

Interventions diagnostiques et thérapeutiques

Ostéoporose – mise à jour

Marius E. Kraenzlin

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Basel

Intervention diagnostique

L'évaluation du risque d'ostéoporose avant la survenue d'une fracture est compliquée. Une stratégie de «*case-finding*», basée sur le recensement des personnes dont le risque de fracture est clairement élevé, est aujourd'hui recommandée [1–3]. L'indication d'investigations supplémentaires est donnée en cas de risque élevé de fractures sur la base de facteurs de risque cliniques (tab. 1), et en cas de fracture déjà survenue à la suite d'un traumatisme inadéquat, ainsi qu'en présence de causes secondaires.

Evaluation du risque de fracture

L'évaluation du risque individuel de fracture joue un rôle central dans la prise de décision concernant les mesures diagnostiques (indication d'une densitométrie osseuse par absorption biphotonique à rayons X, DXA) et thérapeutiques. Les données épidémiologiques actuellement disponibles permettent une évaluation multifactorielle du risque, principalement basée sur l'âge, les valeurs de contenu minéral osseux, les fractures déjà survenues à la suite d'un traumatisme inadéquat et d'autres facteurs de risques essentiels indépendants les uns des autres. L'évaluation du risque individuel de fracture peut s'effectuer à l'aide du *WHO Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®) [1]. Depuis 2009, les estimations des risques basées sur des données épidémiologiques suisses sont disponibles et permettent de prédire le risque individuel absolu à 10 ans de fractures majeures (vertèbres, hanche, radius et humérus) et de fractures du fémur proximal [2, 4].

Adaptation du FRAX®

Le FRAX® s'appuie sur la densité minérale osseuse du col du fémur et ne tient pas compte de celle du rachis lombaire. Il ne tient pas non plus compte des effets-dose: dose de glucocorticoïdes, nombre de fractures, degré de sévérité des fractures vertébrales ou quantité de tabac et d'alcool consommées. Le FRAX® ne devrait être utilisé que chez les patients non traités (supplémentation en calcium et en vitamines autorisées) [5]. La seule région de mesure actuellement validée pour l'utilisation du FRAX® est le col du fémur (pas le fémur complet, pas la colonne vertébrale, pas le radius). Une critique souvent formulée concerne l'impossibilité d'exploiter les valeurs de la densité minérale osseuse de la



colonne vertébrale en raison des différences constantes dans les mesures entre la densité minérale du rachis lombaire et celle du fémur proximal, ou de la présence chez les patients d'une endoprothèse aux deux hanches, qui pose la question de l'utilisation d'une éventuelle autre région de mesure pour remplacer le T-score du col du fémur. Il existe cependant une étude qui a démontré que la mesure des valeurs de densité minérale osseuse au niveau de la colonne vertébrale, effectuée en plus de celles du col du fémur, ne permet pas une meilleure prédiction du risque de fracture [6]. Une autre raison de la non-implémentation des valeurs de densité minérale de la colonne vertébrale dans le FRAX® est le fait que les altérations dégénératives augmentent également avec l'âge et que la densité minérale osseuse s'en trouve faussée. Cela n'est pas le cas dans la région du fémur proximal. Il existe également des indices suggérant que l'utilisation des valeurs de densité minérale osseuse de la colonne vertébrale entraîne une surestimation du risque absolu de fracture [7, 8]. Cependant, il a également été montré que la valeur moyenne pondérée entre les T-scores de la colonne vertébrale et du col du fémur

Cet article fait partie d'une série pour laquelle les conférenciers des principaux exposés de la 4^e Great Update de la SSMI, qui a eu lieu à Interlaken les 25 et 26 septembre 2014, ont rédigé un article de synthèse sur le thème de leur exposé.



Marius E. Kraenzlin

Tableau 1: Facteurs de risque cliniques associés à une augmentation significative du risque de fracture, en fonction de l'âge et du sexe [3].

| Femmes ménopausées, hommes à partir de 60 ans: |
|---|
| Fractures des corps vertébraux résultant d'un traumatisme de faible intensité |
| Fractures non vertébrales résultant d'un traumatisme de faible intensité à l'exception des fractures des doigts, des orteils, du crâne et des chevilles |
| Traitement existant ou prévu par glucocorticoïdes oraux >2,5 mg/jour de prednisolone ou équivalent pendant plus de 3 mois/an |
| Epilepsie/Antiépileptiques |
| Opération de Billroth II ou gastrectomie |
| Syndrome de Cushing ou hypercorticisme sous-clinique |
| Hyperparathyroïdie primaire |
| Diabète sucré de type I |
| Déficit en hormone de croissance |
| Traitement hormono-ablatif ou hypogonadisme chez l'homme (au cas par cas) |
| Traitement par inhibiteurs de l'aromatase (au cas par cas) |
| Arthrite rhumatoïde |
| Spondylarthrite ankylosante (au cas par cas) |
| Gammopathie monoclonale de signification trouble |
| Femmes à partir de 60 ans, hommes à partir de 70 ans en cas de: |
| (en présence de facteurs de risque multiples et donc de risque de fracture potentiellement plus élevé; individuellement également chez les femmes à partir de la ménopause et chez les hommes à partir de 60 ans) |
| Antécédent maternel ou paternel de fracture de la hanche |
| Sous-poids |
| Tabagisme et/ou BPCO |
| Multiples chutes intrinsèques ou augmentation de la propension à chuter |
| Immobilité |
| Insuffisance cardiaque |
| Prise chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons |
| Glucocorticoïdes inhalés à haute dose |
| Maladie cœliaque |
| Glitazones |
| Diabète sucré de type 2 |
| Hyperthyroïdie ou hyperthyroïdie sous-clinique, à partir du moment où elle est persistante |
| Inhibiteurs de l'aromatase, traitement hormono-ablatif ou hypogonadisme chez l'homme |
| Spondylarthrite ankylosante |
| Dépression/antidépresseurs |

Tableau 2: Adaptation du FRAX® en fonction du traitement par glucocorticoïdes [6, 10].

| Dose de glucocorticoïdes | Adaptation | |
|---------------------------|--------------------|------------------------|
| | Fractures majeures | Fractures de la hanche |
| Faible (<2,5 mg/jour) | -20% | -35% |
| Moyenne (2,5-7,5 mg/jour) | 0% | 0% |
| Elevée (≥7,5 mg/jour) | +15% | +20% |

améliore légèrement la prédiction du risque [1, 8, 9]. Chaque discordance du T-score entre la colonne vertébrale et le fémur proximal modifie le risque de 10%. Ainsi, il est possible de corriger d'un dixième le risque calculé à l'aide du FRAX® pour les fractures ostéoporotiques majeures, pour chaque différence du T-score de 1 entre la colonne vertébrale et le col du fémur. D'autre part, en cas de discordance des valeurs de densité minérale osseuse entre la colonne vertébrale et le col du

fémur (par ex. en cas de valeurs de densité minérale ou de T-score nettement plus faibles dans la région de la colonne vertébrale par rapport au col du fémur), il serait nécessaire de s'en remettre au bon sens et éventuellement de décider de mesures médicamenteuses plus intensives sans recours au FRAX®.

Une adaptation du FRAX® est possible en cas de traitement par glucocorticoïdes oraux [7, 10]. Il s'est avéré qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster le FRAX® lorsqu'une dose moyenne de 2,5-7,5 mg de prednisone ou équivalent est administrée sur une base journalière. En cas de traitement avec un dosage plus faible (<2,5 mg/jour de prednisolone ou équivalent), le risque de fractures majeures peut être réduit de 20%. En revanche, pour un traitement par glucocorticoïdes à haute dose (≥7,5 mg/jour de prednisolone ou équivalent), la probabilité de fracture doit être corrigée de 15% vers le haut (tab. 2).

Densitométrie par DXA: plus qu'une simple ostéodensitométrie

Analyse des fractures vertébrales (AFV)

La fracture vertébrale est la fracture ostéoporotique la plus fréquente. Les fractures vertébrales sont également un des principaux facteurs de risque de fractures futures. Le risque augmente de manière proportionnelle à la sévérité et au nombre des fractures. Parallèlement, près de la moitié des fractures vertébrales ne sont pas détectées au moment où elles surviennent. D'après la plupart des recommandations internationales, une fracture vertébrale sans traumatisme adéquat ne représente toutefois une ostéoporose clinique manifeste (seuil thérapeutique atteint) qu'après exclusion d'une ostéoporose secondaire. Il est donc d'une pertinence clinique capitale de détecter ces fractures.

L'analyse des fractures vertébrales (AFV) par le biais des appareils de DXA peut venir compléter une ostéodensitométrie et être utilisée pour l'amélioration de l'évaluation du risque de fracture, du contrôle thérapeutique, de l'observance thérapeutique ainsi que l'identification de fractures vertébrales non connues [11, 12].

Grâce à la méthode AFV, le rachis thoracique et le rachis lombaire – idéalement de Th4 à L4 – peuvent être représentés avec le même appareil dans le cadre d'exams densitométriques, sans devoir déplacer le patient. Comme la figure 1 l'illustre, ce procédé d'imagerie a pour objectif de détecter les fractures vertébrales. L'examen s'associe à une exposition moindre aux radiations. Comparativement à la radiographie, l'exploitabilité des corps vertébraux est cependant limitée en cas d'AFV, en raison de la moins bonne qualité d'image, particulièrement au niveau du rachis thoracique supérieur.



Figure 1: Analyse des fractures vertébrales: exemple de plusieurs fractures des corps vertébraux.

Un diagnostic différentiel des fractures n'est pas possible avec l'AFV. Comme mesures supplémentaires en vue du diagnostic différentiel, d'autres examens d'imagerie peuvent s'avérer nécessaires, en plus de la radiographie classique. En Suisse, l'AFV n'est ni reconnue comme une prestation médicale, ni prise en charge par les caisses d'assurance-maladie. Par conséquent, il n'existe aucune recommandation à l'échelle nationale. Au niveau international, l'*International Society of Clinical Densitometry* (ISCD) a publié des recommandations, regroupées dans le tableau 3 [12].

Trabecular Bone Score (TBS)

Le *Trabecular Bone Score* (TBS) est un indice de texture quantitatif permettant d'analyser et de paramétrer l'hétérogénéité spatiale des images DXA. L'analyse est réalisée à partir des images bidimensionnelles du rachis lombaire obtenues par DXA (fig. 2). Le TBS est en rapport avec la microarchitecture osseuse et peut livrer des informations supplémentaires que l'ostéodensitométrie classique ne permet pas de recueillir. Un score TBS élevé est associé à une meilleure microstructure, tandis qu'un score TBS faible est associé à une microstructure osseuse plus fragile. Différentes études ont évalué le TBS, et plusieurs études prospectives portant sur les fractures montrent qu'une valeur de TBS médiocre contribue à l'augmentation du risque de fractures vertébrales, de fractures de la hanche et de fractures majeures, indépendamment de la densité osseuse. Le TBS se révèle donc très prometteur pour une meilleure caractérisation du risque de fracture à l'avenir [13–15].

Intervention thérapeutique

Un traitement médicamenteux est indiqué en cas de fracture déjà survenue, plus particulièrement en cas de fracture vertébrale, de fracture de la hanche, de fracture périphérique après un traumatisme mineur ou en cas de risque absolu de fracture élevé (FRAX®). Les fractures préexistantes telles que les fractures des corps vertébraux, évoluant le plus souvent sans être détectées cliniquement, sont des facteurs pronostics essentiels car ils augmentent de manière considérable le risque d'autres fractures de corps vertébraux. En l'absence de fracture, un traitement médicamenteux est recommandé sur la base du risque absolu de fracture estimé. En principe, il y a pour ce faire deux options: d'une part une intervention médicamenteuse en cas

Tableau 3: Recommandations relatives à l'analyse des fractures vertébrales (AFV) d'après l'*International Society of Clinical Densitometry* (ISCD) [12].

| | Femmes ménopausées et T-score < -1,0 | Hommes >50 ans et T-score < -1,0 | Remarques |
|------------------------------------|---|--|--|
| +1 des critères suivants | Age ≥70 ans | Age ≥80 ans | |
| | Diminution anamnétique de la taille >4 cm | Diminution anamnétique de la taille >6 cm | |
| | Diminution mesurée de la taille >2 cm | Diminution mesurée de la taille >3 cm | |
| | Fracture vertébrale à l'anamnèse | Fracture vertébrale à l'anamnèse | Si pas déjà documentée |
| ou ≥2 des critères suivants | Age 60–69 ans | Age 70–79 ans | |
| | Diminution anamnétique de la taille 2–4 cm | Diminution anamnétique de la taille 3–6 cm | |
| | Fracture non vertébrale | Fracture non vertébrale | |
| | Maladie chronique accompagnée d'une augmentation du risque de fracture | Maladie chronique accompagnée d'une augmentation du risque de fracture | Pseudo-polyarthrite rhizomélique, maladie de Crohn, BPCO, traitement par anti-androgènes |
| Autres indications | Tous les patients sous traitement par glucocorticoïdes ≥5 mg/jour de prednisone ou équivalent | | |
| | Femmes ménopausées et hommes ≥50 ans avec T-score ≤ -2,5 chez qui la présence d'une fracture vertébrale influence la décision thérapeutique | | |

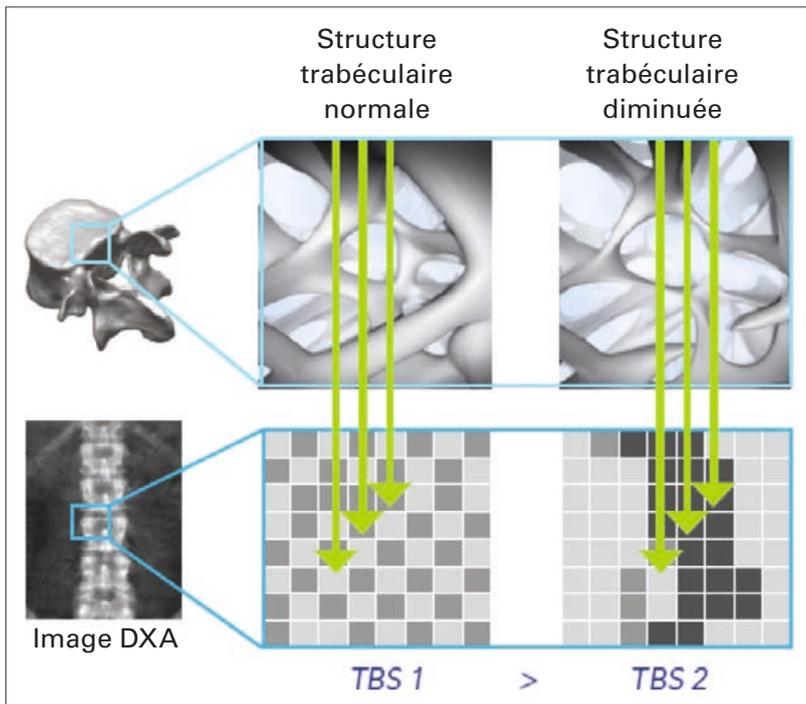


Figure 2: Représentation schématique de l'analyse du *Trabecular Bone Score*. L'appareil de DXA produit une image pour la détermination de la densité osseuse. La même image permet, à l'aide d'un algorithme, de calculer les altérations spatiales de l'intensité de pixel de l'image. L'image DXA d'une structure trabéculaire normale (TBS1) affiche une répartition plus homogène des pixels ainsi qu'une plus faible fluctuation de l'intensité de pixel (TBS1). A l'inverse, une structure trabéculaire altérée indique une répartition plus hétérogène des pixels et de plus grandes fluctuations de l'intensité de pixel. Reproduction de «*Journal of Clinical Densitometry*, 14/3, Didier H, et al. Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. 302–12, 2011». Avec l'aimable autorisation d'Elsevier.

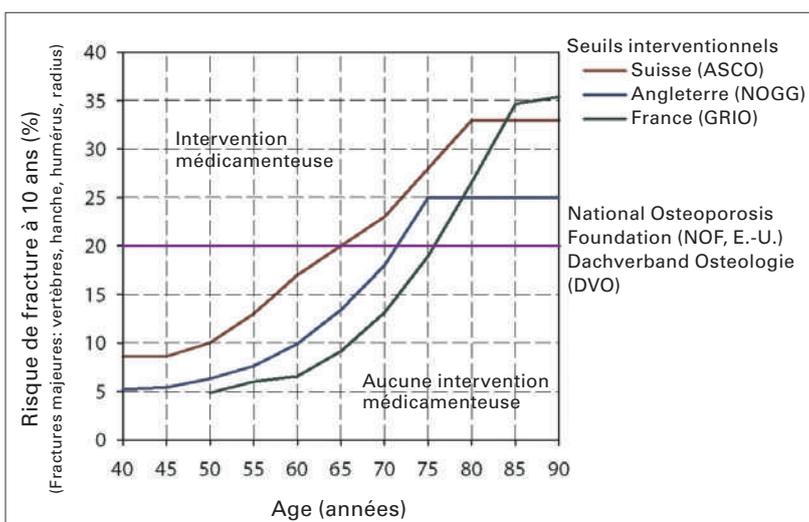


Figure 3: Seuil interventionnel en cas de risque absolu fixe de fracture (DVO: *Dachverband Osteologie*; NOF: *National Osteoporosis Foundation*, E.-U.) et pour un facteur de risque absolu défini indépendamment de l'âge: risque absolu à 10 ans d'une fracture ostéoporotique correspondant au risque absolu d'une personne de même âge avec fracture existante (NOGG: *National Guideline Group*, R.-U.; GRIO: Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses, France; ASCO: Association Suisse contre l'Ostéoporose [2, 3, 16, 17, 19]).

de risque absolu de fracture fixe (valable pour les femmes ménopausées et les hommes à partir de 50 ans), d'autre part en cas de risque absolu de fracture défini en fonction de l'âge. L'Association Suisse contre l'Ostéoporose (ASCO), tout comme le *National Osteoporosis Guidelines Group* (NOGG) en Grande-Bretagne et le *Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses* (GRIO) en France, a recommandé une intervention thérapeutique, aussi bien en cas de fracture déjà survenue que chez toute personne présentant un risque de fracture dans les 10 ans, défini par le FRAX®, qui est comparable au risque d'une personne du même âge présentant une fracture préexistante (fig. 3) [2, 16, 17]. Cette méthode propose ainsi un seuil interventionnel qui évolue en fonction de l'âge et correspond à un «seuil de fracture». Ce procédé permet d'éviter que les personnes âgées qui, du seul fait de leur âge (indépendamment d'autres facteurs de risque et de la densité osseuse), présentent déjà un risque absolu de fracture de plus de 20% deviennent automatiquement des candidats pour un traitement médicamenteux. Le seuil interventionnel de l'ASCO et du NOGG a récemment été adapté afin de prendre en compte le type radiomorphologique de la fracture, évoluant en fonction de l'âge [2, 18].

Une autre approche est celle du *Dachverband Osteologie* (DVO) et de la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) américaine, qui ont choisi un seuil interventionnel fixe, indépendant de l'âge du patient (fig. 3) [3, 19]. Une analyse publiée et basée sur les critères de la NOF indépendants de l'âge a confirmé qu'aux Etats-Unis, plus de 70% des femmes >65 ans et plus de 80% des femmes >75 ans seraient des candidates potentielles pour un traitement médicamenteux de l'ostéoporose [20].

Traitement médicamenteux

En plus des mesures préventives, incluant un apport suffisant en calcium (apport journalier global de 1000 mg, supplémentation incluse) et la garantie d'un apport optimal en vitamine D (apport journalier recommandé de 800–1000 IU), un traitement pharmacologique est indiqué chez les patients présentant des fractures déjà survenues suite à un traumatisme léger ou bien en cas de risque absolu de fracture élevé. Un traitement médicamenteux doit s'effectuer de manière individualisée, en tenant compte de l'efficacité et de la sécurité de chaque groupe de substance, des comorbidités, et notamment de l'observance et de la préférence des patients. Aujourd'hui, en plus des préparations à effet antirésorptif (œstrogènes, raloxifène, bisphosphonates administrés par voie orale ou intraveineuse, dénosumab), le téraparotide (anabolisant osseux, *Recombinant Human Parathyroid Hormone*, rhPTH 1-34) est désormais disponible [21, 22]. Ces substances réduisent signi-

ficativement le risque de fracture vertébrale, et certaines réduisent également le risque de fractures non vertébrales (fig. 4) [23].

En règle générale, ce sont les préparations à effet anti-résorptif qui sont utilisées dans un premier temps chez la plupart des patients. Les œstrogènes sont utilisés en premier lieu chez les patientes récemment ménopausées, avant tout en cas de troubles climatiques concomitants. Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) semblent indiqués en période postménopausique tardive afin de prévenir la survenue des fractures vertébrales. Si un effet sur la prévention des fractures vertébrales et non vertébrales est recherché, ce sont en premier lieu les bisphosphonates ou le dénosumab qui sont utilisés. Un traitement anabolisant osseux est indiqué en cas d'ostéoporose progressive avec fractures de corps vertébraux d'apparition nouvelle sous traitement anti-résorptif, ou chez les patients atteints d'ostéoporose induite par les corticostéroïdes et intolérants à un bisphosphonate. Chez les patients souffrant d'ostéoporose induite par corticostéroïdes, mais également par ex. chez les hommes présentant une ostéoporose idiopathique, un trouble fonctionnel ostéoblastique se trouve au premier plan, raison pour laquelle un traitement séquentiel par rhPTH (téréparatide) suivi d'un principe thérapeutique anti-résorptif est judicieux.

Durée du traitement

La durée d'un traitement par préparations anti-résorptives dépend d'une part du patient et de son risque individuel de fractures, et d'autre part de la préparation elle-même. Les bisphosphonates se caractérisent par un effet résiduel à la suite de leur arrêt, entre autres en raison de leur affinité osseuse élevée et leur longue demi-vie osseuse terminale. Deux études d'extension portant sur l'alendronate et le zolédronate ont mis en évidence un effet osseux persistant jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement. Une durée de traitement de 3 à 5 ans est donc recommandée pour les patients présentant un risque modéré de fracture (max. 1 à 2 fractures vertébrales avant le début du traitement; absence de fracture incidente et évolution adéquate de la densité osseuse au DXA). Pour les patients présentant un risque élevé de fractures (fractures vertébrales multiples avant le début du traitement, faible densité osseuse persistante au niveau du col du fémur après 5 ans de traitement, T-score $\leq -2,5$ DS), une plus longue durée de traitement pas bisphosphonates est indiquée (5 à 8 ans) [21, 24–27]. A l'inverse de l'effet des bisphosphonates, l'effet squelettique des autres médicaments (œstrogènes, SERM, dénosumab) et des préparations en cours de développement (odanacatib, un inhibiteur de la cathepsine K) est réversible et limité à la durée du traitement. Ainsi, un traitement au long cours est nécessaire afin de maintenir son effet. Des études à long terme d'une durée thérapeutique allant jusqu'à 8 ans ont montré une bonne tolérance et un effet positif continu du dénosumab sur la densité osseuse et l'incidence des fractures [22, 28]. Sur la base de ces résultats, un traitement par dénosumab d'une durée d'au moins 4 à 5 ans est recommandé, voire plus chez les patients à haut risque. Après l'arrêt du médicament, des contrôles réguliers sont indiqués. Un nouveau cycle thérapeutique est indiqué en cas de dégradation des valeurs de densité minérale osseuse, de forte hausse des paramètres de dégradation osseuse ou après survenue d'une nouvelle fracture.

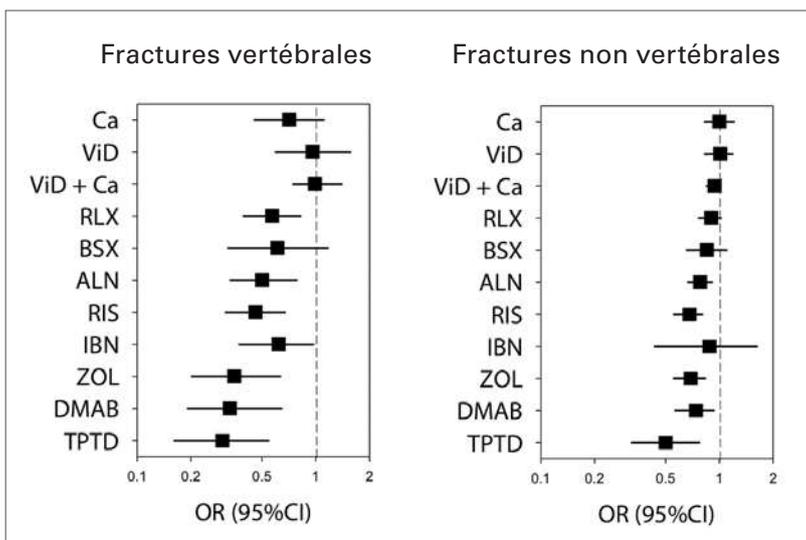


Figure 4: Efficacité de différents médicaments et réduction du risque de fractures vertébrales et non vertébrales (Ca: calcium, ViD: vitamine D, RLX: raloxifène, BSX: basédoxifène, ALN: alendronate, RIS: risédronate, IBN: ibandronate, ZOL: zolédronate, DMAB: dénosumab, TPTD: téréparatide).

Reproduction avec l'aimable autorisation de «Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Murad MH, et al., J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):1871–80». Permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Risques d'un traitement au long cours

Des études cliniques ont rapporté une multitude d'effets indésirables associés aux médicaments utilisés en cas d'ostéoporose: troubles gastro-intestinaux causés par les bisphosphonates oraux, risque de néphrotoxicité avec les bisphosphonates intraveineux, augmentation du risque de thrombose avec les SERM, et d'autres [27]. Un des problèmes rencontrés dans le quotidien clinique est que ces risques d'effets indésirables sont faibles mais que leur perception par le patient est très élevée, contrairement au fait qu'en cas de traitement trop court, le risque de fracture reste élevé. Il existe principalement

deux effets indésirables potentiels d'un traitement anti-résorptif, qui ont suscité un vif intérêt au cours des dernières années: d'une part l'ostéonécrose du maxillaire, et de l'autre la fracture atypique du fémur [29, 30]. Le risque d'une ostéonécrose du maxillaire sous traitement de l'ostéoporose par bisphosphonates est de 1:10 000. Concernant la fracture atypique du fémur, l'augmentation de l'incidence passe de 2:100 000 par an avec un traitement par bisphosphonates d'une durée de 2 ans à 78:100 000 par an avec un traitement par bisphosphonates d'une durée de 8 ans.

Futurs médicaments

Le développement préclinique de ces dernières années indique que de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement de l'ostéoporose pourraient voir le jour ces prochaines années. De nouvelles connaissances de la physiopathologie osseuse et du fonctionnement des différentes cellules osseuses, de la communication cellule-cellule et de la transmission de signal intracellulaire fournissent de nouveaux points de départ pour le développement de nouvelles préparations (pour un aperçu, voir [21, 22]). La cathepsine K, en tant que nouveau principe thérapeutique anti-résorptif, ainsi que la sclerostine ou les anticorps anti-DKK1, en tant que nouveaux agents anabolisants, seront bientôt disponibles. Ces derniers induisent une stimulation de la formation osseuse ostéoblastique en influençant la voie de signalisation Wnt (pour un aperçu, voir [21, 22]).

Disclosure statement

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

© Steveheap | Dreamstime.com

Remarque

L'unité de masse de calcium a été corrigée dans la version en ligne de l'article.

Odanacatib est un inhibiteur de la cathepsine K. Ceci a été corrigé dans la version en ligne de l'article.

Références

- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57.
- Osteoporose: Prävention, Diagnostik und Therapie. Empfehlungen 2010 und 2015 Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGÖ). www.svgö.ch.
- DVO. DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. <http://www.dv-osteologie.org> 2014.
- Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int.* 2010;21(3):381–9.
- Watts NB, Ettinger B, Leboff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res.* 2009;24(6):975–9.
- Kanis JA, Burt N, Cooper C, Reginster J-Y, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:385–97.
- McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):554–60.

- Leslie WD, Lix LM. Absolute fracture risk assessment using lumbar spine and femoral neck bone density measurements: derivation and validation of a hybrid system. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):460–7.
- Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. A comparative study of using non-hip bone density inputs with FRAX(R). *Osteoporos Int.* 2012;23(3):853–60.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809–16.
- McCloskey EV, Vasireddy S, Threlkeld J, Eastaugh J, Parry A, Bonnet N et al. Vertebral Fracture Assessment (VFA) with a Densitometer Predicts Future Fractures in Elderly Women Unselected for Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2008;(1523–4681 (Electronic)).
- Rosen HN, Vokes TJ, Malabanan AO, Deal CL, Alele JD, O'Leigh TP et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):482–8.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2762–9.
- Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, Lamy O, Oden A, McCloskey EV et al. Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporos Int.* 2014;25(9):2271–7.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518–30.
- Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009;62(2):105–8.
- Briot K, Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2012;79(3):304–13.
- McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, Harvey N, Oden A, Cooper A et al. FRAX-based assessment and intervention thresholds—an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. *Osteoporos Int.* 2015:epub.
- National Osteoporosis Foundation (NOF). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. www.nof.org 2008.
- Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H et al. Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2010;21(1):53–60.
- Meier C, Kraenzlin ME. Osteoporose: Therapie-Update 2013, Teil 1. *Schweiz Med Forum.* 2013;13:811–3.
- Meier C, Kraenzlin ME. Osteoporose: Therapie-Update 2013, Teil 2. *Schweiz Med Forum.* 2013;13:835–40.
- Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA et al. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1871–80.
- Meier C, Kraenzlin ME. The influence of gonadal hormones on skeletal health in men. *Osteologie.* 2013;in print.
- Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? *N Engl J Med.* 2012;366(22):2051–3.
- Roux C, Briot K. How long should we treat? *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1659–66.
- McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126(1):13–20.
- McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int.* 2012.
- Shane E, Burr D, Abrahamson B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1–23.
- Allen MR, Ruggiero SL. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):e45–57.