

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Que faut-il proposer aux femmes ménopausées entre 50 et 60 ans présentant une ostéoporose densitométrique ?

C. CORMIER *
(Paris)

I. LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

De nombreuses études épidémiologiques transversales et longitudinales montrent que chaque diminution d'une déviation standard de densité minérale osseuse (DMO) multiplie par 2 le risque de fracture [1]. Le risque est donc continu et le seuil de DMO inférieur à - 2,5 DS (- 2,5 T score) est donc arbitraire mais correspond à un seuil de risque fracturaire considéré comme inacceptable. Tous les sites de mesures (rachis, fémur, radius) permettent de prédire le risque de fracture. Leur valeur prédictive est à peu près équivalente, chaque fracture étant un peu mieux prédite par une mesure de DMO à ce site. Cependant, il ne faut pas en conclure à l'échelon individuel qu'une patiente avec une DMO plus basse au fémur qu'au rachis a surtout un risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (F ESF), car les limites techniques de la densitométrie du rachis, du fait de l'arthrose, peuvent

* Service de Rhumatologie - Hôpital Cochin - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques - 75679 Paris cedex 14

expliquer en partie cette observation. L'âge est un élément très important du risque fracturaire, en effet le nombre absolu de fracture va augmenter avec l'âge à DMO constante : ainsi pour une DMO à - 2,5 T score, le risque de faire une fracture ostéoporotique (F ESF, vertèbre à expression clinique, humérus et poignet) sur une période de 10 ans dans une population anglaise est de 11,3 % entre 50 et 55 ans, de 22,8 % entre 70 et 75 ans [2]. Il est cependant utile de constater que le risque de fracture incidente, même sur des périodes courtes, est le même chez la femme de 50 à 64 ans, et de plus de 65 ans quel que soit le seuil de DMO. Siris [3] montre que sur un an, le pourcentage de fracture incidente est de 37 % entre 50 et 64 ans et de 67 % après 65 ans, mais que le risque relatif de fracture pour une DMO entre - 1 et - 2 T score est multiplié par 1,8 chez les femmes jeunes et par 1,6 chez les femmes de plus de 65 ans, et pour une DMO inférieure à - 2 T score est multiplié par 2,6 dans les 2 groupes. Ceci incite donc à utiliser les données de la densitométrie dans toutes les tranches d'âge et à ne pas négliger la femme ostéoporotique ou très ostéopénique entre 50 et 60 ans. L'âge est également important à prendre en compte car certaines fractures sont plus fréquentes dans certaines tranches d'âge, entre 60 et 75 ans, ce sont des fractures vertébrales, et après 75 ans la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (F ESF), mais les fractures vertébrales restent également fréquentes. La fracture du poignet reste pratiquement à la même fréquence tout au long de la période ménopausique mais c'est la fracture la plus fréquente entre 50 et 60 ans.

Le risque absolu de fracture est également influencé par l'existence ou non de fracture prévalente. L'absence de fracture vertébrale prévalente par rapport à l'existence de celle-ci diminue par 5 le risque de fracture vertébrale incidente chez la femme de 65 ans, et par 9 chez la femme de plus de 75 ans [4]. Les thérapeutiques sont parfaitement validées en présence de fracture vertébrale. Son diagnostic est cependant souvent négligé car les symptômes peuvent manquer ou être rapportés à de l'arthrose rachidienne. La mesure de la taille chez une femme présentant une ostéoporose densitométrique va orienter vers l'existence d'une fracture-tassement vertébrale : une perte de taille de plus de 6 cm est très prédictive de la présence d'une fracture vertébrale, entre 3 et 6 cm la probabilité de trouver des fractures vertébrales est plus faible, mais on conseille de faire des radiographies du rachis dorsal et lombaire dès que l'on constate une perte de 3 cm [5].

Bien que l'absence de fracture vertébrale diminue grandement le risque absolu, il paraît difficile d'attendre la fracture vertébrale pour

traiter du fait du retentissement fonctionnel important à court et à long terme d'une fracture-tassement vertébrale. La fracture périphérique, en particulier du poignet, paraît donc un signal d'alarme important. Cependant, elle paraît peu prédictive de la fracture de vertèbre incidente après ajustement pour la DMO même en cas d'ostéoporose et/ou d'ostéopénie confirmée : elle incite cependant à pratiquer une DMO. Elle est par contre prédictive de la fracture de l'ESF uniquement en cas d'ostéoporose de la DMO [6]. Entre 50 et 60 ans, la présence isolée d'une fracture du poignet chez une femme présentant une ostéoporose densitométrique n'incite pas obligatoirement à un traitement anti-ostéoporotique autre qu'un THS, mais incite à une surveillance rapprochée, alors que chez une femme de plus de 70 ans, donc exposée à la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, cette même ostéoporose densitométrique associée à une fracture du poignet sera traitée. En ce qui concerne les autres fractures périphériques, ne seront considérées comme ostéoporotiques que celles survenues spontanément ou pour un faible traumatisme : chute de sa hauteur ou à la marche. Sont exclues les fractures du crâne, du rachis cervical, des doigts et des orteils.

Le risque absolu de fracture (toutes fractures ostéoporotiques confondues) est donc dépendant des valeurs de densitométrie, de l'âge et de la présence ou non de fracture dans les antécédents. On notera que les thérapeutiques de l'ostéoporose, bisphosphonate, Raloxifène, Tériparatide, Ranelate de strontium ont prouvé une épargne fracturaire pour les âges moyens supérieurs à 68 ans, pour des T scores inférieurs à - 2,5 et le plus souvent en présence de fractures vertébrales prévalentes. Le traitement œstrogénique a démontré quant à lui une épargne fracturaire chez des femmes en prévention primaire, y compris entre 50 et 60 ans dans l'étude WHI [7]. Cette observation incite à privilégier le traitement œstrogénique entre 50 et 60 ans.

D'autres facteurs de risque vont influencer le risque absolu de fractures, outre l'âge et les antécédents de fractures : l'index de masse corporelle (IMC), les antécédents de fractures fémorales chez les parents au 1^{er} degré, le tabagisme, l'alcool, la présence d'une ostéoporose secondaire, de la prise de corticothérapie... Ces différents facteurs, ainsi que l'âge et l'origine géographique, ont permis à l'OMS [8] d'établir un score de risque de fractures ostéoporotiques majeures, de la fracture de l'ESF, en incluant ou non la valeur de densitométrie du col fémoral (score de FRAXTM) disponible sur différents sites. Le score FRAXTM permet de calculer la probabilité à 10 ans de survenue d'une

fracture ostéoporotique majeure (poignet, humérus, vertèbre à expression clinique, hanche) et de fracture de hanche considérée isolément. Ce calcul repose sur des facteurs cliniques, âge, poids, taille permettant de calculer l'IMC, les antécédents de fracture personnelle et familiale, le tabagisme, la prise d'alcool, la prise de corticoïdes, de présence d'une polyarthrite rhumatoïde, d'ostéoporose secondaire auxquels on peut rajouter la mesure de densitométrie au col fémoral. Il a été établi à partir de cohortes internationales. Le score, ayant été validé dans des cohortes (moyenne d'âge 63 ans) où les populations de femmes en début de ménopause sont peu nombreuses, a des limites. Ainsi, l'antécédent familial de fracture est présenté dans le rapport de l'OMS [8] comme ayant un risque équivalent en début de ménopause et à 65 ans. Ceci est discuté par certains [9] qui ne retrouvent pas d'augmentation du risque avec ce paramètre dans une population d'âge moyen de 50 ans. Il est donc possible qu'il existe une surévaluation de risque dans ce score chez les femmes jeunes dont les parents ont eu des fractures. À l'inverse, la fracture vertébrale prévalente est sous-estimée dans ce score. L'existence d'une fracture vertébrale sur les radiographies n'est pas prise en compte dans le risque, car seulement 3 cohortes (Hiroshima, EVOS, Rotterdam) avaient réalisé des radiographies. Ceci n'interfère pas ou peu sur le modèle car dans ces 3 cohortes les risques de fractures ostéoporotiques sont plus faibles pour chaque facteur que ceux observés en présence de facteurs vertébraux cliniques. Par contre, dans ces cohortes, le risque relatif (RR) en présence de fracture vertébrale radiologique est plus élevé pour les fractures ostéoporotiques majeures (RR = 2,27), pour la fracture de hanche (RR = 2,68), pour les fractures vertébrales cliniques (RR = 3,66) que les risques associés à une fracture ancienne qui prédise des fractures ostéoporotiques majeures et de hanche avec un RR à 1,86. Cette variable est, de plus, influencée par l'âge avec un risque relatif de fracture de hanche en présence d'une fracture vertébrale morphométrique qui augmente jusqu'à 60 ans (RR = 9,6) pour diminuer progressivement jusqu'à 80 ans (RR = 3,3). De plus dans le modèle, l'information de fracture vertébrale clinique n'ayant pu être disponible que dans 5 cohortes, on constate dans ces cohortes un plus haut risque de fracture de hanche (RR = 3,06) et de fracture vertébrale (RR = 5,40) que dans la population totale ayant permis d'établir le score. Tous ces éléments suggèrent que la fracture vertébrale est un facteur de prédiction très puissant. Ces situations, fractures vertébrales cliniques et radiologiques, sont donc sous-estimées par le score de FRAX™. Ceci incite à toiser les patientes et à tenir compte des épisodes cliniques confirmés par des radiologues comme étant en rapport avec des

fractures vertébrales. On constate que les pourcentages de fractures ostéoporotiques majeures et de hanche chez des femmes ayant 1 seul facteur de risque clinique (Figure 1) sont faibles à 50 ans (de 2,5 à 5,2 %) et à 60 ans (3,4 % à 7,3 %), ce qui rend peu utile ce score sauf pour les dissuader de prendre un traitement à visée osseuse autre que le THS. L'incitation à suspendre un facteur de risque peut même être difficile devant la constatation d'une épargne de 0,4 % de risque, par exemple pour le tabac. Par contre, du fait du poids plus important des fractures personnelles, l'augmentation de ce pourcentage de risque fracturaire chez une femme, avec par exemple un antécédent d'ostéoporose secondaire (ex. ménopause précoce) du fait de l'apparition d'une fracture, selon qu'elle sera âgée de 50 ou 60 ans, passera de 3,22 et 4,85 à 7,3 et 10 %, ce qui permettra de les inciter à consulter devant l'apparition d'une fracture. Le médecin discutera alors le traitement en fonction du type de fracture et de ses circonstances. De plus, en fonction de l'âge, on observe que la présence d'un antécédent de fracture est associé à un risque plus élevé de fracture ostéoporotique et de hanche chez les femmes de 50 ans par rapport à des femmes de 70 ans, ce qui incite à ne pas négliger la surveillance de cette tranche d'âge. Si un facteur de risque clinique (autre qu'une fracture), comme c'est actuellement recommandé, conduit à faire une densitométrie, celle-ci doit être franchement basse pour impacter le score de FRAX™ et le faire passer au-dessus du seuil de 7 % proposé au Royaume-Uni [10] pour traiter : - 3,3 T score à 50 ans, - 3,1 à 60 ans.

Figure 1 : Risque fracturaire sur 10 ans de 50 à 60 ans

	50 ans		60 ans	
	FM*	Hanche	FM*	Hanche
Fracture	5,24	1,02	7,3	2
Fracture parent	4,6	0,34	6,5	0,91
Corticoïdes	3,9	0,55	5,84	1,48
PR	3,22	0,45	4,85	1,22
Ostéoporose secondaire	3,22	0,45	4,85	1,22
Alcool	2,85	0,39	4,29	1,05
Tabac	2,53	0,39	3,84	1,04
BMI 18	2,49	0,42	4,29	1,05
o facteurs	2,34	0,26	3,44	0,69
* FM = Fracture majeure				

Ce seuil de 7 % est d'ailleurs discutable et ne peut être extrapolé à la France pour l'instant. Le risque absolu était connu comme faible dans cette tranche d'âge, le score de FRAX™ le confirme sans résoudre nos questions de prévention sur du plus long terme. Il peut être cependant un outil d'éducation.

D'autres facteurs vont influencer la résistance de l'os, en particulier la qualité osseuse. Ceci explique que certaines fractures vont survenir en présence d'une simple ostéopénie et que la femme âgée a un risque absolu de fracture plus élevé que la femme jeune à masse osseuse équivalente. L'accès à la résistance osseuse est difficile *in vivo*, certains paramètres sont liés à la fragilité, indépendamment de la DMO, c'est le cas des marqueurs de résorption qui, lorsqu'ils sont supérieurs aux normes préménopausiques, identifient le risque fracturaire indépendamment de la DMO [11]. Ils sont également capables d'identifier 80 % des femmes à risque de perte osseuse rapide. Un excès de remodelage, mais aussi un remodelage insuffisant, sont responsables d'une diminution de la résistance osseuse [12]. D'autres paramètres de résistance sont décrits : d'une part des paramètres structurels : macro-architecture comme la géométrie des os, mais aussi de la micro-architecture osseuse. Les biopsies osseuses appréciant les aspects et les dispositions des travées montrent que les modifications sont très précoces après la ménopause et plus importantes que ne laisse penser la perte osseuse trabéculaire sur la DMO du rachis [13]. La résistance osseuse s'explique également par des propriétés du matériel : qualité du collagène et minéralisation satisfaisante. Le degré de minéralisation est ainsi influencé par le remodelage osseux : plus le remodelage osseux est élevé, plus le degré de minéralisation est bas, et moins l'os est résistant [14]. C'est une des raisons du développement des antirésorbeurs. On remarque que les traitements qui diminuent le plus le remodelage osseux, comme les bisphosphonates, ont fait poser la question de la durée de traitement bien que les données de tolérance soient satisfaisantes et incitent à proposer un traitement d'environ 5 ans. De plus, la rémanence des traitements par bisphosphonate paraît d'autant plus longue que la diminution des marqueurs de résorption est plus importante [15, 16]. À l'inverse sous Raloxifène, la diminution des marqueurs est moindre : de 30 à 40 % pour les marqueurs de résorption [17]. Indépendamment du degré de freination des marqueurs du remodelage et des gains de minéral constatés sur des biopsies ou en densitométrie, les différents traitements antirésorbeurs ont des effets différents sur le degré d'hétérogénéité de la minéralisation. Les bisphosphonates diminuent significativement l'hétérogénéité

alors que les œstrogènes et le Raloxifène [18] ne le font pas, ce qui évoque un effet plus physiologique. À l'échelon individuel, la biopsie étant inutilisable, la DMO et les marqueurs de remodelage expliquent en partie la qualité osseuse. Le score de FRAX™ n'a pas pris en compte les marqueurs du remodelage osseux car le nombre de cohortes les ayant étudiés était insuffisant, mais le rapport de l'OMS suggère de modifier le score en cas d'études nouvelles dans l'avenir. En pratique, ces marqueurs du remodelage ayant été testés dans des cohortes françaises, on peut proposer de les utiliser dans des situations où le risque absolu de fracture est modéré. Leur normalité (valeurs préménopausiques) diminue le risque.

II. QUI ET COMMENT TRAITER ?

Les études d'évaluation de l'efficacité des traitements anti-ostéoporotiques doivent avoir démontré une épargne de fracture, l'efficacité sur les paramètres intermédiaires n'est pas suffisante, mais renseigne sur le mode d'action des produits testés. La plupart des essais randomisés ont été réalisés en présence de fractures vertébrales. En l'absence de fracture vertébrale, l'efficacité anti-fracturaire est démontrée en présence d'une ostéoporose inférieure à - 2,5 T score, en particulier pour l'Alendronate [19] et pour le Raloxifène [20]. La différence entre pourcentage de fracture observée dans le groupe placebo et le groupe médicamenteux est 5 fois plus importante en présence de fracture vertébrale prévalente qu'en leur absence [21]. L'efficacité des traitements antirésorbeurs est moindre pour épargner les fractures non vertébrales (environ 25 % d'épargne fracturaire) que vertébrales (environ 50 % d'épargne fracturaire) [22]. En cas d'ostéopénie isolée, les niveaux de preuves sont insuffisants pour affirmer une épargne fracturaire dans cette situation. Aucune étude ne renseigne sur l'efficacité des traitements en présence de facteurs de risque indépendants de la DMO. L'ostéopénie est fréquente et le pourcentage de patiente potentiellement à traiter est, après 65 ans, d'environ 16 % pour une DMO < - 2,5, de 31 % pour une DMO < - 2, et de 50 % pour une DMO < - 1,5. Il est donc utile de disposer d'étude coût-efficacité. Dans l'étude FIT avec l'Alendronate pris 5 ans chez des femmes ayant une DMO comprise entre -1,5 et -2,4 T score, le coût efficacité est négatif, y compris chez les femmes de plus de 65 ans et de plus de 75 ans [23]. Ce résultat peut être raisonnablement généralisé aux

autres bisphosphonates, au Raloxifène et au Ranelate de strontium qui ont un coût et une efficacité similaires. Au contraire, le coût-efficacité est positif pour les traitements en présence d'une ostéoporose < - 2,5 T score même sans fracture [24]. Ces résultats pourraient être modifiés si le coût des traitements diminuaient, ou si les patients acceptaient de payer leur traitement [25].

On privilégiera donc pour les traitements autres que le THS les patientes ayant des fractures vertébrales et/ou une densitométrie ostéoporotique. En l'absence de fracture vertébrale, le risque absolu de fracture paraît lié essentiellement à la DMO et à l'âge. L'âge étant un élément fondamental, il paraît donc difficile d'adopter la même stratégie chez la femme de 50 à 60 ans qu'après 60 ans. Le risque absolu de fracture (toutes fractures ostéoporotiques confondues) est fonction des valeurs de densitométrie, de l'âge et d'autres facteurs de risque présents chez les patientes. Cependant, les thérapeutiques de l'ostéoporose, bisphosphonate, Raloxifène, Tériparatide, Ranelate de strontium ont prouvé une épargne fracturaire pour les âges moyens supérieurs à 68 ans et le traitement œstrogénique a démontré une épargne fracturaire, y compris entre 50 et 60 ans dans l'étude WHI [26]. Cette observation incite à privilégier le traitement œstrogénique entre 50 et 60 ans. En l'absence de troubles climatériques, si la DMO n'est pas trop basse, et avec peu ou pas de facteurs de risques de fracture identifiés par l'interrogatoire, on corrigera tous les facteurs qui peuvent l'être et on réévaluera le risque 2 à 3 ans plus tard en contrôlant la densitométrie sur la même machine. Ainsi, par exemple une femme de 50 à 60 ans ayant un IMC normal sera considérée à risque modéré si son T score est à - 2,8 au col et qu'elle a seulement 2 facteurs de risque modestes (tabac, alcool, ostéoporose secondaire, fracture chez un parent), ou seulement un antécédent de fracture pour un faible traumatisme. Si le THS est possible, il apportera une solution sur la perte osseuse et les dégâts qualitatifs du squelette. De toute manière, avant d'envisager quelques thérapeutiques, il faudra rechercher des causes d'ostéoporose secondaire et des facteurs de risque sur lesquels on pourrait agir. C'est la raison pour laquelle une exploration biologique minimum avant d'envisager un traitement est fondamentale avec une exploration du métabolisme phosphocalcique de base comportant calcémie, phosphorémie, créatinine dans le sang et dans les urines, un dosage de vitamine D (25 OH D) pour écarter l'insuffisance vitaminique D particulièrement fréquente, et un dosage de PTH. Une anomalie des paramètres phosphocalciques fera rechercher, tout particulièrement en présence d'une hypercalcémie, d'une hypercalciurie ou d'une hypophosphorémie, une

hyperparathyroïdie primitive. Les autres paramètres biologiques : numération, électrophorèse, protéinurie seront utiles pour écarter une gammopathie monoclonale ou un cancer. Le dosage de TSH sera utile en cas de signes cliniques d'hyperthyroïdie. Devant une hypercalciurie, outre une hyperparathyroïdie primitive qui peut être évoquée, on recherchera une fuite tubulaire de calcium qui est un facteur de risque d'ostéoporose. En cas d'élévation de la PTH sans anomalie franche de la calcémie, avant d'envisager le diagnostic d'hyperparathyroïdie normo-calcémique, on écartera toutes les causes d'hyperparathyroïdie secondaire (Figure 2) : insuffisance en vitamine D et en apports calciques, prise de bisphosphonates actuelle ou récente, fuite rénale de calcium primitive ou liée à des diurétiques ou des régime riches en sel, en café, en thé, insuffisance rénale. Si un diagnostic d'ostéoporose secondaire est porté, sa prise en charge sera suffisante au traitement de l'ostéoporose, au moins dans les années qui suivent celle-ci ; le risque sera ensuite réévalué. Une enquête alimentaire sur les apports calciques sera nécessaire pour corriger les déficits calciques éventuels, de même

Figure 2 : Vérifier l'absence de causes d'élévation de la PTH ?

- Hypocalcémie
- Hypercalcémie (hyperparathyroïdie primitive)
- Insuffisance rénale (DFG < 60 mL/mn)
- TTT par anticonvulsivant, lithium, phosphore, diurétiques de l'anse, bisphosphonate
- Maladie de Paget
- Hypercalciurie « rénale »
- Très faibles apports alimentaires en calcium et malabsorption chronique du calcium (mucoviscidose, maladie cœliaque...)
- **Insuffisance en vitamine D**

que le dosage de vitamine D permettra de corriger les insuffisances en vitamine D. Il existe maintenant un consensus pour retenir la valeur de 30 ng/ml (ou 75 nmol/l) comme valeur souhaitable de 25 OH D. En effet, l'insuffisance vitamino-calcique est responsable d'une balance calcique négative avec une hyperparathyroïdie secondaire et une augmentation du remodelage osseux, aggravant la perte osseuse post-ménopausique. Des études montrent une réduction de cette hyperparathyroïdie secondaire par apport de calcium et de vitamine D et une réduction de la perte osseuse d'environ 50 % (surtout à distance de la ménopause : la perte osseuse de la carence œstrogénique restant prépondérante dans les 2 à 5 ans qui suivent la ménopause). En ce qui concerne l'intérêt du calcium et de la vitamine D [27] dans la prévention

fracturaire, il y a démonstration d'une prévention des chutes par la vitamine D. Par contre, les méta-analyses sont discordantes par rapport à la certitude d'une épargne fracturaire. En présence d'un risque fracturaire important, ceci a comme conséquence de ne pas retenir le calcium et la vitamine D comme seule solution de prévention de ce risque. Cependant, compte tenu du risque absolu de fracture qui reste modéré dans la tranche d'âge 50-60 ans dans un grand nombre de situations, l'élimination de toutes les causes d'ostéoporose secondaire, la correction de tous les facteurs de risque et, au premier titre la correction de l'insuffisance vitamino-calcique, paraissent les premières étapes avant de décider d'un traitement à visée osseuse. Si les contrôles densitométriques, à moyen terme (2 à 3 ans), montrent la persistance d'une dégradation et/ou une persistance d'un haut remodelage osseux malgré la correction de tous ces facteurs de risque, on pourra alors décider de ces types de traitement, surtout s'il existe d'autres facteurs de risque de fracture et si le THS n'est pas possible. Le choix du traitement sera guidé par l'existence ou non de contre-indication à certaines molécules, par exemple un antécédent de thrombose veineuse rendra impossible l'utilisation du Raloxifène et du Ranelate de strontium, une œsophagite active celle des bisphosphonates. Du fait d'une espérance de vie importante avant 60 ans et que chaque classe médicamenteuse n'est utilisable que 5 ans, on n'exclura aucune classe thérapeutique. En l'absence de contre-indication, le Raloxifène sera utilisé dans cette tranche d'âge prioritairement car son absence d'efficacité sur les fractures de l'ESF fait qu'on ne l'utilisera plus après 75 ans.

CONCLUSION

Une femme ménopausée ostéoporotique de 50 à 60 ans doit avoir une évaluation de son risque absolu de fracture par un interrogatoire précis, doit bénéficier d'une exploration biologique pour écarter une ostéoporose secondaire. Le traitement œstroprogestatif est à privilégier dans cette tranche d'âge, les traitements anti-ostéoporotiques seront proposés sans urgence après avoir corrigé tous les facteurs de risque accessibles à une prévention et en cas de risque absolu de fracture important.

Bibliographie

- [1] Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995;98 (suppl. 2A): 245-285.
- [2] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet G, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fracture according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001 Dec;12(12):989-95.
- [3] Siris ES, Brennan SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA. Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res* 2004;19:18-20.
- [4] 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 (6):1051-6.
- [5] Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, Hodsman A, Josse RG, Kendler D, Olszynski WP, Ste Marie LG, Eastell R. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:403-10.
- [6] Schousboe JT, Fink HA, Tayler BC, Slose KL, Hillier TA, Nevitt MC, Ensrud KF. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20(L):100-6.
- [7] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AL, Kooperberg C, Stefanick ML et al. 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(3):321-339.
- [8] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
- [9] Abrahamsen B, Vestergaard P, Rud B et al. Ten-year absolute risk of osteoporotic fractures according to BMD T score at menopause: the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2006;21:796-800.
- [10] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX - assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008 Oct;19(10):1395-408. Epub 2008 Aug 28.
- [11] Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526-36.
- [12] Weinstein RS. True Strength. *J Bone Miner Res* 2000;15:621.
- [13] Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003;73:432.
- [14] Follet H, Boivin G, Rumelhart C, Meunier PJ. The degree of mineralisation is a determinant of bone strength. A study on human calcaneus. *Bone* 2004;34:783-9.
- [15] Eastwell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *JBM* 2003;18:1051-56.
- [16] Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portals JA, Menkes CJ, Wasnich RD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women Phase III. Osteoporosis treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85;3109-15.
- [17] Delmas PD, Bjarnasson 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.
- [18] Bouvin G, Lips P, Ott SM, Harper KD, Sarkar S, Pinette KV, Meunier PJ. Contribution of raloxifene and calcium and vitamin D3 supplementation to the increase of the degree of mineralisation of bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4199-205.
- [19] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett, Cornsur E, Musliner TA, Palermo et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density by

without vertebral fractures: result from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.

[20] Ettinger B, Black DM, Millak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk on post menopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene: results from a 3-years randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.

[21] Delmas PD. 12th Advanced Training Course on Osteoporosis, 2003.

[22] Newitt M, Bauer DC, Black D, Vittin-ghoff E, Harris F, Cummings SR. Radiographic vertebral deformities and stature loss as surrogate end points in osteoporosis treatment trials. What is the evidence? *J Bone Miner Res*, 2000;15:5183.

[23] Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ens-

rud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Am Intern Med* 2005;142:734-41.

[24] Osteoporosis: review of the evidence of prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1998;S Suppl 4:S7-80.

[25] McClung MR. Editorial: Osteopenia: to treat or not to treat. *Ann Intern Med* 2005; 142:796-7.

[26] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AL, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.

[27] Cormier C. Vitamine D et calcium. *Rev Rhum* 2006;73:846-51.