

Quels sont les facteurs de risque et la prise en charge d'une fracture sous bisphosphonate?

Joëlle Flamand-Villeneuve^{1,2}, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec (Québec) Canada;

²Chargée d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 21 janvier 2015; Accepté après révision le 19 mai 2015

Exposé de la question

Mise en situation : Après avoir chuté de sa hauteur, une patiente âgée de 83 ans est admise à l'unité de courte durée gériatrique en raison d'une fracture de la hanche. Elle souffre d'hypertension, de maladie cardiovasculaire athérosclérotique stable, de dyslipidémie, de diabète et d'insomnie. De plus, elle a déjà reçu un diagnostic d'ostéoporose et reçoit de l'alendronate 70 mg une fois par semaine, du calcium 500 mg deux fois par jour et de la vitamine D₃ 400 unités une fois par jour depuis 2 ans. Elle prend également de l'aspirine, de l'amlodipine, de la doxazosine, du glyburide, de la metformine, de l'atorvastatine et du bromazépam. Quel traitement ostéoporotique doit-on lui prescrire suite à cette fracture sous bisphosphonate?

Bien que les bisphosphonates permettent de réduire de manière efficace l'incidence des fractures ostéoporotiques, la survenue d'une fracture au cours d'un tel traitement n'est pas un événement si rare. En effet, la fréquence annuelle de fracture sous bisphosphonates se situe entre 4 et 10 %^{1,2}. La connaissance des facteurs de risque d'une mauvaise réponse aux bisphosphonates et de l'efficacité comparative des traitements alternatifs revêt donc une grande importance.

Réponse à la question

L'inobservance au traitement est la principale cause de récurrence de fracture sous bisphosphonates. La fréquence annuelle de fracture est de 5,1 % si un patient renouvelle moins de 50 % de ses doses de bisphosphonates, comparativement à 3,8 % si le patient renouvelle plus de 80 % de ses doses³. Une méta-analyse portant sur plus de 170 000 patients suivis entre un an et deux ans et demi démontre que, pour les personnes faisant preuve d'une mauvaise adhésion au traitement médicamenteux, le risque de fracture vertébrale, de la hanche, et non vertébrale augmente respectivement de 43 %, de 28 % et de 16 %⁴. Ces données sont d'autant plus préoccupantes qu'environ la moitié des patients sous bisphosphonates oraux cessent de prendre leur traitement après six mois⁵. Bien que la mauvaise adhésion d'un patient à un traitement médicamenteux puisse être liée à un régime posologique

complexe ou à des oublis involontaires, il semble qu'environ 70 % des cas d'inobservance soient intentionnels⁶. Lors de la prescription d'un nouveau médicament, plusieurs patients procèdent à une analyse implicite du rapport risques/bénéfices, selon leurs connaissances et leurs croyances personnelles, pour déterminer s'ils suivront ou non le traitement⁶. Étant donné qu'une mauvaise adhésion au traitement a des répercussions majeures sur la fréquence des cas de fracture, le rôle d'enseignement et de vulgarisation du pharmacien est primordial. La présence d'une condition médicale susceptible de perturber l'absorption orale des bisphosphonates, comme une chirurgie malabsorptive, une maladie céliaque ou un trouble de la motilité gastrique, peut également mener à un échec thérapeutique⁷. Dans ces situations, il faut privilégier l'utilisation d'un médicament que l'on peut administrer par voie parentérale.

La carence en vitamine D est un autre facteur de risque important d'une mauvaise réponse aux bisphosphonates. Les patients qui possèdent un taux de vitamine D inférieur à 75 nmol/l sont quatre fois plus susceptibles de répondre de manière inadéquate aux bisphosphonates^{8,9}. Un dosage de la vitamine D est donc recommandé d'emblée avant l'instauration d'un traitement pharmacologique contre l'ostéoporose¹⁰. La mesure du taux sérique de vitamine D permet de détecter une carence (taux inférieur à 25 nmol/l), une insuffisance (taux compris entre 25 et 50 nmol/l) ou une suffisance (effet neutre sur le métabolisme osseux) (taux compris entre 50 et 75 nmol/l) en cette vitamine; un taux supérieur à 75 nmol/l représente l'objectif souhaité pour observer des effets positifs sur la santé (diminution des fractures, des chutes et des décès)¹¹. Malgré la prise de suppléments de vitamine D, certains patients ont un taux sérique de vitamine D inférieur à l'objectif recommandé. Lorsqu'un patient refait une fracture sous bisphosphonate, un dosage de la vitamine D, associé à une majoration éventuelle de la dose de vitamine D, est donc de rigueur. Selon Ostéoporose Canada, les patients d'un âge égal ou supérieur à 50 ans qui présentent un risque modéré ou élevé d'ostéoporose doivent recevoir une dose quotidienne minimale de 800 unités de vitamine D₃; cette dose peut aller jusqu'à 2 000 unités sans nécessiter de suivi particulier¹⁰. Si un patient ayant subi une fracture

récente sous bisphosphonates possède un très faible taux de vitamine D, une dose de charge de vitamine D peut être envisagée (p. ex. vitamine D₃, 10 000 unités 1 fois par jour pendant 1 mois, ou 50 000 unités 1 fois par semaine pendant 1 à 3 mois)^{12,13}. Bien que ces doses semblent sécuritaires et efficaces pour augmenter les taux de vitamine D, aucune étude à ce jour ne démontre la supériorité clinique de ces schémas posologiques pour prévenir de nouvelles fractures. Il faut noter qu'une forte dose annuelle de vitamine D (300 000 à 500 000 UI) administrée en une seule prise a été associée à une augmentation du risque de fractures^{14,15}.

Par ailleurs, la récurrence de fracture sous bisphosphonates peut être révélatrice d'une maladie osseuse sous-jacente, telle que l'hyperparathyroïdie, l'ostéomalacie, l'os adynamique, les métastases osseuses, le myélome multiple, etc.¹⁶. En plus de ne pas être efficaces pour traiter ces maladies osseuses, les bisphosphonates peuvent aggraver certains de ces problèmes¹⁷. Face à l'échec d'un traitement aux bisphosphonates, les professionnels de la santé doivent donc s'assurer que le patient ne souffre pas d'un nouveau trouble médical.

Il existerait d'autres facteurs de risque d'un échec thérapeutique des bisphosphonates. Une étude échelonnée sur un an a observé 21 385 nouveaux utilisateurs de bisphosphonates faisant preuve d'une bonne adhésion médicamenteuse (renouvellement de médicaments supérieur ou égal à 80 %). Cette étude a mis en évidence plusieurs facteurs de risque statistiquement significatifs de fracture sous bisphosphonates, à savoir la carence en vitamine D (risque relatif [RR] : 2,69), la présence d'une fracture ancienne ou récente (RR respectif : 1,75 et 2,49), la prise d'un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) (RR : 1,22), l'âge supérieur à 80 ans (RR : 2,5), la présence d'un faible indice de masse corporelle (IMC) (RR : 2,11) et la présence d'arthrite inflammatoire (RR : 1,46)¹. Bien que certains de ces facteurs de risque ne soient pas modifiables, d'autres sont réversibles – comme l'hypovitaminose D, le faible IMC et la prise d'IPP – et pourraient représenter une cible thérapeutique intéressante en cas de récurrence de fracture sous bisphosphonate.

Une étude prospective sur trois ans comprenant 97 femmes post-ménopausées (âge moyen : 64 ans) a tenté d'établir les facteurs associés à une réponse inadéquate aux bisphosphonates, définie comme étant la présence d'au moins deux fractures de fragilité ou la diminution importante de la densité minérale osseuse (DMO)¹⁸. Les participantes à l'étude avaient toutes un diagnostic d'ostéoporose primaire, un taux de vitamine D supérieur à 75 nmol/l au début et à la fin de l'étude, ainsi qu'une adhésion au traitement supérieure à 80 %. Au terme de l'étude, 25,8 % des patientes ont été reconnues comme ne répondant pas au traitement. Les deux groupes (présence ou absence de réponse au traitement) ne présentaient aucune différence significative quant aux paramètres suivants : âge, nombre de chutes, type de bisphosphonate, prise d'IPP, IMC, antécédents familiaux de fracture, score sur l'échelle FRAX. Les seuls facteurs de risque d'un échec thérapeutique étaient le tabagisme (défini comme une consommation égale ou supérieure à 5 cigarettes par jour ou 10 paquets-année [PA]) et un taux de base de phosphatase alcaline $\geq 66,5$ U/l. Il est cependant important

de noter qu'aucun signe clinique de fracture n'a été observé pendant l'étude : toutes les fractures diagnostiquées étaient asymptomatiques. Par conséquent, la comparaison des résultats obtenus avec ceux d'autres études similaires est difficile. Tout compte fait, les résultats des diverses études sont conflictuels et divergent quant à l'existence d'autres facteurs de risque de fracture sous bisphosphonates. Toutefois, les interventions visant à restreindre l'utilisation de médicaments susceptibles d'aggraver l'ostéoporose (cortisone, anticonvulsifs, antiacides à base d'aluminium, prise d'héparine pendant plus d'un mois, etc.), de même que la promotion de l'arrêt tabagique et d'une consommation modérée d'alcool et de café, sont à préconiser lors d'une fracture de fragilisation. Le dépistage des facteurs de risque de chute (par exemple la prise de médicaments anticholinergiques ou sédatifs, l'hypotension orthostatique [HTO], la dénutrition, l'anxiété, la faiblesse musculaire) est également important.¹⁹ La mise en place d'un programme d'exercice et de réadaptation physique, associée à un régime nutritionnel adéquat, est également à privilégier²⁰.

Mise en situation : La patiente reçoit ses médicaments dans un pilulier et dit prendre son alendronate à jeun toutes les semaines. Elle prend également son calcium et sa vitamine D de façon régulière. Son mari nous confirme son adhésion exemplaire au traitement. Elle déclare ne pas fumer et ne consommer qu'occasionnellement de l'alcool. Elle prend du pantoprazole depuis très longtemps, sans manifester de symptômes de dyspepsie depuis plusieurs années. Elle est souvent étourdie quand elle passe à la position verticale et voit parfois des points noirs. De plus, elle déclare avoir souvent une glycémie très basse.

Y a-t-il avantage à changer de traitement à la suite d'une fracture sous bisphosphonate? Aucune étude n'évalue directement cette question, et aucune ligne directrice n'émet de recommandation à ce sujet. Il faut donc tenter d'analyser les données probantes sur l'efficacité comparative des différentes molécules. Il faut noter que cet article ne discutera pas de l'hormonothérapie, réservée aux femmes pré-ménopausées avec des symptômes vasomoteurs, ainsi que de la calcitonine par voie inhalée, désormais retirée du marché.

Une étude de cohorte regroupant les dossiers de 41 135 bénéficiaires de Medicare a comparé la fréquence de fractures non vertébrales sous alendronate, risédronate ou raloxifène²¹. Après un an de traitement, il n'y avait aucune différence significative quant au risque de fracture entre ces trois groupes. Cependant, les patients sous raloxifène qui avaient un antécédent de fracture étaient plus susceptibles d'avoir une fracture non vertébrale que les patients sous bisphosphonates. Dans l'étude MORE, qui comprenait 6 828 femmes âgées de 60 à 80 ans, le raloxifène a permis une réduction du risque de fracture vertébrale, mais il n'a pas démontré de bénéfices dans la prévention des fractures non vertébrales²². De plus, après trois ans de traitement, la prise de raloxifène a augmenté le risque de thrombose veineuse profonde de 3 fois, et celui d'embolie pulmonaire de 4,5 fois, par rapport à la prise d'un placebo. Étant donné son efficacité limitée et son profil d'innocuité préoccupant, le raloxifène ne constitue pas une bonne option thérapeutique pour un patient qui refait une fracture sous bisphosphonates.

L'étude randomisée et à double insu FACT, menée auprès de 1 053 patients pendant un an, a comparé l'efficacité d'une dose hebdomadaire unique d'alendronate (70 mg une fois par semaine) et de risédronate (35 mg une fois par semaine)²³. La DMO a davantage augmenté pour les patients sous alendronate que pour ceux sous risédronate ($p < 0,001$). De plus, les taux des marqueurs de résorption osseuse ont davantage diminué dans le groupe sous alendronate ($p < 0,001$). L'étude n'a cependant pas évalué la fréquence de fracture.

L'étude rétrospective REAL, quant à elle, a comparé les dossiers de 21 615 patients sous alendronate (35 ou 70 mg une fois par semaine) à ceux de 12 215 patients sous risédronate (35 mg une fois par semaine) pendant environ 7 mois²⁴. Après un an de traitement, la fréquence des fractures non vertébrales (RR 0,82; $p = 0,03$) et des fractures de la hanche (RR 0,57; $p = 0,01$) était moins importante dans le groupe sous risédronate. Cependant, le nombre nécessaire à traiter (NNT) pour prévenir une fracture était élevé (333 pour une fracture non vertébrale, et 476 pour une fracture de la hanche). De plus, la dose d'alendronate utilisée n'était pas optimale (entre 35 et 70 mg), ce qui diminue la validité externe de l'étude. Bien que ces études ne permettent pas de tirer des conclusions quant à l'efficacité comparative de l'alendronate et du risédronate, elles démontrent malgré tout que ces deux molécules possèdent une puissance clinique similaire.

L'acide zolédronique est un bisphosphonate qui présente une capacité d'inhibition de la résorption osseuse supérieure à celle des bisphosphonates oraux²⁵. En effet, il possède une plus grande affinité de liaison avec la matrice osseuse, une capacité accrue d'inhibition de la farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase des ostéoclastes, de même qu'une durée d'action prolongée après l'administration d'une dose unique²⁵. Une étude menée auprès de 69 patients a comparé l'effet inhibiteur de l'acide zolédronique (5 mg intraveineux) à celui de l'alendronate (70 mg une fois par semaine) sur les marqueurs de résorption osseuse²⁶. Après une semaine de traitement, l'effet inhibiteur de l'acide zolédronique était supérieur à celui de l'alendronate, et cette supériorité s'est maintenue tout au long des 24 semaines de l'étude pour la majorité des marqueurs étudiés. L'acide zolédronique inhibe donc les marqueurs de résorption osseuse plus rapidement et plus efficacement que l'alendronate. De plus, la simplicité du régime posologique de l'acide zolédronique (une seule dose annuelle intraveineuse de 5 mg, associée

à une excellente biodisponibilité (100 %) de la molécule, font de ce médicament le traitement préconisé dans les cas d'inobservance ou de prise inadéquate du traitement par voie orale. Cependant, aucune étude comparative ne permet de conclure à la supériorité clinique de cet agent par rapport aux autres molécules.

Le dénosumab constitue une autre option thérapeutique lors de l'échec du traitement aux bisphosphonates. L'étude DECIDE a comparé l'effet du dénosumab et de l'alendronate sur l'augmentation de la DMO pour 1 189 femmes post-ménopausées²⁷. Après 12 mois de traitement, la DMO de tous les sites osseux étudiés (hanche, col fémoral, colonne vertébrale, trochanter, radius distal) était plus augmentée pour le groupe prenant du dénosumab que pour le groupe prenant de l'alendronate ($p < 0,0002$). Le nadir de la résorption osseuse a été observé après un mois de traitement dans le groupe sous dénosumab, comparativement à trois mois dans le groupe sous alendronate. L'étude STAND a porté sur 504 femmes post-ménopausées ayant reçu 6 mois de traitement à l'alendronate. Pendant les 12 mois qui ont suivi, les femmes ont soit continué à prendre de l'alendronate, soit changé de médicament pour prendre du dénosumab²⁸. Le remplacement de l'alendronate par le dénosumab a conduit à une légère augmentation de la DMO (1,9 % pour le groupe dénosumab, comparativement à 1,05 % pour le groupe alendronate [$p < 0,0001$]). D'autre part, certaines données démontrent une action accrue du dénosumab sur la DMO de l'os cortical comparativement aux bisphosphonates²⁹. Le dénosumab permettrait donc théoriquement de mieux prévenir les fractures non vertébrales par rapport aux bisphosphonates, mais aucune étude ne permet de vérifier cette hypothèse.

La tériparatide, un analogue de la parathormone stimulant la production des ostéoblastes, est un traitement réservé aux cas graves d'ostéoporose fracturaire ou d'échec thérapeutique des bisphosphonates. L'étude EUROFORS a évalué l'efficacité d'une dose sous-cutanée de 20 µg de tériparatide une fois par jour pour des femmes post-ménopausées n'ayant pas répondu à un traitement ostéoporotique antérieur³⁰. La tériparatide a permis d'augmenter la DMO vertébrale de 6,2 % après un an de traitement ($n = 421$, $p < 0,001$), et la DMO coxale de 2,3 % après deux ans de traitement ($n = 285$, $p < 0,001$)^{30,31}. La combinaison de la tériparatide avec des molécules inhibant la résorption osseuse a été étudiée afin d'évaluer si une synergie médicamenteuse était possible. L'association d'alendronate à la tériparatide a produit des résultats contradictoires, mais pour la plupart négatifs³²⁻³⁵. Une étude d'un an portant sur 421 femmes post-ménopausées a comparé l'efficacité de la tériparatide et de l'acide zolédronique, seuls ou en association. Les résultats de cette étude ont démontré que l'ajout de l'acide zolédronique à la tériparatide a permis une augmentation de la DMO coxale ($p < 0,01$), mais aucun bénéfice n'a été observé pour la DMO vertébrale³⁶. Finalement, l'étude DATA, menée auprès de 94 femmes post-ménopausées, a comparé l'efficacité de la tériparatide et du dénosumab, seuls ou en association, pour augmenter la DMO³⁷. Après 12 mois de traitement, l'association des deux molécules a permis une plus grande augmentation de la DMO des sites vertébraux et non vertébraux que chaque agent seul ($p < 0,001$). Bien que ces résultats soient intéressants,

Tableau I. Facteurs de risque d'échec d'un traitement aux bisphosphonates par voie orale

Facteurs CONNUS	Facteurs POSSIBLES
<ul style="list-style-type: none"> • Inobservance • Malabsorption • Hypovitaminose D • Présence d'une maladie osseuse sous-jacente 	<ul style="list-style-type: none"> • Faible poids • Prise d'IPP • Âge avancé • Antécédents de fracture • Présence d'arthrite inflammatoire • Tabagisme • Niveau de phosphatase alcaline $\geq 66,5$ U/l

Abréviations : IPP : inhibiteur de la pompe à proton

d'autres études de plus grande envergure sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association médicamenteuse. À la suite de l'augmentation du nombre de cas d'ostéosarcomes dans des études faites sur des rats (réalisées avec des doses élevées et administrées pendant une longue période), la téraparatide est contre-indiquée pour les patients susceptibles de contracter des cancers osseux (p. ex. maladie de Paget, radiothérapie) et son utilisation est recommandée pour un maximum de deux ans de traitement³⁸. Ce médicament peut donc constituer une solution thérapeutique temporaire à un échec du traitement aux bisphosphonates, mais il doit être remplacé par un autre agent au terme de son utilisation. De plus, le coût très élevé de ce médicament, de même que la nécessité d'administrer une injection sous-cutanée une fois par jour, doivent être pris en considération avant de commencer cette médication.

Mise en situation : La dose de vitamine D que prenait la patiente était en deçà des recommandations d'Ostéoporose Canada. Un dosage de la vitamine D a donc été fait, et la dose de vitamine D majorée. Le pantoprazole a été retiré graduellement sur un mois afin d'éviter l'acidité rebond. Un diagnostic d'hypotension orthostatique (HTO) a été posé, ce qui a entraîné le retrait de la doxazosine et la réduction de moitié de la dose d'amlodipine. Le glyburide a été remplacé par de la saxagliptine, et le bromazépam par de l'oxazepam. En ce qui concerne l'ostéoporose, l'équipe traitante a d'abord envisagé un changement de médicament pour le dénosumab, avant de choisir de poursuivre l'alendronate, puisqu'il a été possible de reconnaître et de corriger deux facteurs de risque d'échec thérapeutique (l'hypovitaminose D et la prise d'un IPP), de même que trois facteurs de risque de chute

(l'HTO, l'hypoglycémie et la prise d'une benzodiazépine inappropriée chez la personne âgée).

Conclusion

Une fracture sous bisphosphonates requiert une prise en charge globale. Les facteurs de risque associés ou possiblement associés à l'échec d'un traitement aux bisphosphonates sont à investiguer et à corriger, dans la mesure du possible. Si le problème est l'inobservance et que celui-ci semble difficile à rectifier, le médicament peut être remplacé par une molécule à la posologie simplifiée, telle que l'acide zolédronique ou le dénosumab. Dans les cas où rien n'explique l'échec thérapeutique, une transition pour le dénosumab pourrait être tentée, puisque celui-ci possède un mécanisme d'action différent des bisphosphonates et qu'il semble être légèrement plus efficace que ces derniers pour augmenter la DMO. Dans les cas très graves d'ostéoporose avec plus d'une fracture sous traitement, la téraparatide est également une option thérapeutique à envisager.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiel. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Références

- Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, Javaid MK, Judge A, Nogués X et coll. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29:268-74.
- Adami S, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Silvestri S et coll. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int* 2008;19:1219-23.
- Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RMC, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med* 2009;122(2 suppl.):S3-13.
- Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1943-51.
- Sheehy O, Kindundu CM, Barbeau M, LeLorier J. Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications. *Osteoporos Int* 2009;20:1369-76.
- Yood RA, Mazor KM, Andrade SE, Emani S, Chan W, Kahler KH. Patient decision to initiate therapy for osteoporosis: the influence of knowledge and beliefs. *J Gen Intern Med* 2008;23:1815-21.
- Cheung AM, Hanley DA, Hodsmann AB. Absence de réponse au traitement : faut-il intervenir? *Osteoporos Canada* 2006;10:4-6.
- Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51:54-8.
- Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int* 2012;23:2479-87.
- Papaioannou A, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD, Morin S, Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada et coll. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
- Rizzoli R, Branco J, Brandi ML, Boonen S, Bruyère O, Cacoub P et coll. Management of osteoporosis of the oldest old. *Osteoporos Int* 2014;25:2507-29.
- Von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R. High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency. *Bone* 2009;45:747-9.
- Lévesque MS, Hill J, Ste-Marie Paradis F, Laurin D. Réplétion en vitamine D chez les patients admis à l'UCDG de Rimouski-Neigette. 2014 Projet de recherche à la maîtrise en pharmacie d'hôpital de l'Université Laval.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1852-7.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D et coll. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. *JAMA* 2010;303:1815-22.
- Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Background and Technical Report [en ligne] http://www.osteoporosis.ca/multimedia/pdf/Osteoporosis_Guidelines_2010_Background_And_Technical_Report.pdf (site visité le 20 février 2015).
- Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *Scientific World Journal* 2013;837573:1-11.
- Cairolì E, Eller-Vainicher C, Ulivieri FM, Zhukouskaya VV, Palmieri S, Morelli V et coll. Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:1401-10.
- Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CAK, Dobbins EK. Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7:293-323.
- Champoux N, Lafleur M, Bertrand B, Gilbert S, Latour J, Kergoat MJ. Management of osteoporosis in short-term geriatric units. *Can Fam Physician* 2010;56:e142-9.
- Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, Stürmer T, Stedman MR, Solomon DH. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. *Ann Intern Med* 2008;148:637-46.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et coll. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S et coll. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-51.
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
- Russell RGG. Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone* 2007;40:S1-25.
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A, Beamer E, Zhou W. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2007;40:1238-43.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH et coll. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-61.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S et coll. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25:72-81.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y et coll. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;2149-57.
- Minne H, Audran M, Simões ME, Obermayer-Pietsch B, Sigurðsson G, Marín F et coll. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORs study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3117-28.
- Obermayer-Pietsch BM, Marín F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S et coll. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591-600.
- Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV et coll. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3772-80.
- Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, Wermers RA, Wan X, Krohn KD et coll. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res* 2013;28:1328-36.
- Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett S-AM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV et coll. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2882-7.
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF et coll. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
- Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C et coll. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:503-11.
- Tsai JN, Uihlein A V, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA et coll. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013;382:50-6.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et coll. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-81.