



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Recommandations

Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique[☆]

Karine Briot^{a,*}, Bernard Cortet^b, Thierry Thomas^c, Maurice Audran^d, Hubert Blain^e, Véronique Breuil^f, Laure Chapuis^g, Roland Chapurlat^h, Patrice Fardelloneⁱ, Jean-Marc Feron^j, Jean-Bernard Gauvain^k, Pascal Guggenbuhl^{l,m}, Sami Kolta^a, Eric Lespessaillesⁿ, Brigitte Letombe^o, Christian Marcelli^p, Philippe Orcel^q, Patrick Seret^r, Florence Trémollières^s, Christian Roux^a

^a Service de rhumatologie, hôpital Cochin, université Paris-Descartes, 75014 Paris, France

^b EA 4490, service de rhumatologie, CHU de Lille, 59037 Lille, France

^c Inserm U1059, service de rhumatologie, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

^d Service de rhumatologie et GEROM, faculté de médecine et UNAM, CHU d'Angers, 49933 Angers, France

^e Unité de soins aigus gériatriques, centre Antonin-Balmes, CHU de Montpellier, université Montpellier 1, 34295 Montpellier, France

^f Service de rhumatologie, CHU de Nice 1, université Nice Sophia-Antipolis, 06000 Nice, France

^g Service de rhumatologie, 35500 Vitré, France

^h Inserm U1033, service de rhumatologie, hôpital Edouard-Herriot, université de Lyon, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon, France

ⁱ Inserm ERI 12, service de rhumatologie, CHU d'Amiens, 80090 Amiens, France

^j Service de chirurgie orthopédique de l'hôpital Saint-Antoine, hôpitaux universitaires Est-Parisiens, 75012 Paris, France

^k Centre de médecine gériatrique, CHR d'Orléans, 45032 Orléans, France

^l Service de rhumatologie, CHU de Rennes, 16, boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes, France

^m Inserm UMR U 991, université de Rennes 1, 35000 Rennes, France

ⁿ Service de rhumatologie, CHR d'Orléans, 45067 Orléans, France

^o Service de gynécologie médicale et médecine du couple, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille, France

^p Service de rhumatologie, CHU, hôpital Côte-de-Nacre, 14033 Caen, France

^q Service de rhumatologie, CHU hôpital Lariboisière, 75010 Paris, France

^r Service de rhumatologie, 49100 Angers, France

^s Centre de ménopause, hôpital Paule-de-Viguier, 31059 Toulouse, France

INFORMATIONS

Historique de l'article :

Accepté le 9 février 2012

Disponible sur Internet le 27 mars 2012

Mots clés :

Ostéoporose

Ménopause

Fracture

FRAX[®]

Densitométrie osseuse

RÉSUMÉ

Objectifs. – Actualiser sous l'égide de la section os de la Société française de rhumatologie (SFR) et du groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) en collaboration avec des sociétés savantes (Collège national des gynécologues et obstétriciens français, groupe d'étude de la ménopause et du vieillissement hormonal, Société française de chirurgie orthopédique, Société française d'endocrinologie, Société française de gériatrie et de gérontologie) les recommandations du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique publiées en 2006 par la Haute Autorité de santé (HAS).

Méthodes. – Un groupe de travail, représentatif des spécialités médicales intervenant dans la prise en charge de ces patientes a élaboré ces recommandations à partir d'une analyse systématique de la littérature selon la méthode HAS.

Résultats. – Ces recommandations insistent sur la prise en charge des femmes avec une fracture sévère chez lesquelles un traitement anti-ostéoporotique est recommandé. En cas de fracture sévère, tous les traitements peuvent être prescrits ; l'acide zolédronique est à privilégier en première intention après une fracture de hanche. Dans les autres cas (avec ou sans fracture non sévère) l'indication thérapeutique dépend des valeurs de la densité minérale osseuse (DMO) et du FRAX[®] ; tous les traitements peuvent être utilisés ; le raloxifène et l'ibandronate étant réservés aux patientes à faible risque de fracture périphérique. Le traitement sera prescrit pour une séquence de cinq ans ; sa poursuite ou son interruption dépendra des résultats de la réévaluation réalisée à cinq ans.

Conclusions. – Ces recommandations ont pour but de clarifier la prise en charge pharmacologique de l'ostéoporose post-ménopausique pour les médecins.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2012.02.014).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : karine.briot@cch.aphp.fr (K. Briot).

1. Objectifs et méthodes

Ces recommandations sont destinées à tous les médecins amenés à prendre en charge des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique ou à risque d'une telle maladie. Leur objectif est d'exposer les principes du traitement médicamenteux de cette ostéoporose, prenant en compte les données actuelles d'indications, d'efficacité et de tolérance de ces traitements. Le contenu de ces recommandations a été discuté, rédigé en conformité avec la méthode Haute Autorité de santé (HAS) et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Lorsque les données de la littérature étaient insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Ces recommandations ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Elles ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substituent à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ces recommandations ont été écrites par un chargé de projet et un comité scientifique, discutées et relues par un comité de lecture pluridisciplinaire avec suivi de la méthode AGREE [1].

Les sociétés savantes qui ont participé à la relecture sont les suivantes :

- Collège national des gynécologues et obstétriciens français ;
- groupe d'étude de la ménopause et du vieillissement hormonal ;
- Fédération nationale des gynécologues médicaux ;
- groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) ;
- Société française de chirurgie orthopédique et de traumatologie ;
- Société française d'endocrinologie ;
- Société française de gériatrie et gérontologie ;
- et Société française de rhumatologie (SFR).

2. Épidémiologie et diagnostic de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture [2]. L'ostéoporose constitue un important enjeu de santé du fait des conséquences potentiellement graves des fractures, dont elle augmente le risque, et de sa fréquence, liée au vieillissement de la population. Ces recommandations s'appliquent exclusivement dans les situations où les autres causes d'ostéopathies fragilisantes, métaboliques, malignes et génétiques, ont été éliminées.

2.1. Épidémiologie

Tous les os peuvent être le siège d'une fracture ostéoporotique, sauf le crâne, les os de la face, le rachis cervical, les trois premières vertèbres thoraciques, les mains et les orteils (où les fractures sont presque toujours traumatiques ou tumorales). Les fractures ostéoporotiques surviennent suite à un traumatisme de faible énergie (équivalente à l'énergie d'une chute de sa hauteur). Certaines fractures dites sévères sont associées à une augmentation significative de la mortalité : les fractures ostéoporotiques de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des vertèbres, du pelvis, du fémur distal, de trois côtes simultanées et du tibia proximal [3]. D'autres fractures fréquentes dites non sévères comme celles des deux os de l'avant-bras peuvent avoir un retentissement plus ou moins important sur la morbidité, mais ne sont pas associées à une augmentation de mortalité.

Tableau 1

Indications remboursées de l'ostéodensitométrie biphotonique à rayons-X.

Pour un premier examen : dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe

En cas de signes d'ostéoporose : découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ; antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts, du rachis cervical)
En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : lors d'une corticothérapie systémique (de préférence au début) prescrite pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone
Antécédent documenté de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose : hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-Rh]), hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive et ostéogénèse imparfaite

Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale)

Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au 1^{er} degré
Indice de masse corporelle < 19 kg/m²
Ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause
Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour équivalent prednisone

Pour un second examen

À l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable, chez la femme ménopausée
Chez la femme ménopausée sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans après la réalisation de la première en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque

2.2. Diagnostic densitométrique de l'ostéoporose

L'ostéoporose est définie par une diminution de la résistance osseuse, qui peut être estimée par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO).

2.2.1. Technique de mesure

L'ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons-X (DXA) est la technique de référence pour mesurer la DMO au rachis lombaire et à FESF. La résistance osseuse est fortement dépendante de la DMO. Chez les femmes ménopausées, le résultat s'interprète en T score, différence entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique des femmes jeunes au même site osseux ; il s'exprime en unités d'écart-type. La définition de l'ostéoporose proposée par l'Organisation mondiale de la santé [4] est : T inférieur ou égal à -2,5. Ce seuil diagnostique n'est pas un seuil de décision thérapeutique (Accord professionnel). Cet examen est remboursé sous conditions depuis le 1^{er} juillet 2006 (Tableau 1). Les machines d'ostéodensitométrie sont soumises à un contrôle de qualité pour assurer la fiabilité de la mesure. Les opérateurs de mesures densitométriques doivent avoir une formation spécifique à cet acte en plus de la formation initiale, formation technique des opérateurs et formation à l'interprétation des résultats de l'examen. La compétence en radioprotection est obligatoire.

2.2.2. Choix du site et de la courbe

Il est préconisé de mesurer la DMO à deux sites : le rachis lombaire et FESF et de faire le diagnostic d'ostéoporose densitométrique en cas de T score inférieur ou égal à -2,5 à au moins un des sites : rachis lombaire, col fémoral, hanche totale [5]. Selon l'IOF (International Osteoporosis Foundation), si un seul site doit être

privilegié, ce doit être la hanche totale ou le col fémoral en utilisant 1 seule courbe de référence NHANES III [6,7].

3. Évaluation du risque de fracture et décision thérapeutique

La décision de traitement est prise sur l'évaluation du risque de fracture, qui est estimée surtout à partir de l'âge, des antécédents personnels de fracture, des facteurs de risque de chute (trois éléments de recherche obligatoire), et de la mesure de DMO.

3.1. Antécédent personnel de fracture de faible traumatisme

C'est le facteur de risque le plus important de nouvelle fracture [8–11]. Cela est vrai pour tous les types de fractures, y compris non vertébrales. La date de survenue de la fracture est un élément à prendre en compte. Le risque de fracture est conséquent surtout dans les deux à trois ans suivant la fracture, mais reste significativement augmenté jusqu'à dix à 15 ans après la survenue de la première fracture, (notamment quand il s'agit de fractures de l'ESF, de vertèbre ou de l'humérus [10,11]).

La fracture vertébrale est fréquente mais sous-estimée (dans 2/3 des cas) en raison de son caractère parfois peu ou pas symptomatique ou de douleurs banalisées, prises pour une pathologie disco-vertébrale commune et ne conduisant pas à la réalisation d'une radiographie. C'est pourtant un facteur de risque essentiel d'autres fractures, vertébrales et périphériques. Le risque de nouvelle fracture augmente avec le nombre et la sévérité des fractures vertébrales. La découverte d'une fracture vertébrale radiographique, même asymptomatique, augmente le risque relatif de fractures incidentes dès la première année et jusqu'à 15 ans après la découverte de la fracture après ajustement pour l'âge et la densité osseuse [8].

Une évaluation morphologique à la recherche de fractures vertébrales par radiographie standard ou Vertebral Fracture Assessment (VFA), réalisée par les appareils d'absorptiométrie biphotonique à rayons-X, est indiquée chez la femme ménopausée en cas de dorsalgies ou si un des critères suivants est présent : perte de taille plus ou égal à 4 cm (mesure de la taille comparée à la taille rapportée à l'âge de 20 ans), perte de taille prospective plus ou égal 2 cm (mesure répétée de la taille au cours du suivi), antécédent de fracture vertébrale et maladies chroniques avec risque important de fracture vertébrale. En cas de VFA, il est possible d'élargir les indications [12] (Annexe 2).

3.2. La mesure de la densité minérale osseuse (DMO)

La mesure de la DMO est utile dans l'évaluation du risque de fracture. Les études prospectives montrent qu'il existe un gradient entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque de fracture. Pour toute diminution d'une déviation standard de la DMO par rapport aux témoins, le risque de fracture est multiplié par deux [13]. Toutefois, l'ostéodensitométrie ne peut identifier toutes les femmes à risque de fracture. Plusieurs études conduites dans de larges cohortes ont montré que moins de 50% de fractures survenaient chez des patientes ayant un T score moins ou égal à -2,5 [14,15]. Le résultat de densitométrie osseuse n'est pas toujours suffisant pour la décision thérapeutique. Il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier le risque de chutes (Tableaux 2 et 3).

3.3. Facteurs de risque de chutes

Les facteurs de risque de chutes sont des facteurs déterminants dans la survenue de fractures chez les sujets les plus

Tableau 2
Facteurs de risque de fracture.

Âge ^a
Origine caucasienne
Ménopause avant 40 ans
Aménorrhée primaire ou secondaire
Antécédent familial de fracture par fragilité osseuse ^a
Antécédent personnel de fracture ^a
Faible poids ^a
Troubles de l'acuité visuelle ^a
Troubles neuromusculaires ^a
Immobilisation très prolongée ^a
Tabagisme ^a
Corticothérapie ^a
Faible apport calcique
Carence en vitamine D
Consommation excessive d'alcool

^a Facteurs de risque de fracture ostéoporotique indépendant de la DMO.

âgés. Plus de 80% des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute [16]. Les principaux facteurs de risque de chutes sont résumés dans le Tableau 3. Des recommandations sur les modalités de dépistage des sujets à risque de chute ont été élaborées par l'HAS en 2005 (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_des_chutes_argumentaire.pdf) et proposent la démarche suivante :

- la recherche d'un antécédent de chute dans l'année précédente ;
- en l'absence de chute :
 - rechercher des facteurs de risque (Tableau 3),
 - réaliser quelques tests simples lors de la consultation parmi la liste suivante : « Get up and go » test, test de l'appui unipodal, test de la poussée sternale (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_des_chutes_argumentaire.pdf).

Tableau 3
Facteurs de risque de chutes.

Facteurs intrinsèques
Âge (plus de 80 ans)
Antécédent de chute dans l'année précédente
Troubles locomoteurs et neuromusculaires
Diminution de la force musculaire des membres inférieurs
Préhension manuelle réduite
Difficultés à la marche
Troubles de l'équilibre
Baisse de l'acuité visuelle
Baisse de l'audition
Prise de psychotropes
Polymédication (au-delà de 4)
Pathologies spécifiques
Maladie de Parkinson
Démences
Dépression
Séquelles d'accident vasculaire cérébral
Carence en vitamine D
Facteurs extrinsèques
Consommation d'alcool
Sédentarité
Malnutrition
Facteurs environnementaux
Habitat mal adapté (escaliers, tapis)
Utilisation ou non utilisation d'une aide à la marche
Environnement public (trottoirs irréguliers, surfaces glissantes)
Mauvaise utilisation ou non utilisation d'une canne
Facteurs socioéconomiques : éducation, revenu, logement, intégration sociale

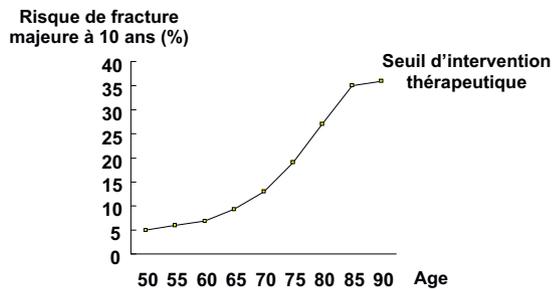


Fig. 1. Seuil d'intervention (traitement pharmacologique) en fonction de la valeur du FRAX® pour fracture majeure de l'ostéoporose selon l'âge pour la France.

3.4. L'estimation du risque absolu de fracture par le FRAX®

L'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle qui comprend la mesure de la DMO et l'évaluation de facteurs de risque cliniques associés au risque de fracture (Tableau 2). Le rôle de ces différents facteurs de risque est différent suivant l'âge. L'outil FRAX® est proposé par l'OMS pour la quantification du risque de fracture [17] (www.sheffield.ac.uk/FRAX). Le résultat est une probabilité à dix ans de fracture du FESF et des fractures dites « majeures », regroupant celles du FESF, de l'humérus, du poignet ainsi que les fractures vertébrales cliniques (à distinguer des fractures vertébrales radiologiques symptomatiques ou non). On peut proposer compte-tenu des premières études de validation ou de calibration nationales [18–22] et des recommandations internationales (NOF, NOS, NOGG) les recommandations suivantes (Accord professionnel) :

- le calcul du FRAX® n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente : antécédent de fracture ostéoporotique sévère ou T moins ou égal à -3 au site vertébral et fémoral (fémur total ou col fémoral) ;
- le calcul du FRAX® est utile en cas d'antécédent de fracture non sévère, ou autres facteurs de risque et T score supérieur à -3 . Il n'existe pas de seuil d'intervention validé en France. Le seuil d'intervention proposé est de choisir la valeur de FRAX® qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture [17]. Cette valeur seuil qui dépend de l'âge est représentée sur la Fig. 1 [17] (Accord professionnel). La valeur du seuil de décision qui augmente avec l'âge illustre bien l'évolution spontanée du risque de récurrence de fracture liée à la présence de la fracture et à l'âge.

4. Stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

L'objectif du traitement est de prévenir la survenue de fractures (Accord professionnel). L'indication repose sur l'estimation de ce risque dans les cinq à dix années suivantes, car c'est la durée pour laquelle l'efficacité des traitements a été évaluée. Les preuves du bénéfice anti-fracturaire des médicaments de l'ostéoporose ont été établies dans des populations définies par des critères densitométriques ou par l'existence d'une fracture (Tableaux 4–6). Le diagnostic d'ostéoporose (avec ou sans fracture) impose de s'assurer de l'absence d'autre cause d'ostéopathie fragilisante (métabolique, maligne et génotypique). Cette démarche diagnostique est obligatoire avant tout traitement.

Il n'y a pas de données permettant de comparer directement l'efficacité anti-fracturaire des traitements. Les données densitométriques et biochimiques ne doivent pas être utilisées pour cette comparaison. Il n'existe pas de preuve scientifique de l'intérêt

des associations de médicaments. Le choix du traitement doit tenir compte des effets extra-osseux bénéfiques ou effets indésirables, des contre-indications spécifiques des médicaments et des contraintes des traitements. Le respect des conditions de prise des médicaments peut contribuer à limiter la survenue de certains effets indésirables. Le traitement doit être administré en fonction de l'âge, du risque de fracture vertébrale et/ou périphérique, de la sévérité de la fracture (Accord professionnel), dans le respect des conditions de remboursement (Annexe 1).

En cas de difficulté ou d'échec d'un traitement médicamenteux, l'avis d'un spécialiste de pathologies osseuses doit être pris (Accord professionnel). Dans tous les cas, la patiente sera informée sur sa maladie et les traitements. L'importance d'une bonne adhésion au traitement (combinant la persistance et l'observance) sera expliquée, et cet élément sera surveillé tout au long du suivi. La prise en charge en réseau multidisciplinaire a montré son intérêt dans une meilleure prise en charge des malades fracturés [23].

4.1. Prérequis pour un traitement

4.1.1. Prévention des chutes

Il convient de souligner l'importance de la prévention des chutes (ergonomie du lieu de vie, programmes d'activité physique, correction visuelle, adaptation d'un traitement hypotenseur ou hypnotique...) et de leurs conséquences chez les sujets âgés. Toutefois les preuves de l'efficacité anti-fracturaire de ces mesures non pharmacologiques n'ont pas été apportées (Grade C) [24].

4.1.2. Apports calciques

L'efficacité de la supplémentation calcique administrée seule, dans le but de prévenir les fractures ostéoporotiques n'est pas clairement démontrée. Une méta-analyse de 29 essais thérapeutiques randomisés (63 897 patients d'âge moyen 67,8 ans) a montré une réduction significative de tous les types de fractures ostéoporotiques de 12% chez les patients recevant du calcium avec ou sans vitamine D. L'efficacité se manifestait essentiellement chez les patients de plus de 70 ans dont les apports alimentaires en calcium étaient insuffisants (moins de 700 mg par jour) et lorsqu'il était associé une supplémentation vitaminique D aux doses recommandées [25]. L'association d'une incidence accrue des événements cardiovasculaires et de la supplémentation calcique chez les femmes âgées a été suggérée [26–28]. Elle a été rapportée essentiellement chez les sujets dont l'apport calcique alimentaire spontané était déjà suffisant [29], mais elle n'est pas confirmée par toutes les études [30].

Les apports quotidiens optimaux doivent être de 1200 mg chez les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans, et il est conseillé de privilégier les apports alimentaires (produits laitiers et eaux minérales riches en calcium) (Accord professionnel). En pratique, il est possible d'évaluer les apports alimentaires par un auto-questionnaire fréquentiel disponible en ligne (www.grio.org) (Annexe 3). Une supplémentation en vitamine D doit être associée en cas d'insuffisance.

4.1.3. Vitamine D

Le taux de 25-(OH)-vitamine D circulante est le reflet de l'imprégnation vitaminique D. Le taux recommandé actuellement de 25-(OH)-vitamine D est d'au moins 30 ng/mL (75 nmol/L) (Accord professionnel). Une intoxication est possible pour des taux de 25 OH vitamine D plus ou égal à 150 ng/mL (ou 375 nmol/L). Il est recommandé de doser la vitamine D dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH)-vitamine D pour une prise en charge adaptée, il est alors nécessaire de connaître la valeur initiale du taux de 25-(OH)-vitamine D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation (Accord professionnel) [31].

Tableau 4
Effet des traitements sur le risque de fracture vertébrale.

Traitement	Étude	Durée	Risque relatif	Commentaires
THM	WHI [49]	5 ans	Toutes fractures (y compris FV) : 0,76 (0,69–0,85)	
Raloxifène	MORE [50]	3 ans 4 ans	0,7 (0,5–0,8) 0,64 (0,53–0,76)	Réduction de la 4 ^e année comparable aux 3 premières années
Alendronate	FIT 1 [51]	3 ans	0,53 (0,41–0,68)	Morphométriques Fractures vertébrales cliniques Critère secondaire
	FIT 2 [52]	4 ans	0,45 (0,27–0,72)	
	Méta-analyse [53]	2–3 ans	0,56 (0,39–0,80)	
	Méta-analyse [54]	≥ 1 an	0,52 (0,43–0,65) 0,55 (0,38–0,80) 0,55 (0,43–0,69)	Prévention primaire Prévention secondaire
Risedronate	Vert NA [55]	3 ans	0,59 (0,42–0,82)	Prévention secondaire Analyse post-hoc chez sujets ≥80 ans
	Vert MN [56]	3 ans	0,51 (0,36–0,73)	
	Méta-analyse [57]	≥ 1 an	0,61 (0,50–0,76)	
	Méta-analyse [58]	3 ans	0,19 (0,09–0,4)	
Ibandronate	Bone trial [59] (2,5 mg/j)	3 ans	0,38 (0,25–0,59)	FV morphométrique
Acide zolédronique	HORIZON PFT [60]	3 ans	0,3 (0,24–0,38)	Chez sujets avec fracture de l'ESF Analyse post-hoc (FV cliniques)
	HORIZON RFT [32]	3 ans	0,54 (0,32–0,92)	
	Analyse poolée sujets ≥ 75 ans [61]	3 ans	0,34 (0,21–0,55)	
Tériparatide	Essai PFT [62]	18 mois	0,35 (0,45–0,78)	
Ranélate de strontium	SOTI [63]	3 ans	0,59 (0,48–0,73)	FV morphométriques Sujets de plus de 80 ans (pré-plannifiée)
	SOTI [64]	4 ans	0,67 (0,55–0,81)	
	TROPOS [65]	3 ans	0,61 (0,51–0,73)	
	TROPOS [66]	5 ans	0,76 (0,65–0,88)	
	Analyse poolée SOTI/TROPOS [67]	3 ans	0,60 (0,53–0,69)	
	Analyse poolée SOTI/TROPOS [68]	3 ans	0,68 (0,50–0,92)	
Dénosumab	FREEDOM [69]	3 ans	0,32 (0,26–0,41)	

Tableau 5
Effet des traitements sur le risque de fracture non vertébrale.

Traitement	Étude	Durée	Risque Relatif	Commentaires
THM	WHI [49]	5 ans	Toutes fractures (y compris FV) : 0,76 (0,69–0,85)	
Raloxifène	MORE [50]	3 ans	0,92 (0,8–1,1)	Post-hoc dans un groupe sélectionné à haut risque 0,53 (0,29–0,99)
Alendronate	FIT 1 [51]	3 ans	0,80 (0,63–1,01)	Poignet : 0,52 (0,31–0,87)
	FIT 2 [52]	4 ans	0,86 (0,73–1,01)	
	Méta-analyse [70]	3 ans	0,71 (0,50–0,997)	
	Méta-analyse [53]	3 ans	0,51 (0,38–0,69)	
	Méta-analyse [54]	≥ 1 an	0,77 (0,64–0,92)	
Risedronate	Vert NA [55]	3 ans	0,61 (0,39–0,94)	Patientes avec au moins une fracture vertébrale. Patientes avec au moins deux fractures vertébrales. Seulement chez les femmes ostéoporotiques de 70–79 ans (0,4 [0,6–0,9])
	Vert MN [56]	3 ans	0,67 (0,44–1,04)	
	Hip Study [71]	3 ans	0,7 (0,6–0,9)	
	Méta-analyse [57]	≥ 1 an	0,80 (0,72–0,90)	
Ibandronate	Méta-analyse [58]	3 ans	NS	Analyse post-hoc (sujets ≥ 80 ans)
	Bone TRIAL [59] (2,5 mg/j)	3 ans	NS	
Acide zolédronique	Bone TRIAL [59] (2,5 mg/j)	3 ans	NS	Analyse post-hoc (T col fémoral ≤ -3) : 69% (p=0,013)
	HORIZON PFT [60]	3 ans	0,75 (0,64–0,87)	
	HORIZON RFT [32]	3 ans	0,73 (0,55–0,98)	
Tériparatide	Analyse poolée sujets ≥75 ans [61]	3 ans	0,73 (0,60–0,90)	Analyse post-hoc
	Essai PFT [62]	18 mois	0,47 (0,25–0,88)	
	TROPOS [65,66]	3 ans	0,84 (0,702–0,995)	
Ranélate de strontium	Analyse poolée SOTI/TROPOS [67]	5 ans	0,85 (0,73–0,99)	
	Analyse poolée SOTI/TROPOS [68]	3 ans	0,85 (0,74–0,99)	
	Analyse poolée SOTI/TROPOS [68]	3 ans	0,69 (0,52 ; 0,92)	
Dénosumab	FREEDOM [69]	3 ans	0,80 (0,67–0,95)	

Tableau 6
Effet des traitements sur le risque de fracture de hanche.

Traitement	Étude	Durée	Risque Relatif
THM	WHI [49]	5 ans	0,66 (0,45–0,98)
Raloxifène	MORE [50]	3 ans	NS
Alendronate	FIT 1 [51]	3 ans	0,49 (0,23–0,99)
	Méta-analyse [52]	≥ 1 an	0,47 (0,26–0,85)
	Méta-analyse [72]	1–4,5 ans	0,45 (0,28–0,71)
Risedronate	Hip Study [71]	3 ans	0,7 (0,6–0,9)
	Méta-analyse [57]	≥ 1 an	0,74 (0,59–0,94)
Ibandronate	Bone TRIAL [59] (2,5 mg/j)	3 ans	
Acide zolédronique	HORIZON PFT [60]	3 ans	0,59 (0,42–0,83)
	HORIZON RFT [32]	3 ans	0,70 (0,41–1,19) chez les sujets avec fracture de hanche
Tériparatide	Essai PFT [62]	18 mois	NS
Ranélate de strontium	TROPOS [65,66]	3 ans	0,64 (0,412–0,997) chez les femmes à risque
		5 ans	0,57 (0,33–0,97) chez les femmes à risque
	Analyse poolée SOTI/TROPOS [68]	3 ans	0,76 (0,50–1,15)
Denosumab	FREEDOM [69]	3 ans	0,60 (0,37–0,97)

Cette recommandation s'applique aux patients nécessitant un traitement anti-ostéoporotique.

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra d'obtenir le taux de 25-(OH)-vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL. Le schéma posologique suivant est proposé par le GRIO (Accord professionnel) :

- si carence en 25-(OH)-vitamine D (< 10 ng/mL) : quatre prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
- si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 10 et 20 ng/mL : trois prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ;
- si insuffisance en 25-(OH)-vitamine D entre 20 et 30 ng/mL : deux prises de 100 000 UI espacées de 15 jours.

La posologie de traitement d'entretien et de 800 à 1200 UI/jour (ou aux doses équivalentes de 100 000 UI [29] tous les deux à trois mois. Les posologies fortes (500 000 ou 600 000 UI, une à deux fois par an), ne sont pas recommandées dans l'état actuel des connaissances [32] (Accord professionnel).

4.2. Recommandations en cas de fracture

Compte-tenu des conséquences sur la mortalité et la morbidité associées à la survenue d'une fracture sévère, un traitement est recommandé quel que soit l'âge après une fracture non traumatique d'origine ostéoporotique du FESF, et de vertèbre mais aussi fémur distal, FESH, bassin, tibia proximal et trois côtes simultanées (Accord professionnel) (Fig. 2).

Dans ces situations, il est parfois utile de réaliser une mesure de densité osseuse (doute sur les circonstances de survenue de la fracture, patiente jeune, patiente obèse...) permettant de confirmer que la fragilité osseuse sous-jacente est la principale cause de la fracture.

4.2.1. En cas de fracture sévère (hors fracture vertébrale)

Les possibilités thérapeutiques (par ordre alphabétique) sont : acide zolédronique 5 mg une perfusion une fois par an, alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j), denosumab 60 mg une injection SC tous les six mois, ranélate de strontium (2 g/jour), risédronate 35 mg hebdomadaire, 75 mg un comprimé deux jours de suite une fois par mois (ou 5 mg/j), tériparatide 20 µg/j.

Le seul traitement étudié chez les patients ayant souffert d'une fracture de l'ESF est l'acide zolédronique, à considérer en première intention dans ce cas (Grade A) [33].

Le tériparatide peut être prescrit en première intention s'il existe au moins deux fractures vertébrales prévalentes au moment du diagnostic : il est remboursé dans cette indication (Grade A).

4.2.2. En cas de fracture vertébrale

Les possibilités thérapeutiques sont (Grade A) (par ordre alphabétique) : acide zolédronique 5 mg une perfusion une fois par an, alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j), ibandronate (150 mg/mois), denosumab 60 mg une injection SC tous les six mois, raloxifène (60 mg/j), ranélate de strontium (2 g/jour), risédronate 35 mg hebdomadaire, 75 mg un comprimé deux jours de suite une fois par mois (ou 5 mg/j), tériparatide 20 µg/j.

Le tériparatide peut être prescrit en première intention s'il existe au moins deux fractures vertébrales : il est remboursé dans cette indication (Grade A).

L'usage du raloxifène et de l'ibandronate est à réserver aux patientes avec un risque de fracture périphérique peu élevé (Grade A) : âge inférieur à 70 ans ou absence des facteurs de risque suivants : T score fémoral inférieur ou égal à -3, risque de chute élevé, antécédent de fracture périphérique).

4.2.3. Autres fractures liées à l'ostéoporose non sévères (poignet et autres sites)

Il est recommandé de pratiquer une ostéodensitométrie (Grade A) :

- T inférieur ou égal à -3 : un traitement est recommandé (Grade A) ;
- T supérieur à -3 : l'indication d'un traitement est basée sur le calcul du FRAX® et le seuil d'intervention dépend de l'âge (Fig. 1) (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>) (Accord professionnel).

Lorsqu'un traitement est indiqué, les possibilités thérapeutiques sont (par ordre alphabétique) : acide zolédronique 5 mg une perfusion une fois par an, alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j), denosumab 60 mg une injection SC tous les six mois, ibandronate (150 mg/mois), raloxifène (60 mg/j), ranélate de strontium (2 g/jour), risédronate 35 mg hebdomadaire, 75 mg un comprimé deux jours de suite une fois par mois (ou 5 mg/j), tériparatide 20 µg/j, traitement hormonal de la ménopause (THM) entre 50 et 60 ans si troubles du climatère.

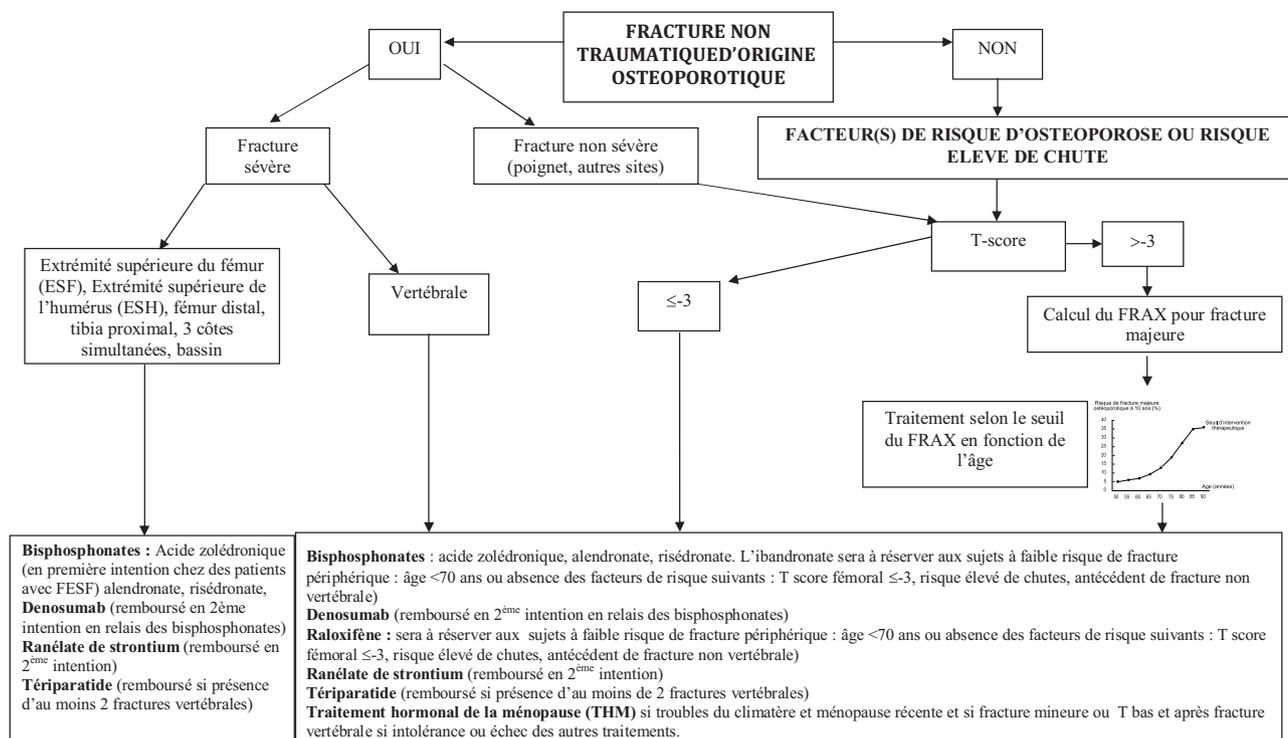


Fig. 2. Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique.

L'usage du raloxifène et de l'ibandronate est à réserver aux patientes avec un risque de fracture périphérique peu élevé (Grade A) : âge inférieur à 70 ans ou absence des facteurs de risque suivants : T score fémoral inférieur ou égal à -3 , risque de chute élevé, antécédent de fracture périphérique).

Le téréparatide peut être prescrit en première intention s'il existe au moins deux fractures vertébrales prévalentes au moment du diagnostic : il est remboursé dans cette indication (Grade A).

Le THM est indiqué s'il existe des troubles climactériques chez les femmes entre 50 et 60 ans. La durée de sa prescription est fonction de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente. En l'absence de troubles climactériques, le THM peut être prescrit seulement en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements. Si les doses utilisées sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une ostéodensitométrie doit être répétée après deux ou trois ans de traitement (Grade A). Si la DMO reste basse, il est possible d'ajouter un traitement anti-ostéoporotique au THM.

4.3. Recommandations en l'absence de fracture

L'objectif du traitement est de réduire le risque de première fracture dans les cinq à dix années suivantes (Fig. 2). Il est recommandé chez les femmes ménopausées de rechercher les facteurs de risque d'ostéoporose et de chutes afin de poser l'indication d'une ostéodensitométrie. Cet examen sera remboursé dans certaines indications (Grade A).

- T inférieur ou égal à -3 : un traitement est recommandé (Grade A) ;
- T supérieur à -3 : l'indication d'un traitement est basée sur le calcul du FRAX® et le seuil d'intervention dépend de l'âge (Fig. 1) (Accord professionnel) (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>).

Lorsqu'un traitement est indiqué, les possibilités thérapeutiques sont (par ordre alphabétique) : acide zolédronique 5 mg une

perfusion une fois par an, alendronate 70 mg hebdomadaire (ou 10 mg/j), denosumab 60 mg une injection SC tous les six mois, ibandronate (150 mg/mois), raloxifène (60 mg/j), ranélate de strontium (2 g/jour), risédronate 35 mg hebdomadaire, 75 mg un comprimé deux jours de suite une fois par mois (ou 5 mg/j), THM.

L'usage du raloxifène et de l'ibandronate est à privilégier si le risque de fracture périphérique est peu élevé (Grade A) : âge inférieur à 70 ans ou absence des facteurs de risque suivants : T score fémoral inférieur à -3 , risque de chute élevé, antécédent de fracture périphérique).

Le THM est indiqué s'il existe des troubles climactériques chez les femmes entre 50 et 60 ans. La durée de sa prescription est fonction de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente (Grade A). En l'absence de troubles climactériques, le THM peut être prescrit en cas d'intolérance ou inefficacité des autres traitements. Si les doses utilisées sont inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse, une ostéodensitométrie doit être répétée après deux ou trois ans de traitement. Si la DMO reste basse, il est possible d'ajouter un traitement anti-ostéoporotique au THM.

5. Durée du traitement

5.1. Durée théorique du traitement

La durée du traitement dépend (Accord professionnel) :

- de l'âge ;
- de l'évolution de l'ostéoporose sous traitement ;
- de la rémanence d'effet du traitement après son arrêt : les études sur l'incidence fracturaire à l'arrêt des traitements ont un faible niveau de preuve. Sur les paramètres intermédiaires (DMO, marqueurs biologiques) cette rémanence est très variable d'une molécule à l'autre ;
- de la tolérance osseuse et générale du traitement.

Les traitements ont fait la preuve de leur efficacité anti-fracturaire dans des études contrôlées de trois à cinq ans (Grade A) sauf pour le téraparatide (18 mois). Des études prolongées sont désormais disponibles :

- dix ans pour l'alendronate [34,35] ;
- sept ans pour le risédronate [36] ;
- dix ans pour le ranélate de strontium [37] ;
- huit ans pour le raloxifène [38] ;
- six ans pour l'acide zolédronique [39].

Compte-tenu de leur méthodologie, ces études apportent un faible niveau de preuve d'efficacité anti-fracturaire, mais concluent à la bonne tolérance générale et osseuse des traitements prolongés. L'incidence des effets secondaires en particulier digestifs lors de traitements prolongés (jusqu'à dix ans), par bisphosphonate n'est pas différente de celle observée dans le groupe placebo dans la phase contrôlée de l'étude. La prise de bisphosphonates est un des facteurs de risque de fracture atypique fémorale, mais la relation entre une durée prolongée de la prise des bisphosphonates et le risque de fracture atypique n'est pas clairement établie. Les observations rapportées ne font pas reconsidérer la balance bénéfico-risque favorable des traitements chez les sujets à risque de fracture ostéoporotique [40,41] (Accord professionnel) (<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Biphosphonates-et-fractures-atypiques-du-femur-Point-d-information>).

5.2. Évaluation du traitement

L'indication de la poursuite d'un traitement anti-ostéoporotique au-delà de cinq ans doit être évaluée (Accord professionnel). Cette réévaluation ne signifie pas obligatoirement l'interruption du traitement.

Les éléments de la réévaluation à prendre en compte en fin de séquence thérapeutique sont (Accord professionnel) :

- cliniques : âge, survenue sous traitement d'une fracture, nouveaux facteurs de risque (corticothérapie, chutes...), perte de taille depuis le début du traitement plus ou égal à 2 cm [12,42–45] ;
- la mesure de la DMO de fin de traitement. Elle sera comparée à la mesure de DMO de début de traitement si celle-ci est disponible ;
- une évaluation morphologique du rachis à la recherche de fractures vertébrales par radiographies standard ou VFA chez des patients ayant des dorsalgies et/ou une perte de taille prospective plus ou égal à 2 cm [12] ;
- le dosage de marqueurs de résorption ou de formation n'influence pas l'interruption du traitement.

5.3. En pratique (Accord professionnel)

Un traitement peut être interrompu après cinq ans (trois ans pour l'acide zolédronique) chez une patiente qui a les éléments suivants :

- pas de fracture sous traitement ;
- pas de nouveaux facteurs de risque ;
- pas de diminution significative de la DMO ;
- et en cas de fracture ostéoporotique sévère, un T score fémoral de fin de traitement supérieur à $-2,5$.

Ces recommandations ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques et sont à adapter au cas par cas.

Une réévaluation après l'arrêt du traitement est recommandée après un à deux ans. Au-delà, le délai dépend du type de traitement

précédemment prescrit ; l'effet densitométrique est plus prolongé à l'arrêt de l'acide zolédronique et de l'alendronate qu'à l'arrêt des autres traitements.

Dans les autres cas, il est utile de poursuivre un traitement anti-ostéoporotique. Cette poursuite du traitement n'implique pas forcément la poursuite du même traitement anti-ostéoporotique. Il n'existe pas d'élément scientifique permettant de recommander une stratégie de rotation de traitements anti-ostéoporotiques, en dehors de la séquence de 18 mois de téraparatide suivi par un traitement inhibant la résorption osseuse [47,48]. La durée maximale de suivi dans les études cliniques est de dix ans.

Dans tous les cas les règles hygiéno-diététiques de l'ostéoporose (apports suffisants en calcium et en vitamine D), et le maintien d'une activité physique destinée à prévenir les chutes, doivent être poursuivies.

6. Suivi de l'ostéoporose

6.1. Suivi de l'adhésion et de la tolérance des traitements

Les traitements de l'ostéoporose, comme ceux de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'adhésion optimale et plusieurs études ont montré la moindre efficacité des traitements en cas de mauvaise adhésion. Pour vérifier celle-ci, le suivi clinique peut être suffisant (Accord professionnel). Les patientes traitées pour ostéoporose doivent être informées du risque très faible d'ostéonécrose de la mâchoire et de fracture atypique fémorale sous traitement par bisphosphonates (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071203.htm>). Il est recommandé d'effectuer les éventuels soins dentaires nécessaires au début du traitement. Cependant, ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par bisphosphonate chez les patients à risque élevé de fractures. Le suivi buccodentaire sous traitement est identique à celui recommandé dans la population générale, au minimum une fois par an. Il est possible d'effectuer des avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique. La prise de bisphosphonate pour une ostéoporose n'est pas une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp071203.htm>). Ces recommandations ne s'appliquent pas aux sujets traités par bisphosphonates dans le cadre de l'ostéolyse tumorale.

6.2. Place de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) au cours du suivi

La mesure de la DMO peut être utile pour la prescription, mais la répétition systématique de cette mesure n'est pas recommandée dans le suivi des traitements de l'ostéoporose (Accord professionnel). En dehors de l'arrêt précoce d'un traitement pour effet indésirable justifiant la réalisation d'une nouvelle mesure de DMO, d'autres mesures de la DMO peuvent être proposées dans les deux à trois ans après le début du traitement et en fin de séquence de traitement : l'objectif est de vérifier l'absence de perte osseuse (c'est-à-dire une diminution de plus de $0,03 \text{ g/cm}^2$ de DMO) [46] (Accord professionnel).

6.3. Place des marqueurs du remodelage osseux

L'usage des marqueurs biologiques nécessite de choisir le marqueur le plus pertinent pour le traitement considéré et de tenir compte du seuil de variation du marqueur ayant une signification clinique. Au cours des traitements inhibant la résorption osseuse par voie orale (raloxifène, bisphosphonates, THM) on peut doser un marqueur de résorption (CTX sériques) au sixième mois de traitement ; il doit être dans les normes de la femme non ménopausée

signifiant l'effet pharmacologique du traitement ; sinon il est nécessaire de revoir avec la patiente les conditions de prise du traitement, et envisager un changement de traitement (sous réserve des précautions d'interprétation des marqueurs : dosage à jeûne, le matin, à distance supérieur ou égal à six mois d'une fracture) (Accord professionnel). Le niveau de preuve de l'intérêt des marqueurs du remodelage osseux dans l'amélioration de l'adhésion au traitement est faible.

6.4. Autres méthodes de suivi des traitements

Les autres méthodes de suivi des traitements sont :

- la mesure de la taille : les fractures vertébrales sont responsables d'une diminution de la taille. La réduction de la taille (à mesurer une fois par an chez les sujets ostéoporotiques) est un signe d'alerte non spécifique de pathologie rachidienne [12,44] (Accord professionnel) ;
- l'évaluation morphologique du rachis (radiographie, recherche de fracture vertébrale par VFA) est indiquée chez une femme ménopausée traitée s'il existe des rachialgies, et/ou une perte de taille prospective supérieur ou égal à 2 cm [12] (Accord professionnel).

7. Conclusion

L'actualisation de ces recommandations est destinée à tous les médecins amenés à prendre en charge des femmes ayant une ostéoporose post-ménopausique ou à risque. Leur objectif est d'exposer les principes du traitement médicamenteux à partir des données actuelles d'indications, d'efficacité et de tolérance de ces traitements.

8. Groupe de lecture

Bachelot Anne (endocrinologue, Paris), Brazier Michel (pharmacien, Amiens), Benhamou Claude Laurent (rhumatologue, Orléans), Berrut Gilles (gériatre, Nantes), Christin-Maître Sophie (endocrinologue, Paris), Cohen Sohal Martine (rhumatologue, Paris), Darai Emile (gynécologue, Paris), Debiais Françoise (rhumatologue, Poitiers), Drapier Faure Evelyne (gynécologue, Lyon), Gompel Anne (endocrinologue, Paris), Javier Rose Marie (rhumatologue, Strasbourg), Laroche Michel (rhumatologue, Toulouse), Lopes Patrice (gynécologue, Nantes), Luton Dominique (gynécologue, Paris), Mainard Didier (chirurgien orthopédiste, Nancy), Maudelonde Thierry (endocrinologue, Montpellier), Multon Olivier (gynécologue, Saint-Herblain), Papin Patrice (chirurgien orthopédiste, Villefranche-sur-Saône).

Déclaration d'intérêts

K. B. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Lilly.

B. C. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Daiichi-Sankyo, Ferring, GSK, Lilly, MSD, Medtronic, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Novartis et Roche.

T. T. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Génévrier, GSK, Lilly, Merck, Novartis, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen,

Chugai, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, UCB et Warner Chilcott.

M. A. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Roche-Chugai et Servier.

H. B. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Novartis et Servier.

V. B. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, MSD, Novartis, Roche, Servier, Lilly, BMS, Procter and Gamble. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Roche, Lilly, Servier et Sanofi.

L. C. : honoraires en tant qu'expert ou orateur du laboratoire Novartis.

R. C. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Servier, Chugai, Merck, Lilly, Pfizer, Amgen, Novartis. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Servier, Chugai, Merck, Lilly, Pfizer, Amgen et Novartis.

P. F. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires MSD, Roche, Lilly, Ipsen, Amgen, Pierre Fabre, Servier, Novartis. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires MSD, Roche, Lilly, Ipsen, Amgen et Servier.

J-M. F. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Novartis, Lilly et Servier.

J-B. G. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Novartis, Warner Chilcott, Roche, Lilly, Amgen.

P. G. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Roche, Servier. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur de Lilly, Roche.

S. K. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires MSD, Roche et Servier.

E. L. : intervention ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Daiichi-Sankyo, GSK, Ipsen, Lilly, Novartis, Servier, Warner Chilcott. Intérêt indirects : soutien financier d'une association de recherche des laboratoires Amgen, MSD, Servier.

B. L. : intervention ponctuelles : honoraires en tant qu'orateur des laboratoires Besins, Theramex, Bayer, Solvay pharma, Daiichi-Sankyo et Lilly.

C. M. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Lilly, Merck, Novartis. Intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Lilly et Pfizer.

P. O. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Amgen, Servier, MSD, Novartis, Lilly France, Roche, GSK, Procter & Gamble, Sanofi Aventis. Intérêts indirects : tous les partenaires industriels de l'organisation des journées annuelles du centre Viggo Petersen et de l'organisation des journées annuelles de l'URAM. Expertises pour la Haute Autorité de santé (HAS), l'AFSSAPS, l'Inserm, la direction de la recherche clinique d'Ile-de-France, la fondation européenne des sciences.

P. S. : interventions ponctuelles : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires MSD, Roche, Abbott, Pfizer.

F. T. : interventions ponctuelles en tant qu'expert ou orateur des laboratoires Abbott, Amgen, Bayer Schering Pharma, Codépharma, Daiichi-Sankyo France, GSK, MSD, Pierre Fabre médicament, Téva/Theramex et intérêts indirects : soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Amgen, Lilly et, Pierre Fabre médicament.

C.R.: interventions ponctuelles: honoraires en tant qu'expert ou orateur de s laboratoires Amgen, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Servier. Intérêts indirects: soutien financier à une association de recherche des laboratoires Bongrain, Amgen, Lilly, MSD et Servier.

Addendum.

La version actuelle des recommandations repose sur l'analyse des études scientifiques et les opinions d'experts permettant de poser les indications. Les traitements sont cités par ordre alphabétique. Les conclusions de l'HAS et de l'AFSSAPS réglementant les conditions de remboursement des médicaments sont jointes en **Annexe 1** (voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article).

Annexe A. Matériel complémentaire

Du matériel complémentaire (Annexes 1–3) accompagnant cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et doi:10.1016/j.rhum.2012.02.006.

Références

- [1] AGREE collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18–23.
- [2] NIH consensus development panel on osteoporosis. Prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
- [3] Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513–21.
- [4] World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO technical report series n 843. WHO, Genève, Suisse, 1994;1–29; Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Official position of the International society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651–5.
- [5] Kanis JA, Gluer CC, for the committee of scientific advisors, I.O.F. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192–202.
- [6] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467–75.
- [7] Paggiosi MA, Gluer CC, Roux C, et al. International variation in proximal femur bone mineral density. *Osteoporos Int* 2011;22:721–9.
- [8] Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14:821–8.
- [9] Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. 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.
- [10] van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, et al. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009;68:99–102.
- [11] Giangregorio LM, Leslie WD. Manitoba bone density program. Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2010;25:1400–5.
- [12] Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, et al. Vertebral fracture assessment: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008;11:92–108.
- [13] 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.
- [14] Schuit S, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004;34:195–202.
- [15] Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813–9.
- [16] Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145–9.
- [17] Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX® and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
- [18] Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009;169:2087–94.
- [19] Donaldson MG, Palermo L, Schousboe TJ, et al. FRAX® and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:1793–9.
- [20] Sornay-Rendu E, Munoz F, Delmas PD, et al. The FRAX® tool in French women: how well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res* 2010;25:2101–7.
- [21] Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the WHO FRAX® tool. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002–9.
- [22] Couris CM, Chapurlat RD, Kanis JA, et al. FRAX® probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int* 2011. doi:10.1007/s00198-04-1883-8.
- [23] Leslie WD, Labine L, Klassen P, et al. Closing the gap in postfracture care at the population level: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184:290–6.
- [24] Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD001255.
- [25] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657–66.
- [26] Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:262–6.
- [27] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
- [28] Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplementation and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Maturitas* 2009;63:73–8.
- [29] Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040. doi:10.1136/bmj.d2040.
- [30] Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;26:35–41.
- [31] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. Pour le groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO). La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Press Med* 2011. doi:10.1016/j.lpm.2011.04.001.
- [32] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22.
- [33] Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809.
- [34] Bone HG, Hosking DH, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–99.
- [35] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927–38.
- [36] Mellstrom D, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–8.
- [37] Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:1115–22.
- [38] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–61.
- [39] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2011. doi:10.1002/jbmr.1494. [Epub ahead of print].
- [40] Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267–94.
- [41] Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.
- [42] Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley, et al. The accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:403–10.
- [43] Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, et al. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:290–6.
- [44] Briot K, Legrand E, Pouchain D, et al. Accuracy of patient-reported height loss and risk factors for height loss among postmenopausal women. *CMAJ* 2010;6:558–62.
- [45] Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25:976–82.
- [46] Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, et al. Smallest detectable difference in individual bone mineral density measurements. *J Bone Miner Res* 1999;14:1449–56.
- [47] Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024–30.
- [48] Prince R, Sipsos A, Hossain A, et al. Sustained non vertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–13.
- [49] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2002;287:1729–38.
- [50] Ettinger B, Black DM, Mitlak BJ, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 years randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45.

- [51] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, 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.
- [52] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
- [53] Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508–16.
- [54] Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD001155.
- [55] Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–52.
- [56] Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:83–91.
- [57] Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD004523.
- [58] Boonen S, McClung MR, Eastell R, et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1832–9.
- [59] Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–9.
- [60] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
- [61] Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:92–9.
- [62] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, 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.
- [63] Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–68.
- [64] Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663–73.
- [65] Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22.
- [66] Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687–95.
- [67] Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;4:536–42.
- [68] Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non vertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113–20.
- [69] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
- [70] Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, et al. Prevention of non vertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate osteoporosis treatment study groups. *JAMA* 1997;277:1159–64.
- [71] McClung MR, Gensens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- [72] Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468–74.