

# Fréquence de l'ostéoporose densitométrique dans une population de polyarthrite rhumatoïde dans l'algérois



**Pr A. EL HADI,**  
**Pr S. ABTROUN,**  
**Pr C. DAHOU-MAKHLOUFI,**

Service de rhumatologie,  
 CHU Mohamed Lamine Debaghine, Bab El Oued, Alger.

## Résumé

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire fréquente, exposant les patients atteints à une perte osseuse généralisée, par le biais de nombreux facteurs de risque liés à la maladie elle-même et aux traitements utilisés.

Plusieurs études transversales et longitudinales démontrent l'augmentation de la prévalence de l'ostéoporose au cours de la PR par rapport aux témoins.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence de l'ostéoporose densitométrique dans une population de polyarthrite rhumatoïde dans l'algérois.

Notre travail a consisté en une étude prospective transversale, descriptive et analytique d'une cohorte de 220 patients, atteints de polyarthrite rhumatoïde, telle que définie par les critères de l'ACR 1987 et/ou les critères ACR/EULAR 2010 pour les PR débutantes. Notre population est à prédominance féminine (179 femmes et 41 hommes), l'âge moyen au moment du recrutement est de 49 ans. 87.3 % de nos patients étaient sous corticoïdes à une dose moyenne de  $6.4 \pm 2.4$  mg / j, la prise du méthotrexate est notée chez 85.2 % des patients à une dose moyenne de  $10.1 \pm 2.2$  mg / semaine.

Nous avons recherché l'existence d'une diminution de la masse osseuse par mesure densitométrique par absorptiométrie biphotonique, ainsi que les facteurs influençant les variations de la masse osseuse.

À l'issue de cette étude, nous confirmons l'existence d'une diminution de la masse osseuse chez plus des deux tiers des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La BMD moyenne est de  $0.826 \text{ DS} \pm 0.146$  à l'étage lombaire et de  $0.781 \pm 0.154$  au col fémoral, le T score moyen est de  $-1.87 \pm 1.4$  au rachis et de  $-1.61 \pm 1.30$  au site fémoral.

43 % de nos patients avaient des valeurs densitométriques répondant à la définition de l'ostéopénie et 32 % de l'ostéoporose selon les critères de l'organisation mondiale de la santé.

La prévalence de l'ostéoporose dans la population féminine est de 33 % (28.5 % à l'étage lombaire et de 26.3 % au col fémoral), alors que chez les hommes elle atteint 26.8 % (22 % au niveau du rachis, 17.1 % au niveau de la hanche).

Chez les femmes, le modèle linéaire généralisé a montré que le DAS 28, l'âge, l'IMC, l'utilisation de stéroïdes, la durée d'évolution de la PR et la durée de la ménopause ont été associés de façon significative à une baisse de la DMO lombaire. Au col fémoral, seuls le DAS 28, la dose cumulée de corticoïde et le score de Sharp modifié étaient significativement associés à une DMO basse.

Chez les hommes, les valeurs de la masse osseuse à l'étage lombaire sont significativement corrélées à la durée d'évolution de la PR, le HAQ, le score de Sharp modifié et l'usage de corticoïdes, tandis qu'au niveau de la hanche les variables corrélées à une DMO basse sont le HAQ et la dose cumulée de corticoïdes.

### >>> Mots-clés :

Polyarthrite rhumatoïde, corticoïdes, méthotrexate, ostéoporose, ostéopénie, BMD, DMO, DAS 28, HAQ

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a common inflammatory disease, exposing patients to generalized bone loss.

The main objective of this study was to determine the prevalence of densitometric osteoporosis in rheumatoid arthritis population in Algiers.

Our work consisted of a prospective study, descriptive and analytic cohort of 220 patients with RA, as defined by the 1987 ACR criteria and/or the ACR/EULAR 2010 for recent RA.

Our population is predominantly female (179 women and 41 men), mean age at enrollment was 49 years.

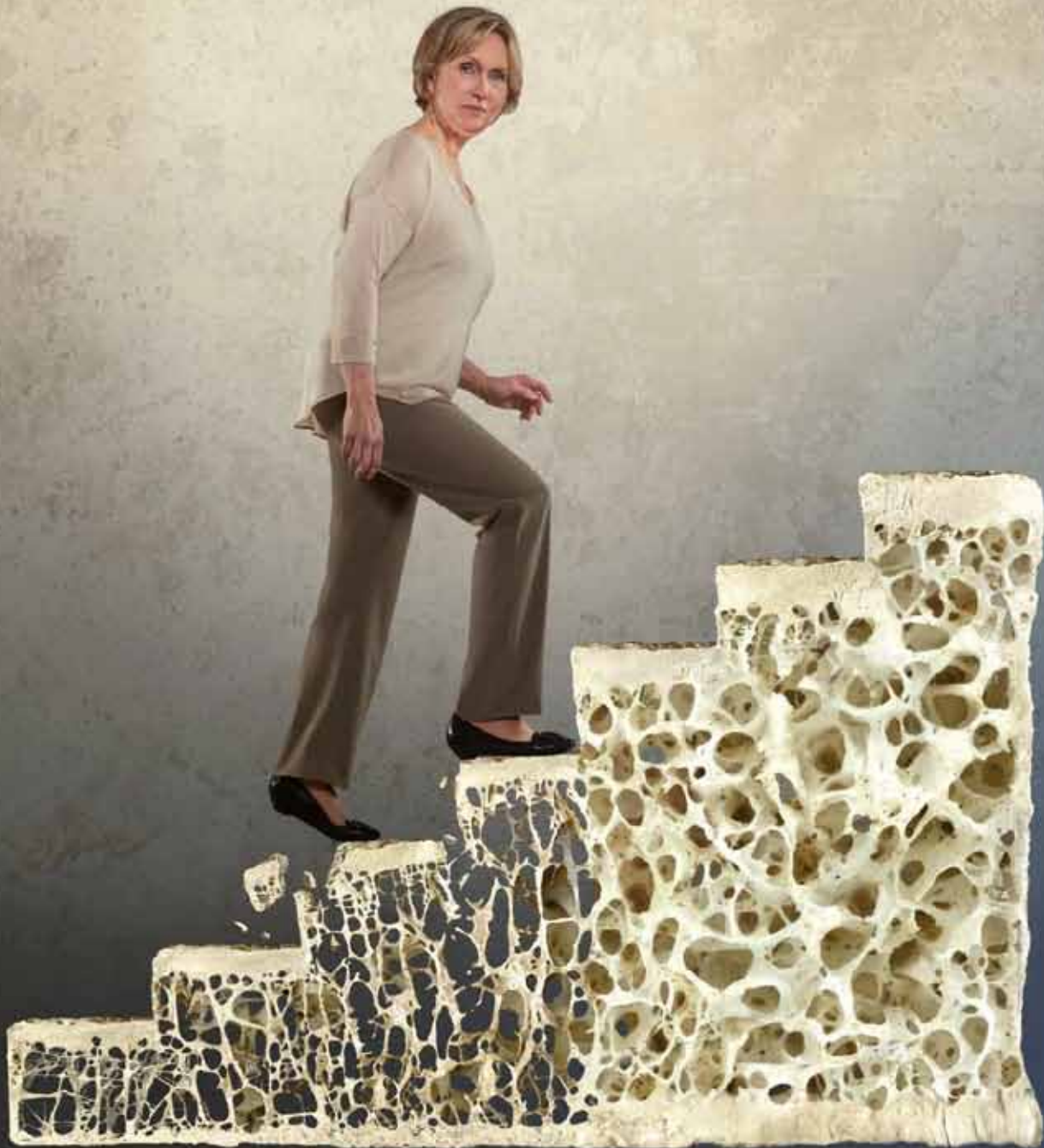
87.3% of our patients were receiving steroids at a mean dose of  $6.4 \pm 2.4$  mg/ day, taken methotrexate was noted in 85.2% of patients at a mean dose of  $10.1 \pm 2.2$  mg/week.

Following this study, we confirm the existence of a decrease in bone mass in more than two thirds of patients with RA. 43% of our patients had densitometric values corresponding to the definition of osteopenia and 32% osteoporosis according to the WHO criteria. The prevalence of osteoporosis in women is 33%, while it reached 26.8% for men.

**>>> Key-words :**

rheumatoid arthritis, corticosteroids and methotrexate, osteoporosis, osteopenia, BMD, BMD, DAS-28, HAQ

## **UN AGENT OSTEOFORMATEUR ISSU DE LA BIOTECHNOLOGIE**



## Résumé des caractéristiques du produit Dénomination commune internationale :

**Tériparatide** Composition qualitative et quantitative en principe actif : Chaque dose de 80 microlitres contient 20 microgrammes de tériparatide. Un stylo prérempli de 2,4 mL contient 600 microgrammes de tériparatide (correspondant à 250 microgrammes par mL). **Forme pharmaceutique : solution injectable** **Données cliniques :** • Indications thérapeutiques : FORTEO est indiqué chez les adultes. Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : ostéoporose post-ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale. • Posologie et mode d'administration : **Posologie :** La posologie recommandée de FORTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour. La durée totale maximale de traitement avec FORTEO doit être de 24 mois. Ce traitement de 24 mois par FORTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient. Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants. D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par FORTEO. **Populations particulières :** Patients avec une insuffisance rénale FORTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORTEO doit être utilisé avec prudence. Aucune précaution particulière n'est à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Patients avec une insuffisance hépatique Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Par conséquent, FORTEO doit être utilisé avec prudence. **Enfant et adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées :** La sécurité et l'efficacité de FORTEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. FORTEO ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans ou chez l'adulte jeune dont les épiphyses ne sont pas soudées. Personnes âgées Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire. **Mode d'administration :** FORTEO doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection. Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo. • Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique **Grossesse et allaitement** **Hypercalcémie** Insuffisance rénale sévère Maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdisme et la maladie de Paget) autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique. Élévation inexpliquée des phosphatases alcalines Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant. Chez les patients atteints de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par tériparatide est contre-indiqué. • Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : **Calcémie et calciurie :** Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tériparatide. Après chaque dose de tériparatide, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de FORTEO. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement. **Lithiase urinaire** FORTEO peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par FORTEO n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo. FORTEO n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. FORTEO doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie. Hypotension orthostatique Dans des études cliniques de courte durée avec FORTEO, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les 4 épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement. **Insuffisance rénale** La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. Population de jeunes adultes Les données d'utilisation de FORTEO sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées. Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORTEO doit être interrompu. **Durée de traitement** Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tériparatide. Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. • Interactions médicamenteuses et autres : Dans une étude menée chez 15 sujets sains recevant quotidiennement de la digoxine jusqu'à atteinte de l'état d'équilibre, une dose unique de FORTEO n'a pas modifié les effets cardiaques de la digoxine. Cependant, des notifications de cas sporadiques ont suggéré que l'hypercalcémie pouvait prédisposer les patients à la toxicité des digitaliques. Du fait de l'augmentation transitoire de la calcémie par FORTEO, la prudence s'impose chez les patients traités par des digitaliques. FORTEO a fait l'objet d'études d'interactions pharmacodynamiques avec l'hydrochlorothiazide. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée. L'association de raloxifène ou d'un traitement hormonal substitutif à FORTEO n'a pas modifié les effets de FORTEO sur la calcémie ou la calciurie, ni les effets indésirables. • Grossesse et allaitement : **Grossesse** FORTEO est contre-indiqué pendant la grossesse. **Allaitement** FORTEO est contre-indiqué pendant l'allaitement. Le passage du tériparatide dans le lait maternel n'est pas connu. • Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser les machines : FORTEO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une hypotension orthostatique transitoire ou une sensation vertigineuse a été observée chez certains patients. Ces patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes. • Effets indésirables : **Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par FORTEO sont : nausées, douleurs dans les membres, céphalées et sensations vertigineuses. **Très fréquent :** Douleurs dans les membres, **Fréquent :** Anémie, Hypercholestérolémie, Dépression, Sensations vertigineuses, céphalées, sciatique, syncope, Vertiges, Palpitations, Hypotension, Dyspnée, Nausées, vomissements, hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien, Hyperhidration, Crampes, Fatigue, douleur thoracique, asthénie, manifestations minimes et transitoires au site d'injection incluant : douleur, gonflement, érythème, hématomes localisés, prurit et saignement mineur. **Peu fréquent :** Hypercalcémie supérieure à 2,76 mmol/L, hyperuricémie, Tachycardie, Emphysème, Hémorroïdes, Myalgies, arthralgies, crampes/douleurs dorsales, Incontinence urinaire, polyurie, miction impérieuse, lithiase rénale, Erythème au site d'injection, réaction au site d'injection, Prise de poids, souffle cardiaque, augmentation des phosphatases alcalines. **Rare :** Hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/L, Insuffisance rénale/dysfonction rénale, Réactions allergiques possibles peu après l'injection : dyspnée aigüe, oedème bucco-facial, urticaire généralisé, douleurs thoraciques, oedèmes (principalement périphériques). Description de certains effets indésirables Dans des essais cliniques, les effets suivants ont été rapportés avec une différence de fréquence  $\geq 1\%$  par rapport au placebo : vertiges, nausées, douleurs dans les membres, sensations vertigineuses, dépression, dyspnée. FORTEO augmente les concentrations sériques d'acide urique. Dans les essais cliniques, 2,8 % des patientes traitées par FORTEO avaient une uricémie au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales, par rapport à 0,7 % des patientes sous placebo. Cependant, cette hyperuricémie ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de crises de goutte, d'arthralgies ou de lithiase urinaire. Dans un vaste essai clinique des anticorps dirigés contre tériparatide ont été détectés chez 2,8 % des femmes recevant FORTEO. Généralement, les anticorps ont été détectés pour la première fois après 12 mois de traitement et leur taux a diminué après l'arrêt du traitement. Chez ces patientes, il n'a pas été mis en évidence de réactions d'hypersensibilité, de réactions allergiques, d'effets sur la calcémie ou sur les variations de densité minérale osseuse (DMO). • Surdosages : **Signes et symptômes :** FORTEO a été administré à des doses uniques allant jusqu'à 100 microgrammes et à des doses répétées allant jusqu'à 60 microgrammes/jour pendant 6 semaines. Les effets pouvant être attendus lors d'un surdosage sont une hypercalcémie différée dans le temps et un risque d'hypotension orthostatique. Peuvent aussi survenir : nausées, vomissements, sensations vertigineuses et céphalées. Cas de surdosage basés sur les notifications spontanées après commercialisation De ces notifications, ont été retenus des cas d'erreur d'administration où la quantité totale de tériparatide contenue dans le stylo (jusqu'à 800 microgrammes) a été injectée en une seule fois. Ont été observés des effets indésirables transitoires comme nausées, faiblesse/somnolence et hypotension. Dans certains cas, le surdosage n'a entraîné aucun effet indésirable. Aucun décès lié à un surdosage n'a été rapporté. Conduite à tenir en cas de surdosage Il n'existe pas d'antidote spécifique pour FORTEO. En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'interrompre transitoirement le traitement par FORTEO, de surveiller la calcé-

mie et de mettre en oeuvre une prise en charge appropriée, telle qu'une réhydratation. **Propriétés pharmacologiques :** Pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Homéostasie du calcium, hormones parathyroïdiennes et analogues, code ATC : H03 AA02. 7 **Mécanisme d'action** La parathormone (PTH), hormone endogène de 84 acides aminés, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. FORTEO (rhPTH(1-34)) représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène. Les actions physiologiques de la PTH incluent la stimulation de la formation osseuse par des effets directs sur les cellules de la formation osseuse (ostéoblastes), augmentant indirectement l'absorption intestinale du calcium, la réabsorption tubulaire du calcium et l'excrétion rénale du phosphate. **Effets pharmacodynamiques :** FORTEO est un agent de la formation osseuse, destiné au traitement de l'ostéoporose. Les effets de FORTEO sur le squelette dépendent du mode d'exposition systémique. L'administration de FORTEO une fois par jour accroît l'apposition d'os nouvellement formé à la surface de l'os trabéculaire et cortical, en stimulant préférentiellement l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique. **Efficacité clinique :** Facteurs de risque L'identification des femmes et des hommes à risque élevé de fractures qui pourraient bénéficier d'un traitement doit être faite sur la base des facteurs de risque indépendants, par exemple, une densité minérale osseuse (DMO) basse, l'âge, des antécédents de fractures, des antécédents familiaux de fracture de hanche, un remodelage osseux élevé ou un indice de masse corporelle bas. Les femmes non ménopausées atteintes d'ostéoporose cortisonique doivent être considérées à haut risque de fractures en présence d'antécédent de fractures ou de facteurs de risque multiples les exposant à un risque fracturaire élevé (comme une faible densité osseuse [exemple, T score  $\leq -2$ ], un traitement prolongé à fortes doses de corticoïdes [exemple,  $\geq 7,5$  mg/jour pour une durée d'au moins 6 mois], une forte activité de la maladie sous-jacente, de faibles taux de stéroïdes sexuels). **Ostéoporose post-ménopausique** L'étude pivot a inclus 1 637 femmes post-ménopausées (âge moyen de 69,5 ans). A l'inclusion, quatre-vingt-dix pour cent des patientes avaient au moins une fracture vertébrale et en moyenne une densité minérale osseuse lombaire à 0,82 g/cm<sup>2</sup> (équivalente à un T score à -2,6 DS). Un supplément en calcium (1 000 mg par jour) et en vitamine D (au moins 400 UI par jour) a été fourni à toutes les patientes. Pour une période de traitement par FORTEO allant jusqu'à 24 mois (médiane : 19 mois), les résultats démontrent une réduction fracturaire statistiquement significative (Tableau 1). Pour prévenir la survenue d'une ou plusieurs nouvelles fractures vertébrales, 11 femmes ont du être traitées pendant une période médiane de 19 mois. **Tableau 1 :**

Incidence des fractures chez les femmes post-ménopausées :			
	Placebo (N=544) (%)	FORTEO (N=541) (%)	Risque relatif (IC à 95%) vs placebo
Nouvelle fracture vertébrale	14,3	5,0	0,35 (0,22 - 0,55)
Fractures vertébrales multiples	4,9	1,1	0,23 (0,09 - 0,60)
Fractures périphériques par fragilité osseuse	5,5	2,6	0,47 (0,25 - 0,87)
Principales fractures périphériques par fragilité osseuse (hanche, radius, humérus, côtes et bassin)	3,9	1,5	0,38 (0,17 - 0,86)

Après 19 mois de traitement (durée médiane) la densité minérale osseuse (DMO) a augmenté au niveau du rachis lombaire et de la hanche totale respectivement de 9 % et 4 % par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ). **Prise en charge post traitement :** suite à l'arrêt de traitement par FORTEO, 1 262 femmes ménopausées de l'étude pivot ont participé à une étude de suivi. L'objectif principal de cette étude était de recueillir des données de sécurité sur FORTEO. Durant cette période d'observation, d'autres traitements contre l'ostéoporose étaient autorisés et une évaluation complémentaire des fractures vertébrales a été réalisée. Au cours d'une période d'une durée médiane de 18 mois après l'arrêt de FORTEO, une réduction de 41 % du nombre de patientes avec au moins une nouvelle fracture vertébrale ( $p = 0,004$ ) par rapport au placebo a été observée. Dans une étude en ouvert, 503 femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose sévère et ayant eu une fracture par fragilité osseuse au cours des 3 dernières années (83 % avaient reçu un traitement ostéoporotique antérieur) ont été traitées par FORTEO pendant une durée allant jusqu'à 24 mois. A 24 mois, l'augmentation moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion, au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral était respectivement de 10,5 %, 2,6 % et 3,9 %. L'augmentation moyenne de la DMO entre 18 et 24 mois était respectivement de 1,4 %, 1,2 % et 1,6 % au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral. **Ostéoporose masculine** 437 patients (âge moyen 58,7 ans) atteints d'ostéoporose hypogonadique (définie par un taux matinal faible de testostérone libre ou une FSH ou une LH élevée) ou idiopathique ont été inclus dans un essai clinique. A l'inclusion, les T scores moyens de la densité minérale osseuse au rachis et au col fémoral étaient respectivement de -2,2 DS et -2,1 DS. A l'inclusion, 35 % des patients avaient un antécédent de fracture vertébrale et 59 % avaient une fracture périphérique. Tous les patients ont reçu 1 000 mg de calcium et au moins 400 UI de vitamine D par jour. La DMO mesurée au rachis lombaire a significativement augmenté dès 3 mois de traitement. Après 12 mois, la DMO au rachis lombaire et à la hanche totale a augmenté respectivement de 5 % et de 1 % par rapport au placebo. Cependant aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré. **Ostéoporose cortisonique** L'efficacité de FORTEO chez les hommes et les femmes (N=428) recevant une corticothérapie au long cours par voie générale (équivalent à 5 mg ou plus de prednisone pendant au moins 3 mois) a été démontrée au cours de la phase principale de 18 mois d'une étude randomisée d'une durée de 36 mois, effectuée en double-aveugle et contrôlée par un comparateur actif (alendronate 10 mg/jour). A l'inclusion, 28 % des patients avaient une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques. Tous les patients recevaient 1 000 mg de calcium par jour et 800 UI de vitamine D par jour. Cette étude a inclus des femmes post-ménopausées (N=277), des femmes non ménopausées (N=67), et des hommes (N=83). A l'inclusion, l'âge moyen des femmes post-ménopausées était de 61 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de -2,7, la dose médiane de traitement était de 7,5 mg/jour équivalent prednisone, et 34 % d'entre elles avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques ; l'âge moyen des femmes non ménopausées était de 37 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de -2,5, la dose médiane de traitement était de 10 mg/jour équivalent prednisone, et 9 % d'entre elles avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques ; enfin, l'âge moyen des hommes était de 57 ans, leur T score moyen de DMO lombaire était de -2,2, la dose médiane de traitement était de 10 mg/jour équivalent prednisone, et 24 % d'entre eux avaient eu une ou plusieurs fractures vertébrales radiographiques. Soixante-neuf pour cent des patients ont terminé la phase principale de 18 mois. Au terme de ces 18 mois, FORTEO avait significativement augmenté la DMO au niveau du rachis lombaire (7,2 %) comparativement à l'alendronate (3,4 %) ( $p < 0,001$ ). FORTEO a entraîné une augmentation de la DMO au niveau de la hanche totale (3,6 %) comparativement à l'alendronate (2,2 %) ( $p < 0,01$ ), de même que pour la DMO au col fémoral (3,7 %) comparativement à l'alendronate (2,1 %) ( $p < 0,05$ ). Chez les patients traités avec tériparatide, la DMO au niveau du rachis lombaire, de la hanche totale et du col fémoral a augmenté respectivement de 1,7 %, 0,9 % et 0,4 % entre 18 et 24 mois. A 36 mois, l'analyse de radiographies du rachis portant sur 169 patients sous alendronate et 173 patients sous FORTEO a montré que 13 patients dans le groupe alendronate (7,7 %) avaient eu une nouvelle fracture vertébrale comparés à 3 patients dans le groupe FORTEO (1,7 %) ( $p = 0,01$ ). De plus, 15 patients sur 214 dans le groupe alendronate (7,0 %) avaient eu une fracture périphérique comparés à 16 patients sur 214 dans le groupe FORTEO (7,5 %) ( $p = 0,84$ ). Chez les femmes non ménopausées, l'augmentation de la DMO entre l'inclusion et la fin de 18 mois d'étude était significativement plus importante dans le groupe FORTEO comparativement au groupe alendronate au niveau du rachis lombaire (4,2 % versus -1,9 % ;  $p < 0,001$ ) et de la hanche totale (3,8 % versus 0,9 % ;  $p = 0,005$ ). Cependant, aucun effet significatif sur le taux de fracture n'a été démontré. **Pharmacocinétique :** Distribution Le volume de distribution est voisin de 1,7 L/kg. La demi-vie de FORTEO est d'environ 1 heure après injection sous-cutanée, ce qui traduit le temps nécessaire à l'absorption à partir du site d'injection. **Biotransformation** Aucune étude de métabolisme ni d'élimination n'a été conduite avec FORTEO toutefois le métabolisme périphérique de la parathormone semble être principa-

lement hépatique et rénal. **Élimination** FORTEO est éliminé par clairance hépatique et extra-hépatique (environ 62 L/h chez les femmes et 94 L/h chez les hommes). **Sujets âgés** Aucune différence de pharmacocinétique n'a été observée en fonction de l'âge des patients (de 31 à 85 ans). Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire. **Données de sécurité précliniques** Aucune génotoxicité n'a été rapportée avec le tétrapatidate au cours d'une série de tests standard. Le tétrapatidate n'a eu aucun effet tératogène chez le rat, la souris ou le lapin. Aucun effet important n'a été observé chez des rates ou souris gravides auxquelles a été administré le tétrapatidate à des doses quotidiennes de 30 à 1 000 µg/kg. Cependant, une résorption foetale et une taille réduite de la portée ont été observées chez des lapines gravides auxquelles ont été administrés des doses quotidiennes de 3 à 100 µg/kg. L'embryotoxicité observée pourrait être liée à une sensibilité beaucoup plus grande du lapin aux effets de la PTH sur le calcium ionisé sanguin par rapport aux rongeurs. Des rats traités pendant presque toute leur durée de vie par des injections quotidiennes ont présenté une augmentation excessive dose-dépendante de la formation osseuse et une augmentation de l'incidence des cas d'ostéosarcome, dû vraisemblablement à un mécanisme épigénétique. Le tétrapatidate n'a pas augmenté l'incidence des autres types de tumeurs malignes chez le rat. En raison des différences de physiologie osseuse entre l'être humain et le rat, la pertinence clinique de ces observations est probablement mineure. Aucune tumeur osseuse n'a été observée chez des guenons ovarioectomisées traitées pendant 18 mois ou pendant la période de suivi de 3 ans après l'arrêt du traitement. De plus, aucun cas d'ostéosarcome n'a été observé lors des essais cliniques ou au cours de l'étude de suivi après l'arrêt du traitement. Les études chez l'animal ont montré qu'une réduction importante du débit sanguin hépatique diminue l'exposition de la PTH au principal système de clivage (les cellules de Küpffer) et, par conséquent, réduit la clairance de la PTH (1-84). **Données pharmacocinétiques** : **Incompatibilité** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation** : 2 ans. La stabilité chimique, physique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C. Après la première utilisation, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C à 8°C. En cours d'utilisation, toute autre condition de durée et de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur. **Précautions particulières** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans tous les cas. Le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne pas congeler. Ne pas conserver le dispositif avec l'aiguille fixée dessus. **Nature et contenu du récipient** : 2,4 mL de solution en cartouche (verre de Type I silicé), avec un piston (halobutyl de caoutchouc), un joint (polyisoprène/ bromobutyl de caoutchouc/aluminium) assemblés en stylo jetable. FORTEO est disponible en boîtes de un ou trois stylos. Chaque stylo contient 28 doses de 20 microgrammes (par 80 microlitres). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. Mode d'emploi : FORTEO doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection. Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo. FORTEO est fourni dans un stylo prérempli. Chaque stylo doit être utilisé par un seul patient. Une nouvelle aiguille stérile doit être utilisée à chaque injection. Dans chaque boîte de FORTEO un manuel d'utilisation décrivant en détail le mode d'emploi du stylo est fourni. Aucune aiguille n'est fournie avec le produit. Le dispositif peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo injecteur d'insuline. Après chaque injection, le stylo FORTEO doit être remis au réfrigérateur. Ne pas utiliser FORTEO si la solution est trouble, colorée ou contient des particules. Veuillez consulter également le manuel d'utilisation pour savoir comment utiliser le stylo. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **Condition et délivrance** : Médicament soumis à prescription médicale. Tableau A (liste I) **Présentation** : Un stylo prérempli de 2,4 mL contient 600 microgrammes de tétrapatidate boîte de 1 stylos Numéro d'identification administrative : 08/21 G 055/034 Titulaire de la décision d'enregistrement : Eli Lilly Netherland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten, The Netherlands Informations destinées au public **Indications thérapeutiques** : FORTEO est indiqué chez les adultes. Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Grossesse et allaitement **Hypercalcémie** Insuffisance rénale sévère Maladies métaboliques osseuses (dont l'hyperparathyroïdisme et la maladie de Paget) autres que l'ostéoporose primitive ou l'ostéoporose cortisonique. Élévation inexpliquée des phosphatases alcalines Antécédent de radiothérapie du squelette par méthode conventionnelle ou par implant. Chez les patients atteints de tumeurs osseuses malignes ou de métastases osseuses, le traitement par tétrapatidate est contre-indiqué. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : **Calcémie et calcémie** : Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tétrapatidate. Après chaque dose de tétrapatidate, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de FORTEO. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement. **Lithiase urinaire** FORTEO peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par FORTEO n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo. FORTEO n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. FORTEO doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie. Hypotension orthostatique Dans des études cliniques de courte durée avec FORTEO, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les 4 épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement. **Insuffisance rénale** La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. Population de jeunes adultes Les données d'utilisation de FORTEO sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées. Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORTEO doit être interrompu. **Durée de traitement** Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tétrapatidate. Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. **Posologie et administration** : **Posologie** : La posologie recommandée de FORTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour. La durée totale maximale de traitement avec FORTEO doit être de 24 mois. Ce traitement de 24 mois par FORTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient. Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants. D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par FORTEO. **Populations particulières** : Patients avec une insuffisance rénale FORTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORTEO doit être utilisé avec prudence. Aucune précaution particulière n'est à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Patients avec une insuffisance hépatique Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Par conséquent, FORTEO doit être utilisé avec prudence. Enfant et adulte jeune dont les épiphyes ne sont pas soudées : La sécurité et l'efficacité de FORTEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. FORTEO ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans ou chez l'adulte jeune dont les épiphyes ne sont pas soudées. Personnes âgées Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire. **Mode d'administration** : FORTEO doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection. Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo. Ne pas laisser à la portée des enfants **Mise en garde spéciale** : **Calcémie et calcémie** : Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tétrapatidate. Après chaque dose de tétrapatidate, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de FORTEO. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement. Lithiase urinaire FORTEO peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par FORTEO n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo. FORTEO n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. FORTEO doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie. Hypotension orthostatique Dans des études cliniques de courte durée avec FORTEO, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les 4 épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement. Insuffisance rénale La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. **Population de jeunes adultes** Les données d'utilisation de FORTEO sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées. Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORTEO doit être interrompu. Durée de traitement Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tétrapatidate. Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans tous les cas. Le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne pas congeler. Ne pas conserver le dispositif avec l'aiguille fixée dessus. **Précautions particulières** l'élimination des produits utilisés ou des déchets dérivés de ces produits : FORTEO est fourni dans un stylo prérempli. Chaque stylo doit être utilisé par un seul patient. Une nouvelle aiguille stérile doit être utilisée à chaque injection. Dans chaque boîte de FORTEO un manuel d'utilisation décrivant en détail le mode d'emploi du stylo est fourni. Aucune aiguille n'est fournie avec le produit. Le dispositif peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo injecteur d'insuline. Après chaque injection, le stylo FORTEO doit être remis au réfrigérateur. Ne pas utiliser FORTEO si la solution est trouble, colorée ou contient des particules. Veuillez consulter également le manuel d'utilisation pour savoir comment utiliser le stylo. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Nom et adresse du titulaire de la décision : Eli Lilly Netherland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten, The Netherlands Produit autorisé N° : 08/21 G 055/034 Conditions de délivrance et de prescription : Médicament soumis à prescription médicale. Numéro de lot de fabrication : mentionnée sur l'étui et le blister Date limite d'utilisation : mentionnée sur l'étui et le blister

également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo. Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser les machines : FORTEO n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une hypotension orthostatique transitoire ou une sensation vertigineuse a été 5 observée chez certains patients. Ces patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes. Autres effets possibles du médicament : **RAS** **Condition de délivrance** : sous prescription médicale **Durée de stabilité** : 2 ans. La stabilité chimique, physique et microbiologique du produit en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C. Après la première utilisation, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C à 8°C. En cours d'utilisation, toute autre condition de durée et de conservation est de la responsabilité de l'utilisateur. **Précautions particulières** : **Calcémie et calcémie** : Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tétrapatidate. Après chaque dose de tétrapatidate, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de FORTEO. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement. Lithiase urinaire FORTEO peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par FORTEO n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo. FORTEO n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. FORTEO doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie. Hypotension orthostatique Dans des études cliniques de courte durée avec FORTEO, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les 4 épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement. **Insuffisance rénale** La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. **Population de jeunes adultes** Les données d'utilisation de FORTEO sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées. Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORTEO doit être interrompu. **Durée de traitement** Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tétrapatidate. Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. Étiquette Dénomination commune internationale : Tétrapatidate Composition qualitative : Chaque dose de 80 microlitres contient 20 microgrammes de tétrapatidate. Composition quantitative : Un stylo prérempli de 2,4 mL contient 600 microgrammes de tétrapatidate (correspondant à 250 microgrammes par mL). **Forme pharmaceutique** : solution injectable en sous cutanée Nature des excipients ayant un effet notoire : R. A. S Indications thérapeutiques : FORTEO est indiqué chez les adultes. Traitement de l'ostéoporose chez les patients à risque élevé de fracture : ostéoporose post ménopausique et ostéoporose masculine. Chez les femmes ménopausées, une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales et périphériques, mais non des fractures de la hanche, a été démontrée. Traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les femmes et les hommes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie générale **Mode et voie d'administration** : Posologie : La posologie recommandée de FORTEO est de 20 microgrammes administrés une fois par jour. La durée totale maximale de traitement avec FORTEO doit être de 24 mois. Ce traitement de 24 mois par FORTEO ne doit pas être renouvelé au cours de la vie d'un patient. Les patients doivent être supplémentés en calcium et vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants. D'autres traitements de l'ostéoporose peuvent être utilisés par les patients après l'interruption du traitement par FORTEO. **Populations particulières** : Patients avec une insuffisance rénale FORTEO ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, FORTEO doit être utilisé avec prudence. Aucune précaution particulière n'est à prendre chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Patients avec une insuffisance hépatique Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique. Par conséquent, FORTEO doit être utilisé avec prudence. Enfant et adulte jeune dont les épiphyes ne sont pas soudées : La sécurité et l'efficacité de FORTEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. FORTEO ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans ou chez l'adulte jeune dont les épiphyes ne sont pas soudées. Personnes âgées Aucune modification de posologie liée à l'âge n'est nécessaire. **Mode d'administration** : FORTEO doit être administré une fois par jour par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen. Les patients doivent être formés pour appliquer les bonnes techniques d'injection. Un manuel d'utilisation est également disponible pour l'apprentissage de l'usage correct du stylo. Ne pas laisser à la portée des enfants **Mise en garde spéciale** : **Calcémie et calcémie** : Chez les patients normocalcémiques, des augmentations légères et transitoires de la calcémie ont été observées après l'injection de tétrapatidate. Après chaque dose de tétrapatidate, la calcémie atteint un maximum en 4 à 6 heures et revient aux valeurs basales en 16 à 24 heures. Par conséquent, si des prélèvements sanguins sont réalisés pour le dosage de la calcémie, ceux-ci doivent être faits au moins 16 heures après la dernière injection de FORTEO. Il n'est pas nécessaire de surveiller la calcémie pendant le traitement. Lithiase urinaire FORTEO peut induire une légère augmentation de l'excrétion urinaire du calcium mais dans les études cliniques, l'incidence de l'hypercalciurie des patients traités par FORTEO n'était pas différente de celle observée chez les patients recevant du placebo. FORTEO n'a pas été étudié chez les patients ayant une lithiase urinaire évolutive. FORTEO doit être utilisé avec prudence chez ces patients, en raison du risque d'aggravation de cette pathologie. Hypotension orthostatique Dans des études cliniques de courte durée avec FORTEO, des épisodes isolés d'hypotension orthostatique transitoire ont été observés. Typiquement, ce type d'événement débutait dans les 4 heures suivant l'administration et disparaissait spontanément en quelques minutes à quelques heures. Les 4 épisodes d'hypotension orthostatique transitoire survenaient à la suite des premières injections ; ils étaient corrigés en mettant le patient en position allongée et n'empêchaient pas la poursuite du traitement. Insuffisance rénale La prudence s'impose chez les patients avec une insuffisance rénale modérée. **Population de jeunes adultes** Les données d'utilisation de FORTEO sont limitées dans la population de jeunes adultes, dont les femmes non ménopausées. Dans cette population, le traitement ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte clairement sur les risques. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes efficaces de contraception lors du traitement par FORTEO. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par FORTEO doit être interrompu. Durée de traitement Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tétrapatidate. Dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. **Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) dans tous les cas. Le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement après utilisation. Ne pas congeler. Ne pas conserver le dispositif avec l'aiguille fixée dessus. **Précautions particulières** l'élimination des produits utilisés ou des déchets dérivés de ces produits : FORTEO est fourni dans un stylo prérempli. Chaque stylo doit être utilisé par un seul patient. Une nouvelle aiguille stérile doit être utilisée à chaque injection. Dans chaque boîte de FORTEO un manuel d'utilisation décrivant en détail le mode d'emploi du stylo est fourni. Aucune aiguille n'est fournie avec le produit. Le dispositif peut être utilisé avec des aiguilles pour stylo injecteur d'insuline. Après chaque injection, le stylo FORTEO doit être remis au réfrigérateur. Ne pas utiliser FORTEO si la solution est trouble, colorée ou contient des particules. Veuillez consulter également le manuel d'utilisation pour savoir comment utiliser le stylo. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Nom et adresse du titulaire de la décision : Eli Lilly Netherland B.V. Grootslag 1-5 3991 RA Houten, The Netherlands Produit autorisé N° : 08/21 G 055/034 Conditions de délivrance et de prescription : Médicament soumis à prescription médicale. Numéro de lot de fabrication : mentionnée sur l'étui et le blister Date limite d'utilisation : mentionnée sur l'étui et le blister