



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Recommandations et méta-analyses

Recommandations françaises de stratégies thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par la castration dans le cancer de la prostate[☆]



Karine Briot^{a,1}, Julien Paccou^{b,1}, Philippe Beuzeboc^c, Jacques Bonnetterre^d,
 Béatrice Bouvard^e, Cyrille B. Confavreux^{f,g}, Catherine Cormier^a, Bernard Cortet^b,
 Jean-Michel Hannoun-Lévi^h, Christophe Hennequinⁱ, Rose-Marie Javier^j,
 Eric Lespessailles^k, Didier Mayeur^l, Pierre Mongiat Artus^m, Marie-Hélène Vieillard^{b,n},
 Françoise Debiais^{o,*}

^a Service de rhumatologie, hôpital Cochin, 74014 Paris, France^b Service de rhumatologie, CHU de Lille, 59037 Lille, France^c Département d'oncologie médicale, Institut Curie, 75005 Paris, France^d Département de cancérologie sénologique, Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France^e Service de rhumatologie, CHU d'Angers, 49100 Angers, France^f Service de rhumatologie, Hospices Civils de Lyon, 69003 Lyon, France^g Inserm UMR 1003-Lyos, université de Lyon, 69000 Lyon, France^h Service de radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, 06100 Nice, Franceⁱ Service de cancérologie et radiothérapie, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France^j Service de rhumatologie, CHU de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France^k Service de rhumatologie, CHR d'Orléans, 45067 Orléans, France^l Service d'oncologie, centre hospitalier de Versailles, 78150 Le Chesnay, France^m Service d'urologie, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, Franceⁿ Service d'oncologie, Centre Oscar Lambret, 59000 Lille, France^o Service de rhumatologie, CHU de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 20 juillet 2018

Disponible sur Internet le 3 octobre 2018

Mots clés :

Cancer de prostate

Perte osseuse

Fractures

Ostéoporose

Agonistes de la LH-RH

Castration

Prévention

Bisphosphonates

Denosumab

Recommandations

R É S U M É

La castration chirurgicale ou chimique, en particulier avec les analogues de la LH-RH utilisés lors du cancer de la prostate est responsable d'une perte osseuse importante et rapide. Cette perte osseuse est due à la diminution de la testostéronémie, et peut-être à l'origine d'une augmentation du risque de fractures. L'objectif de ces recommandations est de proposer, à la suite d'une revue de la littérature, une attitude consensuelle pratique pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez ces patients, entre les différentes sociétés savantes qui ont participé à ce travail : Société française de rhumatologie (SFR), Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), Groupe européen d'études des métastases osseuses (GEMO), Association francophone pour les soins de support (AFSOS), Association française d'urologie (AFU), Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), en tenant compte des modalités de prescription et de remboursement des traitements en France. Il est recommandé que tous ces patients aient une évaluation du risque de fracture et une prévention des facteurs de risque de perte osseuse. Il est recommandé que les patients aux antécédents de fracture ostéoporotique sévère et/ou ayant un T-score < -2,5 soient traités. En cas de T-score entre -1,5 et -2,5 la décision thérapeutique repose sur l'existence d'au moins 2 autres facteurs de risque (l'âge ≥ 75 ans, l'antécédent personnel de fracture non sévère après l'âge de 50 ans, l'indice de masse corporelle < 19 kg/m², l'existence d'au moins 3 comorbidités associées (maladies cardiovasculaires, dépression, maladie de parkinson, démence...), une corticothérapie actuelle et les chutes à répétition). Quand la décision est difficile, le score FRAX peut être calculé et une consultation avec un spécialiste des pathologies osseuses conseillée.

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.017>.[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le doi ci-dessus.^{*} Auteur correspondant.Adresse e-mail : f.debiais@chu-poitiers.fr (F. Debiais).¹ Ces auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2018.07.005>

1169-8330/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

En l'absence d'indication d'un traitement anti-ostéoporotique, il est recommandé d'appliquer les mesures générales, et de faire un nouveau contrôle densitométrique entre 12 et 24 mois après la première évaluation. Ces recommandations n'abordent pas l'action anti-tumorale des bisphosphonates ou du denosumab.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

D'après les données 2015, le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme (53 913 nouveaux cas/an) devant le cancer du poumon (30 401 nouveaux cas/an) et le cancer colorectal (23 535 nouveaux cas/an) en France métropolitaine. Le nombre de décès par cancer en France métropolitaine est estimé en 2015 à 84 041 chez l'homme ; le cancer du poumon se situe au 1^{er} rang chez l'homme (20 990 décès) devant le cancer colorectal (9337 décès) et le cancer de la prostate (8713 décès) [1].

Le type de prise en charge thérapeutique du cancer de prostate localisé dépend de son risque de rechute décrit dans la classification dite de D'Amico [2,3] (Tableau 1). Le traitement est essentiellement basé sur la prostatectomie radicale, la radiothérapie et le traitement anti-androgénique également appelé castration chimique. La castration chimique est surtout utilisée pour les risques intermédiaire et haut de la classification de D'Amico, ainsi que pour les stades métastatiques et certains cas de rechute biochimique.

Plus fréquemment utilisée que la castration chirurgicale, la castration chimique repose sur l'utilisation d'un analogue de la LH-RH (*Luteinizing hormone-releasing hormone*), qui va entraîner une saturation des récepteurs hypophysaires pour la LH-RH, une diminution de la sécrétion de LH et FSH et une chute du taux de testostérone ; il est associé à la prescription d'un anti-androgène périphérique pendant environ 1 mois, pour éviter une stimulation initiale et transitoire de l'hypophyse et donc une élévation initiale brutale de la testostéronémie (effet *flare-up*). Dans certains cas peuvent être utilisés des antagonistes de la LH-RH qui bloquent directement les récepteurs hypophysaires de la LH-RH (prescrits en cas de risque de compression médullaire, en raison de l'absence d'effet *flare-up*). Le traitement hormonal peut également faire appel aux anti-androgènes périphériques (Tableau 2).

Tableau 1

Cancer de prostate localisé : risque de récurrence biochimique à 10 ans après un traitement local. Classification de D'AMICO ; d'après [2] et [3].

	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Stade clinique	≤ T2a	T2b	T2c–T3a
Score de Gleason	Et ≤ 6	Ou 7	Ou ≥ 8
PSA sérique (ng/mL)	Et ≤ 10	Ou 10 < PSA ≤ 20	Ou > 20

Tableau 2

Traitements hormonaux utilisés au cours du cancer de la prostate.

<i>Analogues de la LH-RH</i>	
Gosérelone	Zoladex®
Busérelone	Bigonist®, Suprefact®
Leuproréline	Enantone LP®, Eligard®
Triptoréline	Decapeptyl®, Gonaapeptyl®
<i>Antagonistes de la LH-RH</i>	
Degarelix	Firmagon®
<i>Anti-androgènes périphériques stéroïdiens</i>	
Bicalutamide	Casodex®
Flutamide	Eulexine®
<i>Anti-androgènes périphériques non-stéroïdiens</i>	
Acétate de cyprotérone	Androcur®
Nilutamide	Anandron®

Aux stades localisés, la durée de la déprivation androgénique est variable et fonction du risque : elle peut-être courte de l'ordre de 6 mois en cas de risque intermédiaire [4,5] ou longue (18 à 36 mois) en cas de risque haut [6,7].

Aux stades métastatiques la castration peut également être intermittente ou continue [8–10]. En cas de résistance à la castration, les patients auront en plus de la castration continue par analogue de la LH-RH, une hormonothérapie de seconde génération telle que acétate d'abirone [10], enzalutamide [11], ou une chimiothérapie avec docetaxel [12], ou cabazitaxel [13]. La radiothérapie métabolique peut également être utilisée en cas de métastases osseuses au cours du cancer de prostate. Des études récentes ont montré l'efficacité de l'alpharadin (radium-223) pour prolonger la survie globale de ces patients [14].

Les effets secondaires les plus fréquents liés à la castration chimique sont cliniques (bouffées de chaleur, mastodynie, diminution de la taille des organes génitaux externes, baisse de la libido, prise de poids), métaboliques (insulinorésistance, syndrome dys-métabolique, anomalies du bilan lipidique), risque coronarien, font musculaire, diminution du taux d'hémoglobine [15]. De plus, la castration (chirurgicale ou chimique) entraîne une diminution de la testostéronémie, à l'origine d'une perte osseuse importante et rapide à prédominance trabéculaire ; le risque de fracture peut par conséquent augmenter, en fonction de l'âge des patients. Les anti-androgènes périphériques n'entraînent pas d'effets osseux ; en effet les anti-androgènes utilisés seuls n'induisent pas de diminution de la testostéronémie [15].

2. Objectifs et méthodes

Ces recommandations sont destinées à tous les médecins amenés à prendre en charge des patients pour prévention et traitement de la perte osseuse liée à la castration au cours d'un cancer de la prostate localisé. Le traitement de l'atteinte métastatique osseuse ne sera pas abordé dans ces recommandations.

Le cadre de ces recommandations est d'exposer les principes du traitement médicamenteux de cette perte osseuse, en prenant en compte l'efficacité et la tolérance de ces traitements, les indications et remboursements actuels des traitements en France, et de proposer une stratégie thérapeutique adaptée aux différentes situations cliniques.

Le contenu de ces recommandations a été discuté, rédigé et validé en conformité avec la méthode HAS ; elles ont été écrites par un chargé de projet et un comité scientifique, discutées et relues par un comité de lecture pluridisciplinaire. Lorsque les données de la littérature étaient insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été basées sur un accord professionnel prenant en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts. Les recommandations européennes ou américaines récentes [16,17], ont été analysées et discutées lors de l'élaboration de ces accords professionnels. Les recommandations présentées dans ce manuscrit 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, et elles ne se substituent pas à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Les sociétés savantes qui ont participé à l'élaboration et à la relecture de ces recommandations sont les suivantes : Association francophone pour les soins de support (AFSOS), Association française d'urologie (AFU) ; Groupe européen d'études des métastases osseuses (GEMO), Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO), Société française de radiothérapie oncologique (SFRO), Société française de rhumatologie (SFR).

3. Conséquences osseuses de la castration au cours du cancer de la prostate

3.1. Risque d'ostéoporose et de perte osseuse

Les données concernant l'effet de la castration ont été obtenues essentiellement avec les études concernant une castration chirurgicale ou par analogues de la LH-RH.

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints d'un cancer de la prostate ayant un traitement par analogues de la LH-RH est variable et comprise entre 10 et 40 % (selon les caractéristiques des populations étudiées). Elle augmente avec l'âge et la durée du traitement par analogues de la LH-RH [18–20], pouvant concerner jusqu'à 80 % des sujets après 10 ans de traitement [19].

Alors que la perte osseuse chez l'homme est habituellement de 0,5 % à 1 % par an, elle est augmentée en cas de traitement par analogue de la LH-RH ou de castration chirurgicale. La perte osseuse liée aux traitements par analogues de la LH-RH est significative à tous les sites, prononcée dès la première année de traitement, comprise entre 2,1 et 4,6 % au rachis lombaire [20–23], et entre 1,9 et 3,9 % à la hanche après 1 an de traitement [22,24–26]. Daniell et al. [24] ont montré qu'après orchidectomie, la densité minérale osseuse (DMO) diminuait au col fémoral de 2,4 % à 1 an et de 10 % à 2 ans.

Par ailleurs, il existe un lien avéré entre la perte osseuse et le risque de fracture incidente [27].

Peu d'études ont évalué la variation de la DMO à l'arrêt du traitement dans cette population. Après l'arrêt du traitement, un gain de densité osseuse au site lombaire peut être observé mais sans retour aux valeurs initiales [22,28,29], ce qui n'est pas le cas de la densité osseuse à la hanche.

Les facteurs de risque associés à une perte osseuse sont l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC) [20,24,30]. La perte osseuse est associée à des modifications de composition corporelle : diminution de la masse musculaire (sarcopénie) et augmentation de la masse grasse [18].

3.2. Risque de fracture

Les études issues de base de données, de registres et de cohortes ont montré que le traitement par analogues de la LH-RH est associé à une augmentation du risque de fractures vertébrales et non vertébrales, en particulier de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) chez l'homme de plus de 50 ans [27,31–33]. Ainsi dans l'étude de Shahinian et al. [32], le risque de survenue de fractures survenues entre 1 et 5 ans après le diagnostic est de 19,4 % chez les patients ayant eu une déprivation androgénique versus 12,6 % sans ce traitement ($p < 0,001$). Les données de Smith et al. [31] montrent qu'avec un traitement par analogue de la LH-RH, le risque relatif de survenue de fractures est de 1,21 (IC95 % 1,14–1,29 ; $p < 0,001$) ; il est de 1,45 (IC95 % 1,19–1,75 ; $p < 0,001$) pour les fractures vertébrales et de 1,30 (IC95 % 1,10–1,53 ; $p = 0,002$) pour les fractures de hanche.

De plus, cette augmentation du risque de fracture est associée à un excès de mortalité, plus important que chez la femme [34].

En plus des FESF, d'autres fractures dites sévères sont également associées à une augmentation significative de la mortalité : les fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus (FESH), des

vertèbres, du pelvis, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal [35].

Les fractures vertébrales ostéoporotiques sont fréquemment sous estimées. La recherche systématique de fractures vertébrales par VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) chez des sujets atteints de cancer de la prostate et traités au-delà de 6 mois par analogues de la LH-RH a montré que la prévalence des fractures vertébrales était de 37 % et que près de 95 % de ces fractures étaient méconnues des patients [36]. Ces chiffres sont proches de ceux observés dans les études conduites chez les patients ayant une ostéoporose cortico-induite [37]. Toutes les fractures vertébrales ne sont pas ostéoporotiques mais chez les patients ayant un cancer de prostate la découverte d'une fracture vertébrale n'est pas forcément en rapport avec une métastase osseuse et doit justifier des explorations appropriées.

Le risque de fracture augmente avec le nombre d'injections d'analogues de la LH-RH (au-delà de 6 mois de traitement) [32]. Les principaux facteurs de risque de fracture chez les patients traités par analogues de la LH-RH sont l'âge, l'antécédent de fracture, la présence d'une ostéoporose, la perte osseuse sous traitement [27,38,39]. Dans l'étude d'Alibhai et al. [38], les patients âgés de 75 à 84 ans et de 85 ans ou plus ont un risque de fracture par fragilité plus important que ceux âgés de 65 à 74 ans (HR 1,79 ; IC95 % 1,65–1,94 pour les patients entre 75 et 84 ans et HR 3,23 ; IC95 % 2,85–3,66 pour les patients ayant 85 ans ou plus).

Le cancer de prostate en lui-même n'est pas un facteur de risque indépendant de fracture [40].

3.3. Risque de chutes

Plus de 80 % des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute [41].

Il existe peu d'études sur la prévalence ou l'incidence des chutes chez les sujets ayant un cancer de la prostate. Dans une étude cas-témoins conduite chez 63 hommes (≥ 60 ans) ayant un cancer de la prostate traités par analogues de la LH-RH, le nombre de chutes incidentes était significativement plus important chez ceux qui recevaient des analogues de la LH-RH comparativement aux témoins (14,3 % vs 2,8 %, $p = 0,02$). L'analyse multivariée montrait que la présence de comorbidités était significativement associée à la présence de chutes (OR = 2,02, $p = 0,01$) contrairement à la prescription d'analogues de la LH-RH (OR = 4,74, $p = 0,11$) [42]. Le risque de chute est majoré par la fonte musculaire induite par la baisse de la testostéronémie lors de la castration.

4. Évaluation du risque de fracture chez les patients ayant une castration

Compte tenu d'une perte osseuse et d'un risque de fracture rapidement augmentés après le début d'une castration (données obtenues surtout avec les analogues de la LH-RH), une première évaluation du risque de fracture est recommandée chez tous les patients au début du traitement entraînant la castration et chez les patients ayant déjà une castration (si cette évaluation n'a pas eu lieu en début de traitement) (Grade A).

L'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle tenant compte des caractéristiques du patient, des antécédents de fracture de faible traumatisme après l'âge de 50 ans, des facteurs de risque d'ostéoporose, des facteurs de risque de chute et des résultats de la DMO.

4.1. Recherche d'un antécédent personnel de fracture

La recherche d'un antécédent personnel de fracture de faible traumatisme (équivalent à l'énergie d'une chute de sa hauteur) après l'âge de 50 ans est un élément essentiel dans l'évaluation

du risque de fracture car il s'agit du principal facteur de risque de nouvelle fracture [27,38,39] (Grade A).

Il existe une augmentation de la prévalence des fractures vertébrales et celles-ci sont le plus souvent peu symptomatiques [36]. Les radiographies du rachis ne doivent pas être faites de façon systématique mais sont indiquées en cas de perte de taille ≥ 4 cm par rapport à la taille rapportée à l'âge de 20 ans ou ≥ 2 cm par rapport à une taille mesurée au cours du suivi, ou en cas de rachialgies (Accord professionnel). Les appareils d'absorptiométrie biphotonique à rayons-X permettent une évaluation morphologique par VFA à la recherche de fractures vertébrales. Compte tenu du niveau d'irradiation très faible, cette évaluation pourrait être proposée à l'introduction du traitement ou chez les patients recevant déjà une castration au moment de la réalisation de l'ostéodensitométrie [43]. Cet examen n'est actuellement pas remboursé.

4.2. Évaluation des facteurs de risque

4.2.1. Évaluation des facteurs de risque de fractures ostéoporotiques

Les principaux facteurs de risque de fractures ostéoporotiques retenus chez les hommes ayant une castration (par analogues de la LH-RH le plus souvent) sont : l'âge avancé (≥ 75 ans), l'antécédent personnel de fracture de faible traumatisme après l'âge de 50 ans, la présence d'une ostéoporose ($T\text{-score} \leq -2,5$ sur au moins l'un des sites de mesure), un IMC bas ($< 19 \text{ kg/m}^2$), l'existence de plusieurs comorbidités (au moins 3) associées (maladies cardiovasculaires, dépression, maladie de parkinson, démence...) et une corticothérapie ancienne ou actuelle.

4.2.2. Évaluation des facteurs de risque de chute

Les facteurs de risque de chutes sont des facteurs déterminants dans la survenue de fractures chez les sujets les plus âgés. 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), proposant la démarche suivante :

- recherche d'un antécédent de chute dans l'année précédente ;
- recherche de chutes répétées dans l'année précédente ;
- en l'absence de chute : recherche des facteurs de risque de chute ou réalisation de 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.

Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique (www.e-cancer.fr/oncodage) qui permet aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés de plus de 70 ans atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie [44]. Si le score est inférieur à 14, une évaluation gériatrique est nécessaire.

4.3. Mesure de la densité minérale osseuse (DMO)

Une mesure de la DMO est recommandée chez tous les patients au début de la castration et chez les patients ayant déjà une castration (si l'évaluation initiale n'a pas été faite) (Grade A). Cette mesure est remboursée lorsqu'un traitement par analogue de la LH-RH est prescrit.

En pratique, et bien qu'il n'y ait pas de consensus, la définition de l'ostéoporose proposée par l'OMS ($T\text{-score} \leq -2,5$ à au moins un des sites) peut être appliquée chez les hommes à condition d'utiliser comme population de référence une cohorte d'hommes jeunes [45–48]. La mesure de la DMO doit être réalisée à la hanche (col fémoral et hanche totale) et au rachis tout en sachant que les

valeurs retrouvées au rachis sont régulièrement surestimées en raison de l'arthrose rachidienne retrouvée chez les sujets âgés.

4.4. Calcul du score FRAX®

L'hypogonadisme est une cause d'ostéoporose secondaire ; il s'agit d'un facteur de risque retenu dans l'élaboration du score FRAX® proposé par l'OMS pour la quantification du risque de fracture absolu à dix ans chez les sujets de plus de 40 ans (www.sheffield.ac.uk/FRAX) [49]. Une « méga-analyse » de 12 cohortes internationales a permis l'analyse des facteurs de risque et de leur valeur prédictive, chez 60 000 sujets environ. Les facteurs de risque retenus sont l'âge, l'IMC, l'antécédent personnel de fracture, l'antécédent parental de FESF, le tabagisme actif, les corticoïdes, la polyarthrite rhumatoïde (PR), les autres causes d'ostéoporose secondaire, la consommation excessive d'alcool et la DMO au col fémoral. Le résultat est une probabilité à dix ans de FESF et des fractures dites « majeures », regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet ainsi que les fractures vertébrales cliniques.

Mais les limites du FRAX® sont nombreuses et en l'absence de seuil d'intervention validé en France chez les hommes, en l'absence d'études conduites chez les sujets ayant un cancer de la prostate, le calcul du FRAX® n'est pas recommandé en première intention pour l'identification des sujets à risque de fracture ostéoporotique ayant une castration. Néanmoins, quand la décision thérapeutique est difficile, en particulier chez les sujets qui n'ont pas de fractures sévères et/ou d'ostéoporose densitométrique, il peut-être utile de prendre en compte la valeur du FRAX® et si besoin de demander l'avis d'un spécialiste des maladies osseuses.

Des propositions de recommandations ont intégré le FRAX® pour l'indication d'un traitement anti-ostéoporotique chez des patients ayant un cancer de la prostate sous castration avec le choix de seuils $> 20\%$ pour les fractures majeures (fémur, poignet, humérus, fracture vertébrale) et $> 3\%$ pour les FESF (Accord professionnel) [16,17].

4.5. Mesure des marqueurs de remodelage osseux

En l'absence de données, il n'y pas de preuve de l'intérêt de doser les marqueurs du remodelage osseux (résorption et formation osseuse) dans l'ostéoporose induite par la castration. Leur usage dans la prédiction du risque de fracture n'est donc pas recommandé.

5. Prérequis thérapeutiques

Les mesures suivantes sont indispensables (Accord professionnel) :

- la recherche des autres facteurs de risque d'ostéoporose identifiés (tout particulièrement ceux modifiables) comme le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, la carence en vitamine D et les carences alimentaires en calcium ;
- l'élimination des autres causes d'ostéopathies fragilisantes notamment par la réalisation d'un bilan biologique minimal. Ce bilan biologique comprend au moins : NFS, plaquettes VS ou CRP, calcémie, phosphatémie, créatinémie, phosphatases alcalines totales, 25 hydroxyvitamine D, électrophorèse de protéines sériques (Accord professionnel).
- la prévention du risque de chutes : la mise en place de mesures de prévention des chutes chez les sujets âgés (ergonomie du lieu de vie, programmes d'activité physique, correction visuelle, adaptation d'un traitement hypotenseur ou hypnotique...) est efficace pour prévenir les chutes et le risque de fracture (Grade A) ; la prévention des chutes est d'autant plus importante que la castration

et tout particulièrement les analogues de la LH-RH modifient la composition corporelle en diminuant la masse musculaire [18].

5.1. Apports en calcium

Les apports en calcium recommandés par le Programme national nutrition santé (PNNS) sont de 800–1200 milligrammes. Pour couvrir ces besoins, il faut consommer 4 produits laitiers par jour (yaourts, fromages frais, laits fermentés, fromages, lait...). L'avantage des apports alimentaires en calcium est d'apporter également les apports protéiques nécessaires à une bonne santé osseuse. En pratique, il est possible d'évaluer les apports alimentaires par un auto-questionnaire fréquentiel disponible en ligne (www.grio.org). La prescription systématique d'une supplémentation médicamenteuse de calcium n'est pas recommandée sans avoir évalué préalablement les apports alimentaires (Grade A).

5.2. Apports en vitamine D

Compte tenu du risque osseux lié au traitement par déprivation androgénique, le dosage du taux sérique de 25 OH vitamine D est indiqué (Grade A). Il est recommandé d'obtenir une concentration sérique optimale de 25 OH vitamine D. Ce seuil optimal est de 30 ng/mL (75 nmol/L) [50] basé sur les résultats d'études biologiques et cliniques non spécifiques à l'ostéoporose induite par la castration. Compte tenu de cet objectif thérapeutique [50], il est recommandé de répéter une fois le dosage de 25 OH vitamine D pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation en cas de mise en place d'un traitement anti-ostéoporotique et chez les patients à risque de chute (Accord professionnel).

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il est recommandé de prescrire un traitement « d'attaque » qui permettra d'obtenir un taux de 25 OH vitamine D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL (Grade A). Il est proposé le schéma posologique suivant [50] : si carence en 25 OH vitamine D (< 10 ng/mL) : 4 prises de 100 000 UI de cholestérolcalciférol (vitamine D3) espacées de 15 jours ; si insuffisance en 25 OH vitamine D entre 10 et 20 ng/mL : 3 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours ; si insuffisance en 25 OH vitamine D entre 20 et 30 ng/mL : 2 prises de 100 000 UI espacées de 15 jours. Les ampoules de 80 000 UI de cholestérolcalciférol peuvent également être utilisées.

La posologie de traitement d'entretien est habituellement de 800 à 1200 UI/jour (ou aux doses équivalentes de 100 000 UI tous les 2 à 3 mois) mais doit être adaptée. 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 [50] (Grade A). Les dérivés dihydroxylés de la vitamine D ne sont pas recommandés compte tenu, en particulier, du risque d'augmentation de la calciurie (Grade A). La dose d'entretien de la vitamine D dépendra de l'IMC.

Des études suggèrent que la vitamine D est utile pour prévenir la perte osseuse induite par la castration par analogues de la LH-RH [20]. La mise en place d'une supplémentation vitamino-calcique est également un prérequis indispensable avant la mise en route d'un traitement anti-ostéoporotique.

Nous recommandons un dosage annuel de la 25 OH vitamine D (Accord professionnel). En effet, une étude ayant suggéré un effet d'une forte concentration en vitamine D sur la progression du cancer de la prostate [51], même si les études antérieures ne le montraient pas [52–54], il sera donc prudent d'éviter un surdosage en vitamine D.

6. Stratégies d'utilisation des traitements anti-ostéoporotiques

Une stratégie individuelle est proposée pour la prévention de la perte osseuse et du risque de fracture. Les bisphosphonates ont démontré leur efficacité pour prévenir la perte osseuse [55–66], mais seuls le torémifène [67] et le denosumab [68] ont démontré leur efficacité pour prévenir la perte osseuse et diminuer le risque de fracture vertébrale (Tableau 3). Pour les bisphosphonates, la majorité des essais n'avaient cependant pas la puissance nécessaire pour démontrer une efficacité antifracturaire.

Dans l'étude randomisée de Smith et al. [68], les patients ayant une castration (orchidectomie ou analogues de la LH-RH) recevant un traitement par denosumab (une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois) avaient une diminution du risque de fractures vertébrales à 36 mois. Il n'y a pas d'efficacité démontrée sur la réduction du risque de fractures non vertébrales que ce soit avec le denosumab [68] ou le torémifène [67].

6.1. Indications d'un traitement anti-ostéoporotique

Chez les hommes, il est recommandé de considérer comme à haut risque de fracture justifiant d'un traitement, les situations suivantes (Fig. 1) :

- antécédent personnel de fracture « sévère » de faible traumatisme après l'âge de 50 ans (Grade A). Il s'agit des FESF, des FESH, des fractures du fémur distal, du bassin, du tibia proximal, de 3 côtes adjacentes et d'une ou de plusieurs vertèbres ;
- T-score bas à l'un des 2 sites lombaire ou fémoral (col ou hanche totale) : $\leq -2,5$ (Grade A) ;
- sujets considérés à risque élevé de fracture avec un T-score diminué à l'un des 2 sites lombaire ou fémoral $\leq -1,5$ et $> -2,5$ pour tous les sites avec au moins 2 facteurs de risque : l'âge ≥ 75 ans, l'antécédent personnel de fracture non sévère après l'âge de 50 ans, l'IMC < 19 kg/m², l'existence d'au moins 3 comorbidités associées (maladies cardiovasculaires, dépression, maladie de parkinson, démence...), une corticothérapie actuelle et les chutes à répétition. Dans certains cas quand la décision est difficile, le FRAX peut être calculé ; le seuil d'intervention thérapeutique proposé est alors de 20 % pour les fractures majeures et/ou > 3 % pour les fractures de hanche [16] (Accord Professionnel). Dans ce cas l'hypogonadisme induit par la castration fait partie des causes d'ostéoporose secondaire. Une consultation avec un spécialiste des pathologies osseuses est alors conseillée.

En l'absence d'indication d'un traitement anti-ostéoporotique (bisphosphonates ou denosumab), il est recommandé d'appliquer les mesures générales, et de faire un nouveau contrôle densitométrique entre 12 et 24 mois après la première évaluation, le délai pouvant être adapté en fonction des valeurs densitométriques initiales (Accord professionnel).

6.2. Choix du traitement

Les bisphosphonates, le denosumab et le torémifène ont démontré un gain de DMO (Tableau 3).

Le torémifène a été évalué dans cette indication au cours d'un essai de phase III [67], mais il ne dispose pas d'une AMM en France dans cette indication notamment en raison d'un excès d'événements thromboemboliques.

Le denosumab est le seul traitement avec une AMM dans cette indication ayant démontré une efficacité antifracturaire sur les fractures vertébrales [68] (Grade A) mais il n'est pas remboursé en France.

Tableau 3

Principales études randomisées versus placebo concernant l'effet densitométrique des traitements anti-ostéoporotiques au cours de l'ostéoporose induite par analogues de la LH-RH en cas de cancer de prostate.

Traitements [référence étude] et posologie	Nombre de patients (n) et durée (mois)	Variations de la DMO (%)					
		Rachis lombaire			Hanche totale		
		Trait	PBO	p	Trait	PBO	p
Pamidronate [55] 60 mg/3M	n = 47 (12 mois)	–	–3,3	<0,001	–	–1,8	0,005
Néridronate [56] 25 mg/M IM	n = 48 (12 mois)	–	–4,9	<0,05	–	–1,9	<0,05
Néridronate [57] 25 mg/M IM	n = 60 (12 mois)	+1,0	–4,9	–	+0,8	–1,9	–
Acide zolédronique [58] 4 mg/3M	n = 106 (12 mois)	+5,6	–2,2	<0,001	+1,1	–2,8	<0,001
Acide zolédronique [59] 4 mg/3M	n = 120 (12 mois)	+4,6	–2,1	<0,001	+1,4	–2,4	<0,001
Acide zolédronique [60] 4 mg/12 M	n = 40 (12 mois)	+4,0	–3,1	<0,001	+0,7	–1,9	0,004
Acide zolédronique [61] 4 mg/3M	n = 93 (12 mois)	+5,1	–3,1	0,004	–	–	–
Alendronate [62] 70 mg/S	n = 112 (12 mois)	+3,7	–1,4 %	<0,001	+1,6 ^a	–0,7 ^a	<0,001
Alendronate [63] 70 mg/S	n = 61 (12 mois)	–	–	0,001	–	–	0,001
Alendronate [64] 70 mg/S	n = 191 (12 mois)	+1,7	–1,9	<0,001	+0,7	–1,6	0,63
Risédrone [65] 35 mg/S	n = 40 (6 mois)	+1,7	–1,2	–	+0,3	–2,2	–
Risédrone [66] 35 mg/S	n = 104 (24 mois)	+0,8	–13,5	–	–	–	–
Torémifène [67] 80 mg/j	n = 1284 (24 mois)	–	–	<0,001	–	–	<0,001
Denosumab [68] 60 mg/6 M	n = 1468 (24 mois)	+5,6	–1,0	<0,001	+2,8	–2,0	<0,001

Trait : traitement actif ; PBO : placebo.

^a Variations de la DMO col fémoral et non pas à la hanche totale.

Le pamidronate a été évalué au cours d'un essai thérapeutique à la posologie de 60 mg tous les 3 mois [55] mais il n'est pas recommandé dans cette indication (Accord professionnel). Le Néridronate n'est pas commercialisé en France.

Dans tous les cas, peuvent être prescrits les bisphosphonates suivants : acide zolédronique, alendronate ou risédronate (Grade B) [58–66]. Concernant les bisphosphonates oraux, l'alendronate [62–64] et le risédronate [65,66] ont été évalués dans ce contexte aux posologies de 70 mg/semaine et de 35 mg/semaine respectivement. L'acide zolédronique a été évalué à la posologie de 4 mg tous les 3 mois [58,59,61] ou tous les 12 mois [60]. C'est la posologie de 5 mg tous les 12 mois qui a été retenue dans cette indication (Accord professionnel). Il s'agit de la posologie habituelle recommandée dans les situations à risque de fracture ostéoporotique.

Les bisphosphonates oraux ou intraveineux sont à prescrire en première intention. En cas de contre-indications ou d'intolérance, le denosumab est à discuter (Accord professionnel).

6.3. Durée d'utilisation et conditions d'arrêt des traitements anti-ostéoporotiques

Les essais thérapeutiques sont de courte durée (de 6 à 36 mois) et ne permettent pas de connaître la durée optimale du traitement. L'expérience clinique de l'utilisation des traitements dans ce contexte est de deux ans pour les bisphosphonates et de 36 mois pour le denosumab.

Un traitement d'une durée initiale de 3 à 5 ans est proposé avec une réévaluation du risque en fin de première séquence (Accord professionnel). Cette réévaluation ne signifie pas obligatoirement l'interruption du traitement. On peut recommander d'interrompre le traitement après une première séquence de traitement si les

conditions suivantes sont remplies : absence de perte osseuse ET pas de fracture non traumatique incidente ET si le T-score est > –2,5 à la hanche et arrêt de la dérivation androgénique (Accord professionnel).

Dans tous les cas, la décision d'arrêt de traitement repose sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

7. Suivi des patients

7.1. Évaluation de l'adhésion au traitement

Les traitements de l'ostéoporose, comme ceux de toute maladie chronique, ne sont efficaces qu'en cas d'adhésion optimale. 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).

7.2. Place de la mesure de la DMO au cours du suivi

Compte tenu de la rapidité de survenue de la perte osseuse, il est recommandé une mesure de l'ostéodensitométrie entre 12 et 24 mois après l'évaluation initiale en l'absence de traitement anti-ostéoporotique et selon la DMO initiale (Accord professionnel). En cas de mise en place d'un traitement anti-ostéoporotique, il est recommandé de renouveler la mesure de la DMO après une première séquence de traitement (3 à 5 ans).

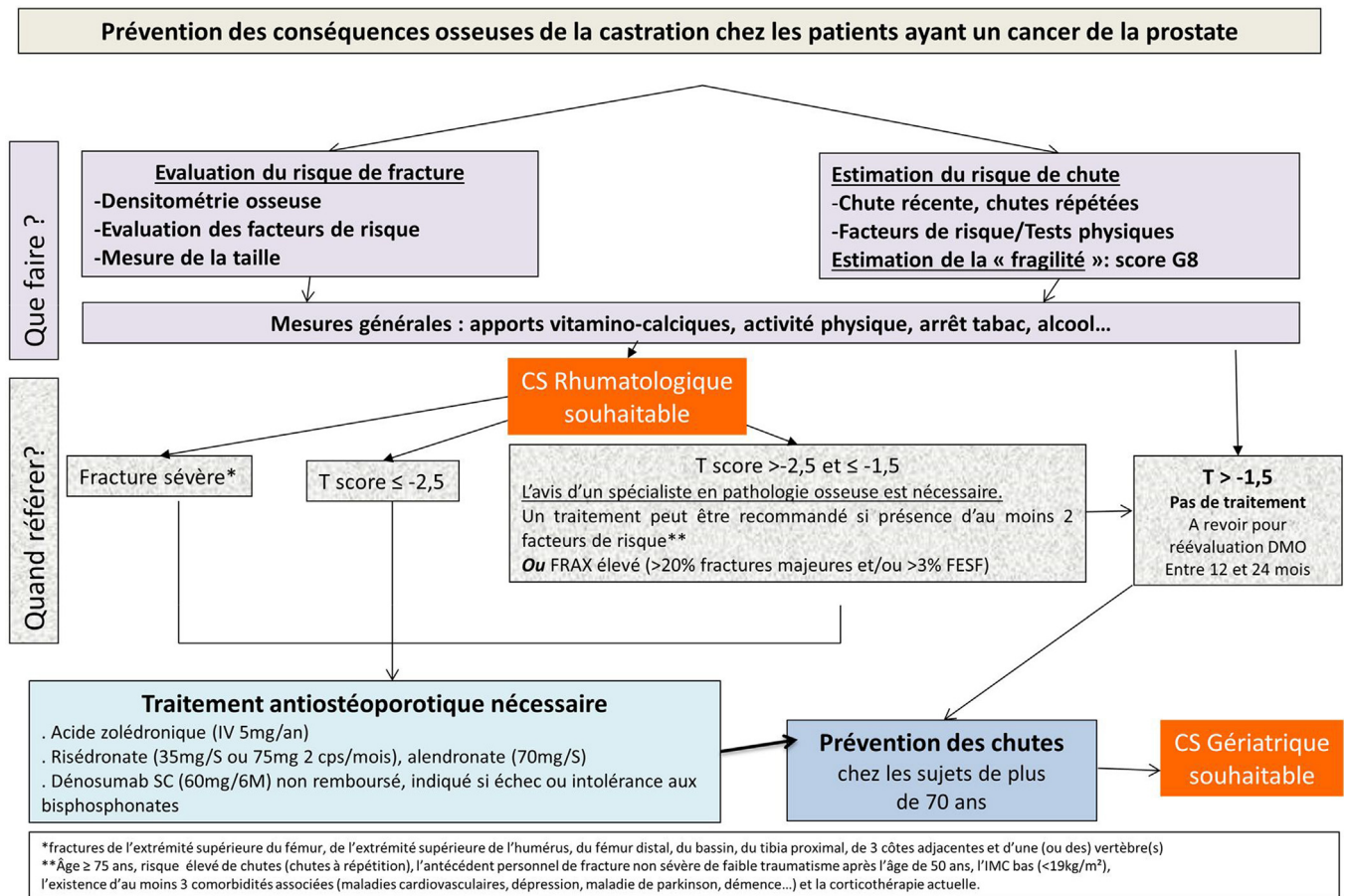


Fig. 1. Recommandations françaises pour la prévention des conséquences osseuses de la castration chez les patients ayant un cancer de la prostate.

7.3. Place des marqueurs du remodelage osseux

Il n'y a pas de preuve de l'intérêt des marqueurs du remodelage osseux dans le suivi des traitements anti-ostéoporotiques de l'ostéoporose induite sous castration.

7.4. Autres méthodes de suivi des traitements

Il est important de mesurer la taille : les fractures vertébrales sont responsables d'une diminution de la taille. La perte de taille (à mesurer une fois par an) est un témoin non spécifique de pathologie rachidienne et peut justifier la réalisation d'une imagerie rachidienne (radiographie ou VFA) (Accord professionnel). L'évaluation morphologique du rachis est indiquée s'il existe des rachialgies ou une diminution de taille ≥ 2 cm au cours du suivi.

8. Tolérance des traitements

Les essais cliniques dans l'ostéoporose induite par un analogue de la LH-RH ont été conduits sur des effectifs plus faibles et sur des durées plus courtes que ceux de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose masculine avec peu de données chez les patients recevant des traitements prolongés. Le profil de tolérance des traitements (bisphosphonates et denosumab) semble comparable à celui de l'ostéoporose post-ménopausique et de l'ostéoporose masculine. Il est à noter qu'aucun cas d'ostéonécrose des maxillaires ou de fracture fémorale atypique n'a été rapporté au cours des essais thérapeutiques avec les bisphosphonates ou le denosumab prescrits pour prévenir la perte osseuse au cours du cancer de la prostate [55–68].

Les patients doivent cependant être informés du risque très faible d'ostéonécrose des maxillaires et de fracture fémorale atypique. Un bilan initial et un suivi bucco-dentaire annuel sont nécessaires.

Déclaration de liens d'intérêts

KB : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires : Amgen, Lilly, Kyowa Kirin International, MSD.

PB : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour les laboratoires Amgen, Novartis, Bayer, Sanofi, Astellas, Janssen, Roche.

CBC : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires-Lilly, Amgen, Expanscience.

BC : honoraires en tant qu'expert ou orateur : Amgen, Expanscience, Ferring, Lilly, MSD, Medtronic, Meda, Roche diagnostics ; soutien financier pour des programmes de recherche : Amgen, Novartis, Servier.

CH : honoraires en tant qu'expert ou orateur : Amgen, Ipsen, Astellas, Janssen, Roche, Sanofi.

EL : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour les laboratoires Amgen, Expanscience, Lilly, MSD ; soutien financier pour des programmes de recherche ou investigateur des laboratoires Abbvie, Amgen, Lilly, MSD, UCB.

DM : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour les laboratoires Amgen Archimedes, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Vifor.

PMA : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour Amgen, Ferring, Janssen, Astellas, Ipsen, Sanofi.

MHV : honoraires en tant qu'expert ou orateur pour Amgen, Keocyt, Bioprojet.

FD : honoraires en tant qu'expert ou orateur des laboratoires : Abbot, Alexion, Amgen, Lilly, MSD, Roche, Novartis, Servier.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient le groupe de relecture composé de : Jean-Jaques Body (service de médecine interne, Bruxelles), Mario di Palma (service d'oncologie médicale, Institut Gustave Roussy), Fadila Farsi (service d'oncologie, Lyon), Pascal Guggenbuhl (service de rhumatologie, Rennes), Jean-Léon Lagrange (service d'oncologie radiothérapique, Créteil), Erick Legrand (service de rhumatologie Angers), Christian Marcelli (service de rhumatologie Caen), François Rozet (Service de chirurgie urologique, Institut Montsouris Paris), Laurence Vanlemmens (service d'oncologie Lille).

Références

- [1] Les cancers en France/Edition 2016. Institut National du Cancer www.e-cancer.fr. [https://www.e-cancer.fr/].
- [2] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969–74.
- [3] Guide – Affection de longue durée. In: Cancer de la prostate. HAS/INCa; 2012 [https://www.has-sante.fr/].
- [4] D'Amico AV, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy versus radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:821–7.
- [5] Zapatero A, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localized prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:320–7.
- [6] Bolla M, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066–73.
- [7] Bolla M, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516–27.
- [8] Crook J, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895–903.
- [9] Hussain, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314–25.
- [10] de Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
- [11] Beer TM, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424–33.
- [12] Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
- [13] de Bono JS, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
- [14] Parker C, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
- [15] Rozet F, Hennequin C, Beauval JB, et al. CCAFU French national guidelines 2016–2018 on prostate cancer. *Prog Urol* 2016;1:595–143.
- [16] Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013;24:2929–53.
- [17] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:S1–50.
- [18] Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002;167:2361–7.
- [19] Morote J, Morin JP, Orsola A, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007;69:500–4.
- [20] Alibhai SM, Mohamedali HZ, Gulamhusein H, et al. Changes in bone mineral density in men starting androgen deprivation therapy and the protective role of vitamin D. *Osteoporos Int* 2013;24:2571–9.
- [21] Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999;161:1219–22.
- [22] Higano C, Shields A, Wood N, et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004;64:1182–6.
- [23] Morote, Orsola A, Abascal J, et al. Bone mineral density changes in prostate cancer patients during the first two years of androgen suppression. *J Urol* 2006;175:1679–83.
- [24] Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181–6.
- [25] Mittan D, Lee S, Miller E, et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656–61.
- [26] Preston DM, Torrén J, Harding P, et al. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:304–10.
- [27] Ahlborg HG, Nguyen ND, Center JR, et al. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer. *Bone* 2008;43:556–60.
- [28] Spry NA, Galvão DA, Davies R, et al. Long-term effects of intermittent androgen suppression on testosterone recovery and bone mineral density: results of a 33-month observational study. *BJU Int* 2009;104:806–12.
- [29] Yu EY, Kuo KF, Gulati R, et al. Long-term dynamics of bone mineral density during intermittent androgen deprivation for men with nonmetastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1864–70.
- [30] Conde FA, Sarna L, Oka RK, et al. Age, body mass index, and serum prostate-specific antigen correlate with bone loss in men with prostate cancer not receiving androgen deprivation therapy. *Urology* 2004;64:335–40.
- [31] Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7897–903.
- [32] Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154–64.
- [33] Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, et al. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int* 2007;100:749–54.
- [34] Shao YH, Moore DF, Shih W, et al. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int* 2013;111:745–52.
- [35] 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.
- [36] Greenspan SL, Wagner J, Nelson JB, et al. Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Bone Miner Res* 2013;28:325–32.
- [37] Angeli A, Guglielmi G, D'Avio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253–9.
- [38] Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. *J Urol* 2010;184:918–23.
- [39] Saylor PJ, Morton RA, Hancock ML, et al. Factors associated with vertebral fractures in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2011;186:482–6.
- [40] Lau YK, Lee E, Prior HJ, et al. Fracture risk in androgen deprivation therapy: a Canadian population based analysis. *Can J Urol* 2009;16:4908–14.
- [41] 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.
- [42] Bylow K, Hemmerich J, Mohile SG, et al. Obese frailty, physical performance deficits, and falls in older men with biochemical recurrence of prostate cancer on androgen deprivation therapy: a case-control study. *Urology* 2011;77:934–40.
- [43] Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, et al. Executive summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD. *J Clin Densitom* 2015;18:274–86.
- [44] Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One* 2014;9:e115060.
- [45] Binkley NC, Schmeer P, Wasnich RD, et al. What are the criteria by which a densitometric diagnosis of osteoporosis can be made in males and non-Caucasians? *J Clin Densitom* 2002;5:219–27.
- [46] Faulkner KG, Orwoll E. Implications in the use of T scores for the diagnosis of osteoporosis in men. *J Clin Densitom* 2002;5:19–27.
- [47] Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2006;9:22–30.
- [48] Briot K, Cortet B, Trémollières F, et al. Male osteoporosis: diagnosis and fracture risk evaluation. *Joint Bone Spine* 2009;76:129–33.
- [49] 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.
- [50] Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011;40:673–8.
- [51] Xu Y, Shao X, Yao Y, et al. Positive association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prostate cancer risk: new findings from an updated meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1465–77.
- [52] Yin L, Raum E, Haug U, et al. Meta-analysis of longitudinal studies: serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2009;33:435–45.
- [53] Gandini S, Boniol M, Haukka J, et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128:1414–24.
- [54] Gilbert R, Martin RM, Beynon R, et al. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22:319–40.
- [55] Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948–55.

- [56] Morabito N, Gaudio A, Lasco A, et al. Neridronate prevents bone loss in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Bone Miner Res* 2004;19:1766–70.
- [57] Magno C, Anastasi G, Morabito N, et al. Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with neridronate. *Eur Urol* 2005;47:575–80.
- [58] Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008–12.
- [59] Ryan CW, Huo D, Demers LM, et al. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006;176:972–8.
- [60] Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038–42.
- [61] Bhoopalam N, Campbell SC, Moritz T, et al. Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2009;182:2257–64.
- [62] Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Ann Intern Med* 2007;146:416–24.
- [63] Planas J, Trilla E, Raventós C, et al. Alendronate decreases the fracture risk in patients with prostate cancer on androgen-deprivation therapy and with severe osteopenia or osteoporosis. *BJU Int* 2009;104:1637–40.
- [64] Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, et al. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. *Eur Urol* 2012;63:927–35.
- [65] Taxel P, Dowsett R, Richter L, et al. Risedronate prevents early bone loss and increased bone turnover in the first 6 months of luteinizing hormone-releasing hormone-agonist therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2010;106:1473–6.
- [66] Choo R, Lukka H, Cheung P, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1239–45.
- [67] Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2010;184:1316–21.
- [68] Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745–75.