



De la nécessité des études coût-efficacité en ostéoporose

Rev Med Suisse 2007; 3: 1521-5

O. Lamy
M.-A. Krieg

Drs Olivier Lamy et
Marc-Antoine Krieg
Consultation d'ostéoporose
PMU
Docteur Olivier Lamy
Service de médecine interne
Département de médecine
CHUV, 1011 Lausanne
olivier.lamy@chuv.ch

The necessity of cost-effectiveness analysis in osteoporosis

Economic evaluations are increasingly being used by decision-makers to estimate the cost-effectiveness of interventions. Major changes have recently occurred in the treatment of osteoporosis. The development of a valid economic model (Markov) in the field of osteoporosis is discussed, as well as these limitations. Intervention, such hip protectors, calcium and vitamin D, bisphosphonates, hormonal replacement therapy, SERMs, strontium ranélate, analogue of parathyroid hormone are analysed in the light of cost-effectiveness analyses.

Les évaluations économiques sont de plus en plus souvent utilisées pour évaluer le rapport coût-efficacité d'une intervention. De nombreux changements sont intervenus ces dernières années dans le domaine de l'ostéoporose. Nous discutons dans cet article la nécessité d'avoir un modèle économique (Markov) adapté à l'ostéoporose, indépendamment de l'évolution des nouveaux traitements, ainsi que les limitations de ce modèle. Les interventions comme les protecteurs de hanche, le calcium et la vitamine D, les bisphosphonates, le traitement hormonal substitutif, les SERM (*selective estrogen receptor modulators*), le ranélate de strontium et les analogues de l'hormone parathyroïdienne sont analysés à la lumière des analyses coût-efficacité.

INTRODUCTION

En Suisse, les fractures liées à l'ostéoporose sont la première cause d'occupation des lits hospitaliers pour les femmes, et la deuxième (après la broncho-pneumopathie obstructive) pour les hommes.¹ Les coûts directs liés aux hospitalisations ont représenté CHF 714 millions en l'an 2000, soit 1,6% du budget de la santé.² Les projections pour 2020 montrent que l'on pourrait dépasser 2% du budget de la santé.² Ces chiffres cor-

respondent à ceux d'autres pays européens. Cependant, la fracture ostéoporotique touchant la population âgée, il s'ensuit une morbidité accrue impliquant des coûts indirects souvent difficiles à chiffrer. La fracture de la hanche a souvent été considérée comme celle associée à la mortalité et la morbidité la plus importante. La fracture de la hanche est responsable de 1% de toutes les causes de décès en Suède.³ Des travaux récents montrent que la fracture vertébrale est associée à une morbidité égale ou supérieure à celle de la fracture de hanche.

Des interventions non médicamenteuses permettent de réduire le risque fracturaire, mais la compliance à une certaine hygiène de vie ou au port de protecteurs de hanche reste faible. Plusieurs interventions médicamenteuses ont montré un bénéfice antifracturaire permettant une réduction d'environ 50% des fractures vertébrales. Leur efficacité sur les fractures non vertébrales est plus modeste, variant de 10 à 20% dans des populations peu sélectionnées à 30 à 40% dans des populations à haut ou très haut risque fracturaire. L'utilisation de ces médicaments, plus particulièrement des bisphosphonates, a fortement augmenté ces dernières années, de 84% en Suède entre 2000 et 2004.³ Dans ce même pays, les traitements médicamenteux de l'ostéoporose (incluant le calcium et la vitamine D) représentent 1,6% des ventes en pharmacie.³

Avec des ressources et un budget de la santé limités, il importe de les utiliser à bon escient afin de maximiser les effets bénéfiques attendus des différentes interventions médicales. L'évaluation économique est une aide à la décision médicale. Elle joue un rôle croissant dans les décisions de remboursement de prises en charge thérapeutique. Les études coût-efficacité relient les coûts d'une stratégie exprimés en unité monétaire à ses conséquences exprimées en unité physique (événement évité, année de vie gagnée, QALY gagné). Les QALY (*quality-adjusted life years*) ont l'avantage de tenir compte à la fois de la quantité



d'années et de leur qualité. Une modélisation est nécessaire, puisqu'il n'existe pas d'études interventionnelles randomisées contrôlées, ni observationnelles, sur un terme suffisamment long et tenant compte des multiples paramètres influençant l'évaluation.

DIFFICULTÉS ET LIMITES DE LA MODÉLISATION

Le modèle de référence préconisé (Markov) est décrit et son interface peut être utilisée sur internet : www.health-economics.se, ou par le lien de l'International osteoporosis foundation : www.osteofound.org.

Choix du modèle

Il est important qu'un même modèle soit étudié, même si des nouvelles interventions thérapeutiques sont disponibles, afin de pouvoir comparer les résultats des différentes études coût-efficacité. Le modèle utilisé est celui dit de Markov.⁴ Ce modèle a été largement validé, particulièrement dans le domaine de l'ostéoporose. Ce modèle simule l'histoire naturelle de l'ostéoporose dans un collectif de femmes (ou d'hommes) de 50 ans qui sont suivies jusqu'à leur décès ou à l'âge de 100 ans si elles sont toujours en vie. Le modèle est divisé en cycles d'une année. Il tient compte de la probabilité annuelle de changer de stade (rester en bonne santé, fracture vertébrale, fracture de hanche, décès, etc.). Chaque personne poursuit sa vie dans le modèle durant les cycles suivants (bonne santé après une fracture vertébrale, décès après une fracture de hanche, décès, etc.). Les différentes interventions thérapeutiques vont modifier le devenir de ces femmes : diminution du risque fracturaire, diminution des décès liés aux fractures ostéoporotiques, effets secondaires médicamenteux, etc. Il faut se rappeler que, indépendamment du modèle choisi, c'est ce qu'on met dans le modèle qui va en façonner les résultats obtenus.

Incidence des fractures dans la population générale et qualité de vie

Il faut tenir compte des caractéristiques de la population donnée comme la mortalité annuelle en fonction de l'âge et la qualité de vie ou *utility* (maximum = 1 lors de parfaite santé chez quelqu'un de jeune) en fonction de l'âge. Par exemple, elle est évaluée à 0,9 à 60 ans, 0,79 à 70 ans, 0,63 à 80 ans.⁵ Il faut y ajouter l'incidence des différentes fractures en fonction de l'âge. Celles-ci doivent être pondérées par la part attribuable à l'ostéoporose qui augmente en principe avec l'âge (tableau 1). Quelles fractures inclure ? Classiquement, les fractures suivantes sont attribuables à l'ostéoporose : hanche, fémur, bassin, vertèbres

Tableau 1. Fractures attribuables à l'ostéoporose en fonction de l'âge⁶

	45-64 ans	65-84 ans	85-99 ans
Hanche	80%	90%	95%
Vertèbre	80%	90%	95%
Poignet	70%	70%	80%

(cliniques et radiologiques) dorsales et lombaires, poignet, avant-bras, humérus, épaule, côtes, clavicule, omoplate. Les fractures du tibia et du péroné chez la femme après 40 ans sont souvent en lien avec l'ostéoporose. Le plus souvent les modèles se limitent aux fractures cliniques des hanches, vertèbres et poignets. Peu d'analyses ont inclus les fractures vertébrales radiologiques alors qu'elles provoquent une baisse de la qualité de vie chiffrée à 9%.⁷ Il est par ailleurs difficile, pour ne pas dire impossible de chiffrer les bénéfices antifracturaires non vertébraux des traitements de l'ostéoporose pour chaque type de fracture. Il faut également connaître la mortalité qui suit une fracture. Celle-ci est bien documentée pour la fracture de la hanche. On sait que d'autres fractures sont associées à une mortalité accrue comme les vertèbres, l'épaule, le bassin. Mais leurs chiffres sont moins bien connus et rarement utilisés dans les études économiques. S'il y a bien un excès de mortalité après une fracture de la hanche, une partie seulement est attribuable à la fracture, environ 30%. Ce chiffre serait également de 30% pour un décès survenant après une fracture vertébrale.³ La perte de qualité de vie après une fracture a pu être chiffrée auprès de patients ayant eu une fracture (tableau 2). Ici également, les données sont disponibles pour la hanche, les vertèbres et le poignet. Il faut savoir que la perte d'utilité de 0,09 mentionnée dans ce tableau après une fracture vertébrale est probablement sous-évaluée, les données les plus récentes avançant le chiffre de 0,374.³ L'approche est donc le plus souvent conservatrice quant à l'évaluation de la perte de qualité et de quantité de vie après une fracture.

Tableau 2. Perte d'utilité associée à une fracture chez une patiente n'ayant pas de fracture de hanche prévalente^{3,8,9}

Fracture de hanche	
• durant l'année de la fracture	0,200
• durant les années suivantes	0,100
Fracture vertébrale	
• durant l'année de la fracture	0,090 - 0,374
• durant les années suivantes	0,045
Fracture du poignet	
• durant l'année de la fracture	0,025

Facteurs de risque pour la fracture

Il est bien sûr absurde d'imaginer que l'on va exposer l'entier de la population des femmes de 50 ans et plus à un traitement de l'ostéoporose. Il est donc utile d'identifier des facteurs de risque qui sont associés à un risque fracturaire augmenté, de les combiner, et d'identifier ainsi le bénéfice à intervenir dans différents sous-groupes. Les facteurs de risque habituellement considérés sont : l'âge, la présence d'une fracture vertébrale radiologique, l'antécédent maternel de fracture de hanche, la survenue d'une fracture non vertébrale après 50 ans, la corticothérapie au long cours, l'abaissement de la densité minérale osseuse. Le risque relatif de fracture doit ensuite être calculé pour les différentes tranches d'âge. Le risque relatif peut ainsi varier de 1 à 15 selon les facteurs considérés.



Coûts

Ils doivent faire intervenir les coûts d'acquisition du traitement, les contrôles médicaux liés à la prise du médicament et au suivi de la réponse clinique, les coûts des éventuels effets secondaires. Les coûts directs de la prise en charge de la fracture sont bien connus que ce soit pour l'hospitalisation aiguë ou pour la réhabilitation. Ils varient cependant beaucoup d'un pays à l'autre, dans un rapport de 1 à 7 entre les pays de l'Europe de l'Ouest les plus chers et un autre pays de l'Union européenne comme la Pologne. Les coûts indirects sont souvent moins bien connus (suite de traitement à domicile ou dans des institutions de long séjour). Idéalement, il faut également tenir compte du coût de la survie que va engendrer l'intervention thérapeutique.

Efficacité et durée du traitement

Dans ces modélisations, on part du principe que toute la population est sous des suppléments de calcium et de vitamine D, puisque cette association, dans les études randomisées contrôlées est donnée aussi bien au groupe traité qu'au groupe placebo. Les traitements spécifiques de l'ostéoporose ont la particularité de ne pas être administrés indéfiniment, mais pour une période déterminée. Il faut donc fixer dans le modèle cette durée, trois ans, cinq ans, etc. Il ne faut pas oublier de tenir compte de la compliance. Malheureusement, un grand nombre d'études économiques en ostéoporose tablent sur une compliance à 100%. Il a bien été démontré que l'efficacité antifracturaire diminue avec la baisse de la compliance.¹⁰ Par ailleurs, la compliance aux traitements de l'ostéoporose, surtout les bisphosphonates, est médiocre. Ne pas en tenir compte dans les modèles utilisés, conduit à surévaluer l'efficacité antifracturaire et à diminuer les coûts par QALY gagné. Un autre point à ne pas négliger est la persistance de l'efficacité antifracturaire après l'arrêt du traitement. Mais pour combien d'années et avec quel bénéfice antifracturaire? Ces chiffres ne sont pour l'instant que spéculation. Il est donc nécessaire de faire des analyses de sensibilité pour apprécier ces différentes possibilités. Une récente étude vient de montrer qu'après cinq ans de traitement par alendronate, la poursuite ou non de ce traitement pour cinq années supplémentaires ne montrait pas de différence sur la survenue de l'ensemble des événements fracturaires.¹¹ On pourrait en déduire qu'un bénéfice antifracturaire persiste pendant cinq années encore après cinq ans de traitement par alendronate. Autrement dit, traiter pendant cinq ans conduit à obtenir un bénéfice pour dix ans. Dans cette situation, les coûts par QALY gagné vont diminuer. Finalement, un autre aspect n'a pour l'heure pas de réponse claire dans la littérature et n'est donc pas pris en compte dans les modèles. Il s'agit du probable bénéfice antalgique des traitements de l'ostéoporose sur les douleurs dorsolombaires. Un autre effet pourrait être lié à des fractures moins compliquées survenant sous traitement de l'ostéoporose.

Résultats

De façon simplifiée si l'on compare les coûts liés à la prise en charge de la fracture dans deux groupes: groupe A sans intervention, groupe B avec intervention. Les coûts pour le groupe A sont liés à la prise en charge des fractures

ostéoporotiques (hospitalisations, perte de qualité de vie). Les coûts pour le groupe B incluent les coûts du traitement et des contrôles inhérents, les coûts liés à la prise en charge des fractures ostéoporotiques, les coûts liés à la prolongation de la vie de ceux ayant survécu à la fracture, auxquels il faudra déduire l'épargne faite par les fractures évitées. Les coûts seront en principe plus élevés pour le groupe B (sauf chez les personnes très âgées chez qui le risque fracturaire est très élevé). Le coût B-A détermine le coût supplémentaire généré par l'intervention.

Ensuite, on tient compte pour chacun des deux groupes du nombre d'années de vie pour l'ensemble des personnes que l'on ajuste pour la qualité de vie pour chaque année-personne. Les QALY seront plus élevés dans le groupe B (plus de patients vivants et avec une qualité de vie légèrement supérieure). La différence QALY B-A détermine le surplus de QALY gagnés. Il suffit ensuite de diviser le surcoût par le surplus de QALY pour obtenir le coût par QALY gagné. La limite fixée en Grande-Bretagne pour juger une intervention acceptable doit être en dessous de £ 30 000.– (environ CHF 75 000.–) par QALY gagné (tableaux 3 et 4).

QUELQUES EXEMPLES

Protecteurs de hanche

Leur efficacité antifracturaire au niveau de la hanche a bien été démontrée avec une diminution du risque pouvant atteindre 50% ou plus. Le coût de l'intervention étant modeste, on devrait s'attendre à un rapport coût-efficaci-

Tableau 3. Interventions présentant un rapport coût-bénéfice favorable (< CHF 75 000.– par QALY gagné) à l'échelon d'une population^{12,13,15,16}

Protecteurs de hanche	Femmes âgées institutionnalisées
Calcium et vitamine D	Femmes et hommes ≥ 70 ans
Bisphosphonates (alendronate, risédronate)	Femmes ≥ 70 ans avec ostéoporose densitométrique
SERMs (raloxifène)*	Femmes ≥ 60 ans avec ostéoporose

* En assumant uniquement le bénéfice sur la prévention de la fracture vertébrale et du cancer du sein (sans tenir compte de l'aspect cardiovasculaire).

Tableau 4. Interventions présentant un rapport coût-bénéfice favorable (< CHF 75 000.– par QALY gagné) dans certains sous-groupes de la population^{13,16}

Protecteurs de hanche	Femmes et hommes âgés à haut risque fracturaire
Calcium et vitamine D	Femmes à haut risque ≥ 50 ans
Bisphosphonates (alendronate, risédronate)	Femmes à haut risque ≥ 50 ans
Analogues de la PTH (tériparatide)	? Femmes âgées, avec plusieurs antécédents fracturaires et valeurs densitométriques très abaissées



té extrêmement favorable. Malheureusement, en-dehors des résidences pour personnes âgées, la compliance est médiocre. Une analyse économique, qui a tenu compte de cette mauvaise compliance, arrive à la conclusion que le rapport coût-efficacité est favorable.¹² Dans la population âgée féminine (resp. masculine) générale, le coût additionnel par QALY gagné est de US\$ 11 722.– (resp. US\$ 47 426.–). Dans une population âgée à haut risque fracturaire, l'intervention se chiffre par une économie chez les femmes (on économise de l'argent avec l'intervention), et un coût additionnel par QALY gagné de US\$ 17 017.– chez les hommes.

Calcium et vitamine D

Il s'agit également d'une intervention simple, bon marché et dénuée d'effets secondaires. Son efficacité antifracturaire a surtout été démontrée dans des populations âgées. Une analyse économique suédoise s'est intéressée à cette double supplémentation pour toute la durée de vie uniquement sous l'angle de la fracture de hanche.¹³ Dès l'âge de 50 ans, même avec une efficacité antifracturaire modeste, le rapport coût-efficacité est favorable si ces femmes sont à haut risque fracturaire. Par contre, dès l'âge de 70 ans, l'intervention pour l'ensemble de la population se chiffre par une économie (*cost-saving*). Si l'on tient compte de l'efficacité antifracturaire sur les autres fractures que la hanche, cette double intervention devient économiquement encore plus favorable.

Traitement hormonal substitutif

Les analyses économiques ont surtout été réalisées dans les années 80 et 90. Les bénéfices économiques ont été obtenus en tenant compte d'un profil cardiovasculaire favorable. Cependant, depuis la publication de grandes études randomisées (HERS, WHI), la seule indication retenue à ce traitement est la présence de symptômes climactériques à la ménopause. Il ne faudrait cependant pas oublier qu'il s'agit du seul traitement ayant démontré chez des femmes jeunes et en bonne santé une efficacité antifracturaire indiscutable. Dès lors, il serait intéressant de disposer d'une analyse coût-efficacité tenant compte des différents profils de risque d'une femme à 50 ans (ostéoporose, cancer du sein, maladie cardiovasculaire, cancer du côlon, maladie thromboembolique).

Bisphosphonates

Il s'agit de la classe médicamenteuse la mieux étudiée, également sous l'angle économique. Ces études se sont intéressées avant tout à l'alendronate et au risédronate. L'ibandronate ayant été commercialisé plus récemment et son efficacité antifracturaire non vertébrale démontrée uniquement dans des sous-groupes, nous ne disposons pas d'étude coût-efficacité à son sujet. Un premier message à retenir est l'absence de rapport coût-efficacité favorable à traiter des femmes avec une ostéopénie. Différents scénarii ont été modélisés avec l'alendronate.¹⁴ Le coût par QALY gagné varie de € 55 000.– à € 263 000.–. Un deuxième message à retenir est que le bénéfice économique a été démontré avant tout chez des femmes avec une ostéoporose densitométrique et au moins une fracture vertébrale

prévalente. Il existe bien évidemment des groupes à haut risque qui n'ont pas fait l'objet d'études coût-efficacité aussi poussées : les femmes avec fracture clinique sans ostéoporose densitométrique, les hommes avec ostéoporose fracturaire. A partir de 70 ans, le rapport coût-efficacité de l'alendronate et du risédronate est inférieur à £ 30 000.– par QALY gagné pour les femmes avec ostéoporose.¹⁶ Le rapport peut également être favorable dès 50 ans en fonction du profil de risque. Nous avons récemment démontré l'importance de l'âge et des facteurs de risque dans la mise en évidence d'un rapport coût-efficacité favorable.¹⁷ Ces différents chiffres doivent être relativisés et il faut absolument tenir compte des coûts différents d'un pays à l'autre ainsi que de l'incidence fracturaire qui varie également. Ainsi, dans une perspective européenne, une analyse récente a montré que pour un même scénario (femme de 70 ans avec ostéoporose densitométrique, mais sans fracture prévalente), le coût par QALY gagné varie de € 21 148.– en Suède, € 41 294.– en Belgique, € 53 947.– en Finlande à € 80 100.– en Espagne.¹⁷ La Suisse se situe probablement entre la Suède et la Belgique. Il importe donc pour chaque pays de fixer un seuil d'intervention en fonction d'un profil de risque donné, profil variant d'un pays à un autre. Par exemple, Borgstrom et coll. ont utilisé la probabilité d'avoir une fracture de la hanche à dix ans dans une population donnée pour mesurer le seuil à partir duquel l'intervention coûte moins de US\$ 60 000.– par QALY gagné, en tenant compte de toutes les fractures ostéoporotiques.¹⁸ A 70 ans, ce seuil de risque est de : 5,6% au Japon, 5,7% en Grande-Bretagne, 6,6% en Suède et aux Etats-Unis, 6,9% en Allemagne, 8,7% en Australie et 14,7% en Espagne.

SERM

Le seul SERM ayant l'indication pour la prévention de la fracture vertébrale est le raloxifène (Evista). Si les premières analyses ont démontré un rapport coût-efficacité favorable à partir de l'âge de 60 ans, c'est en incluant dans l'analyse une diminution de risque du cancer du sein et l'absence d'effet délétère au niveau cardiovasculaire.¹⁶ A partir de 80 ans, ce rapport devient moins intéressant en raison de l'augmentation des fractures non vertébrales dues à l'absence d'effet du raloxifène sur ces fractures. Depuis les publications en été 2006 des études RUTH et STAR, il a malheureusement été démontré que le raloxifène pouvait s'accompagner d'une augmentation du risque de maladie cérébro-vasculaire. Dès lors, comme avec le traitement hormonal substitutif, il faudrait disposer de nouvelles études coût-efficacité incluant des femmes avec des profils de risque différents pour voir si cette substance peut avoir une place en prévention primaire ou secondaire de la fracture vertébrale.

Ranélate de strontium

Le ranélate de strontium (Protelos, non encore commercialisé en Suisse) a une efficacité comparable aux bisphosphonates dans la prévention de la fracture vertébrale, mais une efficacité moindre dans la prévention de la fracture non vertébrale. Il ressort ainsi que le rapport coût-efficacité n'est pas aussi favorable pour le ranélate de strontium que pour les bisphosphonates.¹⁹ Cependant, des analyses plus pré-



cises sont nécessaires pour déterminer si ce rapport ne serait pas plus intéressant que les bisphosphonates chez des femmes de 80 ans et plus. Par ailleurs, indépendamment du résultat des analyses coût-efficacité, le ranélate de strontium est de toute façon une alternative indispensable aux bisphosphonates en cas d'intolérance à ces derniers.

Hormone parathyroïdienne

Les analogues de l'hormone parathyroïdienne (Forsteo) sont les seuls traitements anabolisants osseux purs existants. Leur administration n'est pas simple (sous-cutanée quotidienne), et leur coût élevé (près de CHF 20.– par jour). Mais leur effet antifracturaire vertébral et non vertébral est sans doute le plus important parmi tous les traitements. Au vu de ces quelques remarques, il s'agit d'un traitement à réserver à certains sous-groupes de patients à très haut risque fracturaire : âge > 70 ou 80 ans, T-score < -3 DS (-4DS), antécédents fracturaires.¹⁵

Les **tableaux 3 et 4** résument les principales interventions présentant un rapport coût-bénéfice favorable.

CONCLUSION

Les analyses coût-efficacité sont une grande aide à la décision médicale. Elles nous aident à mieux comprendre ce qui se cache derrière une efficacité antifracturaire dé-

montrée dans une étude randomisée contrôlée transcrite dans la population d'un pays donné. Le seuil d'intervention thérapeutique devrait être différent d'un pays à l'autre en fonction du risque fracturaire de la population et des coûts de la santé dans ce pays. ■

Implications pratiques

- > Les analyses coût-bénéfice en ostéoporose nous aident à mieux cibler les patients pour qui une intervention thérapeutique est nécessaire. Il est ainsi clairement ressorti au fil des années que ce sont avant tout les patients de 70 ans et plus qui doivent être traités. Le bénéfice à traiter des patients entre 50 et 60 ans est rare
- > Ces analyses nous montrent que les seuils thérapeutiques doivent être différents d'un pays à l'autre. En effet, l'incidence des fractures et les coûts de la santé peuvent être très différents d'un pays à l'autre
- > Ces analyses nous aident à mieux distinguer l'indication thérapeutique d'un traitement et le bénéfice réel qu'en retire un patient ou un pays

Bibliographie

- 1 * Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, et al. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos Int* 1997;7:414-25.
- 2 Schwenkglenks M, Lippuner K, Hauselmann HJ, Szucs TD. A model of osteoporosis impact in Switzerland 2000-2020. *Osteoporos Int* 2005;16:659-71.
- 3 * Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, Kanis JA, Jonsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis – a review of the literature and a reference model. *Osteoporos Int* 2007;18:9-23.
- 4 Tosteson AN, Jonsson B, Grima DT, et al. Challenges for model-based economic evaluations of postmenopausal osteoporosis interventions. *Osteoporos Int* 2001;12:501-5.
- 5 Fryback D, Dasbach E, Klein R, et al. The Beaver Dam Health Outcomes Study: Initial catalog of health-state quality factors. *Med Decis Making* 1993;13:89-102.
- 6 Melton LJ, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12:16-23.
- 7 Oleksis A, Lips P, Dawson A, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:1384-92.
- 8 Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, et al. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int* 2001;12:1042-9.
- 9 Dolan P, Torgerson D, Kakarlapudi TK. Health-related quality of life of Colles' fracture patients. *Osteoporos Int* 1999;9:196-9.
- 10 Caro JJ, Ishak KJ, Huybrachts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15:1003-8.
- 11 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.
- 12 Fleurence RL. Cost-effectiveness of fracture prevention treatments in the elderly. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:184-91.
- 13 Willis MS. The health economics of calcium and vitamin D3 for the prevention of osteoporotic hip fracture in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:791-807.
- 14 Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteoporotic postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2005;142:734-41.
- 15 ** Stevenson M, Llyod Jones M, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-160.
- 16 Lamy O, Krieg MA, Wasserfallen JB, Greiner RA, Russ W. Cost-effectiveness of risedronate therapy in postmenopausal women with varying risk of osteoporotic fractures: A Swiss analysis. *Bone* 2005;36(Suppl. 2):S411.
- 17 Borgstrom F, Carlsson A, Sintonen H, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: An international perspective. *Osteoporos Int* 2006;17:996-1007.
- 18 * Borgström F, Johnell O, Kanis JA, et al. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006;17:1459-71.
- 19 Stevenson M, Davis S, Llyod-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess* 2007;11:1-134.

* à lire

** à lire absolument