on postmenopausal osteoporosis. (Results in Hungary of an international multicenter clinical study)]. *Orv Hetil* 1999;140(50):2799-803.
84. 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(9041):1535-41.
85. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118-24.
86. 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(13):1207-15.
87. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4528-35.
88. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27(5):687-94.
89. Bone HG, Downs RW, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, et al. Dose-response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):265-74.
90. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/estrogen study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):720-6.
91. 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(12):1189-99.

92. Bonnick S, Rosen C, Mako B, DeLucca P, Byrnes C, Melton M. Alendronate vs calcium for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Bone* 1998;23(5S):S476.
93. Boussein ML, Parker RA, Greenspan SL. Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;10(6):505-9.
94. Chailurkit LO, Jongjaroenprasert W, Rungbunnapun S, Ongphiphadhanakul B, Sae-tung S, Rajatanavin R. Effect of alendronate on bone mineral density and bone turnover in Thai postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2003;21(6):421-7.
95. Chailurkit LO, Aunphongpuwanart S, Ongphiphadhanakul B, Jongjaroenprasert W, Sae-tung S, Rajatanavin R. Efficacy of intermittent low dose alendronate in Thai postmenopausal osteoporosis. *Endocr Res* 2004;30(1):29-36.
96. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100(6):1475-80.
97. Cheng ZQ, Yin W, Fan JY, Ma TJ. [The efficacy of alendronate in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2002;24(3):306-9.
98. Chesnut CH, Harris ST. Short-term effect of alendronate on bone mass and bone remodeling in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 3:S17-S19.
99. Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99(2):144-52.
100. 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(24):2077-82.
101. Cummings SR, Palermo L, Browner W, Marcus R, Wallace R, Pearson J, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture intervention trial research group. *JAMA* 2000;283(10):1318-21.
102. Davas I, Altintas A, Yoldemir T, Varolan A, Yazgan A, Baksu B. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003;80(3):536-40.
103. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996;18(2):141-50.
104. Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus MJ, Mako B, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1783-8.
105. Dursun N, Dursun E, Yalcin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001;55(8):505-9.
106. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, Ylikorkala O, Valimaki MJ. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):626-31.
107. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Martini S, Gennari L, Mangeri M, et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002;13(5):415-21.
108. Greenspan SL, Schneider DL, McClung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, et al. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;136(10):742-6.
109. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, Smith M, Petruschke R, Wang L, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002;77(10):1044-52.

110. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998;13(9):1431-8.
111. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, Weiss SR, Bell NH, Downs RW, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137(11):875-83.
112. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(19):2525-33.
113. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, Eyre DR, Survill TT, Ventura JN, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1399-406.
114. Heijckmann AC, Juttman JR, Wolffenbuttel BH. Intravenous pamidronate compared with oral alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Neth J Med* 2002;60(8):315-9.
115. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1246-54.
116. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(8):485-92.
117. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Valimaki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2003;19(5):383-94.
118. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Determinants of one-year response of lumbar bone mineral density to alendronate treatment in elderly Japanese women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2004;45(4):676-82.
119. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):985-92.
120. Kung AW, Yeung SS, Chu LW. The efficacy and tolerability of alendronate in postmenopausal osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2000;67(4):286-90.
121. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab* 2004;22(5):462-8.
122. Lau EM, Woo J, Chan YH, Griffith J. Alendronate prevents bone loss in Chinese women with osteoporosis. *Bone* 2000;27(5):677-80.
123. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437-43.
124. Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Kiel RD, Simon J, et al. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2004;11(4):405-15.
125. Malavolta N, Zanardi M, Veronesi M, Ripamonti C, Gnudi S. Calcitriol and alendronate combination treatment in menopausal women with low bone mass. *Int J Tissue React* 1999;21(2):51-9.
126. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998;128(4):253-61.

127. Murphy MG, Weiss S, McClung M, Schnitzer T, Cerchio K, Connor J, et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1116-25.
128. Palomba S, Orio F, Jr., Colao A, di Carlo C, Sena T, Lombardi G, et al. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1502-8.
129. Payer J, Killinger Z, Masaryk P, Tomkova S, Kmecova Z, Ondrejko J, et al. [Effect of alendronate therapy on bone turnover--results of a multicenter study]. *Vnitr Lek* 2000;46(10):689-92.
130. 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. *Osteoporos Int* 1999;9(5):461-8.
131. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2363-8.
132. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW, McClung MR, Balske A, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131(12):935-42.
133. Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Bone* 1999;24(3):237-44.
134. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, Gilchrist NL, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(4):1492-7.
135. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(6):2129-34.
136. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17(11):1988-96.
137. Rossini M, Gatti D, Zamberlan N, Braga V, Dorizzi R, Adami S. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9(11):1833-7.
138. Rossini M, Gatti D, Girardello S, Braga V, James G, Adami S. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2000;27(1):119-22.
139. Rozkydal Z, Janicek P. The effect of alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bratisl Lek Listy* 2003;104(10):309-13.
140. Sahota O, Fowler I, Blackwell PJ, Lawson N, Cawte SA, San P, et al. A comparison of continuous alendronate, cyclical alendronate and cyclical etidronate with calcitriol in the treatment of postmenopausal vertebral osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2000;11(11):959-66.
141. Sambrook PN, Geusens P, Ribot C, Solimano JA, Ferrer-Barriendos J, Gaines K, et al. Alendronate produces greater effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: results of EFFECT (Efficacy of FOSAMAX versus EVISTA Comparison Trial) International. *J Intern Med* 2004;255(4):503-11.
142. Sambrook PN, Rodriguez JP, Wasnich RD, Luckey MM, Kaur A, Meng L, et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int* 2004;15(6):483-8.
143. Sawka AM, Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, et al. What predicts early fracture or bone loss on bisphosphonate therapy? *J Clin Densitometry* 2003;6(4):315-22.

144. Schneider PF, Fischer M, Allolio B, Felsenberg D, Schroder U, Semler J, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14(8):1387-93.
145. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000;12(1):1-12.
146. Seeman E. The antifracture efficacy of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:40-5.
147. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002;24(11):1871-86.
148. Sosa M, Hernandez D, Segarra MC, Gomez A, de la Pena E, Betancor P. Effect of two forms of alendronate administration upon bone mass after two years of treatment. *J Clin Densitometry* 2002;5(1):27-34.
149. Stepan JJ, Vokrouhlicka J. Comparison of biochemical markers of bone remodelling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999;288(1-2):121-35.
150. Tiras MB, Noyan V, Yildiz A, Yildirim M, Daya S. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2000;15(10):2087-92.
151. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101(5):488-501.
152. Uusi-Rasi K, Kannus P, Cheng S, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, et al. Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Bone* 2003;33(1):132-43.
153. van der Poest CE, Patka P, Vandormael K, Haarman H, Lips P. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture. *J Bone Miner Res* 2000;15(3):586-93.
154. Vasikaran SD, Khan S, McCloskey EV, Kanis JA. Sustained response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1995;17(6):517-20.
155. Yen ML, Yen BL, Jang MH, Hsu SH, Cheng WC, Tsai KS. Effects of alendronate on osteopenic postmenopausal Chinese women. *Bone* 2000;27(5):681-5.
156. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71(2):103-11.
157. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7(5):488-95.
158. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997;15(3):955-62.
159. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18(6):1051-6.
160. 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(5):620-5.
161. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1895-900.
162. Goa KL, Balfour JA. Risedronate. *Drugs Aging* 1998;13(1):83-91.

163. Harris ST, Wasnich R, Ettinger M, Davidson M, Bosch L, Chines A. The effects of risedronate plus estrogen compared with estrogen alone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14 Suppl 1:S404.
164. 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(14):1344-52.
165. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett AH, Baylink DJ, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1890-7.
166. Hooper M, Ebeling P, Roberts A. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women [abstract]. *Calcif Tissue Int* 1999;(Suppl 1):P-80.
167. Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Shiraki M, Itabashi A, Inoue T, et al. A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. *J Bone Miner Metab* 2004;22(5):469-78.
168. Licata AA. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci* 1997;313(1):17-22.
169. McClung M, Bensen WG, Bolognese M, Bonnicksen S, Ettinger M, Harris ST, et al. Risedronate increases bone mineral density at the hip, spine and radius in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 1998;8 Suppl 3:111.
170. 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(5):333-40.
171. Miller P, Roux C, McClung M, Adami S, Eastell R, Ethgen D, et al. Risedronate reduces hip fractures in patients with low femoral neck bone mineral density [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999;42:S287.
172. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):396-402.
173. 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. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91.
174. Reginster JY. Risedronate increases bone mineral density and reduces the vertebral fracture incidence in postmenopausal women. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(2):121-2.
175. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999;274(49):34967-73.
176. Ribot C, Smith R, Fogelman I, Bettica P, Pack S, Ethgen D, et al. Risedronate increases bone mineral density and is well-tolerated in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1999;14:S136.
177. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;20(4):433-9.
178. Singer FR, Minoofar PN. Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:259-88.
179. 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(2):120-6.
180. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):419-39.

181. Watts NB, Roux C, Genant H, Adami S, Hangartner T, Miller P, et al. Risedronate reduces vertebral fracture risk after the first year of treatment in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14 Suppl 1:S136.
182. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):542-9.
183. Zegels B, Eastell R, Russell RG, Ethgen D, Roumagnac I, Collette J, et al. Effect of high doses of oral risedronate (20 mg/day) on serum parathyroid hormone levels and urinary collagen cross-link excretion in postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Bone* 2001;28(1):108-12.
184. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, Rundle AC, Cauley JA, Cummings SR, et al. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1992;7(4):449-56.
185. Okeksik A, Shen W, Dawson A, Minshal M, Lips P. The impact of incident vertebral fractures on health-related quality of life in women with prevalent fractures [abstract]. *J Bone Miner Res* 1999;14:S262.
186. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pain and disability associated with new vertebral fractures and other spinal conditions. *J Clin Epidemiol* 1994;47(3):231-9.
187. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The impact of incident vertebral fracture of health related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene evaluation study [abstract]. *J Bone Miner Res* 2000;14 Suppl 1:S159.
188. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320-3.
189. Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int* 1997;7(3):165-74.
190. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R, et al. Should meta-analysts search Embase in addition to Medline? *J Clin Epidemiol* 2003;56(10):943-55.
191. Egger M, Juni P, Bartlett C, Hohenstein F, Sterne J. How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technol Assess* 2003;7(1):i-76.
192. Alendronate and vertebral fracture risk [multiple letters]. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1233-41. Accessible au : <http://www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID=1006&UID> (accessed 2005 Oct 14).
193. Kherani RB, Papaioannou A, Adachi JD. Long-term tolerability of the bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis: a comparative review. *Drug Saf* 2002;25(11):781-90.
194. Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program. Etidronate. In: *Adverse reaction database*. Ottawa: Santé Canada; 2005.
195. Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program. Alendronate. In: *Adverse reaction database*. Ottawa: Santé Canada; 2005.
196. Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program. Risedronate. In: *Adverse reaction database*. Ottawa: Santé Canada; 2005.
197. Santé Canada. *Medeffect*. Ottawa: Santé Canada; 2005. Accessible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index_e.html (accessed 2005 Aug 22).
198. Santé Canada. *Medeffect: frequently asked questions*. Ottawa: Santé Canada; 2005. Accessible au : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/faq/index_e.html (accessed 2005 Aug 22).

ANNEXES

**Disponibles dans le site Web de l'ACMTS
www.acmts.ca**