

Conférence canadienne de consensus sur l'ostéoporose, mise à jour 2006

AUTEURS

Jacques P. Brown, MD, FRCPC, Québec (Québec)

Michel Fortier, MD, FRCSC, Québec (Québec)

COMITÉ DES DIRECTIVES CLINIQUES SUR L'OSTÉOPOROSE

Heather Frame, MD, CFPC, Winnipeg (Man.)

André Lalonde, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Alexandra Papaioannou, MD, FRCPC, Hamilton (Ont.)

Vyta Senikas, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Chui Kin Yuen, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

COORDONNATRICE DE LA CONFÉRENCE

Elke Henneberg, Communications Message & More Inc., Sutton (Québec)

TRADUCTION

Chantal Capistran, hons. B.A., SOGC

GESTION DE DOCUMENTS

Jackie Oman, SOGC

Commanditaires : L'élaboration de la présente directive clinique de consensus a été soutenue par des subventions à l'éducation sans restrictions de la part de Berlex Canada inc., Lilly Canada, Merck Frosst, Novartis, Novogen, Novo Nordisk, Proctor and Gamble et Schering Canada.

RECOMMANDATIONS :

1. Les objectifs de la prise en charge de l'ostéoporose doivent être l'évaluation du risque de fracture et la prévention des fractures. (IB) La densité minérale osseuse ne doit pas être considérée comme étant le seul indicateur de réussite de la prise en charge, étant donné que le traitement n'entraîne pas nécessairement une augmentation significative de la DMO. (IA)
2. Les médecins doivent garder à l'esprit que la présence d'une fracture de fragilisation prévalente (vertébrale ou non) augmente considérablement les risques de fractures dans l'avenir. (IA)
3. Les fractures de fragilisation après 40 ans, une personne âgée de plus de 65 ans ne présentant aucune fracture de fragilisation, une faible DMO et des antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques (surtout de fracture de la hanche chez la mère) doivent être considérés comme des facteurs de risque clés en ce qui concerne les fractures de fragilisation. L'utilisation généralisée de glucocorticoïdes pendant plus de trois mois doit être considérée comme étant un autre important facteur de risque. (IA)
4. L'évaluation de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées doit comprendre l'évaluation des facteurs de risque cliniques en ce qui a trait à la faiblesse de la DMO et à l'ostéodensitométrie. (IB)
5. Les mesures de la densité minérale osseuse du squelette central (hanche et colonne vertébrale) par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DEXA) doivent servir à l'évaluation du risque (IA) et au suivi, (IB) étant donné qu'elles fournissent les mesures les plus précises de la DMO.
6. Davantage de données doivent être recueillies afin de déterminer le rôle que jouent les mesures de la masse osseuse périphérique (p. ex., par échographie ou par DEXA du radius, de la phalange ou du talon) au sein de la pratique clinique. (II-2D)
7. Les femmes postménopausées présentant une perte de taille documentée de plus de 6 cm, une perte de taille possible de plus de 2 cm, une cyphose ou un syndrome de douleur dorsale invalidante aiguë devraient faire l'objet d'un radiogramme de la colonne vertébrale en vue d'éliminer la possibilité de fractures vertébrales. (IA)
8. Jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles en ce qui a trait à d'autres applications cliniques, les marqueurs du renouvellement des cellules osseuses peuvent être utilisés pour évaluer de façon rapide l'efficacité des interventions pharmacologiques et l'observance des sujets par rapport à ces interventions. (IB)

Calcium et vitamine D

9. Bien que la supplémentation régulière en calcium (1 000 mg/j) et en vitamine D₃ (800 UI/j) ne suffise pas pour traiter l'ostéoporose, elle demeure recommandée en tant que traitement adjuvant

RÉSUMÉ

Objectif : Fournir des directives aux fournisseurs de soins de santé relativement au diagnostic et à la prise en charge clinique de l'ostéoporose postménopausique.

Issues : Stratégies visant à identifier et à évaluer les personnes présentant un risque élevé; recours aux marqueurs de la densité minérale osseuse (DMO) et du renouvellement des cellules osseuses pour l'évaluation du diagnostic et de la réaction à la prise en charge; et recommandations quant à la nutrition, à l'activité physique et au choix du traitement pharmacologique en vue de prévenir et de gérer l'ostéoporose.

Preuve : MEDLINE et la base de données Cochrane ont été consultés afin de trouver des articles en anglais (publiés entre mars 2001 et avril 2005) portant sur des sujets liés au diagnostic, à la prévention et à la prise en charge de l'ostéoporose. Les auteurs ont fait un compte rendu des preuves et ont élaboré des recommandations conformément à la méthodologie et au processus d'élaboration d'un consensus préconisé par le Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada.

Valeurs : La qualité des résultats est établie conformément aux critères décrits dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur l'examen périodique. Les recommandations quant à la pratique sont classées en fonction de la méthode décrite dans ce rapport.

Mots clés : Osteoporosis, prevention, treatment, diagnosis, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry, bone turnover markers, vertebral fractures, fragility fractures, antiresorptive, hormone therapy, selective estrogen receptor modulator, bisphosphonates, calcitonin, anabolic, bone forming agent

obligatoire dans le cadre des interventions pharmacologiques principales (inhibiteurs de la résorption osseuse et agents anabolisants). (IB)

Hormonothérapie

10. L'hormonothérapie doit être offerte aux femmes présentant des symptômes postménopausiques comme étant le traitement le plus efficace en ce qui a trait au soulagement des symptômes, (IA) de même qu'une option raisonnable pour la prévention de la perte osseuse et des fractures. (IA) Il faut toutefois bien peser les risques par rapports aux bienfaits si l'oestrogénothérapie est utilisée uniquement pour la prévention des fractures. (ID)

Bisphosphonates

11. Le traitement à l'alendronate ou au risédronate doit être envisagé pour réduire les incidences de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. (IA)
12. Le traitement à l'édronate peut être envisagé pour réduire l'incidence de fractures vertébrales. (IB)

Modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques

13. Le traitement au raloxifène doit être envisagé pour réduire l'incidence des fractures vertébrales. (IA)

Calcitonine

14. Le traitement à la calcitonine peut être envisagé pour réduire l'incidence des fractures vertébrales, ainsi que la douleur accompagnant les fractures vertébrales aiguës. (IB)

Parathormone

15. Le traitement à la tériparatide doit être envisagé pour réduire l'incidence de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose grave. (IA)

Polythérapie

16. Bien que la combinaison de traitements inhibant la résorption osseuse puisse agir de façon synergétique sur l'augmentation de la densité minérale osseuse, son efficacité quant à la prévention des fractures n'a pas été démontrée; elle n'est donc pas recommandée. (ID)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 28, édition spéciale 1, 2006, p. S111–S131

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une affection générale du squelette se caractérisant par une faible densité osseuse et une détérioration microarchitecturale du tissu osseux, causant une fragilisation et des risques accrus de fractures¹. Il s'agit d'un trouble généralement indolore jusqu'à ce qu'une fracture se produise. Parce qu'elle cause des fractures, l'ostéoporose représente un important danger pour la santé publique, entraînant des taux élevés de morbidité et de mortalité, ainsi que d'importants coûts sur le plan social. Les progrès réalisés dernièrement en matière de mesure de la densité minérale osseuse ont ouvert la voie à des stratégies permettant de déterminer la présence et l'ampleur de l'ostéoporose précoce et asymptomatique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'ostéoporose constitue un important problème de santé publique au Canada, dont la prévalence augmente avec le vieillissement de la population². D'après les résultats obtenus à la suite d'évaluations de la DMO dans le cadre de l'Étude canadienne multicentrique sur l'ostéoporose (CaMOS), la prévalence de l'ostéoporose chez les Canadiennes de 50 ans et plus était de 12,1 % dans le cas de la colonne lombaire et de 7,9 % dans le cas du col fémoral, pour une prévalence combinée de 15,8 %³. La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge, passant d'environ 6 % à 50 ans à plus de 50 % après 80 ans⁴. Compte tenu de ces statistiques et du vieillissement de la population, il est évident que le problème de l'ostéoporose prendra encore plus d'ampleur dans l'avenir.

D'après les données recueillies au sujet des fractures, on estime qu'au Canada, environ une femme sur quatre et un homme sur huit est atteint d'ostéoporose^{5,6}. Les fractures qui se produisent sont déterminantes pour la santé publique et l'importance clinique de l'ostéoporose. On estime, de façon conservatrice, qu'une femme de race blanche de 50 ans a quatre chances sur dix de subir une fracture de fragilisation (hanche, vertèbre ou poignet) d'ici la fin de sa vie⁷.

Conseil clinique de la SOGC

Ostéoporose Canada (anciennement La Société de l'ostéoporose du Canada) recommande à toutes les femmes postménopausées de plus de 50 ans de subir un examen afin de déterminer si elles présentent des facteurs de risque en matière d'ostéoporose.

Issues sociales et médicales des fractures

Les conséquences médicales et sociales des fractures font de l'ostéoporose un important problème de santé publique. Environ 20 % des femmes et 40 % des hommes meurent dans l'année qui suit une fracture de la hanche⁸. On estime que 50 % des femmes qui subissent une fracture de la hanche deviennent dépendantes sur le plan fonctionnel en ce qui concerne leurs activités quotidiennes, et 19 % d'entre elles ont besoin de soins à long terme en maison de soins infirmiers en raison de la fracture⁸. Les fractures vertébrales semblent comporter des taux de mortalité semblables sur cinq ans⁹⁻¹¹. Seulement un tiers de toutes les fractures vertébrales font l'objet d'un diagnostic clinique¹². Outre les coûts liés aux soins de santé, les fractures vertébrales entraînent des douleurs dorsales, une perte de taille, la dépression et une perte d'estime de soi¹³. La fracture du poignet et d'autres types de fractures entraînent des taux de morbidité considérables dont on ne tient généralement pas compte au moment d'évaluer les coûts liés à l'ostéoporose.

Tableau 11.1 Apport recommandé en calcium et en vitamine D, toutes sources confondues^{39*}

Calcium	
Enfants (4 à 8 ans)	800 mg
Adolescents (9 à 18 ans)	1 300 mg
Femmes préménopausées	1 000 mg
Hommes < 50 ans	1 000 mg
Femmes ménopausées	1 500 mg
Hommes > 50 ans	1 500 mg
Femmes enceintes ou qui allaitent	1 000 mg
Vitamine D	
< 50 ans	400 UI
> 50 ans	800 UI

* « Toutes sources confondues » fait référence à l'alimentation et aux suppléments.

« Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada » — Tiré à part du CMAJ, vol. 167, n° 10 (suppl.), 12 nov. 2002, p. S1-S34, avec la permission de l'éditeur. © 2003 CMA Media Inc.

Le total des coûts découlant de l'ostéoporose, difficile à évaluer, est fondé sur bon nombre de suppositions. On estime que le coût total en soins de courte durée attribuables à l'ostéoporose au Canada (hospitalisation, soins externes et pharmacothérapie) approchait 1,3 milliard de dollars en 1993³.

On sait également que le fardeau de la maladie découlant d'une fracture de la hanche s'étend au-delà de la première hospitalisation. On a évalué, à l'aide d'une étude réalisée auprès de femmes âgées de 50 ans et plus admises dans une clinique de soins de courte durée de la région de Hamilton-Wentworth, en Ontario, entre le 1^{er} avril 1995 et le 31 mars 1996, les niveaux de services de santé utilisés¹⁴. Les coûts moyens sur un an à la suite d'une fracture de la hanche pour les 504 participantes à l'étude étaient de 26 527 \$ (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 24 564 \$–28 490 \$). Les coûts sur un an étaient sensiblement différents ($P < 0,001$) selon que les patientes retournaient chez elles (moyenne = 21 385 \$), ou qu'elles étaient transférées (moyenne = 44 156 \$) ou admises à nouveau (moyenne = 33 729 \$) dans un établissement de soins de longue durée. La première hospitalisation représentait 58 % des coûts sur un an dans le cas des patientes qui retournaient chez elles, par rapport à 27 % pour les patientes nécessitant des soins de longue durée. Seulement 59,4 % des patientes vivaient encore chez elles un an après avoir subi la fracture, et 5,6 % des patientes ayant survécu à la première fracture en ont subi une deuxième. Les conséquences économiques annuelles des fractures de la hanche au Canada s'élèvent à 650 millions de dollars. On s'attend à ce qu'elles atteignent 2,4 milliards de dollars d'ici 2041¹⁴.

SANTÉ DES OS

L'ostéoporose est une maladie qui est présente dès l'enfance, la taille, la solidité et le taux de minéralisation des os atteignant leur point culminant dans la vingtaine. Les personnes présentant la masse osseuse la plus élevée à ce moment sont avantagées, étant donné que la diminution de la densité osseuse vient avec l'âge et la ménopause. Le pic de la masse osseuse, bien qu'en grande partie déterminé par la génétique, n'est pas toujours atteint. Cela peut être attribuable à une carence en calcium et en vitamine D, à une mauvaise alimentation, à un manque d'exercice physique, au tabagisme et à d'autres facteurs relevant du milieu, de la physiologie et du mode de vie. Veuillez vous reporter au Tableau 11.1 pour connaître l'apport recommandé en calcium et en vitamine D.

RECOMMANDATIONS

1. Les objectifs de la prise en charge de l'ostéoporose doivent être l'évaluation du risque de fracture et la prévention des fractures. (IB) La densité minérale osseuse ne doit pas être considérée comme étant le seul indicateur de réussite de la prise en charge, étant donné que le traitement n'entraîne pas nécessairement une augmentation significative de la DMO. (IA)
2. Les médecins doivent garder à l'esprit que la présence d'une fracture de fragilisation prévalente (vertébrale ou non) augmente considérablement les risques de fractures dans l'avenir. (IA)
3. Les fractures de fragilisation après 40 ans, une personne âgée de plus de 65 ans, une faible DMO et des antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques (surtout de fracture de la hanche chez la mère) doivent être considérés comme des facteurs de risque clés en ce qui concerne les fractures de fragilisation. L'utilisation généralisée de glucocorticoïdes pendant plus de trois mois doit être considérée comme étant un autre important facteur de risque. (IA)
4. L'évaluation de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées doit comprendre l'évaluation des facteurs de risque cliniques en ce qui a trait à la faiblesse de la DMO et à l'ostéodensitométrie. (IB)
5. Les mesures de la densité minérale osseuse du squelette central (hanche et colonne vertébrale) par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DEXA) doivent servir à l'évaluation du risque (IA) et au suivi, (IB) étant donné qu'elles fournissent les mesures les plus précises de la DMO.
6. Davantage de données doivent être recueillies afin de déterminer le rôle que jouent les mesures de la masse osseuse périphérique (p. ex., par échographie ou par

DEXA du radius, de la phalange ou du talon) au sein de la pratique clinique. (II-2D)

7. Les femmes postménopausées présentant une perte de taille documentée de plus de 6 cm, une perte de taille possible de plus de 2 cm, une cyphose ou un syndrome de douleur dorsale invalidante aiguë devraient faire l'objet d'un radiogramme de la colonne vertébrale en vue d'éliminer la possibilité de fractures vertébrales. (IA)
8. Jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles en ce qui a trait à d'autres applications cliniques, les marqueurs du renouvellement des cellules osseuses peuvent être utilisés pour évaluer de façon rapide l'efficacité des interventions pharmacologiques et l'observance des sujets par rapport à ces interventions. (IB)

Calcium

Un apport adéquat en calcium alimentaire est nécessaire à la minéralisation du squelette et à l'atteinte du pic de la masse osseuse. Chez les femmes postménopausées, la supplémentation en calcium ralentit la perte osseuse et améliore la DMO¹⁵. L'augmentation de l'apport en calcium alimentaire, grâce à la consommation de produits laitiers, a aussi été associée à une hausse de la DMO¹⁶. Il existe plusieurs types de suppléments de calcium et, bien qu'ils diffèrent les uns des autres en ce qui a trait à l'absorption, le carbonate de calcium, plus abordable, pourrait constituer une option plus économique pour les populations plus âgées¹⁷.

Vitamine D

La prévalence de la carence en vitamine D au Canada est élevée⁵. La nordicité fait qu'il est difficile d'élever les taux de vitamine D suffisamment pendant l'été pour pouvoir maintenir des taux adéquats pendant l'hiver. Cela est particulièrement le cas chez les personnes confinées à la maison et vivant dans un établissement. Chez les hommes et les femmes âgés présentant une carence en vitamine D, la prise de suppléments permet probablement de réduire l'incidence de fractures vertébrales et peut aussi avoir une incidence sur les fractures non vertébrales^{18,19}.

Des données recueillies récemment portent à croire que la prise régulière de calcium (1 000 mg/j) et de vitamine D₃ (800 UI/j), seul ou conjointement, ne permet pas de réduire le risque de fractures chez les femmes âgées résidant dans la communauté et présentant au moins un facteur de risque de fracture de la hanche (signalé par la personne intéressée). Elle ne parvient pas non plus à prévenir l'apparition d'autres fractures chez les hommes et les femmes âgés ayant récemment subi une fracture de fragilisation^{20,21}.

Bien que cela ne puisse pas être suffisant pour traiter l'ostéoporose, la prise régulière de suppléments de calcium

(1 000 mg/j) et de vitamine D₃ (800 UI/j) demeure recommandée comme traitement adjuvant obligatoire dans le cadre des interventions pharmacologiques principales (inhibiteurs de la résorption osseuse et agents anabolisants). La force musculaire est elle aussi influencée par la vitamine D, laquelle peut réduire les risques de chute (dose équivalant à 800 UI/j)¹⁹; cependant, cette assertion a récemment été contestée. La prévention et le traitement de l'ostéoporose nécessitent un apport adéquat en vitamine D.

CALCIUM ET VITAMINE D – RECOMMANDATION

9. Bien que la supplémentation régulière en calcium (1 000 mg/j) et en vitamine D₃ (800 UI/j) ne suffise pas pour traiter l'ostéoporose, elle demeure recommandée en tant que traitement adjuvant obligatoire dans le cadre des interventions pharmacologiques principales (inhibiteurs de la résorption osseuse et agents anabolisants). (IB)

Exercice

L'activité physique à un jeune âge favorise l'atteinte d'un pic plus élevé de la masse osseuse. Les exercices contre résistance et à impact présentent le plus de bienfaits²²⁻²⁵. Chez les femmes postménopausées, la DMO de la colonne vertébrale peut s'améliorer grâce à la pratique d'exercices d'aérobic, contre résistance et de port de poids²⁶⁻²⁸.

La marche semble aussi avoir un effet positif sur la DMO de la hanche. Il s'agit probablement de l'exercice le plus abordable et le plus accessible pour la population²⁸. Des essais d'exercice menés auprès de femmes plus âgées atteintes d'ostéoporose et résidant dans la communauté ont donné des résultats variables quant à l'amélioration de la force et de l'équilibre²⁹. Les exercices permettant d'augmenter la force et d'améliorer l'équilibre peuvent aider à réduire les chutes; toutefois, les essais d'exercice ne se sont pas encore montrés capables de réduire l'incidence des fractures. Les femmes devraient être encouragées à pratiquer la marche rapide dans un milieu sûr, en vue d'améliorer la santé de leurs os.

Nutrition

Une bonne nutrition est essentielle à la santé optimale des os. La malnutrition peut entraîner un risque accru d'ostéoporose³⁰. Un IMC = 20 kg/m² peut se traduire par un risque accru de fracture³¹. Les femmes âgées résidant dans la communauté peuvent être victimes de malnutrition pour bon nombre de raisons. La prise de poids chez les femmes présentant une insuffisance pondérale et résidant dans la communauté se traduit par une hausse de la DMO³². L'alimentation à haute teneur en protéines et en sodium favorise une excrétion accrue de calcium ainsi que l'augmentation du nombre de marqueurs de la résorption

Tableau 11.2 Catégories diagnostiques établies par l'OMS relativement à la DMO chez les femmes postménopausées de race blanche³⁷

1. État normal : DMO ou CMO ne se situant pas en deçà d'un ÉT du pic de la masse osseuse ou de la moyenne pour un jeune adulte (score T supérieur à -1).
2. Ostéopénie : DMO ou CMO se situant entre 1 et 2,5 ÉT en deçà de la moyenne pour un jeune adulte (score T entre -1 et -2,5).
3. Ostéoporose : DMO ou CMO se situant à 2,5 ÉT ou plus en deçà de la moyenne pour un jeune adulte (score T à -2,5 ou en deçà).
4. Ostéoporose grave : DMO ou CMO se situant à 2,5 ÉT ou plus en deçà de la moyenne pour un jeune adulte (score T à -2,5 ou en deçà) et présence d'au moins une fracture de fragilisation.

OMS : Organisation mondiale de la Santé; DMO : densité minérale osseuse; CMO : contenu minéral osseux; ÉT : écart-type.

osseuse³³. La perte de poids chez les femmes postménopausées présentant un surplus de poids et dont l'apport en calcium est normal peut aussi se traduire par une absorption inadéquate du calcium³⁴. La consommation de plus de quatre tasses de café par jour a été associée à un risque accru de fracture de la hanche³⁵.

L'ostéoporose fait désormais partie des effets néfastes du tabagisme. Les fumeurs et les fumeuses présentent une masse osseuse beaucoup moins importante que les personnes qui ne fument pas. Cet effet semble être lié à la dose et peut être partiellement inversé grâce à l'abandon de la cigarette. L'effet néfaste du tabagisme se fait davantage sentir au niveau de la hanche, où on estime que le tabagisme augmente le risque à vie de fracture de 31 % chez les femmes et de 40 % chez les hommes³⁶.

DÉFINITIONS

L'OMS a proposé quatre catégories diagnostiques pour les femmes postménopausées de race blanche, combinant la DMO (ou contenu minéral osseux, CMO) mesurée à tout point et la présence d'une fracture ostéoporotique, pour en arriver à une définition stratifiée de l'ostéoporose (Tableau 11.2)³⁷. Le choix de cet écart-type de 2,5 comme seuil limite par l'OMS reposait sur des données épidémiologiques montrant que plus de 50 % des personnes ayant déjà subi une fracture de fragilisation se trouvaient à ce niveau de densité minérale osseuse ou en deçà.

Une conférence de consensus des *US National Institutes of Health* (NIH) définissait l'ostéoporose comme étant «... un trouble du squelette caractérisé par une solidité osseuse compromise, prédisposant une personne à un risque accru de fracture. La solidité osseuse comporte deux caractéristiques principales : la densité et la qualité des os »³⁸. Les antécédents de fracture de fragilisation représentent le seul indice clinique de qualité des os présentement pertinent. On associe aux fractures de fragilisation une morbidité marquée, une mortalité accrue et des frais médicaux faramineux. En l'absence de méthodes de mesure de la qualité osseuse, le diagnostic d'ostéoporose a tendance à être fondé sur la faiblesse de la DMO.

Cette définition reconnaît le fait qu'il existe un lien étroit entre la DMO et la possibilité de fracture chez les femmes postménopausées ne suivant aucun traitement. Toutefois, elle reconnaît aussi que d'autres facteurs n'ayant rien à voir avec la DMO ont également une influence sur le risque de fracture, par exemple le taux de perte osseuse, la dégradation de l'architecture osseuse, une tentative infructueuse de réparer des points de rupture par fatigue, les aspects géométriques de la structure squelettique (comme la longueur de l'axe de la hanche), la fréquence et le type de chutes, et l'espérance de vie. Donc, la définition de l'OMS a son utilité pour ce qui est d'évaluer le nombre de personnes touchées; elle ne devrait toutefois pas être le seul repère utilisé en ce qui a trait au traitement. En fait, chez les patients ayant déjà subi une fracture de fragilisation et chez ceux recevant un traitement aux glucocorticoïdes, le traitement peut être justifié³⁹. Par ailleurs, Ostéoporose Canada a suggéré dernièrement que soit utilisé le risque de fracture absolu sur dix ans d'une personne plutôt que la DMO seulement pour catégoriser les risques de fracture⁴⁰.

ÉVALUATION

Femmes présentant un risque de faible DMO

Ostéoporose Canada recommande à toutes les femmes postménopausées de plus de 50 ans de subir un examen afin de déterminer si elles présentent des facteurs de risque en matière d'ostéoporose³⁹. Il existe deux stades d'évaluation permettant d'identifier les personnes présentant un risque élevé d'ostéoporose : les facteurs de risque identifiant les personnes qui devraient subir une ostéodensitométrie, et les facteurs de risque identifiant les personnes qui risquent de subir une fracture ostéoporotique (de fragilisation) et qui devraient être ciblées aux fins de traitement³⁹.

Tableau 11.3 Facteurs de risque identifiant les sujets devant faire l'objet d'une évaluation pour ostéoporose³⁹

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
Âge > 65 ans	Arthrite rhumatoïde
Fracture vertébrale par compression	Antécédents d'hyperthyroïdie clinique
Fracture de fragilisation après 40 ans	Traitement chronique aux anticonvulsivants
Antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques	Faible apport en calcium alimentaire
Traitement général aux glucocorticoïdes > trois mois	Tabagisme
Syndrome de malabsorption	Consommation excessive d'alcool
Hyperparathyroïdie primaire	Consommation excessive de caféine
Tendances aux chutes	Poids < 57 kg
Ostéopénie apparente sur cliché radiographique	Perte de poids > 10 % du poids à 25 ans
Hypogonadisme	Héparinothérapie chronique
Ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans)	

Ostéoporose Canada est d'avis que « l'ostéodensitométrie convient en effet à un dépistage sélectif chez les gens de moins de 65 ans et à un dépistage intégral chez les femmes de 65 ans et plus à cause des risques élevés d'ostéoporose et de fracture qui se présentent alors dans la vie de ces personnes »³⁹.

« Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada » — Tiré à part du CMAJ, vol. 167, n° 10 (suppl.), 12 nov. 2002, p. S1-S34, avec la permission de l'éditeur. © 2003 CMA Media Inc.

Conseil clinique de la SOGC

Parmi les facteurs identifiant les personnes devant subir un test de DMO, les plus pertinents sont les suivants : personne âgée de plus de 65 ans; fracture de fragilisation après 40 ans (y compris les fractures du poignet et de la hanche, et les fractures vertébrales); des antécédents familiaux de fracture ostéoporotique (surtout fracture de la hanche chez la mère); et administration d'un traitement aux glucocorticoïdes pendant plus de trois mois.

Il serait donc important de déterminer la présence d'un facteur de risque majeur ou de deux facteurs de risque mineurs en matière d'ostéoporose (Tableau 11.3) afin d'identifier les personnes devant subir une ostéodensitométrie.

Un certain nombre d'outils décisionnels, utilisant une combinaison de facteurs de risque, ont été élaborés pour aider les médecins à choisir les patients aptes à subir une ostéodensitométrie⁴¹⁻⁴⁴. Des données obtenues auprès de plusieurs sources confirment que chaque outil montre que plus 90 % des femmes de 45 ans et plus sont atteintes d'ostéoporose primaire⁴⁵⁻⁴⁷. Cependant, ces outils possèdent très peu de spécificité : en effet, une importante proportion (30 % à 60 %) des femmes identifiées selon ces critères présentent une DMO normale à la suite de tests⁴⁵⁻⁴⁷.

Femmes présentant un risque de fracture de fragilisation

Il est crucial de reconnaître qu'une faible DMO est l'un des facteurs de risque les plus importants pour prédire l'apparition future de fractures de fragilisation. Il est aussi important de tenir compte de la présence d'une fracture de fragilisation antérieure. Malgré la disponibilité de techniques d'évaluation et de modalités diagnostiques diverses, on estime que seulement 5 % à 25 % des Canadiennes présentant une fracture de fragilisation font l'objet d'un examen visant à déterminer la présence d'ostéoporose, et que seulement la moitié d'entre elles font l'objet d'un traitement^{48,49}.

Une fracture de fragilisation se définit comme étant une fracture survenant spontanément ou à la suite d'un traumatisme mineur, comme une chute à partir d'une position debout (p. ex., une chute en patins à roues alignées ou à glace); une chute à partir de la position assise; une chute au bas d'un lit ou d'une chaise de parterre (moins d'un mètre de haut); une chute dans un escalier après avoir manqué de une à trois marches; une chute occasionnée par un geste effectué hors du plan de mouvement habituel; ou par la toux. Certaines études considèrent les fractures découlant de toute chute d'une hauteur de moins d'un mètre (comme manquer de une à trois marches dans un escalier) comme étant une fracture de fragilisation⁵⁰⁻⁵⁵.

La mesure de la perte de taille constitue un bon indicateur clinique de fracture vertébrale⁵⁶. Klotzbuecher *et coll.*⁵⁷ ont effectué une méta-analyse du risque de fracture future

compte tenu dans antécédents de fractures antérieures, et ont conclu que les femmes ayant déjà subi une fracture couraient de deux à dix fois plus de risques de subir une nouvelle fracture que les femmes n'en ayant jamais subi une. On rapporte que ce risque augmente avec le nombre de fractures vertébrales antérieures.

SUIVI : DEXA DU SQUELETTE CENTRAL, RADIOGRAPHIES ET MARQUEURS DU RENOUELEMENT DES CELLULES OSSEUSES

Selon la situation clinique, l'examen par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DEXA) du squelette central (colonne lombaire et hanche) peut être répété de un à trois ans plus tard. Ce type d'examen est généralement effectué en vue d'évaluer la réaction au traitement pharmacologique ou de documenter la stabilité de la densité osseuse chez les patients qui ne font pas l'objet d'un traitement et qui risquent de connaître une perte osseuse, de manière à améliorer l'observance à l'égard du traitement⁵⁸. Dans la mesure du possible, l'examen initial et l'examen de suivi devraient être effectués à l'aide du même appareil et de la même procédure. Le lecteur devrait de reporter aux recommandations publiées récemment par Ostéoporose Canada en ce qui concerne le signalement en matière de densité minérale osseuse⁴⁰.

Conseil clinique de la SOGC

Selon la situation clinique, le DEXA du squelette central (colonne lombaire et hanche) peut être répété de un à trois ans plus tard, à l'aide du même instrument et en suivant la même procédure.

Rôle de la mesure de la densité minérale osseuse périphérique

La DMO périphérique peut être mesurée par DEXA, par échographie ou par absorptiométrie mono-énergétique à rayons X à différents points du squelette (radius, phalange, calcaneum, tibia, métatarse). Ces techniques permettent de prévoir l'apparition d'une fracture de la hanche chez les femmes de plus de 65 ans, mais ne peuvent présentement pas servir au suivi^{59,60}. La mesure de la densité osseuse périphérique peut jouer un rôle important pour les femmes habitant des régions mal desservies, ainsi que pour mieux sensibiliser les gens à l'ostéoporose. Toutefois, comme ces services peuvent être offerts par des praticiens non réglementés, il existe des préoccupations quant au contrôle de la qualité.

Radiographies

On constate un intérêt renouvelé à l'égard des fractures vertébrales attribuables à l'ostéoporose. La présence d'une fracture vertébrale augmente d'au moins quatre fois sur

trois ans⁶¹ le risque d'une deuxième fracture vertébrale. Une étude réalisée récemment auprès d'un groupe placebo dans le cadre d'un important essai clinique montre que 20 % des sujets ayant subi une fracture vertébrale pendant la période d'observation avaient subi une deuxième fracture vertébrale dans l'année qui a suivi⁶². Les fractures vertébrales constituent également un bon indicateur de risque accru de fracture de fragilisation à d'autres points, comme la hanche⁶³.

Les femmes postménopausées présentant une perte de taille documentée de plus de 6 cm, une perte de taille possible de plus de 2 cm, une cyphose ou un syndrome de douleur dorsale invalidante aiguë devraient faire l'objet d'un radiogramme de la colonne en vue d'éliminer la possibilité de fractures vertébrales.⁵⁶

Conseil clinique de la SOGC

La mesure de la perte de taille constitue un bon indicateur clinique de fracture vertébrale.

La radiographie dorsale demeure le meilleur moyen de déterminer la présence d'une fracture vertébrale; il n'existe présentement aucune solution de rechange satisfaisante⁶⁴. La valeur de l'évaluation de la fracture vertébrale à l'aide de l'absorptiométrie biénergétique par rayons X (DEXA), en vue de définir les dimensions vertébrales sans distorsions attribuables à la parallaxe, est en cours d'étude.

En ce qui a trait aux fractures ostéoporotiques dorsales, on recommande d'obtenir une radiographie antéro-postérieure (AP) et latérale de la colonne thoracique et lombaire. Pour le suivi, seule une radiographie de la colonne thoracique et lombaire est nécessaire, étant donné qu'il s'agit du meilleur moyen de dépister la présence de fractures ostéoporotiques.

Conseil clinique de la SOGC

La radiographie antéro-postérieure (AP) et latérale de la colonne thoracique et lombaire demeure la meilleure façon de déterminer la présence de fractures vertébrales. Il n'existe présentement aucune solution de rechange satisfaisante.

Marqueurs du renouvellement des cellules osseuses

Les marqueurs du renouvellement des cellules osseuses se sont révélés être de précieux outils dans le cadre de la prise en charge de l'ostéoporose, étant donné qu'ils fournissent des renseignements différents et complémentaires par rapport à ceux obtenus dans le cadre de la mesure de la DMO⁶⁵. Compte tenu de la corrélation qui existe entre la résorption et la formation au sein du cycle de remodelage, les marqueurs de la formation osseuse (3 à

6 mois) et les marqueurs de la résorption osseuse (1 à 3 mois) montreront, en parallèle, une diminution ou une augmentation en réaction au traitement administré (inhibiteurs de la résorption osseuse et agents anabolisants). Les marqueurs de la formation osseuse comprennent, entre autres, l'ostéocalcine sérique, la phosphatase alcaline osseuse (PhoA), et les propeptides C- et N- terminaux du collagène de type I (PICP, PINP). Les marqueurs de la résorption osseuse, quant à eux, comprennent l'hydroxyproline urinaire, la pyridinoline urinaire (PYR), la désoxypyridinoline urinaire (D-PYR), le télopeptide de liaison N (NTX) urinaire du collagène de type I, ainsi que le télopeptide de liaison C (CTX) urinaire et sérique du collagène de type I.

Des études démographiques prospectives de grande envergure portant sur des sujets ne faisant pas l'objet de traitements ont montré qu'une augmentation du remodelage osseux et, plus particulièrement, une augmentation du nombre de marqueurs de la résorption osseuse, était associée à un nombre accru de fractures vertébrales et non vertébrales à l'intérieur d'un groupe, sans égard à la DMO. Par contre, les mesures obtenues ne peuvent pas encore être recommandées pour prévoir le risque de fracture chez une personne donnée^{39,66,67}. Présentement, les marqueurs du renouvellement des cellules osseuses ne peuvent pas être recommandés pour prévoir la perte osseuse⁶⁸.

La possibilité de suivre le traitement à l'aide des marqueurs du renouvellement des cellules osseuses, de manière à évaluer rapidement l'efficacité des interventions pharmacologiques et l'observance des sujets par rapport à ces interventions, représente l'application clinique la plus prometteuse⁶⁵. Étant donné le manque de données, l'utilité clinique de la modification des marqueurs du renouvellement des cellules osseuses par des agents anabolisants reste à déterminer. Les traitements présentement approuvés pour l'ostéoporose sont principalement de type inhibiteur de la résorption osseuse. Ils entraînent une réduction rapide du renouvellement des cellules osseuses, qui atteint son nadir en trois à six mois, et qui est suivi d'un plateau. Pour le clinicien, le principal enjeu est l'identification précoce des sujets ne répondant pas au traitement, c'est-à-dire les patients qui ne montrent pas la diminution attendue du remodelage osseux, donc du risque de fracture. Le seuil optimal de modification des marqueurs osseux menant à la réduction maximale de l'incidence de fracture reste à déterminer. Cependant, des données obtenues récemment dans le cadre d'un essai d'envergure sur les fractures ne montrent aucun avantage additionnel sur le plan de la réduction des fractures lorsque la diminution du nombre de marqueurs de la résorption osseuse est en deçà de 55 % à 60 % pour le CTX urinaire et de 35 % à 40 % pour le NTX urinaire⁶⁹. Des recherches plus poussées

sont nécessaires pour établir le seuil limite de chaque marqueur du renouvellement des cellules osseuses, en fonction de la probabilité de fracture dans le cadre d'essais cliniques d'envergure portant sur chaque schéma thérapeutique.

De manière à réduire la variation nyctémérale en ce qui a trait à l'interprétation clinique des marqueurs du renouvellement des cellules osseuses, il est essentiel que l'horaire de collecte des échantillons soit suivi de façon serrée : tôt le matin (sérum avant 9 h 00; première ou deuxième urine du matin, avec correction par la créatinine) après un jeûne d'une nuit⁶⁸. Par ailleurs, il est à noter que des valeurs anormales de marqueurs du renouvellement des cellules osseuses peuvent signifier qu'une fracture s'est produite au cours des trois derniers mois, entraînant un métabolisme osseux local accéléré⁷⁰.

Des progrès récents réalisés récemment à l'aide d'une méthode automatisée d'électrochimiofluorescence (Elecys, Roche Diagnostics) pour mesurer l'ostéocalcine N-MID, la PINP (formation osseuse) et le CTX urinaire (résorption osseuse) avec une excellente précision intra-essai et inter-essai (CV \approx 5 % à 8 %) ont amélioré la capacité d'utiliser les marqueurs du renouvellement des cellules osseuses pour évaluer la réaction d'une personne donnée à un traitement inhibiteur de la résorption osseuse ou à un traitement visant la formation osseuse⁷¹.

AGENTS THÉRAPEUTIQUES

Pour obtenir un résumé des préparations hormonales, reportez-vous au chapitre 6 de la Conférence canadienne de consensus sur la ménopause (mise à jour 2006).

Conseil clinique de la SOGC

La supplémentation régulière en calcium (1 000 mg/j) et en vitamine D₃ (800 UI/j) demeure recommandée en tant que traitement adjuvant obligatoire dans le cadre des interventions pharmacologiques principales (inhibiteurs de la résorption osseuse et agents anabolisants).

Pour un survol des traitements non hormonaux pour l'ostéoporose, reportez-vous aux Tableaux 11.4 et 11.5.

Hormonothérapie

Depuis la publication des résultats de deux essais cliniques randomisés sur les hormones, menés par la *Women's Health Initiative* (WHI)^{72,73}, des directives cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)⁷⁴ et une déclaration de principe de la *North American Menopause Society* (NAMS)⁷⁵ recommandent le recours à l'hormonothérapie

Tableau 11.4 Effets secondaires courants et contre-indications en ce qui concerne les médicaments servant au traitement de l'ostéoporose

Substance (marque)	Effets secondaires courants	Contre-indications et précautions
Alendronate (Fosamax)	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale • Nausée • Diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies de l'œsophage • Incapacité de rester assis ou debout pendant 30 minutes • Hypersensibilité au médicament • Femmes en âge de procréer • Insuffisance rénale (< 35 mL/min.)
Étidronate cyclique (Didrocal)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée • Nausée • Flatulences 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostéomalacie cliniquement apparente • Hypersensibilité au médicament • Femmes en âge de procréer • Insuffisance rénale (< 30 mL/min.)
Calcitonine par pulvérisation nasale (Miacalcin NS)	<ul style="list-style-type: none"> • Rhinite • Sécheresse nasale • Épistaxis • Douleur abdominale 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au médicament • Femmes en âge de procréer
Raloxifène (Evista)	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation (bouffées vasomotrices) • Crampes aux jambes 	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de thrombo-embolie veineuse • Hypersensibilité au médicament • Femmes en âge de procréer
Risédrionate (Actonel)	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale • Hypertension • Problèmes d'articulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies de l'œsophage • Incapacité de rester assis ou debout pendant 30 minutes • Hypersensibilité au médicament • Femmes en âge de procréer • Insuffisance rénale (< 30 mL/min.)
Tériparatide (Forteo)	<ul style="list-style-type: none"> • Nausée • Étourdissements • Crampes aux jambes 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au médicament • Hypercalcémie préexistante • Insuffisance rénale grave • Métastases osseuses ou antécédents de cancer des os • Patients présentant un risque accru de développer un ostéosarcome qui ne devraient pas se faire administrer de tériparatide : <ul style="list-style-type: none"> • Maladie osseuse de Paget • Hausse inexplicquée de la phosphatase alcaline • Antécédents de radiothérapie interne ou externe du squelette

dans le cas de femmes postménopausées présentant des symptômes ménopausiques de modérés à graves.

Les essais cliniques randomisés de la WHI portant sur les oestrogènes et les progestatifs ont été les premiers à produire des données étayant la capacité qu'ont les oestrogènes équinés conjugués et les progestatifs de prévenir les fractures cliniques de la hanche, des vertèbres et d'autres sites chez une population de femmes postménopausées n'ayant pas été choisies pour le traitement de l'ostéoporose en raison des résultats de l'ostéodensitométrie⁷². Des résultats semblables en ce qui a

trait à la prévention des fractures ont été démontrés dans le cadre des essais de la WHI portant sur les oestrogènes⁷³.

Dans le cas des femmes présentant des symptômes de ménopause et qui choisissent l'HT comme option thérapeutique⁷⁶, la prévention de l'ostéoporose peut toujours être considérée comme un bienfait secondaire en raison de l'effet positif qu'ont les hormones ovariennes sur la densité minérale osseuse (DMO). Cette conclusion est appuyée par les résultats obtenus dans le cadre de bon nombre d'études où la DMO a été la principale mesure utilisée⁷⁷⁻⁷⁹. L'oestrogénothérapie, tant orale que

Tableau 11.5 Médicaments non hormonaux pour l'ostéoporose

Traitement	Schéma posologique
Alendronate (Fosamax)	10 mg par jour
Étidronate cyclique* (Didrocal)	70 mg une fois la semaine
Calcitonine par pulvérisation nasale (Miacalcin NS)	400 mg par jour pendant deux semaines, puis 500 mg de calcium par jour pendant 76 jours dans une trousse de trois mois (Didrocal)
Parathormone	200 UI par jour, par voie intranasale, en alternant de narine
Raloxifène (Evista)	20 ig par jour, par voie sous-cutanée
Risédrionate (Actonel)	60 mg par jour
	5 mg par jour
	35 mg une fois la semaine
Prévention	Schéma posologique
Alendronate (Fosamax)	5 mg par jour
Étidronate cyclique* (Didrocal)	400 mg par jour pendant deux semaines, puis 500 mg de calcium par jour pendant 76 jours dans une trousse de trois mois (Didrocal)
Raloxifène (Evista)	60 mg par jour
Risédrionate (Actonel)	5 mg par jour

*L'étidronate seul (Didronel) est offert uniquement en comprimés de 200 mg.

transdermique, permet de réduire la perte osseuse⁷⁷⁻⁷⁹. De plus faibles doses d'oestrogènes, prises en conjonction avec du calcium, peuvent aussi prévenir la perte de DMO⁸⁰. Chez les femmes qui entreprennent l'oestrogénothérapie dans les cinq ans suivant l'apparition de la ménopause, la DMO augmente⁷⁷⁻⁷⁹. Un traitement postménopausique à l'aide d'estradiol transdermique non compensé à très faible dose (0,014 mg/jour) s'est également révélé efficace pour augmenter la densité minérale osseuse et diminuer le nombre de marqueurs du renouvellement des cellules osseuses, et ce, sans provoquer une hyperplasie endométriale⁸¹. Aucune donnée n'a été publiée sur la réduction des fractures suivant l'administration de ces plus faibles doses d'oestrogènes.

Conseil clinique de la SOGC

Dans le cas des femmes présentant des symptômes de ménopause et qui choisissent l'hormonothérapie comme option thérapeutique, la prévention de l'ostéoporose peut toujours être considérée comme un bienfait secondaire en raison de l'effet positif qu'ont les hormones ovariennes sur la DMO.

HORMONOTHÉRAPIE – RECOMMANDATION

10. L'hormonothérapie doit être offerte aux femmes présentant des symptômes postménopausiques comme étant le traitement le plus efficace en ce qui a trait au soulagement des symptômes, (IA) de même qu'une

option raisonnable pour la prévention de la perte osseuse et des fractures. (IA) Il faut toutefois bien peser les risques par rapport aux bienfaits si l'oestrogénothérapie est utilisée uniquement pour la prévention des fractures. (ID)

Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues naturels du pyrophosphate qui se fixent à des cristaux d'hydroxyapatite dans les os. Trois bisphosphonates oraux sont approuvés au Canada pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose : l'étidronate, l'alendronate et le risédronate. L'étidronate est un bisphosphonate sans azote qui a été, dans la plupart des cas, remplacé par l'alendronate et le risédronate, deux bisphosphonates plus puissants contenant de l'azote⁹⁵.

Étidronate

L'étidronate cyclique est présentement prescrit à raison de 400 mg par jour pendant 14 jours, suivi de l'administration de calcium pendant 76 jours. Une méta-analyse de 13 essais cliniques randomisés (dont 6 avec placebo) portant sur l'étidronate cyclique a révélé une augmentation de la DMO de 4,06 % (P < 0,01) au niveau de la colonne lombaire et de 2,35 % au niveau du col fémoral (P < 0,01). On a également constaté une réduction des fractures vertébrales (réduction de 37 %; P = 0,02), mais pas des fractures non vertébrales (P = 0,97)^{88,96}.

Alendronate

Présentement, la dose d'alendronate prescrite le plus couramment est 70 mg une fois la semaine ou 10 mg par jour. Une méta-analyse de 11 essais randomisés avec

placebo, menés auprès de 12 855 femmes postménopausées, a été effectuée⁹⁷. Ces essais, d'une durée d'au moins un an, avaient recours à des doses variant entre 5 mg et 40 mg. L'augmentation de la densité minérale osseuse était liée à la dose, surtout dans le cas de doses de 10 mg et plus. Un traitement à l'alendronate d'une durée de trois ans s'est soldé par une augmentation de la DMO de 7,48 % ($P < 0,01$) au niveau de la colonne lombaire, et de 5,6 % ($P < 0,01$) dans l'ensemble de la hanche. La réduction groupée du risque relatif quant aux fractures vertébrales grâce à l'administration de 5 mg ou plus était de 48 % ($P < 0,01$); dans le cas des patientes à qui l'on a administré des doses de 10 mg ou plus, la réduction du risque relatif quant aux fractures non vertébrales s'élevait à 49 % ($P < 0,01$)⁹⁷.

Chez les femmes postménopausées présentant une fracture vertébrale prévalente et ayant participé au *Fracture Intervention Trial* (FIT), le traitement à l'alendronate a permis de réduire l'incidence de fracture de la hanche de 51 % ($P = 0,047$) sur une période de trois ans⁹⁸. Dans le cadre d'une analyse post hoc groupée portant sur les composantes fracture vertébrale et fracture clinique de l'essai FIT, l'alendronate a permis de réduire le risque relatif de fracture de la hanche de 53 % ($P = 0,005$) sur une période de 3 à 4 ans chez des femmes postménopausées présentant une fracture vertébrale prévalente ou un score T de DMO au col fémoral de -2,5 ou moins⁹⁹. Dans le cadre de cette analyse post hoc, on a constaté que l'alendronate réduit l'incidence de fracture tant chez les femmes prédisposées à subir une fracture vertébrale que chez celles qui sont atteintes d'ostéopénie⁹⁹. Par ailleurs, on a constaté une réduction du taux de fractures vertébrales cliniques (59 %; $P < 0,001$) dès la première année de l'étude⁹⁹. Lors d'une analyse post hoc menée récemment auprès d'un sous-groupe de femmes dont le score T variait entre -1,6 et -2,5, on a constaté une réduction du risque relatif des fractures cliniques et radiographiques de 60 % ($P = 0,005$) et de 43 % ($P = 0,002$) respectivement, par rapport à un traitement avec placebo sur une période de trois ans¹⁰⁰. La réduction des fractures semble rester à un niveau passablement élevé pendant une période pouvant aller jusqu'à sept ans grâce au traitement, la DMO montrant une augmentation de 11,4 % au niveau de la colonne lombaire¹⁰¹.

Conseil clinique de la SOGC

L'alendronate (Fosamax) permet de réduire l'incidence de fractures tant chez les femmes présentant un risque élevé de subir des fractures vertébrales que chez celles qui sont atteintes d'ostéopénie. Présentement, la posologie la plus couramment utilisée est 70 mg une fois la semaine ou 10 mg par jour.

Riséronate

Le risédronate est prescrit à raison de 35 mg une fois la semaine ou de 5 mg par jour. Une méta-analyse de 8 essais randomisés avec placebo, menés auprès de 14 832 femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose, s'est penchée sur l'efficacité du risédronate administré à raison de 2,5 à 5 mg par jour dans le cadre d'essais d'une durée d'au moins un an. Une amélioration attribuable à la dose a été constatée à la suite de l'administration de la dose de 5 mg. La DMO a augmenté de 4,54 % au niveau de la colonne lombaire ($P < 0,01$) et de 2,75 % ($P < 0,01$) au niveau du col fémoral. Les patientes à qui l'on a administré 5 mg de risédronate quotidiennement ont montré une réduction du risque relatif de 38 % ($P = 0,01$) en ce qui a trait aux fractures vertébrales, et de 32 % ($P < 0,01$) en ce qui a trait aux fractures non vertébrales par rapport aux patientes à qui l'on a administré un placebo¹⁰².

On a observé une réduction marquée de l'apparition de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes présentant un risque élevé, en plus d'être atteintes d'ostéoporose et de fractures vertébrales (61 % à 65 %), au cours de la première année de traitement dans le cadre des essais VERT^{103,104}. Cette réduction des risques a subséquemment été démontrée tant chez des personnes présentant des fractures vertébrales que chez des personnes n'en présentant aucune¹⁰⁵. En outre, on a constaté une réduction de 74 % des fractures non vertébrales dans l'année suivant le début du traitement au risédronate¹⁰⁶. Une analyse post hoc des essais VERT a aussi démontré l'efficacité du risédronate en ce qui a trait à la réduction du risque relatif de fracture vertébrale clinique (réduction de 80 %, $P < 0,05$; une [0,1 %] patiente traitée au risédronate par rapport à 12 [1,0 %] patientes traitées au placebo) en à peine six mois¹⁰⁷.

Une analyse post hoc similaire, combinant les essais DMO et VERT, a révélé une réduction considérable du risque relatif en ce qui concerne les fractures non vertébrales (réduction de 66 %, $P < 0,05$) dès les six premiers mois¹⁰⁶.

La DMO continue d'augmenter avec l'utilisation à long terme. L'augmentation moyenne de la DMO au niveau de la colonne lombaire (depuis le début du traitement) sur une période de cinq ans était de 9,3 % ($P < 0,001$)¹⁰⁸. Le risque relatif d'apparition de nouvelles fractures vertébrales était beaucoup moindre suivant le traitement au risédronate, affichant une baisse de 59 % au cours de la quatrième et de la cinquième année de traitement ($P = 0,01$). L'augmentation moyenne (depuis le début du traitement) de la DMO de la colonne lombaire sur une période de 7 ans était de 11,5 % ($P < 0,05$)¹⁰⁹.

Dans le cadre d'un essai clinique randomisé de grande envergure visant à déterminer l'efficacité du risédronate par rapport à la prévention des fractures de la hanche, on a constaté qu'il permettait de réduire les taux de fracture de la

hanche de 40 % ($P = 0,009$) chez les patientes ayant une faible DMO au niveau du col fémoral. On a également constaté une diminution de 60 % ($P = 0,003$) chez les patientes ayant des fractures vertébrales préexistantes¹¹⁰. Les facteurs de risque cliniques ne touchant pas le squelette (autre qu'une faible DMO) n'ont pas permis d'identifier une population pouvant tirer des bienfaits de ce traitement. Ils ont toutefois permis d'identifier une population présentant un risque accru de fracture de la hanche.

Conseil clinique de la SOGC

On a observé une réduction marquée de l'apparition de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes présentant un risque élevé, en plus d'être atteintes d'ostéoporose et de fractures vertébrales, au cours de la première année de traitement au risédronate (Actonel). Le risédronate est administré à raison de 35 mg une fois la semaine ou de 5 mg par jour.

Tolérabilité et innocuité

Les bisphosphonates ne présentent à peu près pas d'effets secondaires. En effet, une méta-analyse portant sur l'étidronate cyclique⁹⁶, l'alendronate⁹⁷ et le risédronate¹⁰² n'a constaté aucune différence sur le plan des effets indésirables suivant l'interruption de l'administration par rapport au placebo. Les effets secondaires constatés le plus souvent des suites de l'administration d'étidronate cyclique sont la diarrhée, la nausée et, très rarement, l'ostéomalacie si le traitement n'est pas administré de façon cyclique.

Les bisphosphonates contenant de l'azote (alendronate et risédronate) peuvent affecter le système gastro-intestinal de patientes ayant déjà été atteintes d'une maladie du tractus gastro-intestinal supérieur, qui prennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou qui utilisent déjà un médicament contre le reflux^{111,112}.

L'administration hebdomadaire de bisphosphonates peut aider à réduire les effets indésirables et à augmenter l'observance. On a constaté que l'administration hebdomadaire d'alendronate (70 mg) et de risédronate (35 mg) a un effet équivalent à l'administration quotidienne en ce qui a trait à la DMO de la colonne lombaire, de la hanche et de l'ensemble du corps¹¹³⁻¹¹⁵. On a aussi constaté qu'un âge plus avancé et la présence de fractures non vertébrales représentent des facteurs de prédiction indépendants d'observance chez les femmes postménopausées¹¹⁶.

Pour minimiser les risques d'oesophagite, les patientes doivent prendre les bisphosphonates à jeun avec un verre d'eau, puis rester en position verticale et éviter toute nourriture, tout liquide et tout autre médicament pendant 30 minutes. Les patientes présentant des problèmes

mécaniques au niveau de l'oesophage, une dysfonction rénale (élimination de créatinine < 30 mL/min), une hypersensibilité par rapport au médicament ou une hypocalcémie devraient éviter d'ingérer des bisphosphonates⁹⁵.

BISPHOSPHONATES – RECOMMANDATION

11. Le traitement à l'alendronate ou au risédronate doit être envisagé pour réduire les incidences de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. (IA)
12. Le traitement à l'étidronate peut être envisagé pour réduire l'incidence de fractures vertébrales. (IB)

NOUVEAUX AGENTS, POLYTHÉRAPIE

Modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques

Les modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques (MSRO) consistent en un groupe de composés diversifiés sur le plan de la structure, qui se distinguent des oestrogènes par le fait qu'ils peuvent interagir avec les récepteurs oestrogéniques, soit sous forme d'agoniste ou d'antagoniste oestrogénique, selon le milieu donné. Un récepteur change de forme lorsqu'un MSRO se fixe à lui, et cette forme détermine à son tour le gène qui sera activé. Subséquemment, les gènes activés produisent des protéines qui régularisent différents processus du corps, comme le remodelage osseux. Présentement, le raloxifène est le seul MSRO approuvé au Canada pour la prise en charge de l'ostéoporose. Le raloxifène a des effets agonistes sur les os et le système cardiovasculaire, alors qu'il a des effets antagonistes sur les seins et l'utérus.

L'efficacité du raloxifène par rapport à la prévention des fractures a été bien établie dans le cadre de l'essai MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), essai randomisé de grande envergure effectué auprès de femmes postménopausées, présentant ou non des fractures vertébrales prévalentes et dont les scores de DMO s'établissaient à -2,5 et moins au niveau de la colonne lombaire ou de la hanche. Le raloxifène est efficace (réduction des fractures vertébrales de 30 % chez les femmes présentant des fractures prévalentes, et de 55 % chez les femmes ne présentant pas de fractures prévalentes, le tout sur une période de trois ans)^{82,83}, a un rendement soutenu (50 % pendant la quatrième année par rapport à 55 % du début du traitement à la troisième année)⁸⁴ et agit rapidement (68 %, $P = 0,01$, dans le cadre d'une analyse post hoc sur un an)⁸⁵. La réduction des risques de fracture non vertébrale dans l'ensemble de la population de l'essai MORE était négligeable; cependant, on a constaté une réduction de 47 % ($P = 0,04$) dans le cadre d'une analyse post hoc menée auprès de patientes présentant des fractures

vertébrales prévalentes graves (évaluation semi-quantitative, fracture de catégorie 3)⁸⁶. Dans le cadre d'une autre analyse post hoc menée auprès de femmes postménopausées n'ayant aucune fracture vertébrale préalable et présentant une ostéopénie de l'ensemble de la hanche d'après les critères NHANES III, l'administration de 60 mg par jour de raloxifène a permis de réduire de façon marquée le risque de nouvelles fractures vertébrales (réduction de 47 %) et de nouvelles fractures vertébrales cliniques (réduction de 75 %)⁸⁷.

Une méta-analyse de 7 essais randomisés avec placebo portant sur le raloxifène a révélé que la DMO avait augmenté de 2,51 % ($P < 0,01$) dans la région de la colonne lombaire et de 2,11 % dans l'ensemble de la hanche ($P < 0,01$). On a constaté une réduction des fractures vertébrales (réduction de 40 %; $P = 0,01$), mais pas des fractures non vertébrales ($P = 0,24$)⁸⁸.

Dans le cadre des essais portant sur la prévention, on a constaté que moins de femmes faisant partie du groupe de traitement au raloxifène sont passées d'un état normal à l'ostéopénie, et de l'ostéopénie à l'ostéoporose⁸⁹.

Outre les effets sur le squelette, l'essai MORE montre que le raloxifène réduit l'incidence de cancer du sein de 76 % chez les femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose⁹⁰. Les résultats obtenus récemment dans le cadre de l'étude CORE (*Continuing Outcomes of Raloxifene Evaluation*), suite de l'essai MORE, confirment que l'effet de réduction du cancer du sein chez les femmes ostéoporotiques dure jusqu'à huit ans (taux de réduction de 66 %)⁹¹.

Contrairement aux essais HERS et de la WHI, qui montraient un risque accru de troubles cardiovasculaires, l'essai MORE n'a révélé aucun effet néfaste du raloxifène sur le système cardiovasculaire. En fait, il pourrait même avoir un effet bénéfique sur un sous-groupe de femmes présentant un risque élevé de maladies cardiovasculaires⁹².

D'ici à ce que davantage de résultats des essais STAR et RUTH soient publiés, le raloxifène ne peut pas être recommandé pour prévenir le cancer du sein ou les maladies cardiovasculaires.

Conseil clinique de la SOGC

Compte tenu des données d'efficacité du raloxifène quant à la prévention des fractures vertébrales et de ses bienfaits supplémentaires en ce qui a trait à d'autres parties du corps, il est recommandé d'administrer quotidiennement aux femmes postménopausées plus jeunes ne présentant pas de symptômes 60 mg de raloxifène (Evista) aux fins de prévention et de traitement de l'ostéoporose.

Tolérabilité et innocuité

Les effets secondaires du raloxifène sont minimes. On constate toutefois une incidence accrue de crampes aux jambes et de bouffées de chaleur (surtout chez les femmes postménopausées plus jeunes). L'incidence de thrombose veineuse profonde double, mais l'incidence absolue est faible. Le thromboembolisme veineux constitue un effet secondaire grave de l'administration de raloxifène, bien qu'il ne soit rencontré que rarement : 1,44 et 3,32 cas par 1 000 femmes par année (placebo et 60 mg de raloxifène par jour)⁹⁰. La magnitude du risque relatif est semblable à celle observée dans le cadre de l'HTS ou de l'HT^{72,93} combinée à l'administration de tamoxifène⁹⁴. On conseille aux patientes de cesser l'utilisation du raloxifène quelques jours avant toute intervention chirurgicale importante ou tout voyage de longue durée.

MODULATEURS SÉLECTIFS DES RÉCEPTEURS OESTROGÉNIQUES – RECOMMANDATION

13. Le traitement au raloxifène doit être envisagé pour réduire l'incidence des fractures vertébrales. (IA)

Calcitonine

La calcitonine est une hormone, produite par la glande thyroïde, qui est particulièrement efficace pour inhiber la résorption osseuse ostéoclastique. En cas de mauvaise absorption par voie orale, l'administration doit se faire par voie sous-cutanée ou intranasale. L'administration par pulvérisation nasale de 200 UI de calcitonine est approuvée pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique¹²⁹. Elle entraîne une stabilisation de la densité minérale osseuse au niveau de la colonne lombaire et de la hanche, de façon similaire à l'effet obtenu à la suite de l'administration de calcium et de vitamine D¹²⁹.

Une méta-analyse de 30 essais randomisés portant sur la calcitonine (dont 15 avec placebo) a révélé une réduction de 21 % ($P = 0,05$) du risque relatif en ce qui a trait aux fractures vertébrales, mais pas aux fractures non vertébrales ($P = 0,12$)⁸⁸.

Dans le cadre de l'étude PROOF, l'administration quotidienne par voie nasale de 200 UI de calcitonine de saumon a permis de réduire considérablement les fractures vertébrales (33 % à 36 %) chez des femmes postménopausées ayant déjà subi une fracture vertébrale et d'autres n'en ayant jamais subi¹²⁹. Aucun effet anti-fracture n'a été constaté à 100 UI ou à 400 UI. On n'a pas constaté non plus de réduction marquée des taux de fractures non vertébrales ou de la hanche. Certaines femmes ont connu une rhinorrhée comme effet secondaire. L'administration par pulvérisation nasale de calcitonine peut avoir un effet analgésique permettant de soulager la douleur découlant de

Tableau 11.6 Risque de fracture sur dix ans chez les femmes⁴⁰

Âge (années)	Faible risque	Risque modéré	Risque élevé
	<10 %	10 % à 20 %	>20 %
	Score T le plus faible colonne lombaire, ensemble de la hanche, col fémoral, trochanter		
50	>-2,3	-2,3 à -3,9	<-3,9
55	>-1,9	-1,9 à -3,4	<-3,4
60	>-1,4	-1,4 à -3,0	<-3,0
65	>-1,0	-1,0 à -2,6	<-2,6
70	>-0,8	-0,8 à -2,2	<-2,2
75	>-0,7	-0,7 à -2,1	<-2,1
80	>-0,6	-0,6 à -2,0	<-2,0
85	>-0,7	-0,7 à -2,2	<-2,2

fractures vertébrales par compression aiguës. Par ailleurs, la posologie est pratique et flexible.

Conseil clinique de la SOGC

L'administration par pulvérisation nasale de 200 UI de calcitonine (Miacalcin) est approuvée pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Elle peut avoir un effet analgésique permettant de soulager la douleur découlant de fractures vertébrales par compression aiguës.

À QUEL MOMENT LE TRAITEMENT DOIT-IL ÊTRE ENTREPRIS

Les directives antérieures d'Ostéoporose Canada conseillaient d'envisager une intervention pharmacologique en fonction du score T le plus bas de la patiente, sans égard à l'âge, étant donné qu'il s'agit d'un marqueur du facteur de risque relatif de fracture, ainsi que d'un seuil qui varie selon l'absence ou la présence de fractures de fragilisation et d'autres facteurs de risque relatifs aux fractures³⁹.

Bien que ce système ait constitué une importante amélioration par rapport aux seuils établis par l'OMS, il comportait tout de même plusieurs faiblesses :

1. Par lui-même, le score T ne représente pas un paramètre diagnostique optimal en matière de prise de décisions cliniques¹³⁰.
2. Plus de la moitié des fractures ostéoporotiques ont été relevées chez des femmes dont le score T de DMO variait entre -1,0 et -2,5, dans le cadre d'une importante étude d'observation longitudinale menée aux États-Unis¹³¹.

3. Le risque absolu de fracture peut varier considérablement au sein des catégories établies par l'OMS en raison du fait que le risque est mitigé par d'autres facteurs, comme l'âge et le sexe de la personne¹³².

Par conséquent, Ostéoporose Canada propose de tenir compte de l'âge, du sexe, des antécédents de fracture et de l'utilisation de glucocorticoïdes lors de l'évaluation du risque de fracture⁴⁰. D'autres variables cliniques pourront être ajoutées à l'évaluation du risque absolu de fracture lorsque des méthodes auront été mieux établies et validées. La SOG recommande également de recourir au score T de DMO le plus bas afin de déterminer le risque absolu de fracture d'une personne sur dix ans (risque combiné de fracture de la hanche, de la colonne, de l'avant-bras et de l'humérus proximal⁴⁰ (Tableau 11.6).

Il existe trois catégories de risque absolu : faible (moins de 10 %), modéré (10 % à 20 %) et élevé (plus de 20 %). Les fractures de fragilisation après 40 ans ou suivant l'utilisation de glucocorticoïdes font passer le risque à la catégorie supérieure : de faible risque à risque modéré, ou de risque modéré à risque élevé.

La polythérapie à base de bisphosphonates devrait être entreprise dans le cas de femmes (se soumettant ou non à une hormonothérapie) qui prennent ou entrevoient prendre une dose quotidienne de prednisone > 7,5 mg (ou l'équivalent) pendant plus de trois mois³⁹. Une intervention pharmacologique devrait être envisagée chez les femmes présentant un risque élevé de subir une fracture, surtout chez celles dont la DMO est faible ou qui présentent une fracture de fragilisation prévalente. Cependant, tous les facteurs de risque cliniques en ce qui a trait aux fractures ne peuvent pas nécessairement être circonscrits à l'aide d'une

pharmacothérapie. Par exemple, dans le cas d'une personne qui n'est pas ostéoporotique et qui présente un risque élevé de chute, la mise en œuvre d'un programme de prévention des chutes serait préférable à la pharmacothérapie.

Chez les femmes ne présentant qu'un faible risque, l'intervention thérapeutique peut se limiter à des conseils sur l'hygiène des os, c'est-à-dire la nutrition (apport adéquat en calcium et en vitamine D à l'aide d'un régime alimentaire ou de suppléments), l'exercice physique et les facteurs de risque pouvant être modifiés (tabagisme, alcool, poids).

Chez les femmes présentant un risque modéré, l'intervention pharmacologique pourrait être envisagée en fonction de la perception qu'a une femme de la gravité de la menace posée par la maladie (p. ex., importants antécédents familiaux de fracture ostéoporotique); elle pourrait aussi être conseillée en fonction des bienfaits supplémentaires par rapport au squelette découlant de certaines options thérapeutiques, comme le raloxifène, ce qui se traduira par une meilleure observance.

DURÉE DU TRAITEMENT

La question est simple en ce qui concerne le téraparatide, qui est le seul agent anabolisant présentement disponible au Canada. D'après son étiquetage, la durée du traitement doit se limiter à 18 mois. Toutefois, il n'existe aucune réponse définitive à cette question en ce qui a trait aux inhibiteurs de la résorption osseuse. L'efficacité du traitement quant à la prévention des fractures a été évaluée dans le cadre d'essais avec placebo d'une durée de trois ans^{82,96,97,102,103,104}, quatre ans^{84,97,102} ou cinq ans^{72,73,108,133}.

Les inhibiteurs de la résorption osseuse semblent être sûrs, dans le cas de l'PTH, du risédronate, du raloxifène et de l'alendronate, pour des périodes de 5 ans^{72,73}, de 7 ans¹⁰⁹, de 8 ans⁹¹ et de 10 ans¹³⁴, respectivement. Exception faite d'une perte rapide de protection contre les fractures de la hanche suivant l'abandon du traitement oestrogénique¹³⁵, aucune donnée n'est disponible sur l'incidence de fractures à la suite de l'abandon du traitement à l'un des autres inhibiteurs de la résorption osseuse.

CALCITONINE – RECOMMANDATION

14. Le traitement à la calcitonine peut être envisagé pour réduire l'incidence des fractures vertébrales, ainsi que la douleur accompagnant les fractures vertébrales aiguës. (IB)

Parathormone

La parathormone (PTH) et ses analogues représentent une nouvelle catégorie d'agents anabolisants pour le traitement de l'ostéoporose grave. Contrairement aux agents inhibiteurs de la résorption courants, dont l'action consiste principalement à inhiber la résorption osseuse et le remodelage osseux de manière à augmenter la masse

osseuse, la PTH stimule directement l'activité des ostéoblastes et augmente la formation osseuse de façon beaucoup plus marquée que la résorption osseuse.

Le téraparatide (PTH humaine recombinée (1-34)), seul médicament approuvé dans cette catégorie, est un analogue de la parathormone qui présente une réduction considérable du risque relatif en ce qui a trait aux fractures vertébrales (65 %; $P < 0,001$) et non vertébrales (53 %; $P = 0,02$)¹¹⁷.

Le téraparatide est administré par injection sous-cutanée à raison de 20 µg par jour. Il peut être administré à titre de traitement pour une période pouvant aller jusqu'à 18 mois. Ce schéma posologique a permis d'augmenter la DMO de la colonne lombaire de 9,7 % ($P < 0,001$), la DMO de l'ensemble de la hanche de 2,6 % ($P < 0,001$) et la DMO du col fémoral de 2,8 % ($P < 0,001$)¹¹⁷.

Jiang *et coll.* ont mené une étude histomorphométrique de biopsies osseuses appariées obtenues lors d'un essai clinique sur le téraparatide. Les femmes à qui l'on a administré du téraparatide ont montré une augmentation marquée du volume du tissu spongieux, de même que de la densité trabéculaire et de la connectivité du tissu spongieux. On a aussi constaté une augmentation de l'épaisseur corticale¹¹⁸.

Cette amélioration singulière de la microarchitecture osseuse illustre bien les propriétés de formation osseuse du téraparatide, qui le distingue des biphosphonates, lesquels ne font que maintenir la masse osseuse¹¹⁹.

Compte tenu de son coût et de ses propriétés anabolisantes uniques, le téraparatide est généralement réservé aux patientes atteintes d'ostéoporose grave.

Conseil clinique de la SOGC

Le téraparatide (Forteo) est administré par injection sous-cutanée à raison de 20 mcg par jour. Il peut être administré à titre de traitement pour une période pouvant aller jusqu'à 18 mois. Son administration est recommandée pour les patientes ayant déjà subi des fractures de fragilisation, les patientes présentant une très faible DMO (score T en deçà de -3,0 à -3,5), ou les patientes qui continuent de subir des fractures ou de perdre de la DMO malgré un traitement aux inhibiteurs de la résorption osseuse.

Tolérabilité et innocuité

Le téraparatide ne s'accompagne d'aucune réaction indésirable importante. Lorsque comparé à un placebo, le téraparatide (20 µg par jour) présente une incidence plus élevée de nausée, d'étourdissements et de crampes aux jambes. L'hypercalcémie se produit à l'occasion, mais a

rarement des conséquences importantes sur le plan clinique¹¹⁷. Le téraparatide a entraîné l'apparition d'un ostéosarcome chez des rats auxquels on avait administré des doses de trois à cinquante-huit fois supérieures à la dose thérapeutique normale pour un humain, et ce, pendant pratiquement toute la durée de vie de l'animal, soit de huit semaines à deux ans¹²⁰. La présence d'un ostéosarcome chez des rats Fischer 344 ne constitue probablement pas un facteur de prédiction d'un risque accru d'ostéosarcome découlant de l'utilisation thérapeutique du téraparatide chez des femmes atteintes d'ostéoporose grave lorsque le produit est administré selon la posologie recommandée dans la monographie du produit, soit 20 µg par jour par voie sous-cutanée pendant 18 mois.

Le téraparatide ne devrait pas être administré aux patientes présentant une maladie osseuse métabolique autre que l'ostéoporose (ostéomalacie, hyperparathyroïdisme primaire ou secondaire, maladie osseuse de Paget, hypercalcémie), aux patientes atteintes de cancer ou qui sont prédisposées à la formation de métastases osseuses, ou aux patientes ayant déjà subi une radiothérapie osseuse. Il est aussi contre-indiqué d'administrer du téraparatide aux enfants et aux adolescents, ainsi qu'aux femmes enceintes ou qui allaitent. Une allergie au produit ou à son excipient constitue également une contre-indication. L'innocuité de l'utilisation du téraparatide en présence d'un trouble rénal n'a pas été établie; il n'est donc pas recommandé de l'utiliser dans un pareil cas.

PARATHORMONE – RECOMMANDATION

15. Le traitement à la téraparatide doit être envisagé pour réduire l'incidence de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose grave. (IA)

Polythérapie

Association de produits inhibiteurs de la résorption osseuse

Il a été démontré que l'ajout d'un traitement aux bisphosphonates (alendronate, risédronate et étidronate cyclique) à l'oestrogénothérapie à long terme améliore la densité osseuse; en effet, lorsque l'on administre de l'alendronate de concert avec l'oestrogénothérapie, la DMO augmente de 3 % après deux ans^{121,122}. D'autres polythérapies (p. ex., calcitonine et oestrogènes, raloxifène et alendronate) permettent elles aussi d'accroître la densité osseuse. Toutefois, il manque de données en ce qui a trait aux fractures. Compte tenu des coûts additionnels qu'elles entraînent, de leurs effets secondaires et de leur incapacité à prévenir les fractures, les polythérapies ne sont généralement pas recommandées.

Association de parathormone et d'inhibiteurs de la résorption osseuse

Il semblerait que les bisphosphonates entravent légèrement l'effet du traitement à la PTH lorsqu'ils sont administrés avant ou en même temps que le traitement¹²³. Des données probantes montrent que l'administration de bisphosphonates après une série de traitement à la PTH permet d'accroître et de maintenir la masse osseuse¹²⁴. L'association oestrogènes-raloxifène ne semble pas entraver l'effet du traitement à la PTH¹²⁵⁻¹²⁸. Les données quant aux fractures, cependant, ne sont pas suffisantes, ce qui fait que les polythérapies ne sont généralement pas recommandées. La mise en œuvre de traitements séquentiels avant ou après un traitement à la PTH aide à maintenir et à accroître la masse osseuse.

Lorsque l'on a recours à l'hormonothérapie pour traiter les symptômes ressentis par les femmes postménopausées, l'ajout de bisphosphonates ou de la PTH au traitement est indiqué dans les cas suivants : perte osseuse significative malgré le recours à l'HT; traitement aux glucocorticoïdes (au moins 7,5 mg de prednisone/jour ou l'équivalent pendant au moins trois mois); et la présence d'une fracture ostéoporotique chez une femme se soumettant à une HT.

POLYTHÉRAPIE – RECOMMANDATION

16. Bien que la combinaison de traitements inhibant la résorption osseuse puisse agir de façon synergétique sur l'augmentation de la densité minérale osseuse, son efficacité quant à la prévention des fractures n'a pas été démontrée; elle n'est donc pas recommandée. (ID)

RÉSUMÉ

L'ostéoporose et l'augmentation du risque de fracture qui en découle constituent, pour les femmes postménopausées, d'importants enjeux sur le plan de la santé, enjeux qui risquent d'ailleurs d'atteindre des proportions épidémiques. La faiblesse de la DMO, les facteurs de risque cliniques en ce qui concerne les fractures de fragilisation, les indices de fracture vertébrale (comme la perte de taille et la cyphose) et les fractures vertébrales prouvées radiologiquement ont été regroupés pour créer un nouveau paradigme permettant d'évaluer le risque de fracture sur dix ans et élaborer des protocoles de traitement pour les femmes présentant le plus de risques.

Des essais randomisés bien conçus ont permis de démontrer l'efficacité de traitements ayant recours à des substances comme les bisphosphonates, la calcitonine, les oestrogènes et les progestatifs, des modulateurs sélectifs des récepteurs oestrogéniques (MSRO) et de la parathormone humaine recombinée (1-34) en ce qui a trait au traitement de l'ostéoporose. Ces études ont démontré sans l'ombre d'un doute que les traitements

pharmacologiques contre l'ostéoporose permettent de réduire les risques de fracture et d'améliorer la qualité de vie. Cependant, les résultats positifs des études ont été obtenus dans des conditions idéales; dans la vie courante, ces résultats pourraient ne pas être reproductibles. L'observance à l'égard d'un médicament donné peut influencer l'efficacité. Enfin, un apport adéquat en calcium et en vitamine D, par l'entremise de l'alimentation ou de suppléments, est essentiel pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

CONCLUSION

Nous avons décrit, dans le présent document, le processus de prise de décision clinique en ce qui concerne la prise en charge des femmes postménopausées : le diagnostic, l'évaluation des risques, les explorations appropriées, les traitements non pharmacologiques et pharmacologiques, et le suivi de la réaction au traitement.

Nous espérons que ces renseignements vous aideront dans le cadre de votre pratique clinique, surtout en ce qui a trait à la sélection des femmes postménopausées les plus aptes à être évaluées et traitées pour l'ostéoporose, ainsi qu'en ce qui concerne les recherches et les options thérapeutiques les plus appropriées pour les patientes postménopausées atteintes d'ostéoporose.

RÉFÉRENCES

- « Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis », *Am J Med*, vol. 94, 1993, p. 646–50.
- Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. « Current and projected rates of hip fracture in Canada », *Can Med Assoc J*, vol. 157, 1997, p. 1357–63.
- Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L et coll. « CaMos Research Group. Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) », *Osteoporos Int*, vol. 11, 2000, p. 897–904.
- Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L et coll. « CaMos Research Group. Canadian Multicentre Osteoporosis Study. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) », *Osteoporos Int*, vol. 11, 2000, p. 897–904.
- Hanley DA, Josse RG. « Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada », *Can Med Assoc J*, vol. 155, 1996, p. 921–3.
- Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L et le *CaMos Study Group*. « Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) », *Osteoporos Int*, vol. 11, 2000, p. 680–7.
- Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. « Perspective. how many women have osteoporosis? », *J Bone Miner Res*, vol. 7, 1992, p. 1005–10.
- Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. « A model of lifetime osteoporosis impact », *Arch Intern Med*, vol. 151, 1991, p. 2026–32.
- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black DM. « Risk of mortality following clinical fractures », *Osteoporos Int*, vol. 11, 2000, p. 556–61.
- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. « Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*, vol. 137, 1993, p. 1001–5.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. « Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study », *Lancet*, vol. 353, 1999, p. 878–82.
- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. « Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989 », *J Bone Miner Res*, vol. 7, 1992, p. 221–7.
- Gold DT. « The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis », *Bone*, vol. 18, 1996, p. 185S–189S.
- Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. « Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada », *Osteoporos Int*, vol. 12, 2001, p. 271–8.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L et coll. « Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, 2004, CD004526. Revue.
- McCabe LD, Martin BR, McGabe GP, Johnston CC, Weaver CM, Peacock M. « Dairy intakes affect bone density in the elderly », *Am J Clin Nutr*, vol. 80, n° 4, 2004, p. 1066–74.
- Heaney RP, Dowell SD, Bierman J, Hale CA, Bendich A. « Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation », *J Am Coll Nutr*, vol. 20, n° 3, 2001, p. 239–46.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N et coll. « Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women », *Endocr Rev*, vol. 23, 2002, p. 560–9.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. « Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial », *BMJ*, vol. 326, 2003, p. 469–72.
- Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T et coll. « Randomized controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care », *BMJ*, vol. 330, 2005, p. 1003–6.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC et coll., pour le *Record Trial Group*. « Oral vitamin D₃ and calcium for the secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, vol. 6736, 2005, p. 63013–9.
- Smith EL. « The role of exercise in the prevention and treatment of osteoporosis [review] », *Top Geriatr Rehab*, vol. 10, 1995, p. 55–63.
- Jaglal SB, Kreiger N, Darlington G. « Past and recent physical activity and risk of hip fracture », *Am J Epidemiol*, vol. 138, 1993, p. 107–18.
- Kerr DA, Prince RL, Morton A, Dick I. « Does high resistance weight training have a greater effect on bone mass than low resistance weight training? [abstract, 128] », *J Bone Miner Res*, vol. 9 (suppl. 1), 1994, p. S152.
- Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birge SJ Jr. « Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women », *Ann Intern Med*, vol. 108, 1998, p. 824–8.
- Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. « Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data », *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 57, 2002, p. M599–604.

27. Chan K, Qin L, Lau M, Woo J, Au S, Choy W et coll. « A randomized, prospective study of the effects of Tai Chi Chun exercise on bone mineral density in postmenopausal women », *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 85, 2004, p. 717–22.
28. Bonaiuto D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC et coll « Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 3, 2002, CD000333. Revue.
29. Carter ND, Khan KM, McKay HA, Petit MA, Waterman C, Heinonen A et coll « Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled trial », *Can Med Assoc J*, vol. 167, n° 9, 2002, p. 997–1004. Erratum dans : *Can Med Assoc J*, vol. 168, n° 2, 2003, p. 152.
30. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC-H. « Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women », *Am J Clin Nutr*, vol. 69, 1999, p. 147–52.
31. Kansis JS, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B et coll. « Assessment of fracture risk », *Osteoporos Int*, vol. 16, n° 6, 2005, p. 581–9. Epub, 23 déc. 2004.
32. Hampson G, Martin FC, Moffat K, Vaja S, Sankaralingam S, Cheung J et coll. « Effects of dietary improvement on bone metabolism in elderly underweight women with osteoporosis: a randomised controlled trial », *Osteoporos Int*, vol. 14, n° 9, 2003, p. 750–6. Epub, 5 août 2003.
33. Harrington M, Bennett T, Jakobsen J, Ovesen L, Brot C, Flynn A et coll. « Effect of a high-protein, high-salt diet on calcium and bone metabolism in postmenopausal women stratified by hormone replacement therapy use », *Eur J Clin Nutr*, vol. 58, n° 10, 2004, p. 1436–9.
34. Cifuentes M, Riedt CS, Brodin RE, Field MP, Sherrell RM, Shapses SA. « Weight loss and calcium intake influence calcium absorption in overweight postmenopausal women », *Am J Clin Nutr*, vol. 80, n° 1, 2004, p. 123–30.
35. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PWF. « Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham study », *Am J Epidemiol*, vol. 132, n° 4, 1990, p. 675–84.
36. Oncken C, Prestwood K, Cooney JL, Unson C, Fall P, Kulldorff M et coll. « Effects of smoking cessation or reduction on hormone profiles and bone turnover in postmenopausal women », *Nicotine Tob Res*, vol. 4, n° 4, 2002, p. 451–8.
37. Organisation mondiale de la Santé. « Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series », Genève: OMS; 1994.
38. « Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000 », vol. 17, n° 1, 27-29 mars 2000, p. 1–36. <http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111html.htm> (consulté le 2 déc. 2005).
39. Brown JP, Josse RG, pour le Comité consultatif scientifique de la Société de l'ostéoporose du Canada. « Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada », *Can Med Assoc J*, vol. 167, 2002, p. S1–S36.
40. Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsman A, Josse RG, Khan A et coll. « Recommendations for bone mineral density reporting in Canada », *Can Assoc Radiol J*, vol. 56, n° 3, 2005, p. 178–88..
41. Ungar WJ, Josse R, Lee S, Ryan N, Adachi R, Hanley D et coll. « The Canadian SCORE questionnaire: optimizing the use of technology for low bone density assessment. Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimate », *J Clin Densitom*, vol. 3, 2000, p. 269–80.
42. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. « Development and validation of the osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry », *Can Med Assoc J*, vol. 162, 2000, p. 1289–94.
43. National Osteoporosis Foundation. « Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis », *Osteoporos Int*, vol. 8 (suppl. 4), 1998, p. 7–80.
44. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP. « Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry », *J Am Med Assoc*, vol. 286, 2001, p. 57–63.
45. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ, Pols H, van der Klift M, Siris E et coll. « Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women », *Mayo Clin Proc*, vol. 77, 2002, p. 629–37.
46. Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G et coll. « The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing », *Osteoporos Int*, vol. 15, 2004, p. 361–6.
47. Richey F, Gourlay M, Ross PD, Sen SS, Radican L, De Ceulaer F et coll. « Validation and comparative evaluation of the osteoporosis self-assessment tool (OST) in a Caucasian population from Belgium », *Q J Med*, vol. 97, 2004, p. 39–46.
48. Hajcsar EE, Hawker G, Bogoch ER. « Investigation and treatment of osteoporosis in patients with fragility fracture », *Can Med Assoc J*, vol. 163, 2000, p. 819–22.
49. Papaioannou A, Giangregorio L, Kvern B, Boulos P, Ioannidis G, Adachi JD. « The osteoporosis care gap in Canada », *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 5, n° 1, 2004, p. 11.
50. Ingle BM, Eastell R. « Site-specific bone measurements in patients with ankle fracture », *Osteoporos Int*, vol. 13, 2002, p. 342–7.
51. Jacobsen D, Sargent J, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. « Contribution of weather to the seasonality of distal forearm fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota », *Osteoporos Int*, vol. 9, 1999, p. 254–9.
52. Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. « Predictors for falls and fractures in longitudinal aging study Amsterdam », *J Bone Miner Res*, vol. 13, 1998, p. 1932–9.
53. Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Jarvinen M. « Epidemiology of Osteoporotic Pelvic Fractures in Elderly People in Finland: Sharp Increase in 1970–1997 and alarming projections for the new millennium », *Osteoporos Int*, vol. 11, 2000, p. 443–8.
54. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. « The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds », *Osteoporos Int*, vol. 12, 2001, p. 417–27.
55. Khan SA, de Geus C, Holroyd B, Russell AS. « Osteoporosis follow-up after wrist fractures following minor trauma », *Arch Intern Med*, vol. 161, 2001, p. 1309–12.
56. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cléne G, Ioannidis G et coll. « Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures », *Osteoporos Int*, vol. 16, n° 4, 2005, p. 403–10. Epub, 11 août 2004.
57. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TAI, Berger M. « Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis », *J Bone Miner Res*, vol. 15, 2000, p. 721–39.
58. Khan AA, Brown JP, Kendler DL, Leslie WD, Lentle BC, Lewiecki EM et coll. « The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take-home messages », *Can Med Assoc J*, vol. 167, n° 10, 2002, p. 1141–5.
59. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK et coll. « Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group », *Arch Intern Med*, vol. 157, 1997, p. 629–34.
60. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Seberty JL, Cormier C, Kotzki PO et coll. « Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study », *Lancet*, vol. 348, 1996, p. 511–4.

61. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et coll. « Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators », *J Am Med Assoc*, vol. 282, n° 7, 1999, p. 637-45.
62. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et coll. « Risk of new fracture in the year following a fracture », *J Am Med Assoc*, vol. 285, 2001, p. 320-3.
63. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. « Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group », *J Bone Miner Res*, vol. 14, 1999, p. 821-8.
64. National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. « Assessing vertebral fractures », *J Bone Miner Res*, vol. 10, 1995, p. 518-23.
65. Miller PD, Baran DT, Bilezikian JP, Greenspan SL, Lindsay R, Riggs BL et coll. « Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover: consensus of an expert panel », *J Clin Densitom*, vol. 2, n° 3, 1999, p. 323-42.
66. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et coll. « Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study », *J Bone Miner Res*, vol. 11, n° 10, 1996, p. 1531-8.
67. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CHI, Gundberg M, Hochberg MC, Kleerekoper M et coll. « Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions », *Osteoporos Int*, vol. 11, 2000, p. 467-80.
68. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J, pour la *Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation*. « The use of biochemical markers of bone turnover in Osteoporosis », *Osteoporos Int*, suppl. 6, 2000, p. S2-17.
69. 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*, vol. 18, n° 6, 2003, p. 1051-6.
70. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M et coll. « Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004) », *J Bone Miner Metab*, vol. 23, 2005, p. 97-104.
71. Garnero P, Bianchi F, Cartier M-C, Genty V, Jacob N, Karmel S et coll. « Les marqueurs biologiques du remodelage osseux: variations pré-analytiques et recommandations pour leur utilisation », *Annales de Biologie Clinique*, vol. 58, n° 6, 2000, p. 683-704.
72. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. « Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial », *J Am Med Assoc*, vol. 288, 2002, p. 321-33.
73. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *J Am Med Assoc*, vol. 291, 2004, p. 1701-12.
74. Blake JM, Collins JA, Reid RL, Fedorkow DM, Lalonde AB. « Énoncé de principe de la SOGC au sujet du Rapport de la WHI sur l'utilisation d'estrogènes et de progestatifs par les femmes post-ménopausées », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 24, 2002, p. 783-90.
75. NAMS Board of Trustees. « Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society », *Menopause*, vol. 11, 2004, p. 589-600.
76. Bhavnani BR, Strickler RC. « Menopausal hormone therapy », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 27, 2005, p. 137-62.
77. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. « Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures », *Ann Intern Med*, vol. 102, 1985, p. 19-24.
78. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. « Estrogen replacement therapy I: a 10-year prospective study in the relationship to osteoporosis », *Obstet Gynecol*, vol. 53, 1979, p. 277-81.
79. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowica MA, Lane AW et coll. « Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen », *Ann Intern Med*, vol. 117, 1992, p. 1-9.
80. Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H et coll. « Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. Estratab/Osteoporosis Study Group », *Arch Intern Med*, vol. 157, 1997, p. 2609-15.
81. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V et coll. « Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial », *Obstet Gynecol*, vol. 104, 2004, p. 443-51.
82. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et coll. « Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators », *J Am Med Assoc*, vol. 282, 1999, p. 637-45.
83. Lufkin EG, Wong M, Deal C. « The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis », *Rheum Dis Clin North Am*, vol. 27, 2001, p. 163-85, vii.
84. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C et coll. « Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, n° 8, 2002, p. 3609-17.
85. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. « Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis », *Arch Intern Med*, vol. 162, n° 10, 2002, p. 1140-3.
86. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E et coll. « Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial », *Bone*, vol. 33, n° 4, 2003, p. 522-32.
87. Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T et coll. « Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial », *Bone*, vol. 33, n° 3, 2003, p. 293-300.
88. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. « Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis », *Endocr Rev*, vol. 23, 2002, p. 570-8.
89. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD et coll. « Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years », *Menopause*, vol. 10, n° 4, 2003, p. 337-44.
90. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW et coll. « Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 65, n° 2, 2001, p. 125-34.
91. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D. « Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene », *J Natl Cancer Inst*, vol. 96, 2004, p. 1751-61.
92. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K et coll, pour les MORE Investigators. « Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: 4-year

- results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Randomized Trial », *J Am Med Assoc*, vol. 287, 2002, p. 847–57.
93. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D et coll. « Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the heart and estrogen/progestin replacement study », *Ann Int Med*, vol. 132, n° 9, 2000, p. 689–96.
 94. Fisher B, Costantino JP, Wickherham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM. « Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study », *J Natl Cancer Inst*, vol. 90, 1998, p. 1371–88.
 95. Mathoo JM, Cranney A, Papaioannou A, Adachi JD. « Rational use of oral bisphosphonates for the treatment of osteoporosis », *Curr Osteoporosis Rep*, vol. 2, 2004, p. 17–23.
 96. Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD et coll. « Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis », *Osteoporosis Int*, vol. 12, 2001, p. 140–51.
 97. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V et coll. « Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women », *Endocr Rev*, vol. 23, 2002, p. 508–16.
 98. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et coll. « Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures », *Lancet*, vol. 348, n° 9041, 1996, p. 1535–41.
 99. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC. « Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial (FIT) Research Group », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, 2000, p. 4118–24.
 100. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM. « Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial », *Mayo Clin Proc*, vol. 80, 2005, p. 343–9.
 101. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD et coll. « Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, 2000, p. 3109–15.
 102. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A et coll. « Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis », *Endocr Rev*, vol. 23, 2002, p. 517–23.
 103. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et coll. « 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 », *J Am Med Assoc*, vol. 282, n° 14, 1999, p. 1344–52.
 104. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et coll. « Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group », *Osteoporosis Int*, vol. 11, n° 1, 2000, p. 83–91.
 105. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C et coll. « Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women », *Osteoporosis Int*, vol. 13, 2002, p. 501–5.
 106. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A et coll. « Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis », *Calcif Tissue Int*, vol. 74, 2004, p. 129–35. Epub, 5 déc. 2003.
 107. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D et coll. « Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months », *Curr Med Res Opin*, vol. 20, n° 4, 2004, p. 433–9.
 108. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D et coll. « Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience », *Bone*, vol. 32, n° 2, 2003, p. 120–6.
 109. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. « Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis », *Calcif Tissue Int*, vol. 75, 2004, p. 462–8. Epub, 7 oct. 2004.
 110. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et coll. « Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women », *N Engl J Med*, vol. 344, 2001, p. 333–40.
 111. Bauer DC, Black D, Ensrud K, Thompson D, Hochberg M, Nevitt M et coll. « Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial », *Arch Intern Med*, vol. 160, 2000, p. 517–25.
 112. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, Ettinger MP, Mulder H, Josse RG et coll. « Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials », *Mayo Clin Proc*, vol. 77, 2002, p. 262–70.
 113. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et coll. « 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)*, vol. 12, 2000, p. 1–12.
 114. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S et coll. « Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis », *J Bone Miner Res*, vol. 17, 2002, p. 1988–96.
 115. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA et coll. « The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis », *Calcif Tissue Int*, vol. 71, 2002, p. 103–11. Epub, 27 juin 2002.
 116. Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD, Sebaldt RJ, Ferko N, Puglia M et coll. « Adherence to bisphosphonates and hormone replacement therapy in a tertiary care setting of patients in the CANDOO database », *Osteoporosis Int*, vol. 14, 2003, p. 808–13. Epub 11 septembre 2003.
 117. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et coll. « Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, vol. 344, 2001, p. 1434–41.
 118. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. « Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure », *J Bone Miner Res*, vol. 18, 2003, p. 1932–41.
 119. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Johnson TD, Chines A, Manhart MD. « Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography », *Bone*, vol. 34, 2004, p. 736–46.
 120. Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA et coll. « Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety », *Toxicol Pathol*, vol. 30, 2002, p. 312–21.
 121. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE. « Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, 1999, p. 3076–81.
 122. 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*, vol. 99, 1995, p. 36–42.
 123. Delmas PD, Vergnaud P, Arlot ME, Pastoureau P, Meunier PJ, Nilssen MHL. « The anabolic effect of human PTH (1-34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate

- tiludronate – is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodelling system? », *Bone*, vol. 16, 1995, p. 603–10.
124. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL et coll. « Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, 2000, p. 2129–34.
 125. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V et coll. « Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal », *J Bone Miner Res*, vol. 16, 2001, p. 925–31.
 126. Reeve J, Bradbeer JN, Arlot M, Davies UM, Green JR, Hampton L et coll. « hPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy: biochemical, kinetic and histological responses », *Osteoporosis Int*, vol. 1, 1991, p. 162–70.
 127. Ettinger B, San Martin JA, Crans GG, Pavo I. « Differential effects of Teriparatide after treatment with raloxifene or alendronate », *J Bone Miner Res*, vol. 19, 2004, p. 745–51.
 128. Roe EB, Sanchez SD, Cann CE, del Puerto GA, Pierini E, Arnaud CD. « PTH-induced increases in bone density are preserved with estrogen: results from a follow-up year in postmenopausal osteoporosis [abstract] », *J Bone Miner Res*, vol. 15, 2000, p. S193.
 129. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant G, Gimona A, Harris S et coll. « A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in post-menopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group », *Am J Med*, vol. 109, 2000, p. 267–76.
 130. Faulkner KG. « The tale of the T-score: review and perspective », *Osteoporosis Int*, vol. 16, 2005, p. 347–52.
 131. Siris ES, Chen Y-T, Abbott TA, Barrett-Connor, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. « Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures », *Arch Intern Med*, vol. 164, 2004, p. 1108–12.
 132. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. « Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds », *Osteoporosis Int*, vol. 12, 2001, p. 989–95.
 133. Ste-Marie L, Sod E, Johnson T, Chines A. « Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis », *Calcif Tissue Int*, vol. 75, 2004, p. 469–76.
 134. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et coll. « Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women », *N Engl J Med*, vol. 350, n° 12, 2004, p. 1189–99.
 135. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. « Rapid loss of hip fracture after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment », *Obstet Gynecol*, vol. 103, n° 3, 2004, p. 440–6.

