

CMAJ • JAMC

Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada

JAMC 2003;168(6 suppl):SF1-SF38

Cet article est une traduction du document *2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada [CMAJ 2002; 167(10 suppl):S1-S34]*. Des corrections à la version anglaise de ces lignes directrices, publiées dans les numéros des 18 février, 4 mars et 18 mars 2003 (168[4-6]) du *JAMC*, ont été incorporées à la traduction.

Lignes directrices de pratique clinique 2002 pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose au Canada

Jacques P. Brown et Robert G. Josse, pour le Comité consultatif scientifique de la Société de l'ostéoporose du Canada

Résumé

Objectif : Réviser et développer l'édition 1996 des lignes directrices de pratique clinique de la Société de l'ostéoporose du Canada pour la prise en charge de l'ostéoporose en y intégrant les progrès récents du diagnostic, de la prévention et de la prise en charge de l'ostéoporose, et trouver et évaluer les données probantes à l'appui des recommandations.

Options : On a passé en revue tous les aspects des soins de l'ostéoporose et des complications qui en découlent en cas de fracture — y compris la classification, le diagnostic, la prise en charge et les méthodes de dépistage, ainsi que la prévention et la réduction du risque de fracture — pour les réviser au besoin et les exprimer sous forme d'une série de recommandations.

Résultats : Stratégies de repérage et d'évaluation des sujets à risque, utilisation de la densité minérale osseuse et des marqueurs biochimiques pour le diagnostic et l'évaluation de la réponse à la prise en charge, recommandations sur la nutrition et l'activité physique, et sélection d'une pharmacothérapie pour la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose chez les hommes et les femmes, ainsi que de l'ostéoporose découlant d'un traitement aux glucocorticoïdes.

Données probantes : On a fondé toutes les recommandations sur un processus justifiable et reproductible mettant en cause une méthode explicite d'évaluation et de citation des données probantes à l'appui.

Valeurs : Les membres du Conseil consultatif scientifique de la Société de l'ostéoporose du Canada, un comité directeur d'experts et d'autres intervenants, y compris des médecins de famille, des diététistes, des thérapeutes et des représentants de diverses spécialités médicales qui s'occupent de traiter l'ostéoporose (médecine gériatrique, rhumatologie, endocrinologie, obstétrique et gynécologie, néphrologie, radiologie), ainsi que des spécialistes de la méthodologie de toutes les régions du Canada, ont passé en revue toutes les recommandations.

Avantages, préjudices et coûts : Le diagnostic plus rapide et la prévention des fractures devraient réduire les fardeaux médical, social et économique imposés par cette maladie.

Recommandations : Ce document présente un aperçu des recommandations détaillées portant sur tous les aspects de l'ostéoporose. On recommande des stratégies de repérage des sujets à risque accru (c.-à-d. ceux qui présentent au moins un facteur de risque majeur ou deux facteurs mineurs) et de dépistage par absorptiométrie centrale biénergétique à rayons X (DXA centrale) à 65 ans. Les bisphosphonates et le raloxifène constituent les thérapies de première intention dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Les œstrogènes et la progestine-progestérone constituent une thérapie de première intention dans la prévention et une thérapie de seconde intention dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. La calcitonine administrée par voie nasale est une thérapie de seconde intention dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Même si l'on n'en a pas encore approuvé l'utilisation au Canada, on s'attend à ce que la hPTH(1-34) constitue un traitement de première intention de l'ostéoporose grave chez les femmes ménopausées. On ne recommande pas l'ipriflavone, la vitamine K, ni le fluorure. Les bisphosphonates constituent la thérapie de première intention pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les patients qui ont besoin d'une thérapie prolongée aux glucocorticoïdes et chez les hommes atteints d'ostéoporose. La calcitonine par voie nasale ou parentérale constitue un traitement de première intention contre la douleur associée aux fractures vertébrales aiguës. On recommande

Le D^r Brown travaille au Service de rhumatologie du Centre de recherche du CHUL à l'Université Laval, et le D^r Josse, au Service d'endocrinologie et du métabolisme de l'hôpital St. Michael's à l'Université de Toronto.

On trouvera à la fin de cet article les listes des membres du Comité consultatif scientifique, du Comité directeur du projet de lignes directrices et des comités sectoriels.

Organismes de parrainage

Association canadienne de gérontologie

Association canadienne d'orthopédie

Diététistes du Canada

Société canadienne d'endocrinologie et métabolisme

Société canadienne de physiologie de l'exercice

Société canadienne de rhumatologie

Cet article est une traduction du document *2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada* [CMAJ 2002; 167(10 suppl):S1-S34]. Des corrections à la version anglaise de ces lignes directrices, publiées dans les numéros des 18 février, 4 mars et 18 mars 2003 (168[4-6]) du JAMC, ont été incorporées à la traduction.

Cet article a fait l'objet d'un examen par les pairs.

l'exercice avec impact et une prise de calcium et de vitamine D appropriée à l'âge pour prévenir l'ostéoporose.

Validation : Nous avons noté toutes les recommandations selon la valeur des données probantes. Si les preuves étaient insuffisantes et que les recommandations ne reposaient que sur un consensus, nous l'avons indiqué. Il faut considérer ces lignes directrices comme ayant un caractère évolutif et devant être actualisées à intervalles réguliers selon l'évolution du domaine.

L'ostéoporose est un des grands problèmes de santé publique qui se posent au Canada (et dans le monde) et sa prévalence s'accroît. Dans notre pays, environ une femme sur quatre et un homme sur huit en souffrent¹. Puisqu'approximativement le quart de la population aura plus de 65 ans en 2041, on peut s'attendre à ce que l'incidence de cette maladie monte en flèche au cours des prochaines décennies². Son importance sur le plan de la santé publique et son intérêt clinique résident dans les fractures qu'elle cause. Selon des estimations qui demeurent prudentes, une Caucasiennne de 50 ans a un risque résiduel de 40 % de subir des fractures de la hanche, des vertèbres ou des poignets pendant le reste de sa vie³.

Cette lourde morbidité a des conséquences médicales, sociales et financières considérables. Nombre de fractures vertébrales sont occultes et asymptomatiques; elles sont toutefois associées à un taux de mortalité plus élevé, tout comme dans le cas des fractures de la hanche^{4,6}. Ce taux s'élève en moyenne de 20 % dans l'année qui suit une fracture de la hanche⁷. En d'autres termes, le risque à vie de fracture de la hanche chez une femme est de un sur six et donc supérieur au risque à vie (un sur neuf) de cancer du sein; le taux de mortalité lié à la fracture de la hanche est aussi plus élevé^{8,9}. Ajoutons que la moitié des femmes qui se fracturent la hanche ne peuvent recouvrer leur état fonctionnel antérieur et en viennent à dépendre d'autrui dans leurs activités quotidiennes. Environ 20 % d'entre elles auront besoin de soins de longue durée⁷.

Les dépenses directes les plus lourdes qu'entraîne l'ostéoporose vont au traitement des fractures et de leurs séquelles. Bien qu'ils puissent difficilement être évalués avec précision, ces frais sont appréciables. Selon certaines estimations¹⁰, le coût total en soins aigus de l'ostéoporose (hospitalisation, clinique externe, pharmacothérapie) a excédé 1,3 milliard de dollars canadiens en 1993. Depuis dix ans, ces coûts n'ont cessé d'augmenter et, aux États-Unis, ils varient de 17 à 20 milliards de dollars canadiens par an. Cette flambée des coûts pourrait dépasser les moyens consacrés au traitement des fractures ostéoporotiques (chirurgie orthopédique, temps et espace à réserver en salle de chirurgie, programmes de rééducation, budgets de médicaments).

Bien que les fractures ostéoporotiques soient une grande cause de morbidité, d'invalidité et de mortalité, elles peuvent être prévenues. C'est dans cette optique que le Comité consultatif scientifique (CCS) de la Société de l'ostéoporose du Canada (SOC) a entrepris d'actualiser et d'élargir les déclarations de consensus^{1,11} de 1996 et d'ainsi les trans-

former en lignes directrices fondées sur des données probantes.

Méthodes

Démarche

En 1999, la SOC a créé, en consultation avec le Comité consultatif scientifique, un Comité directeur du projet de lignes directrices. Elle a relevé les domaines d'examen suivants pour l'étude de l'ostéoporose : facteurs de risque, diagnostic, nutrition, activité physique, pharmacothérapie et thérapies parallèles ou complémentaires. Ce comité formé de membres du CCS était chargé de diriger les travaux d'élaboration de lignes directrices. Soixante-cinq intervenants ont été associés à cette démarche : autres membres du CCS, omnipraticiens, diététistes, thérapeutes et représentants des diverses spécialités médicales traitant l'ostéoporose (gériatrie, rhumatologie, endocrinologie, obstétrique et gynécologie, néphrologie et radiologie) avec des experts en méthodologie de tout le pays. On les a répartis entre un certain nombre de comités sectoriels comprenant chacun de quatre à neuf membres et un président. Chacun de ces organes devait recenser les études existantes et élaborer des recommandations dans son domaine d'examen.

Les comités sectoriels ont d'abord dégagé les questions essentielles dont devaient traiter les lignes directrices relatives à leurs domaines d'examen respectifs. On a décidé de s'attacher à la prise en charge de l'ostéoporose *primaire*. Bien que n'ayant pas dressé un bilan en bonne et due forme des études portant sur les facteurs de risque ou la prise en charge de l'ostéoporose secondaire, les comités ont choisi de regarder certaines études jugées de premier plan dans ce domaine, et notamment les essais où l'on a évalué l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. L'analyse des *facteurs de risque a surtout porté sur les facteurs de risque de la fracture de fragilisation*, laquelle est l'issue clinique la plus importante dans l'ostéoporose. Il n'y a donc pas eu de revue de littérature sur les facteurs de risque de la densité minérale osseuse (DMO) basse.

Suivant les orientations du Comité directeur, les comités sectoriels ont procédé à une vaste recension des articles traitant de chacune des questions. La recherche d'articles originaux et de comptes rendus s'est faite dans les bases de données suivantes : Medline, Embase, HealthStar, Cancerlit, Cinahl, Grateful Med, Toxline, Psychinfo et Cochrane Collaboration. Dans tous les comptes rendus, on a relevé les articles originaux cités. Dans chaque base de données, on a remonté le plus loin possible dans le passé et aussi poussé vers le présent jusqu'en mai 2000. De plus, on a choisi et pris en compte dans les lignes directrices un certain nombre d'études de grand intérêt et d'études charnières publiées après la date limite fixée. Le président d'un comité sectoriel et un autre membre ont examiné tous les résumés extraits pour juger de leur applicabilité à chaque question. Si un résumé ou un titre était considéré comme applicable, on obtenait l'article entier, on le numérotait et on le remettait à deux ou trois membres du comité aux fins d'examen.

On a ainsi extrait 89 804 résumés, pour lesquels on a obtenu 6941 articles complets à examiner. Deux ou trois examinateurs ont parcouru indépendamment chaque article en se reportant à cette fin à un formulaire type. Aux divers articles, ils ont attribué une valeur probante pour ce qui est de la question traitée et du modèle de l'étude (Tableau 1)¹². En l'absence de consensus, les articles étaient soumis à un nouvel examen et, s'il n'y avait toujours pas de consensus, on demandait aux membres du Comité directeur de les étudier et de prendre une décision.

Les principes ayant présidé à l'élaboration des lignes directrices,

Tableau 1 : Critères utilisés pour l'attribution d'une valeur probante aux articles¹².

Niveau	Critères
Études diagnostiques	
1	i. Interprétation indépendante des résultats d'examen ii. Interprétation indépendante de la norme diagnostique iii. Sélection de sujets chez qui l'affection est soupçonnée sans être confirmée iv. Description reproductible de la norme pour l'examen et le diagnostic v. Au moins 50 personnes atteintes et 50 qui ne le sont pas
2	Respect de quatre des critères de niveau 1
3	Respect de trois des critères de niveau 1
4	Respect d'un ou deux des critères de niveau 1
Études de traitement et d'intervention	
1+	Recension systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés
1	Un essai contrôlé randomisé de puissance suffisante
2+	Recension systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés de niveau 2
2	Essai contrôlé randomisé qui ne respecte pas les critères de niveau 1
3	Essai clinique non randomisé ou étude de cohortes
4	Étude avant-après, étude de cohortes avec témoins non contemporains, étude cas témoins
5	Étude de cas sans témoins
6	Étude de cas de moins de 10 sujets
Études pronostiques	
1	i. Cohorte de départ de patients atteints de l'affection d'intérêt, mais n'ayant pas le résultat d'intérêt ii. Critères d'inclusion et d'exclusion reproductibles iii. Suivi d'au moins 80 % des participants iv. Correction statistique en fonction des variables confondantes v. Description reproductible des mesures de résultats
2	Respect du critère i et de trois des quatre autres critères de niveau 1
3	Respect du critère i et de deux des quatre autres critères de niveau 1
4	Respect du critère i et d'un des quatre autres critères de niveau 1

ces, à la notation de la valeur probante des articles d'intérêt et à l'établissement et au classement des recommandations sont tirés des études spécialisées sur l'application de lignes directrices^{13,14}.

Une fois tous les articles de premier plan examinés et notés pour leur valeur probante, chaque comité sectoriel a passé les données en revue et énoncé des recommandations. On a évalué ces dernières en appliquant un système de notation de recommandations utilisé pour le diabète¹², lequel tient compte tant de la valeur probante que du consensus dégagé par les spécialistes (Tableau 2). On donnait la note D aux recommandations qui ne reposaient que sur un consensus des membres du comité et pour lesquelles soit les données n'étaient pas clairement étayées par les faits, soit les données probantes étaient faibles. Avant d'y aller d'une note définitive, le Comité directeur a examiné toutes les recommandations en faisant notamment appel à plusieurs experts en méthodologie qui n'avaient été directement associés ni à l'évaluation initiale des données probantes ni à la notation des recommandations. Au besoin, il a modifié par cette dernière évaluation la notation de valeur probante ou la catégorie attribuée à une recommandation.

Définitions

À une conférence de concertation tenue en 1993, on a défini l'ostéoporose comme une affection générale du squelette se caractérisant par une faible masse osseuse et une détérioration micro-architecturale du tissu osseux causant une fragilisation et des risques accrus de fracture¹⁵. À une conférence récente de concertation des National Institutes of Health aux États-Unis, on a modifié cette définition en parlant d'une affection du squelette se caractérisant par une perte de résistance des os prédisposant aux fractures. La résistance osseuse réside dans deux grandes propriétés, celles de la densité et de la qualité des os¹⁶. À l'heure actuelle, le seul indice cliniquement applicable de qualité osseuse est probablement les antécédents de fractures de fragilisation. Faute de modes de mesure de la qualité des os, le diagnostic d'ostéoporose fait généralement intervenir le facteur de densité minérale osseuse faible. (Note : l'Organisation mondiale de la santé (OMS)¹⁷ définit la fracture de fragilisation comme une fracture causée par une lésion qui ne suffirait pas à fracturer l'os dans son état normal, soit le résultat d'une perte de résistance des os à la compression et/ou à la torsion. Cliniquement, une fracture de fragilisation peut se définir comme étant causée par un traumatisme minimal comme une chute d'une hauteur correspondant à la taille d'une personne ou moins ou encore ne s'expliquant par aucun traumatisme identifiable.)

Dans son interprétation des résultats de DMO, la SOC a voulu

Tableau 2 : Catégories de recommandations pour les lignes directrices de pratique clinique¹².

Catégorie	Critères
A	Données probantes de niveau 1 ou 1+, plus consensus*
B	Données probantes de niveau 2 ou 2+, plus consensus*
C	Données probantes de niveau 3, plus consensus
D	Données probantes de tout niveau inférieur, plus consensus

* Un degré approprié de valeur probante était nécessaire, mais non suffisant, à l'attribution d'une catégorie à la recommandation; il fallait aussi le consensus

adopter les définitions très répandues du groupe d'étude de l'OMS^{18,19} et fondées sur la comparaison de la DMO du patient avec la DMO moyenne d'une population normale de jeunes adultes de même sexe et de même race. Le sujet se voit attribuer un score T, soit le nombre d'écarts types en plus ou en moins par rapport à la DMO moyenne de jeunes adultes normaux :

1. La DMO normale se définit comme un score T compris entre +2,5 et -1,0, inclusivement (elle se situe entre 2,5 écarts-types (ET) au-dessus de la moyenne des jeunes adultes et 1 ET au-dessous de cette même moyenne, inclusivement).
2. L'ostéopénie (DMO basse) correspond à un score T compris entre -1,0 et -2,5. C'est aussi un terme qu'emploient les radiologues pour indiquer que, sur un cliché radiographique ordinaire, les os semblent être déminéralisés.
3. À l'ostéoporose, on associe un score T de -2,5 ou au-dessous.

Le groupe d'étude de l'OMS a ajouté une quatrième catégorie, celle des formes sévères de l'ostéoporose pour les patients dont le score T est à -2,5 ou au-dessous et qui ont aussi subi une fracture de fragilisation. Dans le présent document, les recommandations relatives aux facteurs de risque devraient faire très nettement ressortir l'importance des antécédents de fractures dans l'évaluation des sujets pour l'ostéoporose.

On se sert du terme «efficace» pour désigner la valeur probante d'un essai randomisé et contrôlé (ERC ou essai sur échantillon aléatoire contrôlé) et du terme «utile» pour désigner celle d'une étude d'observation non expérimentale. Le terme «périménopause» décrit une période d'évolution de plusieurs années qui comprend la préménopause et la première année qui suit l'arrêt des menstruations. Le terme «ménopause» décrit quant à lui la période d'une ou plusieurs années suivant la dernière menstruation. On s'est écarté de la terminologie antérieure sur la thérapie aux œstrogènes et à la progestine-progestérone des femmes ménopausées. Il y a environ dix ans, la SOC a adopté le terme «hormonothérapie ovarienne» (HTO) pour faire savoir que les changements hormonaux de préménopause et de ménopause ont tout d'un phénomène normal. Le CCS a maintenu cette position, mais pour que le tout soit plus compréhensible à ceux qui utiliseront les lignes directrices, on a décidé d'employer l'expression «thérapie aux œstrogènes et à la progestine-progestérone», ainsi que l'abréviation de l'hormonothérapie substitutive, à savoir «HTS».

Enfin, une recommandation de thérapie spécifique de première intention de l'ostéoporose repose sur des données probantes de niveau 1 pour la prévention des fractures de fragilisation (il s'agit surtout de fractures vertébrales), mais elle pourrait être modifiée s'il se présente d'autres circonstances atténuantes (bilan risques-avantages défavorable, par exemple). On parle de thérapie de seconde intention lorsque les données probantes sont suffisantes à des fins de prévention de la perte osseuse, mais qu'elles sont insuffisantes à des fins de prévention des fractures ou que l'étude ou son interprétation pose un certain nombre de problèmes.

Identification des sujets à risque élevé

La SOC recommande que toutes les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans fassent l'objet d'une évaluation en fonction des facteurs de risque d'ostéoporose. Le choix de facteurs de risque clés devrait aider le médecin à repérer les cas qui exigent un complé-

ment d'évaluation et d'examen pour une éventuelle intervention médicale devant atténuer les risques de fracture ostéoporotique (de fragilisation). Les principales parties du corps à surveiller sont le poignet, l'humérus, les côtes, le corps vertébral, le bassin et la hanche. Si on constate chez un sujet un risque élevé de fracture, on recommande de discuter de traitement avec lui. Mais c'est le jugement clinique et les préférences de l'intéressé qui, avec des données probantes d'essais cliniques, détermineront quel traitement s'impose, quand et sous quelle forme.

Choix des facteurs de risque à des fins cliniques

On a proposé bien des facteurs autres qu'une DMO basse comme indices de risque de fracture. Dans le cas des femmes âgées sans antécédents de fractures de la hanche, on a relié des variables comme la densité minérale osseuse, l'apport de calcium, les antécédents maternels et même la couleur des cheveux à l'incidence de telles fractures pendant un suivi de quatre ans²⁰. La densité osseuse combinée à l'âge, les antécédents de fractures, les diverses pharmacothérapies, la perte de poids et la condition physique représentaient d'importants facteurs de prévision. Une recension de 94 études de cohortes et de 76 études cas-témoins a dégagé quelque 80 facteurs considérés comme intervenant dans les risques de fracture²¹. Il reste que, lorsqu'on a caractérisé l'étroitesse de leurs liens avec les fractures, on a attribué à seulement 15 % d'entre eux un rapport de risque relatif de plus de 2. Dans la plupart des cas, il s'agissait de liens avec des affections primaires comme l'hyperparathyroïdie ou avec des traitements comme la thérapie aux glucocorticoïdes. Au nombre des autres facteurs de grand intérêt, on compte le faible poids corporel, la sédentarité et le vieillissement.

La présence de facteurs de risque clés devrait alerter le médecin et lui faire constater la nécessité de pousser l'évaluation et de peut-être songer à des soins actifs comme la pharmacothérapie pour la prévention des fractures. La DMO est la variable la plus quantifiable de prévision des fractures ostéoporotiques. La DMO basse se conjugue à d'autres facteurs de risque majeurs pour accroître le risque de fracture individuel. On devrait ainsi mesurer la DMO chez une femme ménopausée ou un homme de plus de 50 ans qui présente l'un de ces autres facteurs de risque majeurs de fracture.

Les facteurs de risque de fracture ostéoporotique ne doivent pas être considérés comme indépendants les uns des autres; ils sont cumulatifs, et ils doivent être examinés par rapport à des données de référence en fonction de l'âge et du sexe. Ainsi, pour une même DMO basse, une personne de 55 ans court bien moins de risques de fracture qu'une personne de 75 ans. De la même façon, si on a une DMO basse et des antécédents de fractures de fragilisation, on est bien plus à risque que si on a la même DMO basse, mais que l'on n'a encore jamais subi de fractures de fragilisation.

Les fractures ostéoporotiques surviennent le plus souvent chez les hommes et les femmes de plus de 65 ans, et l'utilité des interventions médicales pour prévenir les fractures n'a été démontrée que dans les populations où l'âge moyen est de plus de 65 ans. On sait toutefois que la plupart des thérapies actuellement homologuées de l'ostéoporose préviennent la perte osseuse ou y mettent fin lorsqu'on les emploie à l'âge de 50 ans ou peu après. Il paraît donc prudent de commencer à identifier les sujets à risque élevé dans leur cinquantaine si ceux-ci consentent au traitement.

Quatre facteurs de risque clés de fracture

Après avoir examiné la littérature médicale et avoir cerné l'influence d'éventuelles variables confondantes, nous avons reconnu les quatre facteurs clés suivants comme variables de prévision des fractures ostéoporotiques, à savoir une DMO basse, une fracture de fragilisation antérieure, l'âge et les antécédents familiaux d'ostéoporose. Une fois l'âge et(ou) la DMO pris en considération, d'autres facteurs fréquemment évoqués comme un poids de moins de 57 kilos, une perte pondérale depuis l'âge de 25 ans, une forte consommation de caféine et un faible apport en calcium ne constituaient pas des variables stables et indépendantes de prévision des risques de fracture.

Densité minérale osseuse

On a calculé le rapport entre la DMO et les risques de fracture dans un grand nombre d'études. La méta-analyse d'un certain nombre d'études antérieures par Marshall et coll.²² livre probablement encore la meilleure estimation dont nous puissions disposer. Il est clair que la DMO est la variable la plus immédiatement chiffrable de prévision de risques chez les sujets qui n'ont pas encore subi de fractures de fragilisation. Pour chaque écart-type au-dessous d'une valeur repère de DMO (moyenne du pic de la masse osseuse ou moyenne d'une population de référence ayant l'âge et le sexe du sujet), le risque de fracture augmente environ du double. Il faut toujours voir le risque sous l'angle de l'âge du sujet. Une personne de 25 ans ayant une DMO basse (score T de -2,5) court un très faible risque sur dix ans et celui-ci n'est guère supérieur à celui que connaît une personne du même âge ayant une DMO élevée. Il reste que, à DMO égale, une personne de 65 ans a un risque de fracture sur dix ans bien plus élevé qu'une personne de 25 ans.

Quels sont les facteurs de risque pour une DMO basse ou, à toutes fins utiles, qui devrait-on sélectionner pour des mesures de DMO? C'est là une question lourde de con-

séquences du point de vue économique. À quels critères devrait-on se reporter afin de sélectionner les gens pour une ostéodensitométrie?

Le Tableau 3 récapitule les facteurs de risque d'ostéoporose. On recommande une ostéodensitométrie chez les gens présentant au moins un facteur de risque majeur ou deux mineurs (Figure 1, Tableau 3). On a tenté à plusieurs reprises de concevoir des outils de décision pouvant aider les médecins à sélectionner les sujets pour une ostéodensitométrie²³⁻²⁵ par diverses combinaisons de facteurs de risque : âge, fractures antérieures, utilisation d'œstrogènes, arthrite rhumatoïde, tabagisme, faible poids corporel et antécédents familiaux de fracture ostéoporotique.

Aucun de ces instruments de décision n'est exempt de problème. En cas d'application à toute la population de femmes ménopausées de plus de 50 ans, on se trouve à sélectionner un grand nombre d'entre elles pour une ostéodensitométrie²⁶. Toutefois, tous ces outils semblent identifier au moins 90 % des femmes de plus de 65 ans. Dans les lignes directrices de la National Osteoporosis Foundation²⁵, on fait valoir qu'il est aussi rentable de soumettre à un examen toutes les femmes de plus de 65 ans, mais cette recommandation repose sur l'hypothèse selon laquelle les patientes recevraient à peu de frais la thérapie à l'œstrogène-progestérone.

Les études épidémiologiques démontrent amplement que l'âge est un facteur de risque majeur de fracture. Comme la DMO basse en est un autre et que la DMO diminue avec l'âge, il doit aussi y avoir un âge où il convient de commencer à recourir à l'ostéodensitométrie comme outil de dépistage. La SOC 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

Tableau 3 : Facteurs identifiant les sujets devant faire l'objet d'une évaluation pour ostéoporose.

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
<ul style="list-style-type: none"> • Âge ≥ 65 ans • Écrasement vertébral • Fracture de fragilisation après l'âge de 40 ans • Antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques (surtout antécédents maternels de fractures de la hanche) • Thérapie systémique aux glucocorticoïdes d'une durée de plus de trois mois • Syndrome de malabsorption • Hyperparathyroïdie primaire • Tendance aux chutes • Ostéopénie apparente sur cliché radiographique • Hypogonadisme • Ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrite rhumatoïde • Antécédents d'hyperthyroïdie clinique • Thérapie chronique aux anticonvulsifs • Faible apport alimentaire en calcium (voir la section sur la nutrition) • Tabagisme • Consommation excessive d'alcool • Consommation excessive de caféine (voir la section sur la nutrition) • Poids corporel inférieur à 57 kg • Perte pondérale de plus de 10 % du poids corporel à l'âge de 25 ans • Héparinothérapie chronique

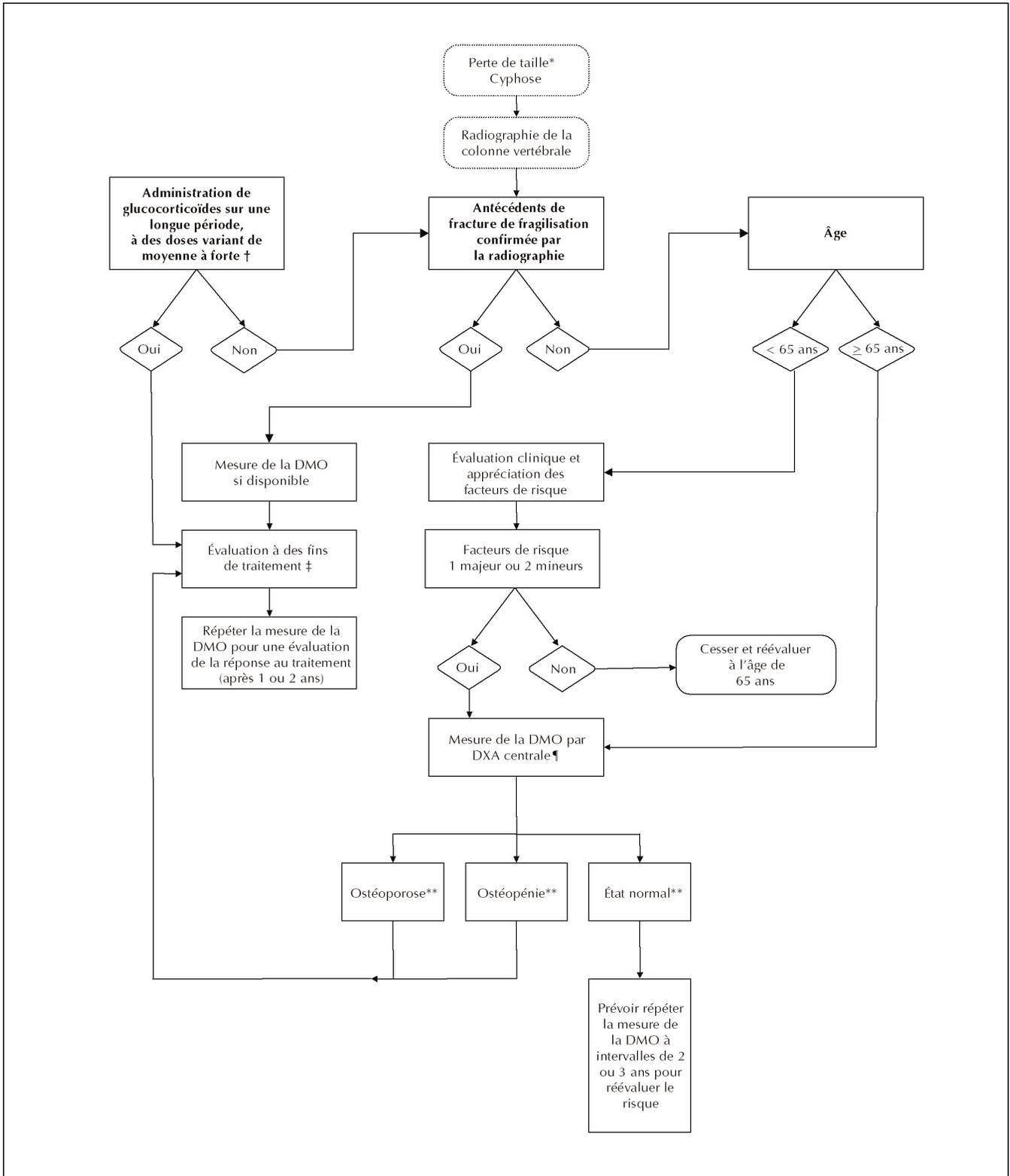


Fig. 1 : Qui devrait faire l'objet d'un examen diagnostique pour l'ostéoporose?

Notes : * Perte de taille rapportée de 4 cm; perte de taille mesurée de 2 cm [catégorie D]. †Dose variant de faible à moyenne : 2,5 à 7,5 mg de prednisone par jour; dose variant de moyenne à forte : plus de 7,5 mg de prednisone par jour. ‡Voir la figure 2. ¶DXA centrale : colonne vertébrale et hanche. ** Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé.

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.

Fracture de fragilisation antérieure

Si on a déjà subi une fracture de fragilisation, on s'expose davantage à en connaître d'autres^{20,27-30}. Le risque est de 1,5 à 9,5 fois supérieur, selon l'âge de l'évaluation, le nombre de fractures antérieures et leurs sites anatomiques respectifs^{27,28,30-34}.

Ce sont les fractures vertébrales qui ont été le mieux étudiées sous cet angle. L'existence d'une première fracture vertébrale se trouve au moins à quadrupler le risque d'une deuxième fracture³⁵⁻³⁶. L'étude du groupe placebo d'un important programme récent d'essais cliniques³⁷ indique que 20 % des sujets qui ont eu une fracture vertébrale pendant la période d'observation en ont subi une autre dans l'année qui a suivi. Ces fractures sont aussi l'indice de risques accrus de fracture de fragilisation dans d'autres parties du corps comme la hanche³⁸. Dans un essai clinique du risédronate³⁸, on a rattaché la combinaison d'une fracture vertébrale et d'une DMO basse à une augmentation du double du risque (de 3 % à 6 %) de fracture de la hanche sur trois ans, chez les femmes de plus de 70 ans. De même, les fractures du poignet permettent de prévoir les fractures des vertèbres et de la hanche³⁰. Ainsi, les sujets ayant subi une fracture de la hanche s'exposent davantage à une deuxième fracture de la hanche. Si l'on réunit les résultats de toutes les études (chez les femmes et les hommes) pour tous les sites anatomiques de fracture, on constate que les gens ayant déjà subi une fracture, peu importe le site anatomique, s'exposent 2,2 fois plus à des fractures que ceux qui n'en ont jamais subi (intervalle de confiance [IC] 1,9-2,6)³⁰.

Âge

L'âge contribue largement au risque de fracture^{20,26,34,39}. Selon la conclusion de Kanis et coll. dans une étude récente⁴⁰, les probabilités sur dix ans de fracture de l'avant-bras, de l'humérus, de la colonne vertébrale ou de la hanche vont jusqu'à octupler chez les femmes de 45 à 85 ans et à quintupler chez les hommes (Tableau 4).

Antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques

C'est dans le cas des fractures de la hanche que l'on a le mieux étudié ce facteur. Dans l'étude «The study of osteoporotic fractures»²⁰, par exemple, on a reconnu que les antécédents maternels de fractures de la hanche représentaient un facteur de risque clé de fracture de la hanche dans une popu-

lation de femmes âgées. Que la grand-mère maternelle ait subi de telles fractures accroît également les risques pour la descendance⁴¹.

Dans la plupart des études, on s'est attaché à la mère ou aux autres membres féminins de la famille du sujet, mais l'influence génétique sur les risques d'ostéoporose est multifactorielle. On ne devrait pas fermer les yeux sur les antécédents de fractures ostéoporotiques chez les parents masculins au premier ou au deuxième degré. Dans les études épidémiologiques, l'insistance sur les fractures ostéoporotiques chez les parents féminins du sujet tient probablement à la perception que l'ostéoporose est surtout une maladie des femmes. On sait aujourd'hui qu'elle est aussi répandue chez les hommes. Bien que les recommandations visent les fractures de la hanche qu'a pu subir la mère ou la grand-mère du sujet, il faut tenir compte des autres membres de la famille au moment d'évaluer la contribution génétique aux risques d'ostéoporose.

Le phénomène de l'influence génétique sur l'ostéoporose et la DMO importe au plus haut point. On estime en effet que l'hérédité rend compte de la variabilité de la DMO dans une proportion de 50 % à 80 %⁴². L'influence des gènes sur les os a fait l'objet d'importantes études scientifiques, et on a relié un certain nombre de gènes à l'ostéoporose. Les découvertes n'ont toutefois pas encore débouché sur une application clinique pour le diagnostic et

Tableau 4 : Probabilité moyenne sur 10 ans de fracture ostéoporotique* selon le sexe, l'âge et la DMO exprimée en score T (données adaptées de Kanis et al.⁴⁰).

Âge en années	Probabilité moyenne dans l'ensemble	Score T				
		1	0	-1	-2	Moins de -2,5
Hommes						
50	3,3	1,8	2,7	4,2	6,3	9,2
55	3,9	1,9	3,0	4,6	7,0	10,4
60	4,9	2,5	3,6	5,4	7,9	11,6
65	5,9	3,0	4,3	6,2	8,8	13,0
70	7,6	3,4	5,1	7,4	10,9	16,2
75	10,4	4,1	6,3	9,6	14,4	21,5
80	13,1	5,3	7,7	11,1	15,8	23,2
85	13,1	5,3	7,5	10,4	14,3	21,4
Femmes						
50	6,0	2,4	3,8	5,9	9,2	13,9
55	7,8	2,6	4,1	6,7	10,7	16,8
60	10,6	3,2	5,1	8,2	13,0	20,5
65	14,3	4,0	6,3	10,0	15,6	24,9
70	18,9	4,3	7,1	11,5	18,3	29,8
75	22,9	4,2	7,0	11,8	19,4	32,6
80	26,5	4,6	7,7	12,7	20,5	34,4
85	27,0	4,5	7,4	12,0	19,1	33,1

* Poignet, hanche, humérus proximal et vertèbres.

le traitement de cette maladie au niveau des praticiens, aussi avons-nous choisi de ne pas réviser dans le présent document la génétique de l'ostéoporose sinon, pour insister plutôt sur l'importance que peuvent revêtir les antécédents familiaux d'ostéoporose.

Moins d'études ont porté sur les facteurs de risque de fracture ostéoporotique chez les hommes. On sait néanmoins que, comme chez les femmes, l'âge, la DMO basse et les fractures de fragilisation antérieures accroissent ce risque. Nous ne mentionnons pas les antécédents familiaux de fractures comme facteur de risque pour la population masculine, mais il ne faut pas négliger ce facteur. Nous avons relevé trois études⁴³⁻⁴⁵ consacrées aux fractures ostéoporotiques chez les hommes et dans lesquelles on livre des données probantes de niveau 1 pour les facteurs de risque d'ostéoporose, mais deux d'entre elles^{44,45} ne traitent pas des antécédents familiaux d'ostéoporose.

Autres facteurs de risque majeurs

Chutes

Parce que les fractures sont fréquemment associées aux chutes, on devrait prévoir dans une évaluation des risques l'examen des antécédents de chutes ou des facteurs qui augmentent les risques de tomber. Au nombre des facteurs qui entrent en jeu, on compte des indices de fragilité générale comme la diminution de force musculaire (incapacité de se lever d'une chaise sans aide), les défauts d'équilibre et le faible poids corporel²⁰. Les pertes d'acuité visuelle rendent également les chutes plus probables²⁰. Une étude prospective⁴⁶ menée auprès d'une population ambulatoire de femmes âgées a reconnu trois facteurs significatifs de prévision des risques de fracture ultérieure de la hanche qui étaient indépendants de la DMO du fémur proximal, à savoir une démarche plus lente, une difficulté de marche talon-orteils et une perte d'acuité visuelle. Dans une étude subséquentement réalisée⁴⁷ auprès du même groupe de femmes, on a constaté que l'absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA), l'ultrasonométrie quantitative, la vitesse de la marche et l'âge permettaient de façon équivalente de dépister les femmes à risque élevé de fracture. En combinant les diverses variables de prévision, on se trouvait à accroître la sensibilité, mais non pas au point de rendre cet examen utile à un dépistage de population. Il convient de noter que les chutes causent des fractures, que le sujet souffre d'ostéoporose ou non, mais que la personne qui en est atteinte s'expose d'autant plus aux fractures qu'elle a tendance à tomber.

Utilisation de glucocorticoïdes

Une thérapie systémique aux glucocorticoïdes qui dure plus de deux ou trois mois, et ce, pour toute affection, constitue un facteur de risque majeur de perte osseuse et de fracture, plus particulièrement chez les femmes

ménopausées et les hommes de plus de 50 ans⁴⁸. Dans la plupart des études et des énoncés de lignes directrices, on considère une dose quotidienne de prednisone de 7,5 mg et plus (ou l'équivalent) comme seuil de déclenchement pour une évaluation et une intervention clinique destinées à prévenir ou à traiter l'ostéoporose provoquée par les glucocorticoïdes⁴⁸. Il est possible de reconnaître deux principaux groupes de sujets hautement exposés.

- Les sujets à qui le médecin prévoit prescrire ou a déjà prescrit une dose quotidienne de 7,5 mg et plus de prednisone, pendant plus de trois mois, devraient faire l'objet d'une évaluation en vue d'une thérapie de préservation de la masse osseuse (voir la Figure 1).
- Les sujets qui ont reçu une thérapie aux glucocorticoïdes pendant plus de trois mois à une dose journalière de moins de 7,5 mg de prednisone devraient aussi être évalués pour les risques d'ostéoporose. Ils devraient à tout le moins faire l'objet d'une ostéodensitométrie, car une posologie d'un peu plus de 2,5 mg par jour sur une longue période est liée à une aggravation des risques de fracture.

Une étude de cohorte rétrospective⁴⁹ avec des données tirées de la General Practice Research Database du Royaume-Uni a permis de comparer 244 235 sujets traités à la prednisone à autant de patients appariés en fonction de l'âge, du sexe et du genre de pratique en cabinet. On a ainsi associé des doses de 2,5 à 7,5 mg par jour à un accroissement des risques de fracture. Que la prednisone ou l'affection visée par cette pharmacothérapie soit à l'origine ou non de risques accrus de fracture, la leçon que livre cette importante étude cas-témoins est que les sujets recevant plus de 2,5 mg de prednisone par jour devraient être considérés comme plus exposés et qu'un complément d'évaluation s'impose (ou du moins une ostéodensitométrie).

Autres facteurs

Une diversité d'états cliniques se trouve liée à la perte osseuse et à l'ostéoporose secondaire et les cliniciens devraient s'attarder à l'exposition de chacun de leurs patients à ces affections. Parmi celles que peut observer un omnipraticien, mentionnons l'hypogonadisme, la ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans), l'héparinothérapie chronique, les syndromes de malabsorption, l'arthrite rhumatoïde et les antécédents d'hyperthyroïdie clinique. Les facteurs de risque énumérés au Tableau 3 devraient servir à l'évaluation des gens répondant à ces critères de risque d'ostéoporose ou de constatation de la présence de cette maladie. Le dépistage est fonction de la disponibilité d'une intervention thérapeutique éprouvée.

Déclarations sommaires

1. Quatre facteurs clés, à savoir la densité minérale osseuse (DMO) basse²², la fracture de fragilisation antérieure^{27,28,30-34}, l'âge^{20,26,34,41} et les antécédents familiaux d'ostéoporose^{20,41} se distinguent comme variables de

- prévision des fractures liées à l'ostéoporose [niveau 1].
2. Une DMO basse devrait être considérée comme un facteur de risque majeur, mais les gens ayant subi une fracture vertébrale ou une autre fracture ostéoporotique devraient être considérés comme atteints d'ostéoporose même si leur DMO ne se situe pas dans l'intervalle des valeurs caractéristiques de cette maladie⁵⁰ [niveau 1].
 3. La thérapie aux glucocorticoïdes est un facteur de risque majeur d'ostéoporose et de fractures ostéoporotiques si elle dure plus de trois mois⁴⁸, même à des doses qui ne sont que légèrement supérieures à 2,5 mg de prednisone par jour⁴⁹ [niveau 2].

Recommandations

1. Les facteurs de risque majeurs énumérés dans le Tableau 3 permettent le mieux de prévoir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, mais lorsqu'ils sont applicables, ils peuvent aussi servir à une évaluation semblable chez les hommes de plus de 50 ans. Ils ont un effet cumulatif tel que, si par exemple on présente une DMO basse et une fracture de fragilisation, ou que l'on a plus de 65 ans avec une DMO se situant dans l'intervalle des valeurs caractéristiques de l'ostéoporose, on devrait être considéré comme hautement exposé à des fractures et devant recevoir une thérapie [catégorie A].
2. Les gens qui reçoivent 7,5 mg et plus de prednisone par jour pendant plus de trois mois devraient faire l'objet d'une évaluation en vue d'une thérapie de préservation de la masse osseuse [catégorie A].
3. Les gens recevant plus de 2,5 mg de prednisone par jour devraient être considérés comme plus exposés aux fractures de fragilisation et devant faire l'objet d'un complément d'évaluation ou du moins d'une ostéodensitométrie [catégorie B].
4. Les gens ayant d'autres affections ou médicaments que l'on sait liées à l'ostéoporose devraient être évalués pour les autres facteurs de risque; ceux qui présentent une DMO basse ou ont déjà subi des fractures de fragilisation sont des candidats à une intervention thérapeutique [catégorie D].

Diagnostic de l'ostéoporose

Par le passé, on a diagnostiqué l'ostéoporose tard dans son évolution, c'est-à-dire au moment où les os étaient affaiblis au point de pouvoir se fracturer. Si l'on se reporte à la définition que donne de cette maladie le groupe d'étude de l'OMS¹⁷, le diagnostic dans ce cas dépend aujourd'hui d'une mesure de la DMO. Cette classification est fondée sur les risques de fracture, mais les données probantes produites et donc cette classification ont été élaborées en fonction de femmes ménopausées caucasiennes. Nous nous sommes gardés de prendre position en ce qui concerne les appariements en fonction du sexe et de la race. On s'interroge toujours sur le groupe de référence à employer pour établir les scores T chez les hommes. La DMO mesurée est

comparée à la DMO moyenne des jeunes adultes de même sexe et de même race.

Détection des fractures

Il est toujours possible de reconnaître une ostéoporose fracturaire sur les radiographies de la colonne vertébrale, mais comme les deux tiers environ des fractures vertébrales ne sont pas diagnostiquées en clinique, on ne peut se fier uniquement aux clichés obtenus pour investiguer des dorsalgies. On ne s'entend pas encore parfaitement sur ce qui constitue une fracture vertébrale, mais le critère le plus répandu de déformation découle de mesures de la taille verticale d'une vertèbre à son extrémité antérieure, médiane (ou point central) et postérieure, sur un cliché latéral de la colonne vertébrale. Si les valeurs mesurées diffèrent de 20 % et plus les unes des autres ou de mesures analogues des vertèbres sus-jacentes ou sous-jacentes, les vertèbres en question sont considérées comme ayant une déformation fracturaire si l'on a exclu les causes congénitales, développementales, dégénératives ou autres d'une telle déformation³³. Des données probantes de niveau 1 démontrent que la présence d'une de ces fractures implique un risque de récurrence fracturaire correspondant au risque lié à une DMO inférieure d'un écart-type par rapport au pic de la masse osseuse. Une meilleure détection et une meilleure mesure des déformations vertébrales constituent une opportunité de choix pour augmenter la détection précoce de l'ostéoporose.

Mesure osseuse

On dispose en général de peu de bons essais prospectifs en technologie de diagnostic pour les mesures osseuses si on les compare aux essais cliniques d'intervention. La plupart des études présentées sont des études de profil transversal (niveau 2) ou de comparaison de deux techniques et plus dans des populations où prédominent habituellement les femmes ménopausées caucasiennes. Il y a peu de données sur les hommes et les autres races.

Les techniques de mesure osseuse peuvent se répartir entre les catégories de mesure du squelette central (colonne vertébrale, fémur proximal, ensemble du squelette, etc.) et celles de mesure de segments périphériques du squelette. Les mesures du squelette central se font le plus souvent par la technique de l'absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA). Des données probantes de niveau 1 démontrent que la mesure DXA (compte tenu de l'âge) est le mode le plus utile d'estimation des risques de fracture chez les femmes ménopausées caucasiennes^{22,41}.

L'ultrasonométrie quantitative (QUS) a été abondamment évaluée pour l'examen densitométrique du squelette périphérique. On a soumis deux groupes de femmes, respectivement de 65 et de 75 ans et plus, à des études prospectives à grande échelle, selon les données probantes^{51,52} et ayant pour objet l'efficacité de l'ultra-

sonométrie du calcaneum. La méta-analyse de ces études⁵³ fait voir un risque relatif de fracture de la hanche pour chaque écart-type (RR/ET) de 1,6 (IC à 95 % 1,4-1,8), alors que la mesure directe de la hanche donnait une valeur prédictive supérieure : RR/ET de 2,4. Même si la prévision du risque de fracture pour d'autres parties du corps (poignet et colonne vertébrale) procurée par l'ultrasonométrie du calcaneum est à peu de chose près la même qu'une mesure directe de DMO à ces sites⁵², il demeure que la mesure de la DMO à la hanche constitue la méthode préférée pour prédire le risque de fracture de la hanche.

Avant de songer à substituer l'ultrasonométrie calcaneenne à la DXA centrale, on se doit d'entreprendre de vastes études prospectives afin de démontrer si la première est au moins aussi bonne que la seconde pour la prévision des fractures chez les femmes préiménopausées et ménopausées, et si un traitement fondé sur les résultats de l'ultrasonométrie calcaneenne est au moins aussi efficace. Bien qu'il y ait des données probantes de niveau 1 démontrant que la QUS fournit des mesures de densité osseuse qui peuvent être utilisées pour une estimation des risques de fracture avec une puissance semblable à celle de la DXA, toutes les études ont porté sur des populations âgées^{54,55}.

On compte au moins six appareils commerciaux d'ultrasonométrie quantitative conçus pour la mesure de la «qualité» osseuse du calcaneum. Des études croisées montrent une bonne corrélation entre les six appareils pour le double paramètre de la vitesse du son (SOS) et de l'atténuation des ultrasons à large bande (BUA). Les coefficients de corrélation étaient significatifs à 0,73-0,93 pour le paramètre SOS et à 0,71-0,92 pour la BUA. Il demeure que les résultats obtenus avec ces divers appareils n'étaient pas interchangeables⁵². Pour comparer les résultats venant d'appareils ultrasonométriques différents, on devra développer des formules de normalisation par des études croisées comme lorsqu'on a comparé les valeurs de DXA centrale d'Hologic, de LUNAR et de Norland^{54,55}.

Le suivi de la réponse au traitement de l'ostéoporose par une ultrasonométrie du calcaneum ne remplace pas une mesure directe de la colonne lombaire, du col fémoral ou de la hanche totale. La corrélation entre des changements des paramètres de BUA, de SOS et de combinaisons mathématiques des deux, appelées «rigidité», et les changements de DMO centrale était soit non significative soit trop ténue pour offrir une quelconque utilité clinique⁵⁶. Cette absence d'association peut s'expliquer par au moins deux facteurs. La marge d'erreur de la précision de l'ultrasonométrie calcaneenne pourrait ne pas être assez basse pour révéler des changements de minéralisation du calcaneum sur des intervalles d'intérêt comme la période de un à trois ans qui suit le traitement. Ainsi, avec une erreur de précision de 2,3 % pour la rigidité, on doit atteindre un changement positif ou négatif de 6,4 % pour que le résultat soit jugé significatif à un niveau de confiance de 95 %. De plus, il se peut que le calcaneum ne réagisse pas au traitement comme la colonne lombaire et le fémur. On a constaté que d'autres techniques de densito-

métrie périphérique comme la tomodynamométrie quantitative périphérique (pQCT), la DXA calcaneenne et radiale ou l'absorptiométrie radiographique étaient discriminantes quant à la présence ou l'absence de fractures préexistantes chez les femmes ménopausées caucasiennes. Toutefois, ces études ne constituent pas des données probantes de niveau 1. Chez les hommes de toute race et les femmes ménopausées non caucasiennes, il est probable que le même rapport existe entre les valeurs d'ultrasonométrie quantitative et la présence de fractures, mais les données sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse l'affirmer en toute certitude. Les données suggèrent qu'en combinant la mesure osseuse à d'autres moyens d'estimation des risques ou en conjuguant par permutation diverses méthodes de mesure osseuse, il est possible d'améliorer cette estimation, mais il n'y a pas encore consensus à ce sujet dans la littérature médicale.

La plus grande partie de l'expérience acquise en matière d'estimation des risques de fracture découle des mesures de la DMO obtenues par DXA axiale (centrale). Toutefois les appareils de DXA mesurant la DMO de la colonne lombaire et du fémur ne sont pas facilement accessibles dans les régions éloignées ou peu peuplées. Dans ces cas, des appareils portatifs moins chers sont disponibles, tels l'ultrasonométrie, la radiogrammétrie, l'absorptiométrie radiographique et l'absorptiométrie monophotonique (SPA), mais le lien entre la DMO basse à un site appendiculaire et l'accroissement des risques de fracture est bien moins connu pour ces techniques.

La DMO du radius mesurée par SPA permet de prévoir les fractures de fragilisation tant chez les hommes que chez les femmes⁵⁷. Lors d'un suivi d'une grande population de femmes blanches âgées ayant eu une ostéodensitométrie axiale et appendiculaire de référence, on a constaté que la DMO des sites périphériques était prédictive du risque de fracture ultérieure⁵⁸. Le risque relatif de fracture de la hanche ultérieure pour chaque écart-type de réduction de la DMO de cette population était le même pour le radius médian (RR 1,7) et distal (RR 1,8) et la colonne vertébrale (RR 1,7). Dans cette même étude, on a observé un risque relatif supérieur si la mesure de DMO était obtenue au calcaneum (RR 2,3) ou à la hanche (RR 3,0). Dans une autre étude⁵⁹, le taux de probabilité d'une déformation vertébrale était le même pour l'absorptiométrie radiographique métacarpienne, la DXA vertébrale, la SPA radiale, la DXA calcaneenne et l'ultrasonométrie du calcaneum. Le taux de probabilité était de 1,4 à 1,9 pour chaque réduction d'un écart-type, après avoir pris en compte l'âge, et toutes les mesures procuraient des valeurs utiles quant à la probabilité de déformation vertébrale.

La propagation des ultrasons dans l'os dépend de la masse de cet os, de sa structure et de ses propriétés matérielles. La BUA mesure la variation de l'atténuation des ultrasons avec la fréquence de l'onde sonore incidente. On peut mesurer la SOS de l'os en relevant la durée de propagation des ultrasons sur une certaine distance. Des études prospectives démontrent que, chez les femmes plus âgées,

les deux paramètres BUA et SOS permettent de prévoir les fractures avec une puissance semblable à celle de la DXA^{60,61}.

La radiogrammétrie est la mesure géométrique des dimensions osseuses par la radiographie de haute résolution. L'avènement récent de l'analyse par ordinateur d'images radiographiques numérisées est venu accroître la précision de cette technique, la rendant comparable à cet égard à la technique DXA, d'où un rôle diagnostique possible pour cette technique lorsqu'on ne peut disposer d'un appareil DXA. Les résultats radiogrammétriques sont en corrélation avec les résultats DXA tant axiaux qu'appendiculaires⁶². La radiogrammétrie procure, pour la DMO et les risques de fracture, des données transversales semblables à celles obtenues par la SPA et la tomодensitométrie quantitative⁶³. Cependant il n'y a pas de données liant les résultats de radiogrammétrie informatisée à l'estimation des risques de fracture.

La DMO mesurée par absorptiométrie radiographique des phalanges est en corrélation avec la DMO de l'avant-bras distal, ainsi qu'avec la DMO de la colonne lombaire et du fémur proximal⁶⁴.

Au cours du traitement de l'ostéoporose, les changements de DMO axiales et appendiculaires ne sont pas en relation étroite avec les changements de risque de fracture⁶⁵. Le léger gain de DMO observé ne rend compte que d'une fraction de la diminution du risque de fracture induite par une thérapie antirésorptive.

Précision et mesures répétées

L'évaluation des changements de la DMO dans le temps établit le taux de la perte osseuse (en distinguant les cas de perte rapide et de perte lente) et confirme une réponse positive au traitement. Toutefois, le taux annuel moyen de perte osseuse chez les femmes ménopausées est de 0,5 % à 2 % et la plupart des traitements font augmenter la DMO de 1 % à 6 % en trois ans. Comme les variations sont relativement modestes, seul un examen très précis permettra de constater les changements à court terme. Il faut bien comprendre ce qu'est l'interprétation des mesures répétées et les principes statistiques de cette interprétation pour juger si un changement offre un intérêt clinique et pour ne pas assimiler par mégarde des variations dues au hasard à des changements bien réels. À son tour, cette compréhension aidera à établir l'intervalle temporel à prévoir entre les mesures pour permettre une évaluation juste de la réponse au traitement ou de la progression de la maladie.

Les facteurs humains (chez l'opérateur comme chez le sujet) plutôt que l'instrumentation constituent d'ordinaire la source majeure de variation. Grâce à un programme de contrôle de la qualité par lequel on contrôlera le rendement tant de l'opérateur que de l'appareillage, on s'assurera que les examens sont optimaux et qu'une procédure appropriée a été appliquée⁶⁶⁻⁶⁸.

On a décrit des techniques pour une comparaison des résultats obtenus avec des appareils et des fournisseurs différents. Bien que les résultats DXA tirés d'appareils dif-

férents soient en étroite corrélation, les méthodes sont trop imprécises pour pouvoir s'appliquer aux sujets individuels et continuent à se prêter au mieux à des comparaisons de groupes comme dans des essais cliniques^{54,55}. Les résultats d'appareils DXA de modèle identique et en provenance d'un même fournisseur peuvent accuser des différences significatives d'étalonnage. Même après un interétalonnage, l'erreur de précision par l'emploi d'appareils différents est supérieure à celle que l'on obtient par l'emploi d'un appareil unique⁶⁹. On devrait donc utiliser le même appareil pour les mesures de base et de suivi.

On s'interroge quelque peu sur la façon d'exprimer les changements de mesure et leur interprétation. On peut exprimer un changement comme une différence absolue (g/cm^2 pour la DXA) ou une différence relative (%) de la DMO. L'expression en valeur relative est la plus courante. Les données probantes indiquent que l'erreur observée sur les valeurs absolues est aussi grande (sinon plus grande) chez les patients âgés et ceux atteints d'ostéoporose que chez les jeunes patients normaux et qu'il faut prendre la différence absolue de mesures exprimées en g/cm^2 plutôt que la différence relative en pourcentage pour juger du caractère significatif des résultats⁷⁰. L'environnement clinique, les caractéristiques des patients, le site de mesure et le modèle de l'appareil influencent la précision des mesures. Lorsqu'on étudie de jeunes sujets ayant une DMO normale dans un environnement de recherche, la variabilité à court terme de la DMO de la colonne lombaire mesurée par DXA est d'environ 1 %. Dans une population plus âgée, à forte prévalence de maladie et d'ostéoporose sous-jacente, elle peut même atteindre 1,7 %⁷¹. La variabilité à long terme est plus grande (2 % à 3 %) et cette valeur s'accroît dans un environnement de soins cliniques. La variabilité est plus marquée pour le col fémoral (jusqu'à 3,2 %) que pour la hanche totale (jusqu'à 2,5 %)⁷². Il ne suffit pas d'accepter les estimations nominales de précision venant des fournisseurs, car elles sont habituellement établies dans des conditions optimales et il y a normalement sous-estimation de l'erreur que l'on observe en milieu clinique. Chaque laboratoire d'ostéodensitométrie devrait établir ses propres valeurs de précision de mesure pour chaque site couramment évalué dans une population clinique type et en faire son cadre de référence pour l'interprétation des changements. Les méthodes normalisées de calcul de précision sont bien décrites^{73,74}. Elles devraient être familières au laboratoire d'ostéodensitométrie.

DMO et risque de fracture chez les hommes

Les données sur le rapport entre la DMO et le risque de fracture chez les hommes demeurent insuffisantes. Il y a quelques études prospectives⁷⁵ selon lesquelles les hommes subiraient des fractures à des valeurs de DMO supérieures à celles des femmes; d'autres^{76,77} disent en revanche que le rapport DMO-risque de fracture est le même pour les deux sexes. Nous avons besoin de données d'études prospectives

à grande échelle pour comprendre ce rapport dans la population masculine. Le risque de fracture dépend non seulement de la DMO, mais aussi de facteurs comme les probabilités de chute et la grosseur et la géométrie des os. Les os sont plus gros chez les hommes que chez les femmes même après correction pour la taille et le poids des sujets⁷⁸. Le modèle de perte osseuse en fonction de l'âge diffère aussi dans le cas des hommes. L'amincissement endocortical s'accroît avec l'âge chez les femmes, mais ce n'est pas le cas chez les hommes⁷⁹, et ceci influence également la résistance osseuse. Le rapport entre la DMO et le risque de fracture pourrait également être différent chez les hommes, puisque la grosseur des os introduit un artéfact dans les valeurs de DMO de surface (il s'agit de la valeur de la densité minérale osseuse divisée par la surface osseuse mesurée, ce qui correspond à la mesure de DXA actuelle). La technique DXA se trouve à surestimer la DMO des hommes par rapport à celle des femmes. Voilà pourquoi la valeur de DMO de surface que l'on obtient par l'appareillage DXA pourrait mieux se prêter à l'évaluation du risque de fracture chez les hommes, puisque les os masculins plus gros pourraient procurer aux hommes un plus grand avantage biomécanique par rapport aux femmes.

Comme le risque à vie de fracture de fragilisation après l'âge de 50 ans est d'environ 13 % chez les hommes⁷⁵, on peut l'estimer au mieux à l'aide des données de référence d'une base de données sur les hommes. Ceci est en cours actuellement partout au Canada. En utilisant les données masculines de référence, si nous mesurons la DMO par une ostéodensitométrie DXA de la hanche, de la colonne

vertébrale et du radius et que nous utilisons la valeur la plus basse pour établir le diagnostic, soit un score T au-dessous de -2,5, on a constaté que la population masculine de plus de 50 ans était atteinte d'ostéoporose dans une proportion approximative de 19 %⁷⁵.

Il y a encore moins de données sur le rapport DMO-risque de fracture dans la population non caucasienne, mais il apparaît que, à DMO égale, les hommes s'exposent autant que les femmes à des fractures^{80,81}. On sait que les Américains d'origine asiatique ont une DMO inférieure à celle des Caucasiens, mais qu'ils présentent aussi des proportions inférieures de fractures de la hanche⁸². Toutefois, lorsqu'on apporte une correction en fonction des différences de taille du squelette, leurs valeurs apparentes de DMO sont en réalité supérieures à celles des femmes blanches, ce qui s'accorde avec les proportions inférieures de fractures de la hanche que l'on note. En raison de l'insuffisance des données, on n'a pas encore établi de valeurs de démarcation appropriées à des fins de diagnostic.

Les Figures 1 et 2 décrivent ceux et celles qui devraient être examinés et traités. La perte de taille significative, la cyphose, les antécédents personnels de fractures de fragilisation après l'âge de 40 ans, une prise prolongée de glucocorticoïdes, la présence de facteurs de risque cliniques et un âge de 65 ans et plus (voir Tableau 3) seraient autant d'incitatifs à prescrire une ostéodensitométrie, une radiographie de la colonne vertébrale ou les deux. On se doit d'assimiler à une fracture vertébrale une diminution non traumatique de 20 % à 25 % de la hauteur des vertèbres³³.

Nous recommandons les examens de laboratoire sui-

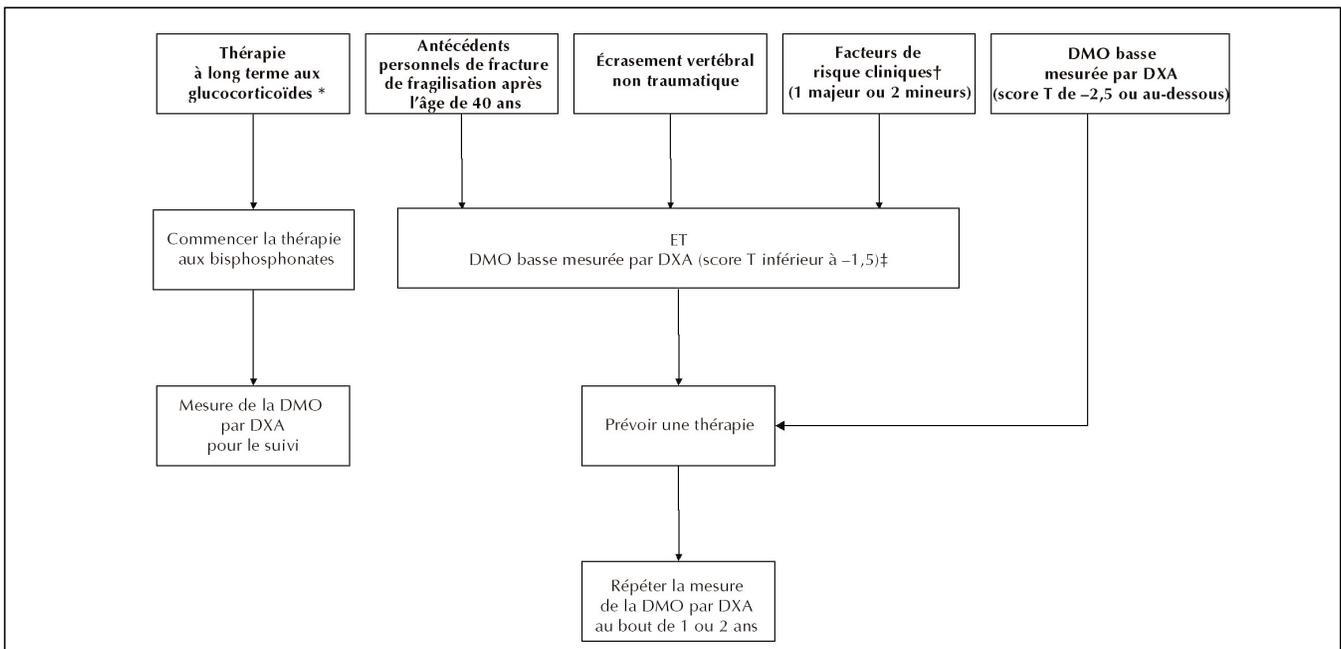


Fig. 2 : Qui devrait faire l'objet d'une évaluation des risques de fracture et être traité pour l'ostéoporose?

Notes : * $\geq 7,5$ mg de prednisone pendant plus de 3 mois. † Voir le Tableau 3. ‡ Nous avons choisi arbitrairement un score T inférieur à -1,5; un écrasement vertébral non traumatique [catégorie A]¹¹⁷; des antécédents personnels de fracture de fragilisation après l'âge de 40 ans [catégorie D]; facteurs de risque cliniques [catégorie D].

vants pour tous les sujets atteints d'ostéoporose afin d'exclure les causes secondaires : formule sanguine complète, calcium sérique, phosphatases alcalines sériques totales, créatinine sérique et électrophorèse des protéines sériques. Les lignes directrices de pratique clinique de 1996 de la SOC pour le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose traitent plus en détail de ces examens¹¹. Si l'on soupçonne en clinique l'existence d'autres causes secondaires, on pourra juger du besoin de pousser l'investigation.

Déclarations sommaires

4. L'absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA) est la méthode la plus étudiée d'estimation des risques de fracture chez les femmes. C'est le meilleur instrument à notre disposition pour l'évaluation des risques^{22,80} [niveau 1]. Les données sont convergentes et suffisantes pour que nous recommandions la DXA centrale en dépistage sélectif.
5. Les données dont nous disposons ne justifient pas le dépistage intégral auprès de toutes les femmes ménopausées ni chez tous les hommes de plus de 50 ans, mais une ostéodensitométrie chez les hommes et les femmes de plus de 65 ans est justifiée compte tenu de l'accroissement des risques de fracture après cet âge²⁵ [niveau 3].
6. Toutes les techniques d'ostéodensitométrie permettent de prévoir les risques qui s'attachent à toutes les fractures de fragilisation^{22,40,41,51,52} [niveau 1].
7. Le meilleur élément de prévision du risque relatif de fracture du fémur proximal est la mesure de la DMO à ce site^{22,53} [niveau 1].
8. Une évaluation clinique combinée à une ostéodensitométrie surpasse toute méthode unique d'évaluation des risques; l'âge, la DMO et la(les) fracture(s) préexistante(s) sont les meilleurs indicateurs de risque^{20,21,26,30,39} [niveau 1].
9. L'indicateur le plus juste de la DMO est la mesure même de la DMO. L'«ostéopénie» détectée sur les radiographies du squelette ou les facteurs de risque d'une DMO basse ne permettent pas de bien prévoir la DMO^{21,26} [niveau 1]. Les outils actuels de décision sont utiles à une mise en évidence des facteurs de risque de DMO basse, mais ils ne sauraient se substituer à l'ostéodensitométrie. La décision de mesurer la DMO devrait être fondée sur les risques en fonction de l'âge, la présence d'autres facteurs de risque de fracture et une consultation avec le patient [consensus]. On devrait mesurer la DMO seulement si elle aura une influence sur les décisions de prise en charge ou de traitement.
10. Puisque les fractures de la colonne vertébrale et de la hanche sont les fractures de fragilisation consécutives à l'ostéoporose qui s'avèrent les plus importantes cliniquement, et que la DXA est celle qui mesure le mieux les os de la colonne vertébrale et de la hanche pour les risques de fracture, la DXA reste pour le moment la technologie optimale d'évaluation des risques^{22,40,41,53} [niveau 1].
11. On peut recourir à la DXA pour l'évaluation des sites qui répondent à la thérapie⁸³⁻⁸⁶ [niveau 1].
12. La justification de l'utilisation clinique de la DXA présuppose une compréhension claire de son application, la nécessité d'un contrôle de la qualité et une détermination soignée de la DMO avec une précision permettant de bien faire voir les changements les plus faiblement significatifs^{67,69-74} [niveau 4].
13. L'ultrasonométrie quantitative du calcaneum (QUS) semble utile à l'estimation des risques de fracture chez les femmes ménopausées de plus de 65 ans^{52,59-61} [niveau 1]. On dispose de peu de données sur son application aux hommes et aux femmes plus jeunes. Les données ultrasonométriques semblent être plus spécifiques aux appareils employés que les données DXA^{52,59-61}.
14. L'ultrasonométrie quantitative du calcaneum n'est pas assez précise pour permettre un suivi à des intervalles qui soient utiles cliniquement⁵⁶ [niveau 1].
15. D'autres techniques de mesure osseuse (radiogrammétrie, absorptiométrie radiographique, ultrasonométrie quantitative, etc.) peuvent avoir une valeur particulière dans l'évaluation des risques (mais non pas pour le suivi) là où les facteurs géographiques et la taille des populations restreignent la disponibilité des appareils DXA. Il n'y a toutefois pas de données probantes de niveau 1 pour permettre la généralisation de leur emploi [consensus].
16. Les incertitudes au sujet de la définition de la fracture vertébrale et la variation marquée du rendement de l'observateur dans ce contexte expliquent la majeure partie de la variabilité des résultats, notamment dans les études transversales³³ [consensus].
17. La consistance dans la mesure, la détection et la description des fractures vertébrales ouvre une opportunité dans l'évaluation du risque fracturaire relié à l'ostéoporose [consensus].
18. Les données probantes sont minces quant au recours à la mesure osseuse chez les hommes, et chez les femmes non caucasiennes. Les données existantes ne contredisent pas les inférences déjà dégagées [consensus].

Recommandations

5. Nous recommandons des stratégies de dépistage sélectif des cas à risque accru (avec au moins un facteur de risque majeur ou deux facteurs de risque mineurs), ainsi qu'une mesure de la DMO par DXA centrale pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus [catégorie A].
6. La DXA centrale (de la hanche et de la colonne vertébrale) demeure l'outil le plus juste pour l'évaluation de la DMO en milieu clinique. L'accès aux mesures de DMO ne devrait pas être limité par les outils de décision fondés sur des facteurs de risque cliniques [catégorie A].
7. Le suivi des patients devrait être fait par DXA centrale (hanche totale et colonne vertébrale) en milieu clinique, un à deux ans après le début de la thérapie [catégorie A].
8. L'ultrasonométrie quantitative peut être envisagée pour le diagnostic de l'ostéoporose, mais non pour le suivi, du moins pour le moment [catégorie C].

9. Une perte de taille de plus de 2 cm sur un an ou une perte de taille de plus de 4 cm à l'histoire, devrait être suivie d'une radiographie de la colonne dorsolombaire à la recherche de fractures vertébrales [catégorie D].

Rôle des marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Le remodelage osseux est un processus normal et naturel qui maintient la résistance du squelette, permet de réparer les microfractures et se révèle essentiel à l'homéostasie calcique. Au cours du processus de remodelage osseux, les ostéoblastes synthétisent un certain nombre de cytokines, de peptides et de facteurs de croissance, qui sont libérés dans la circulation. Leur concentration reflète donc le taux de formation osseuse. Les marqueurs de la formation osseuse sont notamment l'ostéocalcine sérique, les phosphatases alcalines osseuses spécifiques et le propeptide carboxyterminal du procollagène de type I (PICP).

Les ostéoclastes produisent des produits de dégradation osseuse qui sont aussi libérés dans la circulation et éventuellement éliminés par le rein. Mentionnons entre autres les peptides de liaison du collagène et les pyridinolines, que l'on peut mesurer dans le sang ou l'urine et qui permettent une estimation du taux de résorption osseuse. Au nombre des marqueurs de la résorption osseuse, on compte l'hydroxyproline urinaire, la pyridinoline urinaire (PYR), la désoxypyridinoline urinaire (D-PYR), ainsi que les télopeptides de liaison N (NTX) et C du collagène de Type I (CTX).

Les marqueurs de la formation et de la résorption osseuses peuvent servir à l'estimation des taux de remodelage osseux. Grâce à ces marqueurs biochimiques, on peut reconnaître les cas de pertes osseuses rapides⁸⁷. Nombre d'études transversales^{88,89} ont démontré que les taux de remodelage osseux, évalués par les marqueurs, s'élèvent à la ménopause et demeurent élevés. Le taux de remodelage osseux chez les femmes ménopausées est en corrélation négative avec la DMO⁹⁰.

La plupart des études prospectives où l'on a évalué le rapport entre le remodelage osseux et les taux de perte osseuse étaient à court terme, et elles étaient limitées par l'erreur de précision de l'ostéodensitomètre⁹¹⁻⁹⁵. L'utilité des marqueurs osseux pour identifier les cas de perte osseuse rapide a été évaluée de façon prospective sur quatre ans, dans une grande cohorte de femmes ménopausées en bonne santé⁸⁷. Des concentrations plus élevées de marqueurs de la formation et de la résorption osseuses étaient en corrélation significative avec une perte osseuse accélérée et accentuée.

Dans les études de populations, il semble que les marqueurs de la résorption osseuse pourraient être des éléments utiles de prévision des risques de fracture et de perte osseuse. Des concentrations élevées de ces marqueurs pourraient être liées à des risques accrus de fracture chez les femmes âgées^{96,97}, bien que les données en question demeurent hétérogènes. L'association entre les marqueurs de la résorp-

tion et les risques de fracture de la hanche est indépendante de la DMO, mais une DMO basse combinée à une concentration élevée de marqueurs de la résorption osseuse double le risque associé à l'un ou l'autre de ces facteurs pris isolément⁹⁶. Toutefois, la valeur prédictive des marqueurs osseux dans l'évaluation individuelle des patients n'a pas encore été confirmée⁹¹. De plus, les marqueurs osseux sont actuellement limités par leur haute variabilité interindividuelle⁹⁷.

Dans les essais cliniques, les marqueurs osseux peuvent être utiles pour la prévision et le suivi de la réponse thérapeutique à une thérapie antirésorptive puissante. De façon prospective, on a constaté une normalisation des marqueurs de la formation et de la résorption osseuses à la suite d'une thérapie anti-résorptive^{92,98,99}. Une réduction de ces marqueurs semble être en corrélation avec une diminution de l'incidence des fractures vertébrales⁹⁹ dans un certain nombre d'études, mais ce n'est pas nécessairement toujours le cas.

Une faible corrélation inverse de la DMO et du NTX a été observée chez les hommes¹⁰⁰. D'autres études indiquent une piètre corrélation entre les marqueurs de la résorption osseuse et la DMO. Ainsi, la situation est moins claire dans le cas des hommes, et il faudrait plus d'essais cliniques à grande échelle.

Déclarations sommaires

19. Les marqueurs du remodelage osseux semblent utiles à l'évaluation des risques de fracture chez les femmes ménopausées âgées dans le cadre des études de populations⁹⁶ [niveau 2]. De nouvelles études avec issues sur les fractures sont nécessaires pour vérifier l'utilité de ces marqueurs dans une évaluation individuelle de sujets. Les marqueurs du remodelage osseux ont peut-être un rôle futur dans la prise en charge clinique de l'ostéoporose.
20. Dans les études de populations, la combinaison d'une DMO basse et d'une concentration élevée de marqueurs du remodelage osseux pourrait fournir des indices de risque de fracture supérieurs à la DMO ou aux marqueurs du remodelage osseux lorsqu'ils sont pris isolément⁹⁶ [niveau 2].

Recommandations

10. Il serait prématuré d'utiliser les marqueurs du remodelage osseux dans la prise en charge clinique courante. Il faudra que de nouvelles études confirment leur intérêt pour l'évaluation individuelle des patients. Il demeure qu'avec un raffinement des techniques de dosage et une meilleure compréhension de la variabilité biologique, nous croyons que ceux-ci deviendront un complément utile à nos moyens d'évaluation des risques et de prise en charge [catégorie B].

Prévention et traitement de l'ostéoporose

Interventions pharmacologiques

Comme l'ostéoporose est une affection multifactorielle,

sa prévention et sa prise en charge sont complexes. Depuis la prévention jusqu'au traitement de la maladie fracturaire, le but est d'intervenir le plus tôt possible pour préserver la masse osseuse et l'intégrité structurale du squelette, et ainsi prévenir les fractures de fragilisation.

Les résultats d'importants essais randomisés contrôlés (ERC) prospectifs depuis dix ans nous ont aidés à délimiter les possibilités thérapeutiques, éventail qui comprend des interventions non pharmacologiques recommandées pour l'ensemble des sujets. À l'heure actuelle, les pharmacothérapies disponibles sont toutes à action antirésorptive et mettent l'accent sur une diminution du remodelage osseux. On a démontré qu'elles réduisent les risques de subir un certain nombre de fractures, mais pas nécessairement toutes. On étudie actuellement des thérapies plus récentes qui visent à accroître la formation osseuse, et dont les résultats devraient être disponibles sous peu. Il est difficile d'évaluer l'efficacité antifracturaire relative des diverses thérapies, celles-ci n'ayant pas fait l'objet d'une comparaison directe dans des essais cliniques.

Bisphosphonates

Plusieurs agents antirésorptifs ont été utilisés avec succès dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Toutefois, les essais cliniques récents sur les bisphosphonates fournissent invariablement la meilleure preuve d'efficacité aux fins de la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales. Les bisphosphonates sont des analogues stables du pyrophosphate présent à l'état naturel. Ils contiennent deux groupes phosphatés liés à un atome unique de carbone dans une structure P-C-P. C'est une structure qui les rend chimiquement stables et qui est à l'origine de l'étroite affinité des bisphosphonates pour le tissu osseux¹⁰¹.

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse par leurs effets sur les ostéoclastes¹⁰². Ils interfèrent avec le recrutement, la différenciation et l'action des ostéoclastes et ils favorisent leur apoptose¹⁰². On peut les classer dans deux groupes selon leur mode d'action : ceux qui ressemblent le plus au pyrophosphate (comme le clodronate et l'étidronate) peuvent s'incorporer à des analogues cytotoxiques de l'adénosine-triphosphate (ATP); les bisphosphonates azotés plus puissants (alendronate et risédronate) provoquent l'apoptose des ostéoclastes en interférant avec la prénylation des protéines par leurs effets sur la voie du mévalonate et donc sur la circulation intracellulaire de protéines régulatrices clés. Ces deux mécanismes d'action peuvent aider à expliquer certaines des différences pharmacologiques entre les deux catégories de bisphosphonates.

À l'heure actuelle, les bisphosphonates homologués pour le traitement de l'ostéoporose au Canada sont l'étidronate, l'alendronate et le risédronate. Certes ce sont tous des bisphosphonates, mais ils varient considérablement dans leur puissance, leur capacité d'inhiber la résorption osseuse, leur toxicité et leur schéma posologique. L'absorption orale des bisphosphonates est médiocre (1 % à 5 % seulement),

même lorsque pris dans un estomac vide. Leur demi-vie plasmatique est d'une heure et leur taux de clairance rénale varie de 40 % à 80 %. Le reste est absorbé par le tissu osseux où sa demi-vie est longue. L'effet secondaire le plus courant des bisphosphonates est le dérèglement gastro-intestinal, lequel est souvent lié à la posologie.

Étidronate : L'étidronate est le premier bisphosphonate dont on ait démontré l'utilité dans le traitement de l'ostéoporose¹⁰³⁻¹¹³. Il est généralement bien toléré par l'organisme. On signale peu de cas de dérèglement gastro-intestinal, la diarrhée étant le trouble le plus fréquent. En administration continue sur une longue période, cette substance peut nuire à la minéralisation osseuse et produire de l'ostéomalacie. C'est la raison pour laquelle on l'administre sur un mode intermittent, d'ordinaire à raison de 400 mg par jour sur deux semaines une fois aux trois mois.

Dans deux ERC^{111,113}, on a examiné l'efficacité antifracturaire de l'étidronate cyclique chez les femmes ménopausées ayant des fractures vertébrales préexistantes. Dans chaque étude, l'étidronate a largement augmenté la DMO de la colonne lombaire et il a diminué de façon inégale les taux de fractures vertébrales. Ces études indiquent que l'étidronate a un certain effet sur la prévention de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes ménopausées présentant une ostéoporose sévère. Rien n'indique que l'étidronate ait un effet bénéfique sur les risques de fracture de la hanche ou de fracture non vertébrale.

Alendronate : L'alendronate est un bisphosphonate azoté qui, en administration continue à raison de 5 mg par jour, prévient l'ostéoporose et, à une dose de 10 mg par jour, permet de traiter une ostéoporose confirmée. Récemment, on a démontré qu'une dose hebdomadaire de 70 mg avait un effet comparable sur la DMO à une dose quotidienne de 10 mg¹¹⁴. L'alendronate est généralement bien toléré par l'organisme, bien qu'on ait signalé de rares cas d'œsophagite¹¹⁵.

Cette substance a amplement été étudiée pour le traitement de l'ostéoporose^{84-86,114,116-132}. Dans une première étude de trois ans, l'alendronate a nettement diminué l'incidence de nouvelles fractures⁸⁵. Depuis lors, on a examiné son efficacité dans deux grandes populations de femmes ménopausées, l'une avec fracture vertébrale préexistante et l'autre sans fracture vertébrale^{117,118}. Chez les femmes avec fracture vertébrale préexistante, le traitement à l'alendronate a réduit d'environ la moitié l'incidence des fractures de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet sur une période de 3 ans. Le risque de fractures vertébrales multiples a été réduit quant à lui de 90 %. Ce fût le premier ERC à démontrer une réduction des fractures de la hanche chez les femmes atteintes d'ostéoporose ayant un apport maximal de calcium et de vitamine D. Dans une analyse rétrospective¹³³, on a fait la preuve d'une réduction de l'incidence des fractures vertébrales cliniques après une seule année dans l'étude.

On a aussi examiné l'efficacité antifracturaire de l'alendronate chez les femmes ménopausées sans fracture vertébrale antérieure¹¹⁸. L'alendronate a augmenté la DMO

à tous les sites mesurés et il a abaissé de façon nette (36 %) l'incidence de fracture vertébrale clinique chez les femmes dont le score T initial était inférieur à -2,5. Le «Fosamax International Trial Study Group» (FOSIT)¹²⁷ a démontré, sur une période d'un an, une diminution de l'incidence des fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées ayant un score T inférieur à -2,0. L'alendronate prévient la perte osseuse chez les femmes ménopausées normales, mais son efficacité antifracturaire dans ce contexte n'a pas été prouvée.

En résumé, l'alendronate prévient les fractures de la hanche, les fractures vertébrales, ainsi que les fractures non vertébrales chez les femmes ménopausées. L'alendronate augmente de façon invariable la DMO à tous les sites anatomiques mesurés. On l'a administré à des sujets qui prenaient aussi des œstrogènes ou du raloxifène, produisant un effet additif sur la DMO, mais aucun avantage antifracturaire n'a été démontré¹²⁴.

Risédrone : Le risédronate est généralement bien toléré par l'organisme. On a rapporté occasionnellement des maux de tête et des diarrhées comme effets secondaires. Maintes études ont fait la preuve de son efficacité en administration tant quotidienne qu'hebdomadaire^{38,83,134-138}. Récemment, deux grands ERC multicentres d'une durée de trois ans^{136,137} ont permis d'évaluer son efficacité dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. Après trois ans de traitement à raison de 5 mg par jour, le risédronate a diminué l'incidence des fractures vertébrales dans une proportion de 41 % et 49 %, et des fractures non vertébrales dans une proportion de 39 % et 33 %. Dans une analyse prédéterminée, on a montré qu'un traitement de risédronate à une dose de 5 mg par jour avait pour effet de réduire l'incidence des fractures vertébrales dans une proportion de 61 % et 65 % pendant la première année de thérapie. On n'a pas constaté de différences significatives pour les effets indésirables entre le groupe «risédronate» et le groupe «placebo».

Dans un grand ERC³⁸ visant à établir l'efficacité du risédronate dans la prévention des fractures de la hanche, on a démontré que le risédronate réduisait de 40% l'incidence des fractures de la hanche chez les sujets ayant une DMO basse au col fémoral. Parmi ces dernières, chez celles qui avaient déjà subi des fractures vertébrales, le risédronate a réduit de 60 % le nombre de fractures de la hanche. Il n'y a pas eu de diminution significative des risques de fractures de la hanche chez les femmes âgées sélectionnées sur la base de facteurs de risque autres qu'une DMO basse.

En résumé, s'il est administré à raison de 5 mg par jour sur une période de trois ans, le risédronate est bien toléré par l'organisme et il réduit l'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes présentant une ostéoporose postménopausique confirmée. Ajoutons que ces études ont été les premières à montrer une baisse significative de l'incidence des fractures vertébrales (fractures cliniques et subcliniques) dans la première année de thérapie.

On retrouvera dans Hodsman et coll.¹³⁹ une évaluation détaillée des données probantes recueillies à ce jour sur l'efficacité de ces bisphosphonates.

Thérapie combinée : On a combiné l'administration d'etidronate cyclique à l'œstrogénothérapie chez des femmes ménopausées^{140,141}. Dans une étude sur échantillon aléatoire¹⁴¹ d'une durée de quatre ans, cette thérapie combinée a produit un accroissement de la DMO supérieur à ce que pouvaient produire à eux seuls les œstrogènes ou l'etidronate. Chez les sujets traités seulement aux œstrogènes ou à l'etidronate, la DMO de la colonne vertébrale et de la hanche avait augmenté de façon moins marquée.

On a étudié les effets conjugués de l'alendronate et des œstrogènes chez des femmes ménopausées ayant reçu au préalable une œstrogénothérapie sur une période d'au moins un an¹²⁴. À l'aide d'une répartition aléatoire, ces femmes ont reçu soit de l'alendronate, 10 mg par jour, soit un placebo. Au bout de 12 mois, les patientes qui prenaient à la fois de l'alendronate et des œstrogènes ont présenté une augmentation significativement supérieure de leurs DMO à la colonne lombaire et au trochanter, mais il a été impossible de tirer des conclusions sur la réduction des taux de fractures.

Les données de cet essai clinique ont été corroborées par un autre essai clinique, cette fois-ci sur une période de deux ans, et s'adressant à des femmes ménopausées, assignées de façon aléatoire à recevoir un placebo, de l'alendronate 10 mg par jour, des œstrogènes conjugués ou des œstrogènes conjugués et de l'alendronate¹²¹. Dans le groupe «placebo», la DMO de la colonne lombaire est demeuré stable pendant les deux ans. Les groupes «alendronate» et «œstrogènes conjugués» présentaient des gains semblables de DMO, alors que le groupe recevant l'alendronate et les œstrogènes conjugués avait fait un gain significativement supérieur à ceux des groupes recevant uniquement l'un ou l'autre. Ces résultats semblent indiquer que, chez les femmes qui initient une thérapie, la combinaison d'alendronate et d'œstrogènes est plus utile qu'un traitement avec l'un ou l'autre pris isolément. On a certes constaté un gain de DMO avec la combinaison, mais sans obtenir de données probantes directes sur la réduction des taux de fractures.

Traitement aux bisphosphonates chez les hommes : Il n'y a pas de données d'ERC sur les avantages d'un traitement à l'etidronate chez les hommes. Une étude a évalué l'efficacité de l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose masculine. Cette étude a démontré un accroissement significatif de la DMO¹⁴², et une diminution du nombre de fractures vertébrales. Dans une grande étude consacrée à l'administration de risédronate chez des hommes traités aux glucocorticoïdes, on a pu démontrer une diminution significative du nombre de fractures vertébrales après un an¹⁴³.

Bisphosphonates et ostéoporose induite par les glucocorticoïdes : Les études portant sur l'ostéoporose induite par

les glucocorticoïdes visent deux groupes, à savoir les gens qui commencent une thérapie préventive au tout début de l'administration de glucocorticoïdes et ceux qui reçoivent une thérapie chronique aux glucocorticoïdes et qui requièrent un traitement de l'ostéoporose. Les indices abondent selon lesquels la thérapie à l'étidronate maintient la DMO des patients prenant des glucocorticoïdes¹⁴⁴⁻¹⁵⁶. Lorsqu'il est donné au tout début de la thérapie aux glucocorticoïdes, l'étidronate augmente légèrement la DMO de la colonne lombaire, alors qu'on observe une perte osseuse dans le groupe placebo^{144,145,147,149,151}. Dans une étude¹⁴⁴, on a suggéré que l'étidronate pourrait être utile en prévention des fractures vertébrales. Des ERC sur deux ans^{146,149} portant sur les vertus de l'étidronate pour les sujets traités à long terme par des glucocorticoïdes, ont démontré des gains de DMO. Ces résultats indiquent que l'étidronate est utile à la prévention et au traitement de la perte osseuse induite par les glucocorticoïdes et qu'il est susceptible de réduire les risques de fracture chez les femmes ménopausées traitées aux glucocorticoïdes.

On a aussi étudié l'alendronate chez des sujets traités aux glucocorticoïdes¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ et chez des sujets souffrant d'un syndrome de Cushing¹⁶⁰. On a constaté un gain statistiquement significatif de DMO à la colonne vertébrale, au trochanter et au col fémoral à des doses de 5 et 10 mg par jour. Tous les groupes ont bénéficié de la prise d'alendronate, soit les hommes, les femmes préménopausées et les femmes ménopausées. Chez les femmes ménopausées recevant une HTS, l'alendronate ajoutait un gain additionnel¹⁵⁸; l'alendronate s'est avéré utile pour prévenir et traiter l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes et réduire les risques de fracture vertébrale¹⁵⁹.

Le risédronate a été évalué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes¹⁶¹⁻¹⁶³. Par rapport au groupe placebo, on a relevé des différences significatives de DMO à la colonne lombaire et à la hanche. L'analyse des données groupées de ces études a révélé une diminution significative de l'incidence des fractures vertébrales chez les sujets prenant quotidiennement 5 mg de risédronate¹⁶³.

On devrait considérer les nouveaux bisphosphonates azotés, tels l'alendronate et le risédronate, comme thérapie de première intention pour des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose confirmée et qui sont à haut risque de fractures. On dispose de données probantes solides démontrant leur effet sur prévention des fractures vertébrales et non vertébrales incluant les fractures de la hanche. Les bisphosphonates sont les seules thérapies qui ont démontré, par des données probantes, qu'elles peuvent réduire le nombre de fractures vertébrales consécutives à l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

Les bisphosphonates – plus particulièrement les plus puissants d'entre eux, à savoir l'alendronate et le risédronate – réduisent efficacement les risques de fracture chez les sujets à haut risque, et ces effets bénéfiques apparaissent dès la première année de thérapie.

Déclarations sommaires

21. Chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose,
 - a. l'alendronate^{85,117,118,127,133} et le risédronate^{38,136,137} sont efficaces pour prévenir les fractures vertébrales et non vertébrales [niveau 1];
 - b. l'alendronate¹¹⁷ et le risédronate³⁸ préviennent les fractures de la hanche chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère [niveau 1];
 - c. l'alendronate^{84-86,114,117-120,122,123,125,127,128,130-133} et le risédronate^{38,83,136-138} accroissent la DMO de la colonne vertébrale et de la hanche [niveau 1];
 - d. l'étidronate est efficace pour prévenir les fractures vertébrales^{111,113} [niveau 2];
 - e. l'étidronate accroît la DMO de la colonne vertébrale et maintient celle du col fémoral^{111,113} [niveau 1].
22. Chez les femmes en début de ménopause qui risquent de développer une ostéoporose, l'alendronate^{123,125}, le risédronate¹³⁵ et l'étidronate^{103,107-109} sont efficaces pour maintenir ou augmenter la DMO de la colonne vertébrale et du col fémoral [niveau 1].
23. Chez les hommes souffrant d'ostéoporose,
 - a. l'alendronate est efficace pour prévenir les fractures vertébrales¹⁴² [niveau 1];
 - b. l'alendronate¹⁴² [niveau 1] et l'étidronate¹⁶⁴ [niveau 3] accroissent la DMO de la colonne vertébrale; l'alendronate¹⁴² augmente la DMO du col fémoral [niveau 1] et l'étidronate¹⁶⁴ la maintient [niveau 3].
24. Dans le cas de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes,
 - a. chez les femmes ménopausées, l'alendronate, l'étidronate et le risédronate sont efficaces pour prévenir les fractures vertébrales^{144,156,158,161-163} [niveau 1];
 - b. chez les hommes, le risédronate¹⁴³ est efficace pour prévenir les fractures vertébrales [niveau 2];
 - c. l'alendronate^{158,159}, l'étidronate^{144,156} et le risédronate^{161,163} accroissent la DMO de la colonne vertébrale et maintiennent ou augmentent celle de la hanche [niveau 1].

Recommandations

11. Les bisphosphonates sont une thérapie préventive de première intention pour les femmes ménopausées ayant une densité minérale osseuse basse, qu'il s'agisse de l'alendronate [catégorie A], de l'étidronate [catégorie A] ou du risédronate [homologué au Canada à des fins de prévention, mais les données qui s'y rapportent n'ont été publiées jusqu'ici que sous forme d'abrégé].
12. Les bisphosphonates sont une thérapie de première intention pour les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, plus particulièrement celles qui présentent des fractures vertébrales préexistantes : alendronate [catégorie A], risédronate [catégorie A] et étidronate [catégorie B].
13. Les bisphosphonates sont la thérapie de première inten-

tion pour prévenir l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes : alendronate [catégorie A], risédronate [catégorie A] et étidronate [catégorie A].

14. Les bisphosphonates sont la thérapie de première intention pour le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes chez les sujets exigeant une thérapie prolongée aux glucocorticoïdes : alendronate [catégorie A], risédronate [catégorie A] et étidronate [catégorie B].
15. Les bisphosphonates sont la thérapie de première intention pour les hommes ayant une masse osseuse basse ou une ostéoporose : alendronate [catégorie A] et étidronate [catégorie B].
16. Chez les femmes préménopausées ayant une ostéopénie ou une ostéoporose, l'utilisation des bisphosphonates n'a pas été évaluée et les bisphosphonates ne sont pas encore recommandés en l'absence de cause secondaire documentée de l'ostéoporose. Il demeure toutefois que, dans certaines circonstances, on peut songer à les employer. Faute de données probantes sur l'innocuité de ces agents médicamenteux en période de grossesse, l'utilisation d'un moyen de contraception serait prudente et le traitement devrait être cessé en cas de grossesse [catégorie D].

Calcitonine

La calcitonine est une hormone peptidique présente à l'état naturel. On ne comprend pas encore bien le rôle physiologique précis qu'elle joue dans la santé des adultes, mais à des doses pharmacologiques cette substance inhibe l'activité ostéoclastique et sa fonction est donc celle d'un antirésorptif.

Étant un polypeptide, la calcitonine ne peut s'administrer par voie orale. On l'a initialement administrée par injection^{165,166}. Cette voie d'administration s'accompagnait d'effets secondaires multiples, ce qui devait en restreindre l'utilisation dans le traitement à long terme de l'ostéoporose. On a constaté qu'une insufflation nasale permettant à la calcitonine de passer par la muqueuse nasale causait moins d'effets secondaires¹⁶⁷.

Puisque la calcitonine de poisson a un effet plus puissant sur les humains que la calcitonine humaine, la calcitonine de saumon recombinée est devenue la forme chimique type de cet agent médicamenteux¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Traitement à la calcitonine des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose : Nous avons recensé 25 comptes rendus d'ERC portant sur l'administration de calcitonine à des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose^{116,119,168-191}. Dans la plupart, on utilisait de la calcitonine de saumon en insufflation. Les résultats fondés sur des paramètres substitutifs, tels les marqueurs biochimiques du remodelage osseux ou l'ostéodensitométrie, étaient généralement convergents entre les diverses études : le traitement à la calcitonine donnait lieu à une diminution modeste mais reproductible de la résorption osseuse (de 5 % à 20 % plus que dans le groupe placebo) et à une augmentation de la

DMO (de 1 % à 8 % plus que dans le groupe placebo) sur une période de 1 à 5 ans.

Une seule étude, «Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures» (étude PROOF)¹⁶⁸, présentait le degré voulu de puissance et était conçue pour détecter un changement dans les taux de fractures. Dans cette étude, l'administration quotidienne de 200 UI de calcitonine de saumon intranasale causait une diminution significative de 33 % à 36 % du nombre de fractures vertébrales. Il s'agissait là d'un ERC prospectif, mais les résultats ont néanmoins été caractérisés comme des données probantes de niveau 2, car on s'interrogeait sur l'absence d'effet dose-réponse (il n'y avait aucune diminution significative du nombre de fractures à une dose quotidienne de 400 UI) et sur le taux élevé d'abandon des sujets. L'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour déceler une réduction des fractures non vertébrales.

Plusieurs autres études^{172,174,175} ont produit des données qui indiquent une réduction des fractures vertébrales dans les groupes traités avec la calcitonine, mais le type d'étude ou l'analyse de leurs données ne satisfaisait pas aux critères d'un ERC de niveau 1.

La calcitonine dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : Pour la plupart, les études portant sur l'administration de calcitonine n'indiquent pas suffisamment comment la population étudiée se rangerait dans les catégories actuelles de diagnostic. Puisque l'on n'a répertorié aucune étude qui traitait définitivement de la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, la calcitonine ne peut être recommandée pour un tel cadre de prévention.

Administration de calcitonine aux femmes préménopausées : Dans un ERC¹⁹¹, on s'est attaché à l'efficacité de l'administration de calcitonine à des femmes préménopausées. On n'a constaté aucun avantage, mais la dose de calcitonine de saumon intranasale était inférieure à la dose reconnue efficace. Donc, bien que manquant de données probantes, nous pouvons considérer la calcitonine comme une option thérapeutique chez les femmes préménopausées en raison de son profil d'innocuité et de l'absence d'alternative thérapeutique dans ce groupe.

Calcitonine et ostéoporose induite par les glucocorticoïdes : On a étudié la calcitonine tant pour la prévention que pour le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Quatre études ont porté sur la calcitonine de saumon administrée par voie intranasale et trois autres, sur la calcitonine injectable¹⁹²⁻¹⁹⁸. Dans les études de prévention, la calcitonine réduisait la perte osseuse causée par les glucocorticoïdes, mais ne produisait pas de gain net de DMO^{193,194,198}. Chez des sujets atteints d'ostéoporose ou traités aux glucocorticoïdes sur une longue période, la calcitonine produisait en revanche un gain net de DMO^{192,195-197}. Nous ne disposons cependant d'aucune donnée sur les fractures pour l'un et l'autre de ces groupes. On peut donc dire que, si la calcitonine injectable ou intranasale peut servir à la prévention ou au traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, ce n'est pas une pharmacothérapie de

premier choix, car il existe, pour d'autres agents médicamenteux, des données au sujet des effets sur les fractures.

Calcitonine et douleur associée à la fracture vertébrale : Quatre ERC¹⁹⁹⁻²⁰² ont démontré que la calcitonine atténue la douleur que causent les fractures vertébrales aiguës. On a examiné sous cet angle la calcitonine de saumon injectable (deux études) et intranasale (deux études). On a évalué les sujets 3 à 14 jours après une fracture. Au cours des trois premiers jours de traitement, la douleur était significativement plus faible dans le groupe calcitonine que dans le groupe placebo. Au bout de 7 à 10 jours, les sujets présentaient une amélioration marquée; l'effet bénéfique était maintenu pendant 28 jours (ce qui correspond à la durée de l'étude la plus longue). La dose quotidienne de calcitonine injectable était de 100 UI, alors qu'elle était de 200 UI pour la calcitonine intranasale. La comparaison simultanée des deux préparations a montré l'équivalence de ces doses²⁰³. Il n'y a pas de données appréciables sur l'effet analgésique pour d'autres types de fractures ou pour les fractures vertébrales chroniques.

Effets secondaires : La seule contre-indication absolue pour l'administration de calcitonine de saumon intranasale ou injectable est une hypersensibilité connue à la calcitonine ou au véhicule pharmaceutique¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Dans des essais sur les animaux, la calcitonine a causé une insuffisance pondérale à la naissance, lorsqu'administrée en période de grossesse; elle a aussi réduit la production de lait maternel lorsque donnée en période de lactation¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. En l'absence de données chez l'humain, on devrait éviter la calcitonine en période de grossesse ou d'allaitement.

On a signalé des réactions anaphylactiques et d'autres réactions allergiques graves, mais elles sont rares pour les deux formulations. On peut faire un test cutané avec une dose diluée de calcitonine avant d'administrer la pleine dose, bien que ce ne soit pas là la pratique clinique normale pour la préparation intranasale¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

Jusqu'à 30 % des gens qui prennent, sur une période de cinq ans, de la calcitonine de saumon intranasale présenteront des irritations nasales. On pourra également observer de légers saignements de nez (moins de 15 %), des symptômes variés de dérèglement des voies nasales (moins de 15 %) et des ulcérations nasales (moins de 5 %). La plupart de ces effets secondaires sont légers ou modérés et n'entraînent pas l'arrêt du traitement. Les effets secondaires sérieux sont rares (moins de 1 %)¹⁶⁷.

Les effets indésirables sont plus fréquents avec la calcitonine injectable qu'avec la calcitonine intranasale. Les plus courants sont les nausées ou les vomissements (moins de 40 %), les rougeurs au visage (moins de 35 %) et les éruptions cutanées au site d'injection (moins de 10 %)^{165,166}. Bien qu'exemptes de gravité, ces manifestations peuvent mener à une interruption de traitement. Les effets sérieux sont rares (moins de 1 %)^{165,166}.

Les anticorps contre la calcitonine se développent chez les gens traités avec l'une ou l'autre des préparations, et ceci en fonction des doses utilisées. Toutefois, ils ne semblent

pas agir sur l'efficacité de la calcitonine ni s'accompagner d'effets secondaires, et on n'a donc pas à les surveiller¹⁶⁵⁻¹⁶⁸.

Déclarations sommaires

25. La calcitonine intranasale est efficace pour prévenir les fractures vertébrales chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère¹⁶⁸ [niveau 2]. Elle maintient ou accroît minimalement la DMO de la hanche et de la colonne vertébrale^{116,119,168,170-191} [niveau 1]. L'efficacité de la calcitonine intranasale dans la prévention des fractures non vertébrales n'a pas été démontrée¹⁶⁸ [niveau 2].
26. Chez les sujets ayant récemment entrepris une thérapie aux glucocorticoïdes, la calcitonine ralentit la perte osseuse à tous les sites et la prévient à certains^{193,194,198} [niveau 2].
27. Chez les sujets souffrant d'une ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, la calcitonine maintient ou accroît la DMO^{192,195-197} [niveau 2].
28. La calcitonine est efficace pour réduire la douleur causée par les fractures vertébrales aiguës¹⁹⁹⁻²⁰² [niveau 1].

Recommandations

17. La calcitonine intranasale est une thérapie de seconde intention pour les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose [catégorie B].
18. En raison de son profil d'innocuité, on peut songer à administrer la calcitonine intranasale à des femmes préménopausées qui ne sont pas enceintes et qui souffrent d'ostéoporose [catégorie D].
19. On peut songer à administrer la calcitonine intranasale aux hommes souffrant d'ostéoporose [catégorie D].
20. L'administration de calcitonine par voie intranasale ou parentérale est une thérapie analgésique de première intention pour les douleurs reliées aux fractures vertébrales aiguës [catégorie A].

Hormonothérapie substitutive pour les femmes ménopausées

Pour la SOC, les termes «hormonothérapie substitutive» (HTS) et «hormonothérapie ovarienne» (HTO) sont synonymes. Les femmes ménopausées ne sont pas en déficit hormonal, puisque les faibles concentrations d'œstrogènes et de progestérone représentent un phénomène normal. Le mot «substitutif» ne convient donc pas. Toutefois, afin de se conformer à l'usage international, la SOC désigne par le sigle «HTS» la thérapie combinée aux œstrogènes et à la progestine-progestérone.

L'HTS (ou les œstrogènes seuls ou la progestérone seule) sert le plus souvent à soulager les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes (symptômes vasomoteurs) que provoque la diminution des concentrations d'œstrogènes et de progestérone. Toutes les doses, toutes les préparations et toutes les diverses formes d'HTS sont efficaces pour réduire les symptômes vasomoteurs²⁰⁴.

La phase de perte osseuse accélérée s'amorce au mo-

ment où les menstruations deviennent irrégulières durant la périménopause²⁰⁵ et elle se poursuit pendant quatre à cinq ans, et parfois jusqu'à dix ans après la ménopause²⁰⁶. Chez les femmes ménopausées, l'HTS est efficace pour mettre fin à cette perte osseuse et pour accroître la DMO à tous les sites anatomiques mesurés.

L'âge moyen de la ménopause (on définit celle-ci comme l'absence de menstruations pendant un an) est d'environ 51 ans. Les femmes qui connaissent une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans) ou relativement précoce (avant l'âge de 45 ans) courent plus de risques de souffrir d'ostéoporose²⁰⁷. Voilà pourquoi l'HTS est importante chez les femmes qui sont ménopausées avant l'âge de 45 ans.

L'HTS a été utilisée pendant plus de 60 ans pour traiter l'ostéoporose et encore récemment, il s'agissait du principal traitement. Néanmoins, les données probantes issues d'essais cliniques portant sur son efficacité ont été sous optimales. Les résultats des premiers essais cliniques ayant porté sur les bisphosphonates ont été rendus publics dans les années 1990, mais jusqu'à la dernière décennie, les modèles d'essais cliniques thérapeutiques ont été des études de cohortes, de cas témoins ou des études épidémiologiques chez des femmes ménopausées ayant demandé l'HTS ou à qui leur médecin avait prescrit cette thérapie. Les femmes qui ont déclaré recevoir l'HTS étaient aussi celles qui étaient fidèles au traitement. Nous savons aujourd'hui que des essais cliniques avec de tels modèles prêtent à des biais de cohorte saine et de conformité au traitement qui peuvent faire paraître une thérapie plus efficace qu'elle ne l'est en réalité²⁰⁸.

Jusqu'à tout récemment, un seul essai clinique modeste, d'une durée d'un an, portant sur les œstrogènes administrés par voie transdermique avec un échantillonnage aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo²⁰⁹, a démontré une prévention des fractures vertébrales, et ce, bien que l'étude ait eu un certain nombre de problèmes d'ordre méthodologique. Il n'y a pas eu d'ERC conçu pour démontrer la prévention des fractures de la hanche. Aux États-Unis, on a interrompu de façon prématurée un important essai clinique prospectif avec échantillonnage aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (Women's Health Initiative)²¹⁰ en raison d'un rapport risques-avantages défavorable de la thérapie combinée œstrogènes-progestérone (Prémairin et Provera); on a constaté une augmentation significative du risque relatif de maladie coronarienne (rapport de probabilités [RP] 1,29; IC nominal de 95 % 1,02 à 1,63), de cancer du sein envahissant (RP 1,26; IC 1,00 à 1,59), d'accident vasculaire cérébral (RP 1,41; IC 1,07 à 1,85) et de thromboembolie veineuse (RP 2,11; IC 1,58 à 2,82) même si les risques absolus individuels étaient faibles bien que significativement plus élevés dans le groupe traité. Du côté des aspects positifs, on a finalement pu démontrer que l'administration continue d'œstrogènes et de progestérone causait une diminution significative du risque de fracture à tous les sites, y compris à la hanche (RP 0,66; IC 0,45 à 0,98), et de cancer colorectal (RP 0,63; IC 0,43 à

0,92). On a interrompu seulement le volet «thérapie combinée aux œstrogènes-progestérone» de l'étude. Le volet «œstrogénothérapie seule»²¹⁰ se poursuit et livrera un complément d'information.

Au nombre des risques importants de la thérapie combinée aux œstrogènes et progestine-progestérone, on compte la thromboembolie veineuse^{210,211} et les cancers du sein et de l'endomètre²¹²⁻²¹⁶. Chez les utilisatrices actuelles, ce traitement accroît les risques de cancer du sein s'il est suivi pendant plus de cinq ans après la ménopause. Il y a une augmentation des risques de saignements vaginaux irréguliers et de cancer de l'endomètre si l'on prend des œstrogènes sans progestine-progestérone ou avec des doses insuffisantes de progestine-progestérone. Le risque absolu d'embolie pulmonaire, par 10 000 personnes-années, attribuable à l'HTS est accru de 8 événements et celui de toutes les thromboembolies veineuses, est accru de 18 événements²¹⁰.

Déclarations sommaires

29. Chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, l'HTS est efficace pour prévenir les fractures vertébrales cliniques^{209,210} et les fractures non vertébrales, y compris celles de la hanche²¹⁰ [niveau 1].
30. Chez les femmes ménopausées, l'HTS est efficace pour accroître la DMO à tous les sites^{88,217-220} [niveau 1].
31. Chez les utilisatrices actuelles, l'HTS prise pendant plus de cinq ans après la ménopause accroît les risques de cancer du sein envahissant, de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral de 26 %, 29 % et 41 % respectivement²¹⁰ [niveau 1].
32. L'utilisation d'œstrogènes sans progestine-progestérone accroît les risques de saignements vaginaux irréguliers et de cancer de l'endomètre^{210,212-216} [niveau 1].
33. L'HTS accroît le risque de thromboembolie veineuse, le nombre d'événements sur une période de 5 ans passant de 16 par 10 000 personnes-années dans le groupe placebo à 34 par 10 000 personnes-années dans le groupe HTS²¹⁰ [niveau 1].
34. L'HTS est efficace dans le traitement des symptômes vasomoteurs²⁰⁴ [niveau 1].

Recommandations

21. L'HTS est une thérapie préventive de première intention pour les femmes ménopausées ayant une densité minérale osseuse basse. Cependant, si on utilise l'HTS uniquement pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique, ses risques peuvent l'emporter sur ses avantages [catégorie A].
22. L'HTS est une thérapie préventive de première intention pour les femmes ménopausées avant l'âge de 45 ans [catégorie D].
23. L'HTS est une thérapie de seconde intention pour les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose [catégorie B]. Si l'HTS est prise longtemps pour le seul traitement de l'ostéoporose postménopausique, les

risques appréciables de maladie cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral et de cancer du sein envahissant peuvent entraîner un rapport risques-avantages défavorable.

Modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques

Les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE) sont des agents non hormonaux qui se lient aux récepteurs œstrogéniques avec une affinité équivalente à celle de l'œstradiol, mais qui ont des effets agonistes des œstrogènes dans certains tissus et des effets antagonistes dans d'autres. La structure de tout ligand est un facteur important qui détermine les changements de conformation se produisant dans le récepteur œstrogénique lorsque le ligand s'y lie. Chaque ligand semble donner une forme finale différente au récepteur œstrogénique. Cette forme détermine les interactions avec des cofacteurs protéiques et des éléments de réponse de l'ADN qui se traduisent à la fin par des effets tissulaires spécifiques, agonistes ou antagonistes²²¹.

Le raloxifène est le seul MSRE homologué pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Il s'administre sous forme d'un comprimé unique (60 mg par jour) indépendamment des repas, des suppléments de calcium et de vitamine D ou de l'heure du jour. Il a des effets agonistes des œstrogènes sur les os et le métabolisme des lipides et des effets antagonistes des œstrogènes sur le sein et l'utérus.

Effets sur le squelette : Un important ERC (étude MORE ou «Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation») ³⁵ a évalué l'efficacité antifracturaire de cet agent chez les femmes ménopausées depuis plusieurs années et souffrant d'ostéoporose (score T inférieur à -2,5 à la colonne lombaire ou au col fémoral). Le raloxifène a réduit de façon significative l'incidence de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes avec (réduction de 30 %) ou sans (réduction de 50 %) fracture vertébrale préexistante. De plus, le raloxifène a réduit de façon significative l'incidence de deux nouvelles fractures vertébrales ou plus dans les deux groupes. Cependant, le risque de fracture non vertébrale n'a pas été réduit de façon significative. Par rapport au groupe placebo, le raloxifène a produit une augmentation significative de la DMO à la colonne lombaire et au col fémoral, ainsi qu'une diminution significative des marqueurs du remodelage osseux.

Dans une analyse rétrospective²²² portant sur un faible nombre d'événements fracturaires, on a constaté, par rapport au groupe placebo, que le raloxifène abaissait de 68 % les risques de nouvelles fractures vertébrales cliniques sur un an. Mentionnons en outre que les données relatives à la quatrième année de l'étude MORE semblent indiquer que le raloxifène a une efficacité soutenue contre les fractures vertébrales²²³.

Effets extrasquelettiques : Par rapport au groupe placebo, le raloxifène administré pendant deux ans a entraîné une diminution significative du cholestérol total et

du cholestérol des lipoprotéines de densité faible)²²⁴. Il n'y avait pas de différences significatives pour le cholestérol des lipoprotéines de densité élevée (HDL), ni pour les concentrations de triglycérides. Les résultats sur quatre ans de l'étude MORE révélaient des effets semblables sur les concentrations lipidiques²²⁵. La prise de raloxifène pendant quatre ans n'a eu aucune influence significative sur le risque global de maladie cardiovasculaire dans l'ensemble de la population, mais elle a entraîné une diminution significative de ce risque chez les femmes à haut risque et chez celles qui présentaient une maladie cardiovasculaire établie. À la différence de l'HTS²²⁶, l'administration de raloxifène ne semblait pas causer une augmentation précoce du risque d'événements cardiovasculaires, bien que les événements aient été trop peu nombreux dans la première année pour que l'on puisse tirer des conclusions définitives. Il est nécessaire d'obtenir des essais cliniques prospectifs, sur échantillon aléatoire, d'une puissance suffisante, et avec des événements cardiovasculaires comme issues prédéterminées, avant de pouvoir recommander l'utilisation du raloxifène pour la prévention des maladies cardiovasculaires.

Le raloxifène a diminué d'une manière significative (84 %) l'incidence du cancer du sein envahissant à récepteurs œstrogéniques positifs après quatre ans chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose qui étaient à faible risque de cancer du sein²²⁷. Un complément d'observation confirme cet effet protecteur. Il indique qu'il faudrait traiter 93 femmes au raloxifène pendant 4 ans pour prévenir un cas de cancer du sein envahissant²²⁷. Là encore, on a besoin d'un ERC prospectif chez les femmes à haut risque de cancer du sein avant que le raloxifène ne soit recommandé pour la prévention du cancer du sein. On n'a pas étudié ce composé chez les femmes ayant déjà eu un cancer du sein, ni chez les femmes qui sont encore menstruées.

Effets secondaires : Le raloxifène semble généralement sûr et bien toléré par l'organisme. Les patientes qui ont pris du raloxifène ont rapporté une augmentation des bouffées de chaleur et des crampes aux jambes par rapport au groupe placebo^{228,229}, mais ces symptômes étaient habituellement légers à modérés et ne suffisaient pas à faire interrompre le traitement. On n'a constaté aucun lien entre les crampes aux jambes et les risques de thromboembolie veineuse. Contrairement aux œstrogènes et au tamoxifène, le raloxifène n'accroissait ni les saignements vaginaux ni le cancer de l'endomètre par rapport au groupe placebo²²⁸⁻²³¹.

La thromboembolie veineuse représente un effet secondaire sérieux du raloxifène, bien que les cas déclarés soient peu fréquents (1,44 et 3,32 événements pour 1000 personnes-années respectivement dans le groupe placebo et le groupe raloxifène à une dose de 60 mg par jour)²²⁷. L'ordre de grandeur du risque relatif est semblable à celui observé tant avec l'HTS²¹⁰⁻²¹¹ qu'avec le tamoxifène²³². Le raloxifène est contre-indiqué dans le cas des sujets ayant déjà subi une thromboembolie veineuse. Il serait prudent de cesser cette médication trois jours avant toute immobilisation prolongée.

Le raloxifène constitue une thérapie de première intention pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. En cas de confirmation d'effets extrasquelettiques favorables dans de nouvelles études, le raloxifène serait de nature à accroître les avantages globaux d'une intervention thérapeutique auprès des femmes ménopausées qui ont un faible risque de fracture à court terme.

Déclarations sommaires

35. Le raloxifène est efficace pour prévenir les fractures vertébrales chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose^{35,223} [niveau 1]. Il accroît la DMO de la colonne vertébrale et du col fémoral^{35,223} [niveau 1]. On n'a pas encore démontré son efficacité dans la prévention des fractures non vertébrales³⁵ [niveau 2].
36. Chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, le raloxifène diminue l'incidence du cancer du sein envahissant à récepteurs œstrogéniques positifs²²⁷⁻²²⁸ [niveau 1]. Toutefois, le raloxifène n'est pas encore recommandé pour la prévention ou le traitement du cancer du sein.
37. Le raloxifène n'accroît pas les risques d'hyperplasie endométriale ou de cancer de l'endomètre^{228,230,231} [niveau 1].
38. Le raloxifène accroît les risques de thromboembolie veineuse de 1,44 à 3,32 événements pour 1000 personnes-années²²⁷ [niveau 1].
39. Le raloxifène n'a pas d'effet bénéfique sur les symptômes vasomoteurs et il est susceptible d'en accroître l'incidence^{228,229} [niveau 1].

Recommandations

24. Le raloxifène est une thérapie de première intention pour la prévention de la perte osseuse subséquente chez les femmes ménopausées ayant une DMO basse [catégorie A].
25. Le raloxifène est une thérapie de première intention pour les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose [catégorie A].

Thérapies parallèles ou complémentaires

Les thérapies parallèles sont celles qui ne sont pas encore intégrées à la médecine classique²³³. À l'heure actuelle, les traitements à la vitamine K et à l'ipriflavone sont les seules thérapies parallèles pour lesquelles il y a suffisamment de données sur leurs effets sur la DMO et les fractures pour justifier leur inclusion dans des lignes directrices clinique sur l'ostéoporose.

Ipriflavone — un phytoœstrogène de synthèse : Les phytoœstrogènes sont des agents chimiques d'origine végétale qui ressemblent aux œstrogènes et qui présentent des effets agonistes et antagonistes des œstrogènes. Trois principaux groupes de phytoœstrogènes sont présents à l'état naturel, à savoir les isoflavones (que l'on trouve principalement dans la fève de soya et d'autres légumineuses), les lignanes (que

l'on trouve principalement dans les graines de lin, les fruits et les légumes) et les coumestans (que l'on trouve dans les germes de soya et les plantes fourragères). Les études épidémiologiques semblent indiquer que les populations qui consomment des quantités importantes de phytoœstrogènes (comme les Asiatiques habitant en Asie) ont des taux de fractures de la hanche plus faibles que les Nord-américains²³⁴. Toutefois, il y a très peu de données probantes directes au sujet de l'effet protecteur des phytoœstrogènes naturels chez l'humain.

On dispose de beaucoup plus de données sur un phytoœstrogène de synthèse, l'ipriflavone²³⁵⁻²⁴⁹. Il est difficile de comparer les essais cliniques sur l'ipriflavone en raison des différences dans les techniques utilisées pour mesurer la DMO et les sites mesurés. L'interprétation des résultats de ces études se trouve également limitée par le fait que les ERC sur l'ipriflavone n'ont pas prévu dans tous les cas un apport suffisant de calcium et de vitamine D dans le groupe traité ou le groupe placebo. De plus, il manque de données sur les effets à long terme de l'ipriflavone sur d'autres tissus sensibles à l'action œstrogénique (sein et utérus); la plus grande étude menée à ce jour²⁴⁷ semble indiquer que la consommation d'ipriflavone est liée à une lymphopénie appréciable chez 29 des 237 femmes traitées. Les effets sur les fractures n'ont été évalués que dans une seule étude²⁴⁷. On n'a démontré aucune différence dans la survenue de fractures vertébrales chez les femmes qui prenaient de l'ipriflavone par rapport au groupe placebo, mais seulement un petit nombre de femmes ont subi des fractures vertébrales pendant la période de suivi de 36 mois. D'autres études plus importantes s'avèrent nécessaires avant de pouvoir établir si l'ipriflavone protège contre les fractures vertébrales.

Déclarations sommaires

40. Il est difficile de comparer les essais cliniques sur l'ipriflavone comme moyen de prévention de la perte osseuse et des fractures chez les femmes ménopausées en raison des différences dans les techniques utilisées pour mesurer la DMO et dans les sites mesurés²³⁵⁻²⁴⁹.
41. L'ipriflavone (200 mg, 3 fois/jour) est efficace pour maintenir la DMO de la colonne vertébrale chez les femmes ménopausées^{235,239} [niveau 1].
42. L'ipriflavone n'est pas efficace pour prévenir les fractures chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose²⁴⁷ [niveau 2].
43. L'ipriflavone n'a pas été étudiée chez les hommes ou chez les femmes préménopausées.

Recommandations

26. L'ipriflavone peut être considérée comme une thérapie préventive de seconde intention chez les femmes ménopausées [catégorie B].
27. L'ipriflavone n'est pas recommandée pour le traitement des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose [catégorie B].

28. Puisque les données probantes sur l'innocuité à long terme de l'ipriflavone sont peu concluantes, les sujets qui en prennent doivent être surveillés de près [catégorie B].
29. L'ipriflavone n'est pas recommandée chez les hommes ou chez les femmes préménopausées [catégorie D].

Vitamine K : On trouve à l'état naturel deux types de vitamine K, à savoir la vitamine K1 dans des plantes comme la laitue et la vitamine K2 dans la viande, le fromage et les produits de fermentation. La vitamine K joue un rôle important dans la fonction des protéines osseuses. Les concentrations circulantes de vitamine K sont plus faibles chez les sujets ayant subi une fracture de la hanche par rapport aux témoins; les études d'observation semblent indiquer qu'un apport alimentaire élevé en vitamine K est associé à un risque de fracture de la hanche plus faible^{250,251}. Ces constatations ont conduit à des ERC qui se sont intéressés aux effets d'un traitement à la vitamine K sur la DMO ou les fractures²⁵²⁻²⁵⁶. Ces études sont limitées par le fait que les ERC consacrés à la vitamine K (habituellement ménatétrénone 45 mg par jour) n'ont pas évalué l'apport de calcium ou de vitamine D dans le groupe traité ou le groupe placebo.

Déclarations sommaires

44. La vitamine K n'est pas efficace pour prévenir la perte osseuse liée à l'insuffisance ovarienne d'origine médicamenteuse²⁵² [niveau 2].
45. La vitamine K peut être efficace pour ralentir la perte osseuse chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose, mais on n'a pas démontré sa supériorité sur le calcium et la vitamine D^{255,256} [niveau 1].
46. La vitamine K peut être efficace pour traiter les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère, mais on n'a pas démontré sa supériorité sur le calcium et la vitamine D²⁵⁴ [niveau 2].
47. La vitamine K n'a pas été étudiée chez les hommes ou chez les femmes préménopausées.

Recommandations

30. La vitamine K n'est pas recommandée actuellement pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique [catégorie B].
31. La vitamine K n'est pas recommandée actuellement pour le traitement des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose [catégorie B].
32. L'utilisation de la vitamine K n'est pas recommandée chez les hommes ou chez les femmes préménopausées [catégorie D].

Fluor

Le fluorure de sodium est un stimulateur puissant de la formation osseuse. On l'a étudié initialement comme traitement de l'ostéoporose en 1964²⁵⁷. Cette substance a gagné en

popularité dans les années 1970 et 1980²⁵⁸. Ce fût le premier agent pour lequel on a rapporté qu'il était capable d'accroître la DMO axiale chez les patients souffrant d'ostéoporose²⁵⁹, et ce, principalement dans des études non contrôlées. En 1989, un rapport consensuel²⁶⁰ a fait part d'un optimisme prudent quant à l'efficacité de la thérapie au fluor, tout en reconnaissant la grande fréquence des effets secondaires, notamment dans le cas de certaines préparations.

Les années 1990 ont été marquées par l'apparition des ERC dans la recherche sur l'ostéoporose, et par l'utilisation de mesures morphométriques précises des fractures vertébrales. Toutefois, les composés de fluor n'ont pas été évalués de façon adéquate en utilisant des normes modernes de collecte de données probantes. Presque toutes les études en question ont été modestes et d'une puissance restreinte. Il faut ajouter que le profil clinique du traitement au fluor varie considérablement selon les composés et les préparations pharmacologiques pour ce qui est de la biodisponibilité et des effets secondaires. Ainsi, les études qui existent ne sont pas comparables pour la plupart.

Le fluor dans le traitement des femmes ménopausées : Cinq ERC ont évalué la thérapie au fluor dans la prévention des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées²⁶¹⁻²⁶⁵. Ces essais cliniques étaient d'une durée variable (de deux à quatre ans), ils faisaient appel à des préparations pharmacologiques de fluor différentes (fluorure de sodium ordinaire ou à délitage entérique, monofluorophosphate de sodium et fluor à libération lente), et à des doses différentes de fluor, de sorte qu'ils n'étaient pas comparables. Cependant, aucune étude n'a démontré une diminution significative des fractures vertébrales malgré des augmentations constantes et significatives de la DMO vertébrale pouvant atteindre jusqu'à 6 à 8 % par année. Dans une petite étude à répartition aléatoire²⁶³ portant sur une thérapie au fluor à libération lente, on a prétendu démontrer une diminution des fractures vertébrales en exprimant les données en taux de fractures par groupes sans faire voir une réduction significative du nombre de femmes présentant de nouvelles fractures vertébrales. Avec la thérapie au fluor, même un accroissement majeur de la DMO ne saurait être considéré comme un indicateur substitutif de la prévention des fractures. On n'a pas démontré que la thérapie au fluorure de sodium était utile pour prévenir les fractures dans l'ostéoporose postménopausique, et il n'y a eu aucune étude chez les femmes préménopausées.

Thérapie au fluor pour les hommes : Dans un petit ERC²⁶⁶, on a réparti de façon égale, entre un groupe traité et un groupe témoin, 60 hommes âgés en moyenne de 52 ans et présentant un score T moyen de -2,74 à la colonne lombaire. Le groupe traité a reçu 114 mg de monofluorophosphate de sodium par jour (15 mg de fluor à l'état ionique) selon une alternance de trois mois de traitement et d'un mois sans traitement. Au bout de 36 mois, le nombre de patients ayant des fractures vertébrales avait diminué de 75 % (12 patients avaient subi des fractures

vertébrales dans le groupe témoin contre 4 dans le groupe traité). Dans le groupe traité, dix patients ont présenté des effets indésirables. Cet ERC unique démontrant l'existence d'un effet sur les fractures chez les hommes contraste avec les résultats négatifs obtenus chez les femmes. Il est improbable que les effets d'un traitement au fluor soient différents chez les hommes et les femmes, et il n'y a pas de données probantes directes à ce sujet. Aussi doit-on en conclure que l'on n'a pas encore su prouver l'efficacité antifracturaire de la thérapie au fluor dans l'ostéoporose.

Fluor et ostéoporose induite par les glucocorticoïdes : Dans quatre ERC ayant porté sur un traitement au fluor dans l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes²⁶⁷⁻²⁷⁰, on a démontré des augmentations de deux à dix fois de la DMO vertébrale au bout d'un ou deux ans de traitement au fluor. Ces études étaient toutefois trop modestes pour montrer un effet antifracturaire significatif.

Toxicité : Les effets toxiques du fluor sont proportionnels aux doses et la prévalence des effets indésirables varie selon les préparations pharmacologiques. Dans cinq des études déjà mentionnées^{261,262,264,265,271}, les patients présentaient une toxicité gastro-intestinale (gastralgies et nausées) et squelettique (douleurs aux membres inférieurs et fractures d'insuffisance) à des taux significativement différents par rapport au groupe témoin. La toxicité était particulièrement liée au fluorure de sodium ordinaire et au monofluorophosphate de sodium^{264,265}. L'une et l'autre de ces préparations peuvent produire des effets secondaires gastro-intestinaux et squelettiques. Il y avait beaucoup moins d'effets secondaires gastro-intestinaux dans le cas des préparations à délitage entérique²⁶² et encore moins avec la préparation au fluor à libération lente²⁶³.

Déclarations sommaires

48. Il n'a pas été démontré que les préparations au fluor réduisaient les fractures vertébrales ou non vertébrales chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose^{261,262,264,265}, malgré des augmentations constantes et durables de la DMO vertébrale²⁶¹⁻²⁶⁵. Les préparations de fluor maintiennent ou accroissent de façon marginale la DMO du col fémoral²⁶²⁻²⁶⁵ [niveau 1].

Recommandations

33. Le fluor n'est pas recommandé pour le traitement des femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose [catégorie A].
34. Le fluor n'est pas recommandé chez les femmes préménopausées ou chez les hommes [catégorie D].

Parathormone

On a décrit l'utilisation clinique de la parathormone (PTH) dans le traitement de l'ostéoporose en 1980²⁷², mais son développement commercial a été retardé jusqu'à l'avènement de l'ostéodensitométrie centrale par DXA, laquelle permettait une évaluation rapide de son efficacité

sur l'accroissement de la masse osseuse. Son fragment synthétique N-terminal, hPTH(1-34), a été utilisé presque exclusivement dans les études publiées, ainsi que dans les essais cliniques pharmaceutiques de la tériparatide rhPTH(1-34). Au moment où nous écrivons ces lignes, on s'attendait à ce que la tériparatide reçoive l'approbation des organismes américains de réglementation et que l'homologation s'en fasse sous peu dans d'autres pays, dont le Canada. Une autre parathormone contenant la séquence d'acides aminés rhPTH(1-84) fait actuellement l'objet d'une évaluation de phase III.

PTH et traitement de l'ostéoporose postménopausique : L'ERC charnière de la tériparatide²⁷³ a évalué son efficacité pour réduire le nombre de fractures vertébrales et non vertébrales chez 1637 femmes ménopausées présentant au moins une fracture vertébrale à l'entrée dans l'étude. Cet essai a pris fin de façon prématurée après une période médiane de 21 mois en raison de la survenue d'ostéosarcomes dans une étude de toxicologie à long terme chez des rats auxquels on avait administré de fortes doses de tériparatide de leur petite enfance à leur sénescence (voir plus loin).

La diminution du nombre de fractures dépendait du type de fractures analysées. Par rapport au groupe placebo, le risque relatif de nouvelles fractures vertébrales était d'environ 0,35. Chez les femmes présentant des fractures vertébrales variant de modérées à sévères, le risque d'en subir de nouvelles (déformations radiographiques) était réduit jusqu'à 90 %. Dans le cas des fractures non vertébrales, le risque relatif s'établissait à 0,47 sans qu'on sache laquelle de deux doses (20 ou 40 µg par jour en injection sous-cutanée) donnait les meilleurs résultats²⁷³. Par rapport au groupe placebo, la tériparatide causait une augmentation proportionnelle aux doses de la DMO à la colonne lombaire (10 à 14 %) aussi bien qu'au col fémoral ou à la hanche totale (3 à 4 %)²⁷³. Bien que d'autres petits ERC ayant porté sur l'hPTH(1-34) n'aient pas eu la puissance voulue pour évaluer l'efficacité antifracturaire, on a observé des augmentations constantes et semblables de la DMO à la colonne vertébrale et à la hanche sur des périodes de traitement de un à trois ans²⁷⁴⁻²⁷⁶.

PTH et ostéoporose masculine : Il y a peu de données permettant d'évaluer les effets de la PTH dans l'ostéoporose masculine. Dans une petite étude non contrôlée sur une cohorte de 8 hommes souffrant d'ostéoporose sévère, Slovik et coll.²⁷⁷ ont signalé, au bout de 12 mois de thérapie à la PTH(1-34), un gain important de DMO à la colonne lombaire (mesuré par tomodynamométrie quantitative), mais sans augmentation significative de la DMO à l'avant-bras. Dans un petit ERC d'une durée de 18 mois²⁷⁸, la PTH(1-34) a causé une augmentation de 13,5 % de la DMO de la colonne lombaire chez 10 hommes présentant une ostéoporose sévère par rapport à un groupe témoin de 13 hommes recevant seulement des injections de placebo avec du calcium et de la vitamine D. On a mesuré la DMO par la technique DXA. On a également présenté des données provisoires sur l'utilisation de la tériparatide dans un ERC réalisé sur

437 hommes dans le cadre d'essais cliniques réglementaires²⁷⁹. On a observé sur une période de 12 mois une augmentation de la DMO mesurée par la technique DXA qui était proportionnelle aux doses de PTH et qui variait entre 6 % et 9 % pour la colonne lombaire et entre 2 % et 3 % pour le col fémoral. Les changements étaient non significatifs dans le groupe placebo. Dans l'essai sur la tériparatide, le gain de DMO à la colonne lombaire rappelait les changements observés dans un essai plus important consacré aux femmes ménopausées²⁷³. Ces études ont duré 18 mois ou moins et n'avaient pas la puissance voulue pour évaluer l'efficacité antifracturaire. Il demeure que les gains comparables de DMO chez les hommes et les femmes ménopausées laissent prévoir une efficacité antifracturaire similaire.

PTH et ostéoporose induite par les glucocorticoïdes : Jusqu'à présent, la seule étude sur la PTH et l'ostéoporose secondaire est un ERC d'une durée de 12 mois ayant porté sur 51 femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes²⁸⁰. Toutes ces femmes recevaient une œstrogénothérapie chronique et avaient reçu des doses cliniquement significatives de prednisone sur une période moyenne de 12 à 15 ans; près du tiers présentaient des fractures vertébrales au début de l'essai. Par rapport au groupe témoin sous œstrogénothérapie, le traitement à la PTH(1-34) a entraîné une augmentation significative (11,1 %) de la DMO à la colonne lombaire, ainsi qu'une augmentation moyenne non significative de 2,9 % de la DMO au col fémoral. Un suivi de la cohorte pendant 12 autres mois, alors qu'elle continuait l'œstrogénothérapie, a permis d'observer un léger accroissement additionnel de la DMO dans le groupe traité antérieurement avec la PTH(1-34)²⁸¹. Malgré le risque apparent élevé de nouvelle fracture dans cette cohorte, on a observé très peu de fractures vertébrales ou de fractures cliniques. De toute manière, l'essai était trop modeste pour évaluer l'efficacité antifracturaire de la PTH.

Les effets secondaires en cours de traitement avec la PTH ont été relativement rares. La douleur et l'induration aux sites d'injection étaient vraisemblablement dues au véhicule ayant servi à reconstituer le peptide^{274,275}, et elles n'ont pas été relevées dans le cas de la tériparatide²⁷³. Pendant les essais cliniques sur la tériparatide, on a constaté, de façon peu fréquente, des nausées, des maux de tête, des étourdissements et des crampes aux jambes comme effets secondaires proportionnels aux doses²⁷³. On ne s'étonnera pas que les propriétés pharmacologiques de la PTH aient provoqué des épisodes occasionnels d'hypercalcémie ou d'hypercalciurie en cours d'essais, ce qui a été corrigé par l'arrêt des suppléments de calcium ou une légère réduction de la posologie²⁷³. À ce jour, les données des études de toxicologie sur la tériparatide faisant état de la survenue tardive d'ostéosarcomes chez les rats ayant reçu de fortes doses de rhPTH(1-34) de la petite enfance à la sénescence n'ont pas été relevées dans les études correspondantes chez les humains. À l'heure actuelle, on s'accorde à dire qu'une exposition restreinte (sur un à deux ans) à un traitement de PTH chez les gens plus âgés souffrant

d'ostéoporose ne fait pas courir à cette population le risque de développer des ostéosarcomes ou autres néoplasies.

Déclarations sommaires

49. L'hPTH(1-34) est efficace pour prévenir les fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère²⁷³. L'hPTH(1-34) accroît la DMO à tous les sites du squelette à l'exception du radius²⁷³ [niveau 1].
50. Chez les hommes souffrant d'ostéoporose sévère, l'hPTH(1-34) accroît la DMO à la colonne vertébrale²⁷⁷⁻²⁷⁹ [niveau 2].
51. Chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, l'hPTH(1-34) accroît la DMO à la colonne vertébrale²⁸⁰ [niveau 2].

Recommandations

35. L'hPTH(1-34) n'est pas encore un agent homologué au Canada, mais on s'attend à ce que son administration devienne une thérapie de première intention pour les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose sévère [catégorie A].
36. On s'attend également à ce que l'administration d'hPTH(1-34) devienne une thérapie recommandée pour les hommes et pour les sujets souffrant d'ostéoporose sévère en raison d'une thérapie prolongée aux glucocorticoïdes [catégorie D].

Interventions non pharmacologiques

Nutrition

Le comité sectoriel sur la nutrition avait pour mandat d'établir si le calcium, la vitamine D et certains autres facteurs nutritionnels étaient susceptibles d'être utilisés pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (Figure 3). On s'est interrogé sur l'effet de l'apport d'éléments nutritifs et d'autres composés alimentaires sur l'acquisition ultérieure du pic de masse osseuse, ainsi que sur la prévention de la perte osseuse et des fractures. Un premier bilan documentaire a permis de relever 16 058 abrégés. De ce nombre, on a examiné 996 études. La base de données probantes ainsi constituée comprenait 56 études sur la vitamine D, le calcium ou les deux, et 26 études sur d'autres éléments nutritifs et composés reliés à l'alimentation.

Les recommandations relatives aux apports d'éléments nutritifs ont été évaluées sous l'angle de leurs effets sur la santé osseuse. Les autres rôles des éléments nutritifs n'ont pas été examinés. Si un élément nutritif essentiel n'avait pas d'effet apparent sur l'os, nous avons recommandé qu'aucun apport *additionnel* n'est nécessaire, sachant que l'os est un tissu complexe exigeant la présence de tous les éléments nutritifs essentiels pour sa synthèse et son maintien. Puisqu'il manque de données sur les niveaux d'apports nutritifs nécessaires à la croissance osseuse du bébé

et de l'enfant, nos recommandations visent seulement les adultes, sauf avis contraire. Les recommandations sur les apports représentent des objectifs individuels en matière d'alimentation. Les valeurs proposées sont les quantités les plus basses ou les quantités utiles uniformément signalées dans les essais cliniques, et ce, en sus des quantités de base des éléments nutritifs. Ainsi, nos recommandations portent sur l'apport diététique total.

Déclarations sommaires

Calcium et vitamine D

52. Un apport adéquat en calcium et vitamine D, par la diète ou les suppléments, est essentiel à la prévention de l'ostéoporose et, pris ensemble, constitue un complément essentiel à la thérapie préventive^{107-109,123,125,230,282} [niveau 1].
53. L'apport en calcium et vitamine D ne doit pas être utilisé comme seul traitement de l'ostéoporose; toutefois, l'apport en calcium et vitamine D, par la diète ou les suppléments, constitue un complément essentiel au traitement de l'ostéoporose^{35,38,85,106,113,117,118,136,137,283-285} [niveau 1].
54. L'apport calcique recommandé en provenance de toutes les sources («toutes les sources» s'entend de la diète globale et des suppléments) est le suivant :
 - a. enfants prépubertaires (4 à 8 ans) : 800 mg/jour²⁸⁶⁻²⁸⁹ [niveau 1];
 - b. adolescents (9 à 18 ans) : 1300 mg/jour^{287,290-292} [niveau 1];
 - c. femmes préménopausées : 1000 mg/jour²⁹³⁻²⁹⁵ [niveau 1];
 - d. hommes après l'adolescence jusqu'à l'âge de 50 ans : 1000 mg/jour^{296,297} [niveau 3];
 - e. femmes ménopausées : 1500 mg/jour^{282-285,298-305} [niveau 1];
 - f. hommes de plus de 50 ans : 1500 mg/jour^{285,296,297} [niveau 1];
 - g. femmes de 18 ans et plus en période de grossesse ou de lactation : même dose que pour les adultes en dehors de la période de grossesse, à savoir 1000 mg/jour³⁰⁶⁻³⁰⁹ [niveau 1].
55. La vitamine D₃ (cholécalférol) doit être préférée à la vitamine D₂ (ergocalciferol)³¹⁰ [niveau 2].
56. Chez les Canadiens, l'exposition au soleil ne semble pas suffire à remplacer les apports alimentaires de vitamine D³¹¹ [niveau 3].
57. L'apport en vitamine D recommandé en provenance de toutes les sources («toutes les sources» s'entend de la diète globale et des suppléments) est le suivant :
 - a. hommes et femmes âgés de 19 à 50 ans : 400 UI (10 µg)/jour³¹¹⁻³¹³ [niveau 4];
 - b. hommes et femmes de plus de 50 ans : 800 UI (20 µg)/jour^{282-285,314} [niveau 1].

Macroéléments nutritifs : protéines, acides gras et fibres alimentaires

58. L'augmentation de l'apport en protéines chez ceux qui

ont un apport alimentaire inadéquat en protéines a un effet favorable sur le risque de fracture de la hanche chez les hommes et chez les femmes^{315,316} [niveau 3].

59. Il n'y a pas de données probantes de bonne qualité qui confirment ou infirment les effets favorables des acides gras essentiels ou des fibres alimentaires sur la DMO ou sur le risque de fracture.

Éléments nutritifs reliés au mode de vie : caféine et sel

60. Une consommation abondante de caféine (plus de quatre tasses de café par jour) est en corrélation significative avec la fracture de la hanche chez les hommes et chez les femmes^{317,318} [niveau 2].
61. Les effets du sodium sur la DMO sont ambivalents; cependant, dans les études où l'apport sodique fait l'objet d'une mesure appropriée, on constate une corrélation négative significative chez les femmes³¹⁹ [niveau 3] et chez les hommes³²⁰ [niveau 5] lorsque cet apport est de plus de 2100 mg par jour (90 mmol).

Autres oligo-éléments

62. Tant chez les hommes que chez les femmes ayant une digestion normale, le surcroît d'apport alimentaire en magnésium n'a pas d'effet significatif sur le risque de fracture de la hanche^{296,321-323} [niveau 3].
63. Chez les hommes et chez les femmes ménopausées, le surcroît d'apport alimentaire en cuivre n'a aucun effet significatif sur le risque de fracture de la hanche^{296,324} [niveau 3].
64. Il n'y a pas d'association significative entre le risque de fracture et l'apport en zinc chez les hommes³²⁵ [niveau 3], et un surcroît d'apport alimentaire en zinc n'a pas d'effet significatif sur la DMO chez les femmes³²² [niveau 5].
65. Il n'y a pas de données probantes de bonne qualité qui confirment ou infirment les effets favorables des apports en fer sur la DMO ou sur le risque de fracture; toutefois, chez les femmes de plus de 39 ans, un apport riche en fer (plus de 30 mg par jour) pourrait être lié à une augmentation du risque de fracture de la hanche³²⁶ [niveau 4].
66. Il y a peu d'études qui ont convenablement traité des apports alimentaires de phosphore. Dans la fourchette des valeurs normales de l'apport quotidien, et ce, sans égard aux additifs phosphatés dans les aliments transformés, il ne semble pas y avoir de rapport significatif entre l'apport en phosphore et les fractures de la hanche chez les hommes³²⁵ [niveau 3], d'une part, et la DMO chez les femmes³²⁰ [niveau 5], d'autre part.
67. Il n'y a pas de données probantes de bonne qualité qui confirment ou infirment les effets sur la DMO ou le risque de fracture des apports alimentaires en silice, bore ou strontium, ou d'un surcroît en manganèse.

Recommandations

37. Les apports quotidiens suivants en calcium sont recommandés:
 - a. enfants prépubertaires (4 à 8 ans) : 800 mg/jour [catégorie B];

- b. adolescents (9 à 18 ans) : 1300 mg/jour [catégorie B];
 - c. femmes (19 à 50 ans) : 1000 mg/jour [catégorie A];
 - d. femmes de plus de 50 ans : 1500 mg/jour [catégorie A];
 - e. femmes en période de grossesse ou de lactation (18 ans et plus) : 1000 mg/jour [catégorie A];
 - f. hommes (19 à 50 ans) : 1000 mg/jour [catégorie C];
 - g. hommes de plus de 50 ans : 1500 mg/jour [catégorie C].
38. Les apports quotidiens suivants en vitamine D₃ sont recommandés:
- a. femmes (19 à 50 ans) : 400 UI (10 µg)/jour [catégorie D];
 - b. femmes de plus de 50 ans : 800 UI (20 µg)/jour [catégorie A];
 - c. femmes en période de grossesse ou de lactation (18 ans et plus) : 400 UI (10 µg)/jour [catégorie D];
 - d. hommes (19 à 50 ans) : 400 UI (10 µg)/jour [catégorie D];
 - e. hommes de plus de 50 ans : 800 UI (20 µg)/jour [catégorie A].
- Nous précisons qu'il s'agit de la vitamine D₃, puisque ses effets sont plus puissants que ceux de la vitamine D₂;

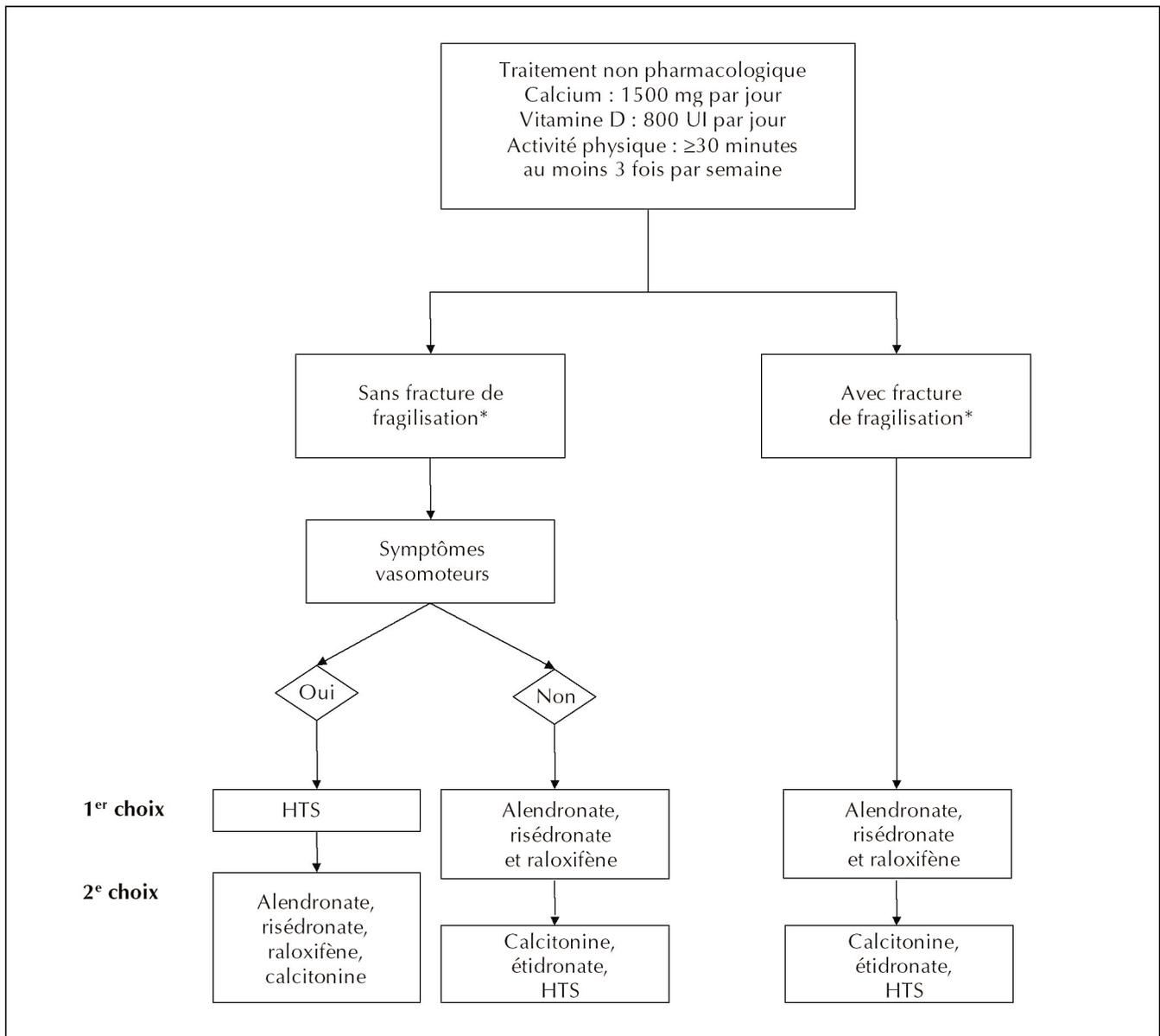


Fig. 3 : Traitement optimal de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Note : *Principalement, la fracture vertébrale. On a démontré que seuls l'alendronate et le risédronate et, récemment, l'HTS en administration continue, diminuent les risques de fracture de la hanche.

pour se conformer à nos recommandations, il faudrait donc prendre plus de vitamine D₂.

39. Il est important de maintenir un apport suffisant de protéines [catégorie C].
40. On doit éviter les excès de caféine (plus de quatre tasses de café par jour) [catégorie B].
41. On doit éviter les excès de sodium alimentaire (plus de 2100 mg/jour ou de 90 mmol/jour), car cela réduit la DMO chez les hommes et les femmes d'âge adulte [catégorie C].
42. Il n'y a pas de données probantes permettant de recommander un surcroît de l'apport des éléments nutritifs suivants pour la prévention ou le traitement de l'ostéoporose : magnésium, cuivre, zinc, phosphore, manganèse, fer et acides gras essentiels [catégorie D].

Activité physique et prévention des chutes

L'activité physique profite à la structure et la résistance du squelette, et on connaît bien les effets préjudiciables de l'immobilisation. L'activité physique varie en caractère, en fréquence, en durée, en intensité et selon l'âge de son début. Son impact est différent sur les différentes parties du squelette, et ce, en fonction du modèle des forces qui s'exercent. Une autre complication est que, en influant sur l'état hormonal, surtout chez les femmes préménopausées, et peut-être à cause d'une sous-nutrition associée, l'excès d'activité peut nuire au squelette.

Les sports sont la forme la plus extrême de l'activité physique normalement entreprise, mais par nature ils ne se prêtent pas à des ERC. On les classe principalement dans deux catégories d'activité physique: il y a, d'une part, les activités aérobiques ou avec impact (jogging, sports de terrain ou de raquettes, gymnastique) et, d'autre part, les activités d'endurance ou de renforcement (haltérophilie, culturisme, natation, cyclisme et exercices sur appareils fixes). On peut donc juger de la nature des activités physiques qui auront le plus de chance d'être salutaires.

Activité physique et DMO

Enfants, avant et pendant la puberté : La question du plus grand intérêt est probablement celle de savoir si l'activité physique peut apporter un changement permanent au squelette de manière à produire des bienfaits pour le reste de la vie. Il est clair qu'on a la meilleure chance d'obtenir ce résultat à l'époque de la croissance. Chez les enfants, l'interprétation des changements de DMO est difficile, puisque la méthode habituelle de mesure de DMO (technique DXA) est sensible aux dimensions, ayant tendance à sous-estimer la densité des petits os et à surestimer celle des gros os. Il importe donc d'apparier les «cas» et les «témoins» en fonction du stade de croissance et de l'état pubertaire et de tenir compte de tout effet de l'activité physique sur la croissance, ce qui pourrait se manifester, par exemple, par un retard pubertaire.

Un ERC assez important et assez long pour donner une réponse définitive à cette question n'existe pas et n'existera sans doute jamais. Nous devons rassembler les éléments de réponse du mieux qu'on le peut à partir des données disponibles.

Deux ERC, l'un sur les garçons et l'autre sur les filles de 9 à 12 ans, ont démontré qu'un programme d'exercices d'une durée de 7 mois, comportant des sauts, produira des changements de la DMO et de certaines mesures des dimensions du squelette. Chez les filles, l'effet s'est révélé plus marqué en début de puberté que plus tôt dans leur vie^{327,328}; cependant l'effet bénéfique ne se limite pas à l'époque de la puberté, mais peut aussi s'obtenir chez les plus jeunes³²⁹⁻³³¹. La plupart des sports auxquels s'adonnent les enfants sont des activités avec impact comme le base-ball, le basket-ball et le soccer et se trouvent associés à une amélioration de la DMO. La gymnastique est particulièrement utile. Des activités sans impact, comme la natation ou l'entraînement en renforcement, ne sont guère bienfaites à cet égard^{332,333}.

Jeunes adultes après la puberté : On constate les avantages d'exercices avec impact chez les jeunes adultes après la puberté³³⁴⁻³³⁷. On relève les meilleurs résultats chez ceux qui ont fait de l'exercice durant toute leur enfance³³⁸. La course donne des résultats variables tant chez les hommes (voir plus loin) que chez les femmes selon la nutrition et l'état hormonal. Khan et coll. ont examiné cet effet chez les jeunes femmes³³⁹.

On se rend compte aussi que l'haltérophilie produit des résultats inégaux dans le cas des jeunes adultes^{340,341}. Les jeunes athlètes olympiques masculins en haltérophilie présentaient une DMO supérieure, bien qu'on ait par ailleurs signalé dans leur cas un éventuel recours aux stéroïdes anabolisants^{342,343}.

Adultes plus âgés — hommes, femmes préménopausées et ménopausées : Des études cas témoins³⁴⁴⁻³⁴⁸ ont indiqué des accroissements variables de la DMO chez les hommes pratiquant des sports. Il reste que nombre de ces études ont comme sujets des adultes qui se vouent à l'activité sportive depuis l'enfance³⁴⁹⁻³⁵¹. Dans une étude portant sur les hommes d'âge adulte qui jouaient au tennis, on a observé une DMO supérieure de 15 % à la colonne lombaire et de 11 % au fémur proximal³⁴⁹. En ce qui concerne la course à pied sur longue distance, on constate un effet bénéfique chez les gens qui courent de 15 à 20 milles par semaine; pour une raison quelconque, de plus grandes distances ne sont guère avantageuses et se trouvent en réalité à réduire la densité osseuse³⁵²⁻³⁵⁴. La plupart des études d'intervention chez les hommes sont des études cas témoins sans répartition aléatoire. On a grand besoin d'essais cliniques à répartition aléatoire, à grande échelle et sur de longues périodes.

Une méta-analyse³⁵⁵ de 8 ERC (d'une durée de 6 à 36 mois) auprès de femmes préménopausées (âgées de 16 à 44 ans) visait à déterminer si les exercices avec impact réduisaient la perte osseuse reliée au vieillissement par opposition aux exercices sans impact. Les exercices avec impact étaient notamment des exercices aérobiques à impact élevé, tels la

course à pied et l'entraînement au saut. Parmi les exercices sans impact, on comptait les étirements, les entraînements en renforcement et l'haltérophilie. Les études se trouvaient limitées par de petites tailles d'échantillon et des taux élevés d'abandon des sujets. La perte osseuse à la colonne lombaire était réduite de 1,5 % (IC à 95 % : 0,6 % à 2,4 %) dans le groupe d'exercices avec impact et de 1,2 % (IC à 95 % : 0,7 % à 1,7 %) dans le groupe d'exercices sans impact. Dans une étude ayant porté sur de jeunes collégiennes, on a constaté que la course à pied (avec impact) et l'haltérophilie (sans impact) étaient tout autant utiles pour diminuer la perte osseuse³⁵⁶. Somme toute, les études dans lesquelles la fidélité à l'activité était élevée présentaient la plus grande influence sur le maintien ou l'amélioration de la DMO.

Les études portant sur les femmes ménopausées sont généralement modestes et de courte durée, mais il y a beaucoup plus d'ERC dans ce cas. Comme dans ces études on tente de changer les habitudes en matière d'activité physique, la fidélité devient un problème à résoudre, bien que, dans les conditions propres à ces études, les taux d'observance soient habituellement relativement élevés (50 % à 100 %). La plupart des chercheurs ont étudié l'influence de l'activité physique chez les gens qui participaient pleinement par opposition à ceux qui étaient moins dociles et aux témoins. Ainsi, ces études s'attachent à l'efficacité plutôt qu'à l'utilité et ne comportent pas d'analyses de l'intention de traitement.

La marche à pas rapide, la danse et les sauts semblent ralentir ou prévenir la perte osseuse chez les femmes ménopausées, bien que les résultats obtenus ne soient pas entièrement convergents^{300,357-366}. Les activités physiques destinées à accroître la force et l'endurance, ou la force des muscles spécifiques qui agissent sur les os en question (il s'agit le plus souvent d'haltérophilie ou d'exercice sur appareils fixes) donnent des résultats inégaux³⁶⁷⁻³⁷⁴. On ne sait au juste quels sont les avantages possibles de l'activité physique en synergie avec l'hormonothérapie substitutive, les résultats demeurant hétérogènes là aussi^{363,375,376}.

On a consacré quelques méta-analyses à l'effet de l'activité physique sur la perte osseuse chez les femmes ménopausées. Wolff et coll.³⁷⁷ sont parvenus à la conclusion que l'activité physique prévenait ou renversait environ 1 % de la perte osseuse annuelle, aussi bien à la colonne lombaire qu'au col fémoral. Plusieurs autres méta-analyses^{355,378} ont trouvé un avantage supérieur à l'activité physique pour la colonne vertébrale, et ce, plus particulièrement au regard des exercices avec impact. Certains exercices avec impact peuvent aussi agir favorablement sur la DMO de la hanche, mais l'existence d'un effet des exercices sans impact sur la DMO de la hanche reste encore à démontrer³⁵⁵.

Activité physique et prévention des fractures : Les études cas-témoins^{379,380} portant sur les sujets âgés, victimes de fractures de la hanche, montrent que ceux-ci se sont moins adonnés à l'activité physique tout au long de leur vie adulte. Dans une grande étude d'observation prospective³⁸¹, on a relevé des taux de perte osseuse à la hanche plus élevés chez les gens les

plus inactifs (confinés au lit ou au fauteuil roulant). Dans une étude prospective³⁸² menée auprès de 9012 hommes sur une période de 7 ans, on a dénombré moins de fractures de fragilisation chez les hommes qui faisaient davantage d'exercices avec mise en charge. L'activité physique intense (définie comme étant plus que la marche) était liée à une diminution de l'incidence des fractures de la hanche dans le groupe le plus actif (RP 0,38; IC à 95 % : 0,16 à 0,91) dans une étude de cohorte d'une durée de 21 ans³⁸³.

Il n'y a pas d'ERC prospectifs à long terme évaluant les effets de l'activité physique sur la survenue de fractures.

Activité physique et prévention des chutes : Chez les adultes âgés de plus de 65 ans et vivant seuls, on a démontré que l'activité physique diminuait le nombre de chutes³⁸⁴. Il peut notamment s'agir de programmes personnalisés de renforcement musculaire progressif, d'exercices de réadaptation de l'équilibre ou de plans de marche propres à réduire, sur une période d'un an, le nombre de gens qui tombent ou qui subissent des blessures à la suite de chutes (RR 0,80; IC à 95 % : 0,66 à 0,98). Il y également eu moins de chutes chez ceux qui poursuivaient les activités physiques pendant une deuxième année³⁸⁵⁻³⁸⁷.

On a aussi démontré une réduction des chutes avec le Tai-chi³⁸⁸. Toutefois, lorsqu'on a redéfini les chutes pour en exclure les événements mineurs comme les trébuchements, les résultats n'étaient plus statistiquement significatifs.

Les programmes d'exercices de groupe, non personnalisés, ne semblent pas aussi utiles pour réduire le nombre de chutes, et d'autres études sont nécessaires dans ce domaine.

Autres programmes permettant de réduire les chutes : Chez les personnes âgées ayant des antécédents de chutes, on a démontré qu'un programme d'évaluation des risques de chute au foyer et de réaménagement des lieux, tel que prescrit par un(e) ergothérapeute, diminuait le risque de chute survenant à l'intérieur comme à l'extérieur du foyer (RR 0,64; IC à 95 % : 0,49 à 0,84)³⁸⁹. Ceux qui n'avaient pas d'antécédents de chutes ne retiraient aucun avantage d'un tel programme.

L'arrêt des psychotropes est également utile pour réduire le nombre de chutes chez les personnes âgées vivant à domicile³⁸⁶.

Les programmes préventifs de visites éducatives à domicile (évaluation des facteurs médicaux, fonctionnels, psychosociaux et environnementaux et les recommandations qui en découlent) ne se sont pas avérés utiles pour prévenir les chutes chez les personnes âgées habitant leur domicile³⁹⁰.

Les programmes polyvalents à l'intention des personnes âgées qui habitent à domicile sont utiles pour réduire le nombre de chutes (RR (données groupées) 0,79; IC à 95 % : 0,67 à 0,94) chez ceux qui ont des antécédents de chutes ou des facteurs de risque de chute^{384,391,392}. Ajoutons que Tinetti et coll.³⁹³ ont constaté une baisse du nombre de chutes (rapport du taux d'incidence ajusté de 0,69; IC à 95 % : 0,52 à 0,90), dans le cas d'une intervention polyvalente. De telles interventions consistent notamment en un dépistage des facteurs de risque pour la santé et des facteurs

de risque dans l'environnement, une évaluation de l'activité physique et des dangers au foyer et une modification ou un arrêt des psychotropes. Ces programmes ont produit des effets favorables seulement en Amérique du Nord, ce qui pourrait être dû à des différences dans les systèmes de santé et des différences dans les catégories d'interventions polyvalentes et multidisciplinaires.

Déclarations sommaires

68. Les enfants qui font de l'exercice ont habituellement des os plus résistants que ceux qui n'en font pas^{329,331,338,394} [niveau 3].
69. Faire de l'exercice en période de puberté peut être particulièrement efficace pour constituer un squelette plus résistant^{327,328} [niveau 1].
70. Les exercices avec impact entraînent une amélioration de la DMO autant chez les garçons que chez les filles^{327,328} [niveau 1].
71. Les exercices avec impact et les sports qui comportent de tels exercices sont plus efficaces à tout âge que les exercices de renforcement ou d'endurance ou les activités sans mise en charge^{332,333,359} [niveau 4].
72. Chez les hommes, l'activité physique est liée à des DMO plus élevées, et c'est le cas en particulier pour l'activité physique avec impact³⁴⁴⁻³⁴⁸ [niveau 4].
73. Chez les femmes préménopausées, autant les exercices avec impact que ceux sans impact préviennent la perte osseuse à la colonne lombaire, les exercices avec impact étant quelque peu plus bénéfiques^{355,356} [niveau 2+].
74. Chez les femmes ménopausées, les exercices avec impact peuvent réduire les taux de perte osseuse ou conduire à un certain gain de masse osseuse, du moins à court terme. La réponse aux exercices sans impact ou aux exercices en endurance est moindre et plus inégale^{300,357-360,364,365,367,368,371-373} [niveau 1].
75. Autant chez les hommes que chez les femmes, un excès d'activité physique comme la course à pied sur longue distance peut être préjudiciable³⁵²⁻³⁵⁴ [niveau 4].
76. Un degré supérieur d'activité physique au milieu de la vie est lié à un risque réduit de fracture de la hanche au cours de la vieillesse [consensus].
77. Les programmes d'exercices personnalisés qui prévoient un renforcement musculaire, une réadaptation de l'équilibre et de la marche, sur une période d'un an, sont utiles pour réduire le nombre de chutes³⁸⁴⁻³⁸⁷ [niveau 1+] et les blessures qui en découlent³⁸⁴ [niveau 2+]. Les programmes d'exercices de groupe ne se sont pas avérés utiles pour diminuer le nombre de chutes.
78. Les programmes polyvalents qui conjuguent les interventions sont utiles pour réduire les chutes autant chez les sujets non sélectionnés que chez ceux qui ont des antécédents de chutes ou des facteurs de risque de chute^{384,391-393} [niveau 1+].

Recommandations

43. On devrait encourager les enfants, et notamment ceux

qui sont en début ou en cours de puberté, à s'adonner à des exercices ou à des sports avec impact (principalement des sports de terrain ou de salle) [catégorie B].

44. On devrait inciter et les hommes et les femmes, tout au long de leur vie, à faire de l'exercice, et particulièrement des exercices avec mise en charge où il y a impact [catégorie C pour les hommes; catégorie B pour les femmes préménopausées et ménopausées].
45. On devrait mettre à la disposition des hommes et des femmes plus âgés qui sont à risque de chute ou qui ont déjà chuté des programmes personnalisés fondés sur une évaluation individuelle et prévoyant des exercices pour améliorer la force et l'équilibre et qui, s'il y a lieu, revêtent un caractère multidisciplinaire [catégorie A].

Conclusion

Ces lignes directrices de pratique clinique visent à fournir aux omnipraticiens les meilleures données probantes que puisse actuellement leur offrir la recherche clinique, afin de les aider à prendre leurs décisions quant à la prise en charge de l'ostéoporose. Dans chaque section du présent document, nous avons suivi les étapes nécessaires à l'élaboration de recommandations dans l'optique d'une médecine basée sur les données probantes. Nous avons donc défini la question, réuni et récapitulé les données probantes et nous avons porté un jugement en fonction des preuves produites. Comme dans bien d'autres domaines médicaux, les données probantes sur l'ostéoporose contenues dans la littérature médicale s'enrichissent rapidement. Nous pensons que ces lignes directrices revêtent un caractère évolutif et qu'on devra les actualiser et y intégrer les données probantes les plus récentes.

Les décisions en matière de soins de santé devraient reposer, dans la mesure du possible, sur des données probantes, et être adaptées aux besoins des patients, afin d'assurer une utilisation appropriée des ressources, une bonne observance au traitement et l'obtention de résultats optimaux. C'est ce qui fait de la médecine à la fois un art et une science.

Intérêts concurrents : Les D^{rs} J. Brown, Josse, Bogoch, Jolly, Kaiser, Karaplis, Kendler, Khan, Murray, Ste-Marie et Yuen ont été consultants auprès de diverses sociétés pharmaceutiques. Les D^{rs} Josse, Bogoch, Jolly, Kendler, Leslie, Ste-Marie et Yuen ont reçu des fonds de recherche d'un certain nombre de ces sociétés. Les D^{rs} J. Brown, Josse, Bogoch, T. Brown, Derzko, Jolly, Kaiser, Karaplis, Kendler, Khan, Kvern, Leslie, Morrish, Murray, Ste-Marie et Yuen ont obtenu des honoraires de conférences et/ou des bourses d'études de sociétés pharmaceutiques. Les D^{rs} Josse, Derzko, Kaiser, Karaplis, Kendler, Khan, Kvern, Leslie, Murray, Ste-Marie et Yuen ont reçu des sommes de ces mêmes sources pour certains de leurs déplacements. Les autres membres du Comité consultatif scientifique n'ont pas déclaré d'intérêts concurrents.

Collaborateurs : Des comités sectoriels ont étudié et élaboré les lignes directrices sous la supervision des D^{rs} Jacques P. Brown et Robert G. Josse et le Comité consultatif scientifique les a examinées et approuvées. On trouvera ci-après les membres de ce comité consultatif, du Comité directeur du projet de lignes directrices et des comités sectoriels.

Remerciements : Nous remercions de leurs contributions respectives les membres du personnel de la SOC, et notamment Joyce Gordon, présidente-directrice générale, Sylvia Kowal, directrice de la commercialisation, des programmes et des communications, et Cathy Loveys, coordonnatrice des activités de programme.

Nous remercions également de leur travail Linda Huestis, Rick Palidwor, Mary Bowyer, Jessie McGowan et Cathy Cameron. Nous sommes enfin redevables à Diane Adams et Julie Parrot de l'aide apportée dans l'exploitation des banques de données et les tâches administratives.

Les présentes lignes directrices ont été conçues sous l'égide du Comité consultatif scientifique de la Société de l'ostéoporose du Canada. Les travaux ont été facilités par un financement des sociétés suivantes : Eli Lilly Canada Inc., Merck Frosst Canada Inc., Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Procter and Gamble Pharmaceuticals, Aventis Pharma Inc. et Wyeth-Ayerst Canada Inc. Aucune de ces sociétés n'a joué un rôle dans la collecte, l'analyse et l'interprétation des données, ni dans la décision de parution du présent rapport.

Président du Comité consultatif scientifique : Jacques P. Brown, MD.

Coprésidents du Comité directeur : Robert G. Josse, MB, BS, et

Jacques P. Brown, MD. **Présidents des comités sectoriels :**

Abida Sophina Jamal, MD (thérapies parallèles ou complémentaires);

Alexandra Papaioannou, MD, et Richard G. Cilly, MD (activité

physique et prévention des chutes); Jonathan D. Adachi, MD

(bisphosphonates); Kerry Siminoski, MD (calcitonine et fluorure);

Brian Lentle, MD (diagnostic); Gillian Hawker, MD (médecine fondée

sur les données probantes); Susan Whiting, PhD (nutrition);

Jerilynn C. Prior, MD (hormonothérapie substitutive pour les femmes

ménopausées); David A. Hanley, MD (facteurs de risque);

Jacques P. Brown, MD (modulateurs sélectifs des récepteurs

œstrogéniques); Anthony B. Hodsman, MD (PTH). **Membres du**

Comité consultatif scientifique : Jane Aubin, PhD; Susan Barr, PhD,

RDN; Earl R. Bogoch, MD; Thomas Brown, PharmD;

Christine Derzko, MD; Patricia Anne Fenety, PhD; Elaine E. Jolly, MD;

Aliya Khan, MD (marqueurs biochimiques du remodelage osseux);

Stephanie Kaiser, MD; Andrew Karaplis, MD; David Kendler, MD;

Brent Kvern, MD; Darien-Alexis Lazowski, PhD; William D. Leslie,

MD; Donald W. Morrish, MD; Timothy M. Murray, MD (fluorure);

Wojciech P. Olszynski, MD (bisphosphonates); Louis-Georges Ste-

Marie, MD; C.K. Yuen, MD. **Membres des comités sectoriels :**

Cathy M. Arnold, MSc; George Bahsali, MD; Cameron J.R. Blimkie,

PhD; Suzanne M. Cadarette, MSc, Angela M. Cheung, MD;

Anthony P. Cheung, MPH; Philip D. Chilibeck, PhD; Cora Craig, MSc;

Ann B. Cranney, MD; Pierre D'Armour, MD; Robert A. Faulkner, MSc;

George Ioannidis, MSc; Chung-Ja Jackson, PhD; Stephanie Kaiser,

MD; Karim Khan, MD; Richard Kremer, MD; France Légaré, MD;

Jacqueline Lewis, MD; Pricille G. Massé, PhD; Heather McKay, PhD;

Maira Petit, PhD; Robert Petrella, MD; Sheila Pride, MD; Bruce Roe,

MD; Leonard Rosenthal, MD; Reinhold Vieth, PhD; Colin Webber,

PhD. **Scientifique principal :** Shawn Davison, PhD. **Conseillère**

rédaçtionnelle : Marita Kloseck, PhD.

Bibliographie

- Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada: 1. Introduction. *CMAJ* 1996;155:921-3.
- Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada. *CMAJ* 1997;157:1357-63.
- Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective: how many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-10.
- Caulley JA, Thompson DE, Ensrud KE, Scott JC, Black DM. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61.
- Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001-5.
- 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* 1999;353:878-82.
- Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991;151:2026-32.
- Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989;149:2445-8.
- Melton LJ III. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res* 2000;15:2309-14.
- Goeree ROB, Pettitt DB, Cuddy L, Ferraz M, Adachi J. An assessment of the burden of illness due to osteoporosis in Canada. *J Soc Obstet Gynaecol Can* 1996;18(suppl July):15-24.
- Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. *CMAJ* 1996;155:1113-33.
- Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein H, Lau D, Ludwig S, et al. 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;159(8 suppl):S1-29.
- Carruthers SG, Larochelle P, Haynes RB, Petrasovits A, Schiffrin E. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Introduction. *CMAJ* 1993;149:289-93.
- Greenhalgh T. Assessing the methodological quality of published papers. *BMJ* 1997;315:305-8.
- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
- Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000;17(1):1-45. [http://consensus.nih.gov/cons/111/111_intro.htm]
- Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Genève : OMS; 1998:59.
- Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Genève : OMS; 1994. Série de rapports techniques.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
- Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ, Pols H, Van der Klift M, Siris E, et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2002;77:629-37.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
- Ungar WJ, Josse R, Lee S, Ryan N, Adachi R, Hanley D, et al. The Canadian SCORE questionnaire: optimizing the use of technology for low bone density assessment. Simple calculated osteoporosis risk estimate. *J Clin Densitom* 2000;3:269-80.
- 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. *CMAJ* 2000;162:1289-94.
- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998;8(suppl 4):S7-80.
- 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. *JAMA* 2001;286:57-63.
- Wasnich RD, Davis JW, Ross PD. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. *Osteoporos Int* 1994;4:1-5.
- Davis JW, Grove JS, Wasnich RD, Ross PD. Spatial relationships between prevalent and incident spine fractures. *Bone* 1999;24:261-4.
- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European prospective osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:85-90.
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman P, 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* 2000;15:721-39.
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.
- Tromp AM, Smit JH, Deeg DJH, Bouter LM, Lips P. Predictors for falls and fractures in the longitudinal aging study Amsterdam. *J Bone Miner Res* 1998;13:1932-9.
- Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:90-101.
- Fox KM, Cummings SR, Williams E, Stone K. Study of Osteoporotic Fractures. Femoral neck and intertrochanteric fractures have different risk factors, a prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11:1018-23.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14:821-8.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3):320-3.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen W, Roux C, et al. Ef-

- fects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
39. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990;263:665-8.
 40. 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. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
 41. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996;11:293-7.
 42. Patel MS, Rubin LA, Cole DEC. Genetic determinants of osteoporosis. Dans Hendreson JE, Goltzman D (dir.). *The osteoporosis primer*. Cambridge : Cambridge University Press; 2000:131-46.
 43. Nyquist F, Gardsell P, Sernbo I, Jeppsson JO, Johnell O. Assessment of sex hormones and bone mineral density in relation to occurrence of fracture in men: a prospective population-based study. *Bone* 1998;22:147-51.
 44. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:918-24.
 45. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144:255-63.
 46. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study [published erratum appears in *Lancet* 1996;348:416]. *Lancet* 1996;348:145-9.
 47. Dargent-Molina P, Schott AM, Hans D, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, et al. Separate and combined value of bone mass and gait speed measurements in screening for hip fracture risk: results from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 1999;9:188-92.
 48. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, Siminowski KG. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:228-51.
 49. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
 50. Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-21.
 51. Faulkner K, Abbott TA, Furman WD, Panish J, Siris E, Miller P. Fracture risk assessment in NORA is comparable across peripheral sites. *J Bone Miner Res* 2001;16(suppl 1):S144.
 52. Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:1051-62.
 53. Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a meta analysis. *J Bone Miner Res* 2000;15(suppl 1):S145.
 54. Genant HK, Grampp S, Gluer CC, Faulkner KG, Jergas M, Engelke K, et al. Universal standardisation for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994;9:1503-14.
 55. Hui SL, Gao S, Zhou XH, Johnston CC, Lu Y, Gluer CC, et al. Universal standardization of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments. *J Bone Miner Res* 1997;12:1463-70.
 56. Rosenthal L, Caminis J, Tenhouse A. Calcaneal ultrasonometry: response to treatment in comparison with dual x-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. *Calif Tissue Int* 1999;64:200-4.
 57. Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE. The predictive value of forearm bone mineral content measurements in men. *Bone* 1990;11:229-32.
 58. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud KE, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993;341:72-5.
 59. Ross P, Huang C, Davis J, Imose K, Yates J, Vogel J, et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995;16:325-32.
 60. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997;157:629-34.
 61. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Seberty JL, Cormier C, Kotzki PO, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-4.
 62. Adami S, Zamberlan N, Gatti D, Zanfisi C, Braga V, Brogginini M, et al. Computed radiographic absorptiometry and morphometry in the assessment of postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1996;6:8-13.
 63. Wishart JM, Horowitz M, Bochner M, Need AG, Nordin BEC. Relationships between metacarpal morphometry, forearm and vertebral bone density and fractures in postmenopausal women. *Br J Radiol* 1993;66:435-40.
 64. Ravn P, Overgaard K, Huang C, Ross PD, Green D, McClung M, et al. Comparison of bone densitometry of the phalanges, distal forearm and axial skeleton in early postmenopausal women participating in the EPIC study. *Osteoporos Int* 1996;6:308-13.
 65. Riggs BL, Melton LJ III. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002;17:11-4.
 66. Gluer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in-vitro study. *Osteoporos Int* 1993;3:185-91.
 67. Faulkner KG, McClung MR. Quality control of DXA instruments in multicenter trials. *Osteoporos Int* 1995;5:218-27.
 68. Blunt BA. DXA technologists: educate yourselves. *Radiol Technol* 1998;70:223-4.
 69. Kolt S, Ravaud P, Fechtenbaum J, Dougados M, Roux C. Follow-up of individual patients on two DXA scanners of the same manufacturer. *Osteoporos Int* 2000;11:709-13.
 70. Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999;14:1449-56.
 71. Sievanen H, Oja P, Vuori I. Precision of dual energy x-ray absorptiometry in determining bone mineral density and content of various skeletal sites. *J Nucl Med* 1992;33:1137-42.
 72. Wahner HW, Looker A, Dunn WL, Walters LC, Hauser MF, Novak C. Quality control of bone densitometry in a national health survey (NHANES III) using three mobile examination centers. *J Bone Miner Res* 1994;9:951-60.
 73. Gluer CC, Blake G, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int* 1995;5:262-70.
 74. Gluer C. Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *J Bone Miner Res* 1999;14:1952-62.
 75. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915-23.
 76. de Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HAP. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1587-93.
 77. Cheng S, Suominen H, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Avikainen V, Heikkinen E. Calcaneal bone mineral density predicts fracture occurrence: a five-year follow-up study in elderly people. *J Bone Miner Res* 1997;12:1075-82.
 78. Gilsanz V, Boechat MI, Gilsanz R, Loro ML, Roe TF, Goodman WG. Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications. *Radiology* 1994;190:678-82.
 79. Seeman E. From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:509-21.
 80. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11:192-202.
 81. Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1051-6.
 82. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
 83. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:488-95.
 84. Chesnut CH III, McClung M, Ensrud KE, Bell N, Genant H, Harris S. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99:144-52.
 85. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
 86. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes DC, Geusens P, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over three years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996;18:141-50.
 87. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-21.
 88. Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnston CC Jr, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997;102:29-37.
 89. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:337-49.
 90. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, Schott AM, Bréart G, Meunier PJ, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? *Osteoporos Int* 1998;8:563-9.
 91. Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000;15:1398-404.
 92. Rosen CJ, Chesnut CH III, Mallinak NJS. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1904-10.
 93. Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, Perry LA, Thompson PW, Spector TD. Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?: a 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996;6:399-406.
 94. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, Duboeuf F, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in el-

- derly women. *J Bone Miner Res* 1994;9:1591-5.
95. Eastell R, Robins SP, Colwell T, Assiri AMA, Riggs BL, Russell RGG. Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos Int* 1993;3:255-60.
 96. Garner P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
 97. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH III, Gundberg M, Hochberg MC, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11:467-80.
 98. Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, Marcus R, Emkey RD, Santora AC. Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. *Clin Chem* 1999;45:1009-17.
 99. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Garner P, Chines A, Pack S, et al. Antifracture efficacy of risedronate: prediction by change in bone resorption markers. *J Bone Miner Res* 2001;16 suppl:S163.
 100. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2266-74.
 101. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55-62.
 102. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999;25:97-106.
 103. Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S. The effect of low-dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1993;3:71-5.
 104. Guanabens N, Farrerons J, Perez-Edo L, Monegal A, Renau A, Carbonell J. Cyclical etidronate versus sodium fluoride in established postmenopausal osteoporosis: a randomized 3-year trial. *Bone* 2000;27:123-8.
 105. Gurlek A, Bayraktar M, Gedik O. Comparison of calcitriol treatment with etidronate-calcitriol and calcitonin-calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1997;61:39-43.
 106. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95:557-67.
 107. Heath DA, Bullivant BG, Boiven C, Balena R. The effects of cyclical etidronate on early postmenopausal bone loss: An open, randomized controlled study. *J Clin Densitom* 2000;3:27-33.
 108. Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997;103:92-9.
 109. Meunier PJ, Confavreux E, Tupinot I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2784-91.
 110. Mukherjee T, Barad D, Turk R, Freeman R. A randomized, placebo-controlled study on the effect of cyclic intermittent etidronate therapy on the bone mineral density changes associated with six months of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:105-9.
 111. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:1265-71.
 112. Surrey ES, Voigt B, Fournet N, Judd HL. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cyclic sodium etidronate and low-dose norethindrone "add-back" therapy. *Fertil Steril* 1995;63:747-55.
 113. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.
 114. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
 115. Liberman UI, Hirsch LJ. Esophagitis and alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1069-70.
 116. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogini M, Carratelli L, Caruso I, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17:383-90.
 117. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
 118. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor EL, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
 119. Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus MJ, Mako B, et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1783-8.
 120. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Monaco R, et al. Bone turnover and the response to alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999;65:359-64.
 121. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-6.
 122. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1431-8.
 123. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485-92.
 124. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076-81.
 125. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:253-61.
 126. Pivonello R, Faggiano A, Di Somma C, Klain M, Filippella M, Salvatore M, et al. Effect of a short-term treatment with alendronate on bone density and bone markers in patients with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2349-52.
 127. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. A multinational, placebo-controlled, randomized study of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT Study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.
 128. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW, McClung MR, Balsek A, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: Four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:935-42.
 129. Schneider PF, Fischer M, Allolio B, Felsenberg D, Schroder U, Semler J, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1387-93.
 130. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Kameda K, Minaguchi H, et al. A placebo-controlled, single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. *Endocr J* 1998;45:191-201.
 131. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, et al. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:183-92.
 132. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501.
 133. 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* 2000;85:118-24.
 134. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997;15:955-62.
 135. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-900.
 136. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282:1344-52.
 137. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
 138. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-11.
 139. Hodsmann AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002;166:1426-30.
 140. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. *Am J Med* 1995;99:36-42.
 141. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998;104:219-26.
 142. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
 143. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corti-

- costeroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
144. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsmann A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
 145. Cortet B, Hachulla E, Barton I, Bonvoisin B, Roux C. Evaluation of the efficacy of etidronate therapy in preventing glucocorticoid-induced bone loss in patients with inflammatory rheumatic diseases: A randomized study. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:214-9.
 146. Geusens P, Dequeker J, Vanhoof J, Stalmans R, Boonen S, Joly J, et al. Cyclical etidronate increases bone density in the spine and hip of postmenopausal women receiving long term corticosteroid treatment. A double blind, randomized placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:724-7.
 147. Jenkins EA, Walker-Bone KE, Wood A, McCrae FC, Cooper C, Cawley MID. The prevention of corticosteroid-induced bone loss with intermittent cyclical etidronate. *Scand J Rheumatol* 1999;28:152-6.
 148. Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, van Veen GJ, Houben HH, Haanen HC, et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis* 1997;56:357-63.
 149. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br J Rheumatol* 1994;33:348-50.
 150. Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment. *Thorax* 1998;53:351-6.
 151. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S, et al. Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. Ciblos Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-33.
 152. Skingle SJ, Crisp AJ. Increased bone density in patients on steroids with etidronate. *Lancet* 1994;344:543-4.
 153. Struys A, Snelder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1995;99:235-42.
 154. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997;26:325-30.
 155. Worth H, Stammen D, Keck E. Therapy of steroid-induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:394-7.
 156. Brown JP, Olszynski W, Hodsmann A, Bensen W, Tenenhouse A, Anastasiades T, et al. The positive effect of etidronate therapy is maintained after the drug is terminated in patients who are using corticosteroids. *J Clin Densitom* 2001; 4(4):363-71.
 157. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382-5.
 158. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
 159. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
 160. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripodi FS, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1998;48:655-62.
 161. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
 162. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adams S. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
 163. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
 164. Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing* 1997;26:359-65.
 165. Repchinsky C (dir.). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 36. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2001:236-7.
 166. Repchinsky C (dir.). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 36. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2001:244-5.
 167. Repchinsky C (dir.). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 36. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2001:924-6.
 168. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant HK, Gimona A, Harris S. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
 169. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Rossi S, Gennari C. Ultrasound parameters in osteoporotic patients treated with salmon calcitonin: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1996;6:303-7.
 170. Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R, Jupsin I, Biquet I, Albert A, et al. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994;24:565-9.
 171. Kapetanios G, Symeonides PP, Dimitriou C, Karakatsanis K, Potoupnis M. A double blind study of intranasal calcitonin for established postmenopausal osteoporosis. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997;275:108-11.
 172. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995;98:452-8.
 173. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ* 1989;299:477-9.
 174. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-61.
 175. Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992;16:131-8.
 176. Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G, Hauge EM, Melsen F, Sorensen OH. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996;18:207-12.
 177. Gennari C, Agnusdei D, Montagnani M, Gonnelli S, Civitelli R. An effective regimen of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992;50:381-3.
 178. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R, Brinch E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Int* 1991;48:302-7.
 179. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Alvarez de Buergo M. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1995;56:181-5.
 180. Overgaard K. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* 1994;55:82-6.
 181. Lyrritis GP, Magiatis B, Tsakalakis N. Prevention of bone loss in early non-surgical and nonosteoporotic high turnover patients with salmon calcitonin: the role of biochemical bone markers in monitoring high turnover patients under calcitonin treatment. *Calcif Tissue Int* 1995;56:38-41.
 182. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SI, Marsh MS, Lees B, Banks LM, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59:6-11.
 183. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podemphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989;30:435-42.
 184. Reginster JY, Denis D, Deroisy R, Lecart MP, de Longueville M, Zegels B, et al. Long-term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Miner Res* 1994;9:69-73.
 185. Reginster JY, Denis D, Albert A, Deroisy R, Lecart MP, Fontaine MA, et al. 1-Year controlled randomized trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987;2:1481-3.
 186. Fioretti P, Gambacciani M, Taponeco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti A. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. *Maturitas* 1992;15:225-32.
 187. Grigoriou O, Papoulias I, Vitoratos N, Papadakis C, Konidaris S, Antoniou G, et al. Effects of nasal administration of calcitonin in oophorectomized women: 2-year controlled double-blind study. *Maturitas* 1997;28:147-51.
 188. Mango D, Ricci S, Manna P, Natili G, Dell'Acqua S. Preventive treatment of cortical bone loss with salmon nasal calcitonin in early postmenopausal women. *Minerva Endocrinol* 1993;18:115-21.
 189. Flicker H, Hopper JL, Larkins RG, Lichtenstein M, Buirski G, Wark JD. Nandrolone decanoate and intranasal calcitonin as therapy in established osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:29-35.
 190. Hizmetli S, Elden H, Kaptanoglu E, Nacitarhan V, Kocagil S. The effect of different doses of calcitonin on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1998;52:453-5.
 191. Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996;18:629-32.
 192. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:104-7.
 193. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, Bianchi FA, Cividino AA, Craig GL, et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:255-9.
 194. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera H, et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996;58:73-80.
 195. Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:35-9.
 196. Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Uoti-Reilama K,

- Lahdentusta P, et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol* 1996;23:1875-9.
197. Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994;49:1099-102.
198. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1004-8.
199. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl* 1997;68:112-4.
200. Lyritis GP, Tsakalakos N, Magiasis B, Karachalios T, Yiatzides A, Tsekoura M. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991;49:369-72.
201. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989;11:205-9.
202. Lauro R, Palmier G. Effects of calcitonin on pain related to recent osteoporotic vertebral fractures: a single-blind controlled clinical study against ipriflavone. *Acta Toxicol Ther* 1993;14:73-83.
203. Combe B, Cohen C, Aubin F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997;61:10-5.
204. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review. *Climacteric* 2001;4:58-74.
205. Prior JC. Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998;19:397-428.
206. Okano H, Mizunuma H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Ohsawa M, et al. The long term effect of menopause on postmenopausal bone loss in Japanese women: results from a prospective study. *J Bone Miner Res* 1998;13:303-9.
207. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985;7:178-208.
208. Petitti DB. Hormone replacement therapy and heart disease prevention. Experimentation trumps observation [editorial]. *JAMA* 1998;280:650-2.
209. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
210. 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. *JAMA* 2002;288:321-33.
211. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the heart and estrogen/progestin replacement study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
212. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L, Bergstrom R, Schairer C. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999;10:253-60.
213. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.
214. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Endometrial cancer and patterns of use of estrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer* 1989;59:445-7.
215. Persson IR, Adami HO, Eklund G, Johansson ED, Lindberg BS, Lindgren A. The risk of endometrial neoplasia and treatment with estrogens and estrogen-progestogen combinations. First results of a cohort study after one to four completed years of observation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:211-7.
216. Gambrell RD Jr. Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. *South Med J* 1984;77:1509-15.
217. Cooper C, Stakkestad JA, Radowicki S, Hardy P, Pilate C, Dain MP, et al. Matrix delivery transdermal 17beta-estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;9:358-66.
218. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-96.
219. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.
220. Weiss SR, Ellman H, Dolker M, For the transdermal estradiol investigator group. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999;94:330-6.
221. Grese TA, Sluka JP, Bryant HU, Cullinan GJ, Glasebrook AL, Jones CD. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:14105-10.
222. 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* 2002;162:1140-3.
223. Eastell R, Adachi J, Harper K, Sarkar S, Delmas PD, Ensrud K. The effects of raloxifene on incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: 4-year results from the MORE trial [résumé]. *J Bone Miner Res* 2000;15(suppl 229):F418.
224. de Valk-de Roo GW, Stehouwer CDA, Meijer P, Mijatovic V, Kluff C, Kenemans P, et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2993-3000.
225. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox A, Hozzowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. The MORE investigators. *JAMA* 2002;287:847-57.
226. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs BL, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
227. Cauley J, Norton L, Lippman M, Eckert S, Krueger K, Purdie D, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
228. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-97.
229. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999;93:558-65.
230. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
231. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
232. 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* 1998;90:1371-88.
233. What is complementary and alternative medicine (CAM)? [Note 1]. Bethesda : National Center for Complementary and Alternative Medicine. <http://www.nccam.nih.gov/health/whatiscam/#sup1> (consulté le 24 septembre 2002).
234. Scheiber MD, Rebar RW. Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy? *Menopause* 1999;6:233-41.
235. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggini L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997;28:75-81.
236. Valente M, Bufalino L, Castiglione GN, D'Angelo R, Mancuso A, Galoppi P, et al. Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1994;54:377-80.
237. Gambacciani M, Spinetti A, Cappagli B, Taponeco F, Felipetto R, Parrini D, et al. Effects of ipriflavone administration on bone mass and metabolism in ovariectomized women. *J Endocrinol Invest* 1993;16:333-7.
238. Adami S, Bufalino L, Cervetti R, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, et al. Ipriflavone prevents radial bone loss in postmenopausal women with low bone mass over 2 years. *Osteoporos Int* 1997;7:119-25.
239. Kovacs AB. Efficacy of ipriflavone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Agents Actions* 1994;41:86-7.
240. Ushiroyama T, Okamura S, Ikeda A, Ueki M. Efficacy of ipriflavone and 1a vitamin D therapy for the cessation of vertebral bone loss. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;48:283-8.
241. Agnusdei D, Zacchei F, Bigazzi S, Cepollaro C, Nardi P, Montagnani M, et al. Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established post-menopausal osteoporosis. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15:97-104.
242. Nozaki M, Hashimoto K, Inoue Y, Ogata R, Okuma A, Nakano H. Treatment of bone loss in oophorectomized women with a combination of ipriflavone and conjugated equine estrogen. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62:69-75.
243. Agnusdei D, Gennari C, Bufalino L. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogens and the non-hormonal, bone-active drug ipriflavone. *Osteoporos Int* 1995;5:462-6.
244. Cecchetti M, Bellometti S, Cremonesi G, Solimeno LP, Torri G. Metabolic and bone effects after administration of ipriflavone and salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *Biomed Pharmacother* 1995;49:465-8.
245. Ohta H, Komukai S, Makita K, Masuzawa T, Nozawa S. Effects of 1-year ipriflavone treatment on lumbar bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal women with low bone mass. *Horm Res* 1999;51:178-83.
246. Katase K, Kato T, Hirai Y, Hasumi K, Chen JT. Effects of ipriflavone on bone loss following a bilateral ovariectomy and menopause: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2001;69:73-7.
247. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1482-8.
248. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, et al. Effect of ipriflavone-a synthetic derivative of natural isoflavones-on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998;5:9-15.
249. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Passeri M, et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1997;61:142-7.

250. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-9.
251. Hart JP, Catterall A, Dodds RA, Klenerman L, Shearer MJ, Bitensky L, et al. Circulating vitamin K1 levels in fractured neck of femur. *Lancet* 1984;2:283.
252. Somekawa Y, Chiguguchi M, Harada M, Ishibashi T. Use of vitamin K2 (Menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2700-4.
253. Iwamoto I, Kosha S, Noguchi SI, Murakami M, Fujino T, Douchi T, et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K-2 on bone mineral density in postmenopausal women: a comparative study with vitamin D-3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999;31:161-4.
254. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K-2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
255. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate. *J Orthop Sci* 2001;6:487-92.
256. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000;5:546-51.
257. Rich C, Ensinnck J, Ivanovich P. The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone diseases. *J Clin Invest* 1964;43:545-56.
258. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffman DL. Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. *J Lab Clin Med* 1971;78:994-5.
259. Harrison JE, McNeill KG, Sturtridge WC, Bayley TA, Murray TM, Williams C, et al. Three-year changes in bone mineral mass of postmenopausal osteoporotic patients based on neutron activation analysis of the central third of the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:751-8.
260. Heaney RP, Baylink DJ, Johnston CC Jr, Melton LJ III, Meunier PJ, Murray TM, et al. Fluoride therapy for the vertebral crush fracture syndrome. A status report. *Ann Intern Med* 1989;111:678-80.
261. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Piaggini L, Cappagli B, Ciapponi M, et al. Treatment of postmenopausal vertebral osteopenia with monofluorophosphate: a long-term calcium-controlled study. *Osteoporos Int* 1995;5:467-71.
262. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998;8:4-12.
263. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:401-8.
264. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacobelli G, et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;129:1-8.
265. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-9.
266. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1998;8:47-52.
267. Lippuner K, Haller B, Casez JP, Montandon A, Jaeger P. Effect of disodium monofluorophosphate, calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in patients chronically treated with glucocorticosteroids: a prospective, randomized, double-blind study. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:207-13.
268. Guaydier-Souquieres G, Kotzki PO, Sabatier JP, Basse-Cathalinat B, Loebl G. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study. *Osteoporos Int* 1996;6:171-7.
269. Rizzoli R, Chevalley T, Slosman DO, Bonjour JP. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995;5:39-46.
270. Lems WF, Jacobs WG, Bijlsma JW, Croone A, Haanen HC, Houben HH, et al. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:575-82.
271. Hedlund LR, Gallagher JC. Increased incidence of hip fracture in osteoporotic women treated with sodium fluoride. *J Bone Miner Res* 1989;4:223-5.
272. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, Bernat M, Bijvoet OL, Courpron P, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980;280:1340-4.
273. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
274. Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:620-8.
275. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550-5.
276. Fujita T, Inoue T, Morii H, Morita R, Norimatsu H, Orimo H, et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 1999;9:296-306.
277. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH, Potts JT Jr, Daly MA, Campbell JA, et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 1986;1:377-81.
278. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects of bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-70.
279. Orwoll E, Scheele WH, Calancy AD, Adams S, Syveren U, Diez-Perez A. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) therapy reduces the incidence of moderate/severe vertebral fractures in men with low bone density. *J Bone Miner Res* 2001;16(suppl):S162.
280. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998;102:1627-33.
281. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: Results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944-51.
282. Baeksgaard L, Andersen KP, Hyldstrup L. Calcium and vitamin D supplementation increases spinal BMD in healthy, postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998;8:255-60.
283. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
284. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2.
285. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
286. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997;99:1287-94.
287. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-7.
288. Lee WT, Leung SS, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J, et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr* 1994;60:744-50.
289. Lee WT, Leung SS, Leung DM, Tsang HS, Lau J, Cheng JC. A randomized double-blind controlled calcium supplementation trial, and bone and height acquisition in children. *Br J Nutr* 1995;74:125-39.
290. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Martel JK, Landis JR, Demers LM, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993;270:841-4.
291. Lloyd T, Martel JK, Rollings N, Andon MB, Kuller H, Demers LM, et al. The effect of calcium supplementation and Tanner stage on bone density, content and area in teenage women. *Osteoporos Int* 1996;6:286-3.
292. Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 1995;126:551-6.
293. Baran D, Sorensen A, Grimes J, Lew R, Karellas A, Johnson B, et al. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:264-70.
294. Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35-65 years of age: Longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 1986;44:863-76.
295. Rico H, Revilla M, Villa LF, Alvarez de Buergo M, Arribas I. Longitudinal study of the effect of calcium pidolate on bone mass in eugonadal women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:477-80.
296. Holbrook TL, Barrett-Connor EL, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988;2:1046-9.
297. Lau E, Donnan S, Barker DJP, Cooper C. Physical activity and calcium intake in fracture of the proximal femur in Hong Kong. *BMJ* 1988;297:1441-3.
298. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Rapin CH, Michel JP, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994;4:245-52.
299. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannen-

- baum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
300. Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N, et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1068-75.
301. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women [published erratum appears in *N Engl J Med* 1993 Oct 21;329(17):1281]. *N Engl J Med* 1993;328:460-4.
302. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD. Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:950-4.
303. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5.
304. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ III. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-74.
305. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-6.
306. Chan GM, McMurry M, Westover K, Engelbert-Fenton K, Thomas MR. Effects of increased dietary calcium intake upon the calcium and bone mineral status of lactating adolescent and adult women. *Am J Clin Nutr* 1987;46:319-23.
307. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF. Changes in bone mineral density and markers of bone remodeling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res* 1995;10:1312-20.
308. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997;337:523-8.
309. Prentice A, Jarjou LM, Cole TJ, Stirling DM, Dibba B, Fairweather-Tait S. Calcium requirements of lactating Gambian mothers: effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. *Am J Clin Nutr* 1995;62:58-67.
310. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
311. Vieth R, Cole DE, Hawker GA, Trang HM, Rubin LA. Wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:1091-7.
312. Ala-Houhala M, Koskinen T, Koskinen M, Visakorpi JK. Double blind study on the need for vitamin D supplementation in prepubertal children. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:89-93.
313. Komulainen M, Tuppurainen MT, Kroger H, Heikkinen AM, Puntilla E, Alhava E, et al. Vitamin D and HRT: no benefit additional to that of HRT alone in prevention of bone loss in early postmenopausal women. A 2.5-year randomized placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 1997;7:126-32.
314. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:505-12.
315. Tylavsky FA, Anderson JJB. Dietary factors in bone health of elderly lactoovovegetarians and omnivorous women. *Am J Clin Nutr* 1988;48(3 suppl):842-9.
316. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:147-52.
317. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1991;54:157-63.
318. Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1990;132:675-84.
319. Devine A, Criddle RA, Dick IM, Kerr DA, Prince RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:740-5.
320. Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD, Hankin JH, Vogel JM. The relationship between diet and bone mineral content of multiple skeletal sites in elderly Japanese-American men and women living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* 1985;42:877-88.
321. Angus RM, Sambrook PN, Pocock NA, Eisman JA. Dietary intake and bone mineral density. *Bone Miner* 1988;4:265-77.
322. Earnshaw SA, Worley A, Hosking DJ. Current diet does not relate to bone mineral density after the menopause. The Nottingham Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Br J Nutr* 1997;78:65-72.
323. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: Further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr* 2000;71:142-51.
324. Conlan D, Korula R, Tallentire D. Serum copper levels in elderly patients with femoral-neck fractures. *Age Ageing* 1990;19:212-4.
325. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, Johnell O, Elmstahl B. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int* 1998;8:333-40.
326. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sorensen S, Wolk A, Bergstrom R, et al. Diet and hip fracture risk: A case-control study. *Int J Epidemiol* 1995;24:771-82.
327. Petit MA, McKay HA, MacKelvie KJ, Heinonen A, Khan KM, Beck TJ. A randomized school-based jumping intervention confers site and maturity-specific benefits on bone structural properties in girls: a hip structural analysis study. *J Bone Miner Res* 2002;17:363-72.
328. MacKelvie KJ, McKay HA, Petit MA, Moran O, Khan KM. Bone mineral responses to a 7-month randomized controlled, school-based jumping intervention in 121 prepubertal boys: associations with ethnicity and body mass index. *J Bone Miner Res* 2002;17:834-44.
329. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1814-21.
330. Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD. Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: Positive effects on bone and lean mass. *J Bone Miner Res* 1997;12:1453-62.
331. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC Jr. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1996;6:1227-33.
332. Cassell C, Benedict M, Specker B. Bone mineral density in elite 7- to 9-yr-old female gymnasts and swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1243-6.
333. Courteix D, Lespessailles E, Peres SL, Obert P, Germain P, Benhamou CL. Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporos Int* 1998;8:152-8.
334. Duppe H, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E. Bone mineral density in female junior, senior and former football players. *Osteoporos Int* 1996;6:437-41.
335. Nordstrom P, Pettersson U, Lorentzon R. Type of physical activity, muscle strength, and pubertal stage as determinants of bone mineral density and bone area in adolescent boys. *J Bone Miner Res* 1998;13:1141-8.
336. Slemenda CW, Johnston CC Jr. High intensity activities in young women: site specific bone mass effects among female figure skaters. *Bone Miner* 1993;20:125-32.
337. Taaffe DR, Snow-Harter C, Connolly DA, Robinson TL, Brown MD, Marcus R. Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *J Bone Miner Res* 1995;10:586-93.
338. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, et al. Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 1995;10:940-7.
339. Khan KM, Liu-Ambrose T, Sran MM, Ashe MC, Donaldson MG, Wark JD. New criteria for female athlete triad syndrome? As osteoporosis is rare, should osteopenia be among the criteria for defining the female athlete triad syndrome? *Br J Sports Med* 2002;36:10-3.
340. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Oja P, Vuori I. Effects of unilateral strength training and detraining on bone mineral mass and estimated mechanical characteristics of the upper limb bones in young women. *J Bone Miner Res* 1996;11:490-501.
341. Chilibeck PD, Calder A, Sale DG, Webber CE. Twenty weeks of weight training increases lean tissue mass but not bone mineral mass or density in healthy, active young women. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:1180-5.
342. Conroy BP, Kraemer WJ, Maresh CM, Fleck SJ, Stone MH, Fry AC, et al. Bone mineral density in elite junior Olympic weightlifters. *Med Sci Sport Exerc* 1993;25:1103-9.
343. Karlsson MK, Johnell O, Obrant KJ. Bone mineral density in weight lifters. *Calcif Tissue Int* 1993;52:212-5.
344. Dinc H, Savci G, Demirci A, Sadikoglu MY, Tuncel E, Yavuz H. Quantitative computed tomography for measuring bone mineral density in athletes. *Calcif Tissue Int* 1996;58:398-401.
345. Mayoux-Benhamou MA, Leyge JF, Roux C, Revel M. Cross-sectional study of weight-bearing activity on proximal femur bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1999;64:179-83.
346. Orwoll ES, Ferar J, Oviatt SK, McClung MR, Huntington K. The relationship of swimming exercise to bone mass in men and women. *Arch Intern Med* 1989;149:2197-200.
347. Pettersson U, Nordstrom P, Lorentzon R. A comparison of bone mineral density and muscle strength in young male adults with different exercise level. *Calcif Tissue Int* 1999;64:490-8.
348. Smith R, Rutherford OM. Spine and total body bone mineral density and serum testosterone levels in male athletes. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;67:330-4.
349. Calbet JAL, Moysi JS, Dorado C, Rodriguez LP. Bone mineral content and density in professional tennis players. *Calcif Tissue Int* 1998;62:491-6.
350. Kannus P, Haapasalo H, Sievanen H, Oja P, Vuori I. The site-specific effects of long-term unilateral activity on bone mineral density and content. *Bone* 1994;15:279-84.
351. Kontulainen S, Kannus P, Haapasalo H, Heinonen A, Sievanen H, Oja P, et al. Changes in bone mineral content with decreased training in competitive young adult tennis players and controls: A prospective 4-yr follow-up. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:646-52.

352. Bilanin JE, Blanchard MS, Russek-Cohen E. Lower vertebral bone density in male long distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:66-70.
353. Hetland ML, Haarbo J, Christiansen C. Low bone mass and high bone turnover in male long distance runners. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:770-5.
354. MacDougall JD, Webber CE, Martin J, Ormerod S, Chesley A, Younglai EV, et al. Relationship among running mileage, bone density, and serum testosterone in male runners. *J Appl Physiol* 1992;73:1165-70.
355. Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000;67:10-8.
356. Snow-Harter C, Bouxsein ML, Lewis BT, Carter DR, Marcus R. Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: a randomized exercise intervention trial. *J Bone Miner Res* 1992;7:761-9.
357. Bassey EJ, Ramsdale SJ. Weight-bearing exercise and ground reaction forces: a 12-month randomized controlled trial of effects on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Bone* 1995;16:469-76.
358. Bravo G, Gauthier P, Roy PM, Payette H, Gaulin P, Harvey M, et al. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:756-62.
359. Brooke-Wavell K, Jones PRM, Hardman AE. Brisk walking reduces calcaneal bone loss in post-menopausal women. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:75-80.
360. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V, Evans K. Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age Ageing* 1997;26:253-60.
361. Grove KA, Londeree BR. Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:1190-4.
362. Heinonen A, Oja P, Sievanen H, Pasanen M, Vuori I. Effect of two training regimens on bone mineral density in healthy perimenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:483-90.
363. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ Jr. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1303-11.
364. Martin D, Notelovitz M. Effects of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1993;8:931-6.
365. McCartney N, Hicks AL, Martin J, Webber CE. Long-term resistance training in the elderly: effects on dynamic strength, exercise capacity, muscle, and bone. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:B97-104.
366. Thompson JL, Gylfadottir UK, Moynihan S, Jensen CD, Butterfield GE. Effects of diet and exercise on energy expenditure in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:867-73.
367. Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res* 1996;11:218-25.
368. McCartney N, Hicks AL, Martin J, Webber CE. A longitudinal trial of weight training in the elderly: continued improvements in year 2. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:B425-33.
369. Nelson M, Fiatarone M, Morganti C, Trice I, Greenberg R, Evans W. Effects of High-Intensity Strength Training on Multiple Risk Factors for Osteoporotic Fractures — a randomized controlled trial. *JAMA* 1994;272:1909-14.
370. Nichols JF, Nelson KP, Peterson KK. Bone mineral density responses to high-intensity strength training in active older women. *J Aging Phys Activity* 1995;3:26-38.
371. Revel M, Mayoux-Benhamou MA, Rabourdin JP, Bagheri F, Roux C. One-year psoas training can prevent lumbar bone loss in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Calcif Tissue Int* 1993;53:307-11.
372. Rhodes EC, Martin AD, Taunton JE, Donnelly M, Warren J, Elliot J. Effects of one year of resistance training on the relation between muscular strength and bone density in elderly women. *Br J Sports Med* 2000;34:18-22.
373. Sinaki M, Wahner HW, Offord KP, Hodgson SF. Efficacy of nonloading exercises in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: a controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1989;64:762-9.
374. Smidt GL, Lin SY, O'Dwyer KD, Blanpied PR. The effect of high-intensity trunk exercise on bone mineral density of postmenopausal women. *Spine* 1992;17:280-5.
375. Heikkinen J, Kurttila-Matero E, Kyllonen E, Vuori J, Takala T, Vaananen HK. Moderate exercise does not enhance the positive effect of estrogen on bone mineral density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991;49(suppl):S83-4.
376. Notelovitz M, Martin D, Tesar R, Khan FY, Probart C, Fields C, et al. Estrogen therapy and variable-resistance weight training increase bone mineral in surgically menopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:583-90.
377. Wolff I, Van Croonenborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ, Twisk JWR. The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;9:1-12.
378. Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997;7:331-7.
379. Boyce WJ, Vessey MP. Habitual physical inertia and other factors in relation to risk of fracture of the proximal femur. *Age Ageing* 1988;17:319-27.
380. Cooper C, Wickham C, Coggon D. Sedentary work in middle life and fracture of the proximal femur. *Br J Ind Med* 1990;47:69-70.
381. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PWF, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:710-20.
382. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Stormer J, Tollan A, Sogaard AJ. The Tromsø Study: physical activity and the incidence of fractures in a middle-aged population. *J Bone Miner Res* 1998;13:1149-57.
383. Kujala UM, Kaprio J, Kannus P, Sarna S, Koskenvuo M. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men. *Arch Intern Med* 2000;160:705-8.
384. Gillespie LD, Gillespie WJ, Cumming R, Lamb SE, Rowe BH. Interventions to reduce the incidence of falling in the elderly. [Cochrane review]. In: The Cochrane Library; issue 1, 1999. Oxford: Update Software.
385. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Tilyard MW, Buchner DM. Randomised controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. *BMJ* 1997;315:1065-9.
386. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:850-3.
387. Robertson MC, Devlin N, Gardner MM, Campbell AJ. Effectiveness and economic evaluation of a nurse delivered home exercise program to prevent falls. 1: Randomized controlled trial. *BMJ* 2001;322:697-701.
388. Wolf SL, Barnhart HX, Kutner NG, McNeely E, Coogler C, Xu T. Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:489-97.
389. Cumming RG, Thomas M, Szonyi G, Salkeld G, O'Neill E, Westbury C, et al. Home visits by an occupational therapist for assessment and modification of environmental hazards: a randomized trial of falls prevention. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1397-402.
390. Van Haastregt JCM, Diederiks JPM, Van Rossum E, De Witte LP, Crebolder HFJM. Effects of preventive home visits to elderly people living in the community: Systematic review. *BMJ* 2000;320:754-8.
391. Close J, Ellis M, Hooper R, Gluckman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:93-7.
392. Van Haastregt JC, Diederiks JP, van Rossum E, de Witte LP, Voorhoeve PM, Crebolder HF. Effects of a programme of multifactorial home visits on falls and mobility impairments in elderly people at risk: a randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:994-8.
393. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:821-7.
394. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PRE, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1672-9.

Correspondance : Dr Jacques P. Brown, Centre de recherche du CHUL, local S-784, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy QC G1V 4G2; télécopieur : 418-654-2142; courriel : jacques.brown@crchul.ulaval.ca

Tirés à part : Société de l'ostéoporose du Canada, 33 Laird Dr., Toronto ON M4G 3S9; télécopieur : 416-696-2673; courriel : osc@osteoporosis.ca