

# GESTION APPROPRIÉE DE L'OSTÉOPOROSE EN UCDG

ANNEXE 11 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG» [1]

Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin ni du pharmacien.

## Auteurs :

Joëlle Flaman-Villeneuve, pharmacienne, Institut universitaire en cardiologie et en pneumologie de Québec

Michèle Morin, M.D., gériatre, CISSS Chaudière-Appalaches, Professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

## Révisure :

Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal,

Institut universitaire de gériatrie de Montréal



Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques  
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec

Illustrations : Victoire K-Bezeau

Note : De façon générale dans l'ensemble du texte, le genre masculin est utilisé sans aucune discrimination et dans le seul but d'alléger le texte.

## INTRODUCTION

### Rappel physiologique du métabolisme osseux

L'os est un organe hautement dynamique, subissant une constante régénération. Il atteint sa densité maximale à la puberté ou au début de l'âge adulte [2]. C'est la **phase de croissance**. Lui succède une **phase de plateau** de plusieurs années où il existe alors un équilibre entre la formation et la résorption osseuse, toujours étroitement couplées. Cet équilibre préserve le « capital osseux ». Puis, avec l'avancée en âge, la formation osseuse diminue, encore plus particulièrement à la période de la ménopause (résorption accrue) [3]. Cette **phase de raréfaction osseuse** est physiologique et donc universelle au cours du vieillissement, tant chez la femme que chez l'homme.

En plus de remplir une fonction structurelle critique au plan de la locomotion et de la protection des organes internes, l'os joue un rôle métabolique essentiel dans le stockage du calcium et du phosphore. **L'hormone parathyroïdienne (PTH)** est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique. **La vitamine D**, quant à elle, intervient en favorisant l'absorption du calcium et du phosphore par le petit intestin (jéjunum et iléon, surtout). La forme active de la vitamine D, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , agit également directement sur l'os en se fixant à son récepteur situé sur les ostéoblastes, permettant alors l'activation du système RANK et l'ostéoclastogénèse préalable à la formation de tout os neuf. Plusieurs autres hormones systémiques, cytokines et facteurs de croissance influencent la fonction des cellules osseuses et sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Régulateurs locaux et systémiques de l'activité des cellules osseuses

Régulateurs	Fonctions
Hormone parathyroïdienne (PTH)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Régulateur principal de l'homéostasie du calcium (relation sigmoïde inverse entre la calcémie et la sécrétion de PTH afin d'assurer le maintien de la concentration de calcium à l'intérieur de valeurs étroites)</li><li>• Stimulation de la résorption osseuse</li><li>• ↑ de la réabsorption rénale du calcium</li><li>• ↓ de la réabsorption rénale du phosphore</li><li>• ↑ de l'hydroxylation par le rein de la <math>25(\text{OH})</math>vitamine D en <math>1,25(\text{OH})_2</math>vitamine D active</li></ul>
Vitamine D $25(\text{OH})$	<ul style="list-style-type: none"><li>• Favorise l'absorption du calcium et du phosphore par le petit intestin</li><li>• ↑ de la réabsorption rénale du calcium et du phosphore</li><li>• Stimule les ostéoclastes</li></ul>
Calcitonine	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibe les ostéoclastes et la résorption osseuse</li></ul>
Hormones stéroïdiennes sexuelles	<ul style="list-style-type: none"><li>• Œstrogènes : ↓ de la résorption osseuse<ul style="list-style-type: none"><li>○ ↓ des œstrogènes à la ménopause ↑ la durée de vie des ostéoclastes (↑ du remodelage osseux) et ↓ la formation d'os par les ostéoblastes</li></ul></li></ul>

Régulateurs	Fonctions
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testostérone : ↓ de la résorption osseuse (par la conversion de testostérone en œstrogènes) et ↑ modeste de la formation osseuse</li> </ul>
Glucocorticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition de la formation osseuse par action directe sur les ostéoblastes</li> <li>↑ de la résorption osseuse par effets indirects sur les ostéoclastes</li> </ul>
Hormones thyroïdiennes	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de la résorption osseuse et du « turnover » associé à ↑ de la T<sub>4</sub> et ↓ de la TSH</li> </ul>

### Marqueurs biologiques de formation et de résorption osseuse en pratique clinique

Les mouvements du calcium et du phosphore dans l'organisme sont un reflet indirect du métabolisme osseux. D'autres paramètres (tableau 2) se révèlent plus utiles pour apprécier ce dernier : la phosphatase alcaline totale, la phosphatase alcaline osseuse, l'ostéocalcine et le c-télopeptide (CTX).

**Tableau 2 : Marqueurs biologiques du remodelage osseux**

Marqueurs	Particularités	Utilité clinique	Marqueur de résorption vs formation osseuse
Phosphatase alcaline totale (PA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Facilement accessible dans tous les laboratoires, peu coûteuse</li> <li>Bonne sensibilité, mais peu spécifique <ul style="list-style-type: none"> <li>Aussi présente dans le foie, la paroi intestinale, le rein et le placenta : pourra donc ↑ lors de pathologies de ces structures [4]</li> <li>Peut aussi être exprimée par certaines tumeurs [4]</li> </ul> </li> <li>Connait une ↑ physiologique au moment de la ménopause [5-7] et atteint un plateau entre 60 et 80 ans [8] <ul style="list-style-type: none"> <li>Anormal si sa valeur excède de 20% la limite supérieure de la normalité pour un laboratoire donné</li> </ul> </li> <li>Coût au Québec : 0,60\$</li> </ul>	<p>Dépister un remodelage osseux important chez un patient à risque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faux positif : <ul style="list-style-type: none"> <li>Origine d'un autre organe</li> <li>Peut demeurer élevée plusieurs semaines après la survenue d'une fracture</li> </ul> </li> </ul>	Formation
Phosphatase alcaline osseuse (PAO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Marqueur plus spécifique à l'os</li> <li>Disponibilité limitée</li> <li>Coût au Québec : 5\$</li> </ul>	Dépister un remodelage osseux important chez un patient à risque	Formation
Ostéocalcine (OC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ au moment de la ménopause chez les femmes [5-7]</li> <li>Disponibilité variable selon les laboratoires</li> <li>Coût au Québec : 10,40\$</li> </ul>	<p>Dépister un remodelage osseux important chez un patient à risque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faux positif : <ul style="list-style-type: none"> <li>Inutile si filtration glomérulaire &lt; 30 ml/min (s'élève alors de façon non spécifique)</li> </ul> </li> </ul>	Formation
C-télopeptide (CTX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le plus spécifique des marqueurs de résorption osseuse, aide à l'évaluation du taux de remodelage osseux</li> <li>Coût au Québec : 8,10\$</li> </ul>	<p>Aide à la décision thérapeutique et au <b>suivi</b> d'un traitement antirésorptif avec prédiction de son efficacité antifracturaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Faux positif : <ul style="list-style-type: none"> <li>S'accumule en insuffisance rénale</li> </ul> </li> </ul>	Résorption

\* Le propeptide N-terminal du collagène de type 1 sérique (P1NP) est également un marqueur de formation osseuse, cependant souvent non disponible dans les différents milieux du Québec. Surtout un outil de recherche pour le moment.

## Quelques définitions

L'**ostéoporose** résulte d'une altération du remodelage osseux, c'est-à-dire d'un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuses [9]. Elle se caractérise par une diminution graduelle de la masse osseuse qui traduit une modification de la microarchitecture de l'os (amincissement, perforation et perte de continuité des travées osseuses), ce qui accroît le risque fracturaire, particulièrement au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet [10].

Une **fracture de fragilisation** se définit comme celle survenant spontanément ou suite à un traumatisme mineur, tel qu'une chute d'une faible hauteur ( $\leq$  hauteur de l'individu, chute de la position assise ou couchée) ou simplement après avoir fait un faux mouvement ou avoir toussé. Elle peut toucher tous les os du squelette SAUF ceux du crâne, du visage, de la colonne cervicale, des mains, des pieds et les rotules [11]. Chez les patients séjournant en unité de courte durée gériatrique (UCDG), il s'agira souvent de fractures vertébrales (symptomatiques chez à peine un tiers des sujets affectés), du bassin, de côtes, du poignet, de l'humérus proximal ou, plus morbide encore, de la hanche (souvent après une admission initiale en orthopédie).

## Épidémiologie

Environ deux millions de Canadiens sont atteints d'ostéoporose. Chez les plus de cinquante ans, une femme sur trois et au moins un homme sur cinq en souffrent [10]. Cette prévalence augmente en fonction de l'âge dans les deux sexes [12]. Ces chiffres sont vraisemblablement conservateurs, puisque la littérature illustre de mieux en mieux le sous-diagnostic de cet important problème de santé [13-15].

Parce qu'ils cumulent plusieurs des facteurs de risque prédisposant à cette maladie osseuse (tableau 3), il est raisonnable de penser que la prévalence de l'ostéoporose chez les patients d'UCDG puisse surpasser ces estimations.

**Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de l'ostéoporose primaire et secondaire chez le sujet âgé**

Facteurs de risque d'ostéoporose primaire	Facteurs de risque d'ostéoporose secondaire		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge avancé</li> <li>• Sexe féminin</li> <li>• Sédentarité</li> <li>• Faible indice de masse corporelle (IMC)</li> <li>• Antécédents familiaux d'ostéoporose</li> <li>• Origine caucasienne ou asiatique</li> <li>• Tabagisme</li> </ul>	Désordres endocriniens	Déficiences nutritionnelles	Médication
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperparathyroïdie</li> <li>• Hyperthyroïdie</li> <li>• Hypogonadisme</li> <li>• Maladie de Cushing</li> <li>• Diabète sucré de type I et II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit d'apport en calcium et/ou en vitamine D</li> <li>• Alcoolisme</li> <li>• Syndromes de malabsorption (ex : maladie cœliaque)</li> <li>• Chirurgies malabsorptives</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les plus souvent incriminées dans la littérature :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Corticostéroïdes (<math>\geq</math> 3 mois de traitement cumulatif à une dose <math>\geq</math> 5 mg par jour)</li> <li>○ Anticonvulsivants (Phénytoïne, Primidone, Phénobarbital, Carbamazépine)</li> </ul> </li> <li>• Autres (liste non exhaustive) :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Excès d'hormones thyroïdiennes</li> <li>○ Inhibiteur de la pompe à protons (IPP)</li> <li>○ Antiacide à base d'aluminium</li> <li>○ Inhibiteur de la recapture de la sérotonine</li> <li>○ Lithium</li> <li>○ Héparine (utilisation dose &gt; 15 000-30 000 unités/jour pendant 3-6 mois)</li> <li>○ Analogue de la LHRH (p. ex. : Leuprolide)</li> <li>○ Inhibiteur de l'aromatase (p. ex. : Anastrozole)</li> <li>○ Cyclosporine et Tacrolimus</li> </ul> </li> </ul>

Dans nos sociétés industrialisées, on estime que l'**incidence** des fractures ostéoporotiques chez la femme est supérieure à celles de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et du cancer du sein combinées. Le **risque à vie** de fracture de la hanche chez les femmes de plus de cinquante ans est de 12,1% [16]. Dans les deux sexes, ce risque s'accroît avec l'âge, le taux chez les hommes tendant peu à peu à rejoindre celui des femmes à mesure qu'ils vieillissent. La

**prévalence** des fractures vertébrales est, quant à elle, d'environ 50% chez les femmes de 80-89 ans [10]. Quatre-vingt-un pour cent (81%) des fractures chez les femmes de cinquante ans et plus correspondent à des fractures de fragilisation et cette proportion grimpe à 92% chez les plus de 80 ans [17]. Ces fractures, particulièrement celle de la hanche, génèrent chez la population âgée, et à plus forte raison chez la clientèle des UCDG, une morbidité significative que nous connaissons tous en termes d'impacts négatifs sur l'autonomie fonctionnelle (via l'immobilisation temporaire, des déformations résiduelles, des symptômes dépressifs, etc.), sur la qualité de vie (dont la douleur) et sur le risque d'institutionnalisation et de décès : environ 20% des femmes et 40% des hommes qui subissent une fracture de la hanche en mourront dans l'année suivant l'évènement fracturaire [18]. Et s'ils survivent à leur première fracture de hanche, les patients âgés présentent un risque cinq à dix fois plus grand d'en subir une deuxième.

Malgré ces observations préoccupantes, les données actuelles suggèrent que de nombreuses personnes ayant des fractures ostéoporotiques ne bénéficient pas de l'évaluation ou du traitement appropriés. Selon une étude prospective réalisée à Québec, en 2003, 79% des femmes de cinquante ans et plus (dont 39% avait  $\geq 65$  ans) recontactées six à huit mois après avoir subi une fracture de fragilisation n'avaient toujours reçu ni diagnostic, ni traitement pour leur ostéoporose [17]. Ce fossé thérapeutique serait encore plus large pour les hommes [19, 20].

## DIAGNOSTIC DE L'OSTÉOPOROSE ET ESTIMATION DU RISQUE FRACTURAIRE

L'**ostéodensitométrie** est un examen radiologique indolore et sécuritaire qui permet d'apprécier la **densité minérale osseuse** (DMO) d'un individu donné, comparée à celle d'un adulte jeune en santé (score T), ainsi qu'à celle de personnes d'âge comparable (score Z). Si cette densité est diminuée, on conclura à une **ostéopénie** ou à de l'**ostéoporose**, selon la sévérité de la perte minérale osseuse, et un risque fracturaire pourra alors être estimé.

Afin d'évaluer leur probabilité de fracture ostéoporotique, Ostéoporose Canada recommande la mesure de la densité minérale osseuse chez les individus âgés de 50 ans et plus cumulant au moins deux facteurs de risque de fracture (tableau 3), chez les 65 ans et plus ayant au moins un de ces facteurs de risque et pour tous les sujets âgés de 70 ans et plus [20]. Toutefois, le protocole médical national de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) portant sur l'initiation d'un examen d'ostéodensitométrie, publié en juillet 2024, est venu positionner différemment le recours à cet examen. Pour les populations ciblées (femmes  $\geq 65$  ans, hommes  $\geq 70$  ans), les experts proposent plutôt de calculer d'abord leur résultat à l'échelle FRAX (voir plus loin) et d'ensuite considérer la mesure de la densité minérale osseuse (DMO), selon la valeur obtenue [18, 21].

L'utilité de la mesure de la DMO chez une clientèle telle que celle retrouvée en UCDG n'est pas claire. En effet, de plus en plus d'experts s'accordent pour dire que **la mesure de la DMO seule n'est pas suffisante** pour dépister efficacement les personnes à haut risque ou très haut risque de fracture. Même s'ils subissent ce test, plusieurs individus ne seront pas considérés ostéoporotiques selon la définition classique (**score T  $\leq -2.5$**  au niveau de la colonne vertébrale ou de la hanche). Souvent identifiés comme simplement ostéopéniques, nombre de ces sujets présentent tout de même un risque fracturaire élevé en raison de la concomitance d'autres facteurs (tableau 3) qui augmentent cette probabilité, indépendamment de la DMO. La mesure isolée de la DMO constitue, pour les patients âgés, un outil diagnostique peu sensible. De plus, il se révèle souvent peu accessible en milieu hospitalier et son intérêt pour le suivi est tout aussi limité, puisque l'effet des médicaments sur le score T ne corrèle pas directement leur efficacité clinique.

De surcroît, la mesure de la DMO n'est possiblement **pas fiable** chez les patients atteints d'**insuffisance rénale chronique** stade 4 et 5 (DFGe  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), puisque plusieurs maladies métaboliques osseuses autres que l'ostéoporose, en lien avec leur maladie rénale, peuvent se traduire par une DMO basse. Une clairance de la créatinine diminuée n'est cependant pas toujours synonyme de maladie rénale chez le patient d'UCDG : il faut distinguer l'insuffisance du « rein âgé » de celle du rein réellement pathologique, qui associera alors souvent anémie, acidose métabolique et hyperkaliémie, en plus du débalancement de l'axe phosphocalcique. Il est donc essentiel d'exclure la présence d'une anomalie de cet axe phosphocalcique avant de présumer que le patient âgé « vraiment insuffisant rénal » soit atteint d'ostéoporose. En cas de doute, il est recommandé de référer le patient à un médecin spécialiste (par exemple endocrinologue, rhumatologue ou interniste spécialisé en ostéoporose). Une biopsie osseuse pourra être considérée dans certains cas complexes afin de clarifier la nature de la maladie osseuse.

À défaut de pouvoir s'appuyer sur la DMO, le clinicien devra donc rechercher d'autres indices pour déterminer la présence d'ostéoporose et surtout, en apprécier le risque fracturaire. L'**existence d'une fracture antérieure** constitue, à cet égard, le plus puissant prédicteur du risque futur de fracture. Ainsi, une simple radiographie de la colonne vertébrale ou même le cliché latéral d'une radiographie pulmonaire peuvent être très utiles : s'il y a écrasement vertébral (affaissement de la hauteur de la vertèbre  $\geq 25\%$ ), la personne doit d'emblée être considérée ostéoporotique et à risque de récurrence(s) fracturaire(s). Le **suivi annuel de la taille** de l'individu peut aussi orienter vers l'existence de fractures vertébrales occultes (fragilisation) : la perte d'un ou deux cm par année devrait alerter le clinicien. Il en va de même en cas d'apparition progressive d'une **cyphose**.

Certains outils cliniques ont été développés dans le but de dépister efficacement les patients à haut ou très haut risque de fracture ostéoporotique. L'**échelle FRAX** (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=fr>), proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est le plus connu et utilisé des outils. Validé pour les adultes de 40 à 90 ans, il permet de stratifier le risque à dix ans de fracture ostéoporotique majeure (hanche, vertèbre, avant-bras, humérus).

En résumé, voici donc les définitions généralement acceptées pour poser un diagnostic d'ostéoporose significative dans une population gériatrique :

**Présence d'une fracture de fragilisation a/n hanche ou colonne vertébrale  
ou  $\geq 2$  fractures fragilisation\*  
et / ou  
Échelle FRAX : risque de fracture ostéoporotique majeure à 10 ans de  $\geq 20\%$   
et / ou  
DMO : score T de la hanche ou de la colonne  $\leq - 2.5$**

\*Pour les patients gériatriques ( $\geq 75$  ans), la présence d'une seule fracture de fragilisation entraîne presque automatiquement un score FRAX  $> 20\%$ .

En réponse, notamment, au développement de certaines avenues thérapeutiques médicamenteuses prometteuses, mais fort coûteuses, nécessitant de cibler adéquatement les personnes pouvant en tirer les plus grands avantages (voir plus loin), la littérature scientifique récente a vu apparaître la notion de « **très haut risque** » dans la stratification de la probabilité fracturaire. Bien que la définition puisse encore varier selon les organisations, elle inclue généralement les situations cliniques suivantes [22-24] :

- La présence d'**une fracture de la colonne vertébrale ou de la hanche depuis moins de deux ans** ;
- La présence de **multiples fractures vertébrales ou d'une fracture vertébrale unique sévère (plus de 40% de perte de hauteur)** ;
- La présence de **plusieurs fractures et d'un score T  $< -2.5$**  ;
- La présence d'un **risque de fracture majeure selon FRAX de plus de 30%** ;
- La présence d'un **score T  $< -3.0$  à la DMO**.

## DÉMARCHE CLINIQUE FACE À L'OSTÉOPOROSE

Une fois l'ostéoporose suspectée, il faut déterminer si elle est primaire ou secondaire (tableau 3). Il conviendra donc d'éliminer la présence d'une carence en calcium ou en vitamine D, d'un problème de malabsorption, d'un désordre endocrinien (p. ex. : hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie), etc. Il importera aussi d'écarter l'hypothèse plus morbide d'un envahissement osseux (myélome multiple, métastases). Le tableau 4 résume le bilan d'investigation suggéré.

**Tableau 4 : Investigation biologique au moment du diagnostic initial de l'ostéoporose chez la personne âgée [25]**

<b>Bilan de base</b>	
<b>Paramètres de laboratoire</b>	<b>Utilité / signification</b>
Calcémie (corrigée pour l'albumine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale dans l'ostéoporose primaire</li> <li>• ↑ dans l'hyperparathyroïdie primaire ou autres causes d'hypercalcémie</li> <li>• ↓ dans l'ostéomalacie et dans l'hypoparathyroïdie primaire</li> <li>• Coût au Québec : 0,60\$</li> </ul>
Phosphore sérique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal dans l'ostéoporose primaire</li> <li>• ↓ dans l'hyperparathyroïdie primaire et dans la malabsorption</li> <li>• ↑ dans l'insuffisance rénale avec ostéodystrophie</li> <li>• Coût au Québec : 0,60\$</li> </ul>
Phosphatase alcaline (PA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale dans l'ostéoporose primaire, le myélome multiple et les métastases osseuses lytiques</li> <li>• ↑ dans l'ostéomalacie et dans les métastases osseuses blastiques</li> <li>• Coût au Québec : 0,60\$</li> </ul>
Vitamine D25(OH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale dans l'ostéoporose primaire</li> <li>• ↓ lors de carence en vitamine D (composante ostéomalacique), ce qui est fréquent dans la population gériatrique <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La carence est si prévalente qu'il est recommandé de la mesurer seulement après trois (3) à quatre (4) mois d'un traitement adéquat et ne pas répéter si on obtient un taux optimal <math>\geq 75\text{nmol/l}</math></li> </ul> </li> <li>• Coût au Québec : 6,80\$</li> </ul>
Dosage de la parathormone (PTH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale dans l'ostéoporose primaire</li> <li>• ↑ dans l'hyperparathyroïdie primaire (calcémie normale ou élevée)</li> <li>• ↑ dans l'hyperparathyroïdie secondaire</li> <li>• Habituellement supprimée par une hypercalcémie tumorale</li> <li>• Coût au Québec : 5,20\$</li> </ul>
Créatinine sérique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale dans l'ostéoporose primaire</li> <li>• ↑ dans l'ostéopathie rénale (à partir d'une filtration glomérulaire <math>&lt; 40\text{ ml/min}</math>)</li> <li>• Coût au Québec : 0,60\$</li> </ul>
Hémogramme complet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal dans l'ostéoporose primaire</li> <li>• Une anémie peut être l'indice d'une cause secondaire (myélome multiple, dénutrition avec ostéomalacie, etc.)</li> <li>• Coût au Québec : 2\$</li> </ul>
Thyréostimuline (TSH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale dans l'ostéoporose primaire <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Supprimée dans l'hyperthyroïdie primaire ou celle due au sur-traitement à la L-Thyroxine, ce qui peut accroître la résorption osseuse</li> </ul> </li> <li>• Coût au Québec : TSH 2,11\$ T<sub>4</sub> 2,36\$</li> </ul>
<b>Analyses biochimiques complémentaires</b>	
<b>Paramètres de laboratoire</b>	<b>Utilité / signification</b>
Gamma GT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmenté, oriente vers une origine hépatique de l'élévation de la phosphatase alcaline</li> <li>• Coût au Québec : 0,60\$</li> </ul>
Électrophorèse des protéines sériques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À considérer pour les patients qui présentent d'autres indices de néoplasie osseuse (hypercalcémie, anémie, insuffisance rénale, etc.), plus particulièrement encore chez ceux avec fractures vertébrales</li> <li>• Pic monoclonal possible dans le myélome multiple</li> <li>• Coût au Québec : 11,30\$</li> </ul>

Bilan de base	
Paramètres de laboratoire	Utilité / signification
Vitesse de sédimentation / protéine C réactive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ dans le myélome multiple et dans les causes inflammatoires de déformations des corps vertébraux</li> <li>• Coût au Québec : 3\$</li> </ul>
Anticorps anti-transglutaminases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En présence d'une malabsorption ou de déficit sévère en vitamines liposolubles (A, D, E, B12)</li> <li>• Coût au Québec : 9,70\$</li> </ul>

## APPROCHE THÉRAPEUTIQUE DE L'OSTÉOPOROSE

### Mesures non-pharmacologiques

Avant de considérer l'initiation de tout traitement pharmacologique de l'ostéoporose, il conviendra de promouvoir l'**activité physique régulière**, de viser une **saine alimentation** (qui rencontre, notamment, les apports quotidiens recommandés en calcium et en vitamine D), d'encourager l'**arrêt tabagique** et de privilégier une **consommation modérée d'alcool et de café** (< 2 consommations d'alcool et < 4 cafés par jour).

Puisque la **prévention des chutes** est intimement reliée à la gestion appropriée de l'ostéoporose, le dépistage des facteurs de risque de chute, tels que la prise de médicaments anticholinergiques ou sédatifs, la présence d'hypotension orthostatique, la faiblesse musculaire, la dénutrition, l'anxiété (syndrome post-chute), s'avère tout aussi important afin de minimiser le risque de fracture [26]. Dans cette visée aussi, la mise en place d'un programme d'activités physiques incluant des activités de stabilisation et d'équilibre est prônée [27]. Il importe également de s'assurer d'un apport protéique quotidien adéquat afin d'éviter la dénutrition : la santé musculaire est étroitement liée à la santé osseuse [28].

Par ailleurs, plusieurs articles et guides de pratique soulignent l'importance des protecteurs de hanche pour la prévention des fractures à ce site, mais dans la réalité, l'acceptabilité de ces derniers se révèle malheureusement souvent assez faible chez la clientèle âgée des UCDG [29].

Pour en savoir davantage sur la gestion optimale des troubles de la mobilité et des chutes chez cette population, le lecteur est invité à consulter le guide « *Approche interprofessionnelle structurée des troubles de la mobilité en UCDG* », disponible sur le site web du Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ) [30].

### Approche pharmacologique

Les patients hospitalisés en UCDG présentent typiquement plusieurs comorbidités (reflux gastro-œsophagien, dyspepsie, dysphagie, dénutrition, insuffisance rénale chronique, trouble cognitif, confinement au lit, etc.) dont il faudra tenir compte dans l'**individualisation** du choix thérapeutique. Le processus de **prise de décision partagée** prendra donc ici tout son sens.

Ainsi, avant d'initier une pharmacothérapie chez un patient ostéoporotique âgé fragile, tels que ceux rencontrés en UCDG, il faut explorer ses antécédents médicaux et ses comorbidités, se questionner sur son profil pharmacologique (présence d'interactions médicamenteuses), en plus de respecter ses préférences personnelles et ses désirs. Sa motivation et sa capacité à prendre adéquatement et durablement la médication doivent aussi être considérées. Il convient en effet de souligner que la prise fidèle et optimale de certaines molécules, notamment des bisphosphonates oraux (voir plus loin), constitue très souvent un enjeu chez la personne avec trouble neurocognitif majeur, même d'intensité légère, encore plus si elle habite seule. Il est également primordial de s'interroger sur l'espérance de vie du patient. Certaines conditions pouvant compromettre le pronostic vital sont très fréquentes chez la patientèle d'UCDG (i.e. insuffisance d'organe

terminale (cardiaque, pulmonaire, rénale), syndrome démentiel très avancé, dysphagie, etc.). La pertinence de débiter un traitement dont les avantages cliniques peuvent prendre plusieurs mois à apparaître devient alors parfois hautement discutable, surtout si assorti d'inconvénients non négligeables (médication potentiellement nuisible davantage qu'utile au patient). Conséquemment, une **survie estimée d'au moins un an** est nécessaire pour considérer instaurer une approche pharmacologique de l'ostéoporose primaire.

À l'instar de plusieurs autres molécules, la réalisation d'une collecte de données rigoureuse et approfondie permet donc d'apprécier le **rapport risques et bénéfiques** de l'initiation d'un traitement médicamenteux de l'ostéoporose et de choisir un régime pharmacologique individualisé à chaque patient, dans une approche résolument partenariale. Le lecteur intéressé à en savoir davantage sur les principes généraux de la pharmacothérapie chez le sujet âgé peut se référer au « *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG* » du RUSHGQ [1].

Sans contredit, la toute première mesure pharmacologique en présence d'ostéoporose est l'identification, puis **le retrait ou la substitution** de tout **médicament susceptible de l'aggraver** (tableau 3).

La santé osseuse étant tributaire d'apports suffisants en calcium et en vitamine D, il convient d'aborder ensuite ces nutriments, d'autant plus que presque tous les essais thérapeutiques évaluant l'efficacité des agents antirésorptifs (voir plus loin) ont été menés avec la prise concomitante de suppléments de calcium et de vitamine D.

**Le calcium** : Selon Ostéoporose Canada, chez tous les 50 ans et plus, il faut viser un **apport quotidien total  $\geq 1200$  mg** (environ trois portions de produits laitiers par jour). Parce que le calcium provenant des aliments ne comporte pas de risque cardiovasculaire, il apparaît raisonnable d'**encourager d'abord la prise de calcium alimentaire** avant d'envisager la supplémentation. En effet, quelques études ont associé la prise de suppléments de calcium à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires [31, 32]. Cependant, deux de ces études ont été publiées par le même auteur et présentent une méthodologie sous-optimale, plusieurs biais ainsi que des résultats contradictoires. De plus, d'autres recherches ont déjà démontré une diminution de la mortalité ou un effet neutre sur celle-ci avec la prise de calcium et de vitamine D [33-35]. La prudence commande malgré tout, pour plusieurs auteurs, de ne pas supplémenter au-delà de 1000 à 1500 mg/jour. Selon une méta-analyse portant sur 33 essais cliniques randomisés (rejoignant plus de 50 000 adultes de 50 ans et plus), l'utilisation isolée de suppléments de calcium en prévention primaire n'est pas recommandée d'emblée puisque ceux-ci n'ont pas d'effets cliniquement significatifs sur l'incidence de fracture ostéoporotique [36].

Rappelons que presque tous les essais thérapeutiques positifs en ostéoporose avec les agents antirésorptifs (voir plus loin) ont été menés avec la prise associée de suppléments de vitamine D et d'au moins 1000 mg de calcium par jour. En effet, il ne semble pas sécuritaire d'utiliser ces molécules seules (risque d'hypocalcémie) et il importera donc, si on planifie d'initier pareil traitement pharmacologique, de donner une supplémentation quotidienne minimale de **500 mg** de calcium. Cette recommandation de 500 mg, plutôt que 1000 mg tel qu'utilisés dans les essais thérapeutiques, provient, en partie, de l'incertitude résiduelle quant à la sécurité cardiovasculaire des suppléments de calcium, mais aussi de leur relative mauvaise tolérance chez les patients âgés [37]. Le tableau 5 présente les principales formulations de suppléments calciques et leurs particularités.

**Tableau 5 : Suppléments calciques (tous disponibles avec ou sans vitamine D associée, à des concentrations diverses)**

	<b>Carbonate de calcium</b>	<b>Citrate de Calcium</b>
Formulations disponibles	Comprimé, gélule, comprimé croquable ou liquide	Comprimé, gélule, comprimé croquable ou liquide
Exemples ( <u>non exhaustifs</u> )	Cal-500 <sup>MD</sup> , Cal-D 400 <sup>MD</sup> , Carbocal-D 400 <sup>MD</sup> , LiquiCal-D <sup>MD</sup>	CitraCal D <sup>MD</sup> , M-Cal Citrate Liquide <sup>MD</sup>
Influence du pH gastrique	Oui, ↑ absorption en pH acide Possible efficacité réduite avec IPP	Non ou peu
Constipation	Oui, possible	Non ou moindre
Moment de prise	Avec de la nourriture (pendant ou après)	Avec ou sans nourriture



	Carbonate de calcium	Citrate de Calcium
Coût annuel	+	+ / ++
Remboursement Régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ)	Plusieurs formulations de carbonate et de citrate de calcium sont couvertes : Consultez la liste des médicaments à jour de la RAMQ pour plus de détails.	
Médicament d'exception	Code VA138 pour les formulations liquides Indication acceptée : « Pour les personnes qui ne peuvent recevoir des comprimés. »	

**La vitamine D** : Il existe un lien certain entre l'hypovitaminose D et l'incidence accrue de fractures ostéoporotiques [38]. Cependant, les données divergent quant aux résultats de la supplémentation en vitamine D sur cette incidence. L'effet de la vitamine D seule sur le risque fracturaire semble incertain et déterminer si le taux sérique de vitamine D est un simple marqueur de la maladie osseuse ou un réel facteur de risque modifiable demeure une question controversée. La vitamine D, seule ou en association avec le calcium, est tout de même reliée à une légère diminution de l'incidence de chutes, ce qui n'est pas à négliger dans la population gériatrique [39, 40].

Selon Ostéoporose Canada, les individus de 50 ans et plus bénéficieraient tous de recevoir une dose quotidienne minimale de 400 unités de vitamine D<sub>3</sub>. Pour les adultes atteints d'ostéoporose, cette dose devrait être de **800 à 2 000 unités/jour**, avec une dose maximale qui pourrait atteindre 4000 UI par jour, sans nécessiter de suivi particulier [41, 42]. Si un patient possède un très faible taux de vitamine D sérique, une dose de charge peut être envisagée (p. ex. : vitamine D<sub>3</sub>, 10 000 unités die pendant une à quatre semaines, ou 50 000 unités une fois par semaine pendant un à trois mois, ou encore 50 000 unités deux fois par semaine pour deux à quatre semaines) [43-45]. Bien que ces doses semblent sécuritaires et efficaces pour augmenter plus rapidement les taux sériques de vitamine D, aucune étude à ce jour ne démontre la supériorité clinique de ces schémas posologiques pour prévenir de nouvelles fractures. Par contre, une forte dose annuelle de vitamine D (300 000 à 500 000 UI) administrée en une seule prise a même été associée, au contraire, à une augmentation du risque de fracture [46, 47]. Il est préférable d'utiliser la **vitamine D<sub>3</sub>** (cholécalférol) comme supplément en ostéoporose puisqu'à dose égale, son action est plus puissante que la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol). La vitamine D activée, comme l'alfacalcidol (1,25(OH)D<sub>3</sub> ou One-Alpha<sup>MD</sup>) et le calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ou Rocaltrol<sup>MD</sup>), n'est pas indiquée en ostéoporose. En plus de ne pas permettre d'augmenter les réserves de 25(OH)vitamine D sérique, son utilisation peut mener à l'apparition d'hypercalcémie, d'hypercalciurie ou d'hyperphosphatémie, ce qui risque d'aggraver la maladie osseuse déjà présente. Elle sera donc strictement réservée à certains patients atteints d'une maladie osseuse telle que l'hyperparathyroïdie secondaire liée à une insuffisance rénale chronique ou à une chirurgie malabsorptive.

Le **dosage de la vitamine D** n'est plus recommandé d'emblée suite à l'initiation de la supplémentation chez les patients qui n'apparaissent pas exposés à un risque accru de déficit en vitamine D [42]. Cependant, puisque la patientèle rencontrée en UCDG est souvent à risque d'une telle déficience (dénutrition, absence d'exposition au soleil, prise d'antiépileptiques, etc.), un dosage de vitamine D peut être considéré **après trois à quatre mois de traitement** afin de s'assurer d'atteindre les cibles. Les plus récentes lignes directrices d'Ostéoporose Canada suggèrent de viser un taux > 50 nmol. Cette valeur représente le « taux de suffisance » en vitamine D et semble adéquate pour les adultes sans trop de comorbidités (rares en UCDG...). Chez les autres, notamment les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique significative ou ayant subi une chirurgie malabsorptive (ex : dérivation biliopancréatique, Y-de-Roux, etc.), pour leur éviter de développer une hyperparathyroïdie, la cible devrait plutôt être **> 75 nmol/L**. Celle-ci permet de maximiser l'absorption du calcium au niveau digestif, ce qui constitue un avantage additionnel chez les patients âgés, souvent à risque d'hypocalcémie légère via une diminution des apports ou la prise chronique d'un inhibiteur de la pompe à proton.

Lorsque la cible thérapeutique souhaitée est atteinte, il n'est plus nécessaire de redoser la vitamine D, à moins de comorbidités pouvant affecter son métabolisme ou d'une récurrence de fracture (voir plus loin) [48, 49].

## Choix du traitement pharmacologique de première intention de l'ostéoporose primaire selon le niveau de risque

Le tableau 6 présente les différentes molécules actuellement disponibles au Québec pour traiter l'ostéoporose et réduire le risque fracturaire de celle-ci, chez un patient donné. Le tableau 7 illustre leur efficacité selon le type de fracture. Il est complété par le tableau 8 qui résume les résultats d'études phares en ostéoporose, conduites auprès de femmes âgées et comparant les diverses molécules au placebo.

**Tableau 6 : Comparaison des différents traitements médicamenteux disponibles en ostéoporose [50-55]**

**Note :** Volontairement, la présente fiche ne discute pas de la calcitonine inhalée, désormais retirée du marché, de l'hormonothérapie ni du Raloxifène, qui possèdent une efficacité limitée et un profil d'innocuité préoccupant, parce que l'efficacité de ces approches en termes de réduction du risque fracturaire est désormais largement supplantée par celle des médicaments antirésorptifs et ostéoformateurs.

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Précautions et contre-indications	Principaux effets secondaires	Coûts et remboursement RAMQ	Indication chez l'homme
Risédrionate (Actonel <sup>MD</sup> ) (Actonel DR <sup>MD</sup> )	Activité anti-ostéoclastique irréversible	35 mg p.o. Q1sem  ou 5 mg p.o. DIE  ou 75 mg DIE x 2 jours consécutifs/mois  ou 150 mg 1 fois/mois	Contre-indications : • Hypocalcémie • Chirurgie malabsorptive (p. ex. : dérivation biliopancréatique, Y-de-Roux) • Anomalies œsophagiennes (p. ex. : achalasie)  Faible biodisponibilité (1%), d'où importance de toujours prendre le comprimé entier, en position verticale, à jeun, avec un verre d'eau, sans aucun autre médicament	Inconfort digestif, nausées, vomissements, œsophagite, gastrite, ulcère gastrique, douleur abdominale, diarrhées, constipation.  Avec traitement long terme : ostéonécrose de la mâchoire (rare) et fractures atypiques (rare).	Original : 507,52\$/an Générique : 87,36\$/an  Générique : 382\$/an  Remboursement : oui pour le 35 mg et le 5 mg Remboursement : non pour le 75 mg, le 150 mg et la formulation DR	Oui
Alendronate (Fosamax <sup>MD</sup> )  Formulation contenant de la vitamine D <sub>3</sub> (Fosavance <sup>MD</sup> )	Activité anti-ostéoclastique irréversible	70 mg p.o. Q1sem  ou 70 mg /cholecalci férol 5600UI) Q1sem  ou 10 mg p.o. DIE	L'Actonel DR peut être pris en mangeant, car formulation à libération retardée, mais éviter prise avec IPP ou anti-H2.  À éviter si : • Incapacité du patient à rester assis vertical > 30 minutes post-dose. • Intolérance gastrique (dyspepsie, reflux gastro-œsophagien,). Attention à la prise concomitante d'AINS. • Incapacité à avaler un comprimé (médication NE DOIT PAS être écrasée).		Original : 502,06\$/an Générique : 92,56\$/an  Original : 218\$/an Générique : 62,92\$/an  Générique : 156,52\$/an	Oui

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Précautions et contre-indications	Principaux effets secondaires	Coûts et remboursement RAMQ	Indication chez l'homme
Acide zolédronique (Aclasta <sup>MD</sup> )	Activité anti-ostéoclastique irréversible	5 mg i.v. Q1an	<p>Contre-indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clcr &lt; 35 ml/min (vs précaution ?)</li> <li>• Hypocalcémie</li> </ul> <p>Précautions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation concomitante de médicaments à haut potentiel néphrotoxique</li> </ul> <p>Favoriser une bonne hydratation la veille et le jour de la perfusion.</p> <p>Possibilité de prendre acétaminophène pour diminuer les effets secondaires liés à la perfusion.</p>	<p>Réaction pseudogrippale, fatigue, céphalée, ↑ transitoire de la créatinine sérique, hypocalcémie, nausées, vomissements, diarrhées, constipation.</p> <p>Avec traitement long terme : ostéonécrose de la mâchoire (très rare) et fractures atypiques (très rare).</p>	<p>Remboursement : oui</p> <p>Original : 668\$/an Générique : 335\$/an</p> <p>Remboursement :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez femme ne pouvant recevoir bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication (<b>demande médicament d'exception : code MS153</b>).</li> <li>2) Traitement de l'ostéoporose chez femme ayant présenté un échec thérapeutique au bisphosphonate oral (<b>demande patient d'exception</b>).</li> </ol>	Oui, demande patient d'exception
Dénosumab (Jubbonti <sup>MD</sup> )	Anticorps monoclonal RANKL : inhibe les ostéoclastes et les pré-ostéoclastes de façon réversible	60 mg s.c. Q6mois	<p>Contre-indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypocalcémie</li> </ul> <p>Précautions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si Clcr &lt; 30 ml/min ou malabsorption, risque important d'hypocalcémie:</b> prévoir une calcémie 7 à 10 jours après l'injection (un suivi encore plus étroit peut être justifié chez certains patients).</li> <li>• <b>Fractures rebonds</b> (surtout vertébrales) dès le retard ou l'arrêt du Dénosumab au-delà de l'intervalle de 6 mois : prévoir un traitement de relais avec une autre molécule.</li> <li>• Immunosuppression (données rassurantes chez patients greffés d'organes solides).</li> </ul>	<p>Réaction au site de l'injection, eczéma, rash, réaction d'hypersensibilité, arthralgies, douleurs osseuses, fatigue, asthénie, <b>hypocalcémie</b>, nausées, vomissements, diarrhées, constipation.</p> <p>Avec traitement long terme : ostéonécrose de la mâchoire (très rare) et fractures atypiques (très rare).</p>	<p>390\$/an</p> <p>Remboursement :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez femme ne pouvant recevoir bisphosphonate oral en raison d'une intolérance sérieuse ou d'une contre-indication (<b>demande médicament d'exception : code MS153</b>).</li> <li>2) Traitement de l'ostéoporose chez femme ayant présenté un échec thérapeutique au bisphosphonate oral (<b>demande patient d'exception</b>).</li> </ol>	Oui, demande médicament d'exception (formulaire à remplir)
Romozosumab (Evenity <sup>MD</sup> )	Anticorps monoclonal humanisé inhibant la sclérostine,	210 mg s.c. Q1mois, <b>durée maximale</b>	<p>Contre-indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypocalcémie</li> <li>• Antécédent d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire</li> </ul>	Arthralgie (>10%), céphalée, hypersensibilité, réaction au site d'injection (1 à	<p>7881\$/an</p> <p>Remboursement : Traitement de l'ostéoporose chez</p>	Oui, demande patient d'exception

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Précautions et contre-indications	Principaux effets secondaires	Coûts et remboursement RAMQ	Indication chez l'homme
	entraînant ainsi une activité <b>ostéoformatrice et anti-résorptive</b>	<b>d'utilisation 12 mois</b>	cérébral (AVC) (vs précaution ?)  Précautions : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peu de données en insuffisance rénale chronique sévère (DFGe &lt; 30 ml/min)</li> <li>• Insuffisance hépatique</li> </ul> <b>Nécessite un traitement de relais</b> avec un antirésorptif après les 12 mois autorisés de traitement, sinon retour rapide à la DMO de base.	10%), hypocalcémie, AVC et infarctus du myocarde (0,1% à 1%).  Ostéonécrose de la mâchoire (très rare) et fractures atypiques (très rare).	femme ménopausée exposée à : 1) Haut risque de fracture, défini comme antécédent de fracture de fragilisation à la hanche ou à la colonne vertébrale.  ou 2) Très haut risque de fracture, défini comme présence d'une nouvelle fracture de fragilisation à la hanche ou à la colonne vertébrale dans les 24 derniers mois, ou comme antécédent de plusieurs fractures de fragilisation vertébrales. <b>(demande médication d'exception, formulaire à remplir, durée maximale de l'autorisation de 12 mois).</b>  <b>Non autorisé si la patiente a reçu de la Téréparatide</b> , à moins d'une intolérance.  Un <b>retraitement</b> avec le Romosozumab n'est <b>pas autorisé</b> .	
Téréparatide (Osnuvo <sup>MD</sup> )	Analogue de la parathormone stimulant la production des ostéoblastes	20 µg s.c. ID pour une <b>durée maximale d'utilisation de 18 mois</b>	Contre-indications : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clcr &lt; 30 ml/min</li> <li>• Hypercalcémie</li> <li>• Hyperparathyroïdie</li> <li>• Maladie de Paget</li> <li>• Métastases osseuses (actives ou antécédent)</li> <li>• Ostéosarcome (actif ou antécédent)</li> <li>• Autre cancer osseux (actif ou antécédent)</li> <li>• Radiothérapie osseuse (active ou antécédent)</li> </ul> <b>Nécessite un traitement de relais</b> avec un antirésorptif après les 18 mois autorisés de traitement, sinon retour rapide à la DMO de base.	Nausées, arthralgies (>10%), étourdissements, hypotension, hypercalcémie transitoire (5-10%), hypercalciurie, hyperuricémie transitoire.  Cas rapportés d'ostéosarcomes.	6783\$/an  Remboursement : Traitement de l'ostéoporose chez femme ménopausée exposée à : 1) Une nouvelle fracture de fragilisation survenue dans les 24 derniers mois malgré la prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 12 mois;  ou 2) Score T mesuré à la hanche, au col fémoral ou au rachis lombaire ≤ -2,5 et diminution significative de la DMO sous le score T observé en prétraitement, malgré la	Oui, demande patient d'exception

Molécules	Mécanisme d'action	Posologie	Précautions et contre-indications	Principaux effets secondaires	Coûts et remboursement RAMQ	Indication chez l'homme
					<p>prise continue de la thérapie antirésorptive pendant au moins 24 mois chez femme avec antécédent de fracture de fragilisation. <b>(demande médication d'exception, formulaire à remplir, durée maximale de l'autorisation est de 18 mois).</b></p> <p><b>Non autorisée si la personne a reçu du Romosozumab</b>, à moins d'une intolérance à ce dernier.</p> <p>Un <b>retraitement</b> avec la Tériparatide n'est <b>pas autorisé</b>.</p> <p>L'utilisation de la Tériparatide <b>en première ligne</b> de traitement est aussi possible et nécessite alors une <b>demande de patient d'exception</b>.</p>	

**Tableau 7 : Efficacité des principaux agents utilisés en fonction du type de fracture**

Type de fracture	Traitement antirésorptif				Traitement stimulant la formation osseuse	
	Bisphosphonates			Denosumab	Romosozumab	Tériparatide
	Alendronate	Risédrionate	Acide zolédronique			
Vertébrale	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hanche	✓	✓	✓	✓	✓	---
Non vertébrale	✓	✓	✓	✓	✓	✓

**Tableau 8 : Résultats des principales études en ostéoporose chez les femmes de 75 ans et plus**

Étude	Population	Incidence fractures après trois (3) ans de traitement % traitement vs % placebo	Effet du traitement vs placebo (valeur p)
FIT (Alendronate) (analyse post-HOC) [56]	Sous-groupe ≥ 75 ans, patients ≥ 1 fracture vertébrale antérieure (n = 539)	<b>Fracture vert.</b> : 12 vs 19.4% Fracture non-vert. : 17 vs 21.1%	RR : 0.62 (IC 0.41 - 0.94) RR : 0.8 (IC 0.54 - 1.17)
HIP (Risédronate) [57]	70-79 ans avec DMO -4.0 ou -3.0 et facteurs de risque (n = 5445)  ≥ 80 ans avec uniquement facteurs de risque : la majorité n'avait pas d'antécédent fracturaire et peu de données sur leur DMO (n = 3886)	<b>Fracture hanche</b> : 1.9 vs 3.2%  Fracture hanche : 4.2 vs 5.1%	RR : 0.6 (p = 0.009)  RR : 0.8 (p = 0.35)
Meta-analyse HIP+VERT (Risédronate) [58]	≥ 80 ans, > 80% avec antécédent ≥ 1 fracture vertébrale (n = 1392)	<b>Fracture vert.</b> : 18.2 vs 24.6 % Fracture non-vert. : 14 vs 16.2%	RR : 0.56 (p < 0.003) RR : 0.86 (p = 0.66)
HORIZON (Acide zolédronique) (analyse post-HOC) [59, 60]	Sous-groupe ≥ 75 ans avec ostéoporose : T-score ≤ 2.5 ou antécédent de fracture vertébrale ou de la hanche (n = 1926)	<b>Fractures totales</b> : 10.8 vs 16.6% <b>Fracture vert.</b> : 1.1 vs 3.7% <b>Fracture non-vert.</b> : 9.9 vs 13.7%	RR : 0.75 (p < 0.001) RR : 0.34 (p < 0.001) RR : 0.73 (p = 0.002)
FREEDOM (Déno-sumab) (analyse post-HOC) [61, 62]	Sous-groupe ≥ 75 ans avec DMO < -2.5 ou antécédent de fracture vertébrale (n = 2471)	<b>Fracture hanche</b> : 0.9 vs 2.3%	RR : 0.39 (p < 0.01)
FTP (Tériparatide) (analyse post-HOC) [63]	Sous-groupe ≥ 75 ans avec antécédent ≥ 1 fracture vertébrale (n = 244)	<b>Fracture vert.</b> : 5.2 vs 15.1% Fracture non-vert. : 3.2 vs 4.2%	RR : 0.35 (p < 0.05) RR : 0.75 (p = 0.66)

Fracture vert.= fracture vertébrale

Fracture non vert.= fracture non vertébrale

### Les médicaments antirésorptifs

Les **bisphosphonates** augmentent la masse osseuse après trois à six mois de traitement, ce qui se traduit déjà par une baisse de l'incidence de fractures après **six à douze mois** de traitement. De son côté, le **Déno-sumab** diminue les marqueurs osseux de façon maximale une semaine après la première dose, et réduit lui aussi la survenue de fracture après **six à douze mois** de traitement [64]. Ce sont surtout les fractures vertébrales et de la hanche dont l'incidence est diminuée par leur usage (tableaux 7 et 8). L'analyse des études randomisées et des méta-analyses portant sur le traitement de l'ostéoporose chez les 75 ans et plus démontre que ces options pharmacologiques semblent **efficaces et sécuritaires** en gériatrie. Ces études n'incluent cependant que des **femmes** : moins de données sont disponibles quant à l'efficacité et l'innocuité des diverses molécules spécifiquement chez les **hommes**, incluant les hommes plus âgés [50, 51, 65-67]. Les bisphosphonates per os et l'acide zolédronique sont les seules molécules pour lesquelles l'on possède des données en termes d'incidence de fractures ostéoporotiques : leur utilisation devrait donc être préconisée chez l'homme [68-70].

Pour réellement bénéficier d'un traitement antirésorptif, les individus doivent être à **risque élevé ou très élevé** de fracture ostéoporotique [47, 71, 72], ce qui correspond à plusieurs des patients âgés fragiles d'UCDG. Aucun de ces médicaments n'étant dénué d'effets secondaires potentiellement indésirables, dans une perspective « coûts / bénéfices », l'âge seul n'est pas un argument suffisant pour initier un tel traitement. De la même manière, les facteurs de risque mineurs isolés, tels que le tabagisme, les troubles d'équilibre ou un antécédent de ≤ 1 chute/an, ne sauraient justifier à eux seuls la mise en place d'une pharmacothérapie, mis à part l'ajout possible de vitamine D ou de calcium si les apports alimentaires sont insuffisants [56].

### Choix de la molécule antirésorptive

Les études suggèrent une **efficacité assez semblable** entre l'Alendronate et le Risédronate. Dans l'étude FACT (Alendronate 70 mg po q 1sem vs Risédronate 35 mg po q 1sem pendant 12 mois, n = 1053), l'Alendronate augmentait davantage la DMO ( $p < 0.005$ ) et abaissait plus les marqueurs de résorption osseuse ( $p < 0.01$ ) comparativement au Risédronate, mais aucune mesure sur l'incidence de fractures n'a été prise [73]. Les résultats de l'étude REAL (n = 21 615, suivi de 7 mois) comparant ces mêmes molécules tendent, eux, vers une réduction de l'incidence de fractures vertébrales et de la hanche dans le groupe Risédronate ( $p = 0.03$ ), mais la dose d'Alendronate se situait entre 35 et 70 mg po q 1sem et le NNT (*number needed to treat*) rapporté était de  $> 330$  [74]. L'Alendronate posséderait donc possiblement une puissance légèrement supérieure au Risédronate. Quant à l'Acide zolédronique, il démontre un potentiel antirésorptif supérieur aux bisphosphonates per os et diminue les marqueurs osseux plus rapidement qu'eux, mais aucune étude ne les compare quant à leur efficacité sur la prévention des fractures, ne lui conférant donc qu'un avantage théorique [75]. Le régime pharmacologique simplifié de l'acide zolédronique, soit une seule injection intraveineuse de quinze minutes une fois par année, peut certainement se révéler avantageux comparativement aux bisphosphonates per os, ces derniers étant abandonnés par les patients dans près de 50% des situations, un an après leur début de traitement [75, 76]. Pour une personne détenant des assurances privées ou ayant une contre-indication ou une intolérance aux bisphosphonates per os permettant d'appliquer le code de remboursement MS153, l'acide zolédronique se révèle probablement un meilleur choix de traitement.

En ce qui concerne les comparaisons entre les bisphosphonates et le Dénosumab, on pourrait croire l'anticorps monoclonal supérieur pour prévenir les fractures non-vertébrales, étant donnée une action plus importante que celle des bisphosphonates au niveau de l'os cortical, mais aucune étude à ce jour ne permet de valider cette hypothèse. Certaines études suggèrent cependant la supériorité du Dénosumab quant à son effet sur la DMO, comparativement à l'Alendronate, et même à l'Acide zolédronique, après douze mois de traitement [77-79].

### Utilisation des différentes molécules en insuffisance rénale chronique (IRC)

La dose usuelle de bisphosphonate per os peut être utilisée pour des clairances de la créatinine (Clcr) inférieures à 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> : ces molécules seraient aussi efficaces et aussi bien tolérées chez les personnes ayant ces valeurs de clairance comme conséquence d'un « rein âgé » que dans la population en général, selon diverses études [75, 80-82]. Il est toutefois primordial d'exclure la présence d'une insuffisance due à un « rein réellement pathologique » avant d'initier un bisphosphonate, que ce soit per os ou intraveineux, puisque la normalisation des différents paramètres de l'axe phosphocalcique, souvent perturbés par la maladie rénale, doit d'abord être réalisée chez cette patientèle. Aucune donnée dans la littérature ne supporte ni ne permet, par ailleurs, de recommander une diminution de la dose du bisphosphonate per os aux deux semaines à ces valeurs de clairance.

Il importe de rappeler que la formule Cockcroft-Gault surestime possiblement l'atteinte rénale de plusieurs patients âgés [75, 83]. Son emploi pourrait donc priver injustement de l'Acide zolédronique, contre-indiqué lorsque la Clcr est inférieure à 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, certains patients qui en bénéficieraient grandement autrement. Selon une étude rétrospective évaluant la sécurité rénale de l'Acide zolédronique chez des patients âgés en moyenne de 80 ans, aucun des 25 patients ayant une Clcr  $< 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> n'a présenté d'insuffisance rénale aiguë (IRA) suite à la perfusion intraveineuse du médicament. C'est plutôt l'utilisation concomitante de molécules néphrotoxiques et la présence de déshydratation qui semblaient prédisposer les patients à cette complication, phénomène assez rare malgré tout (1.4% d'IRA) [75, 84].

En ce qui concerne le Dénosumab, un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, surtout si associé à un débalancement de l'axe phosphocalcique, augmente significativement le risque d'hypocalcémie. Selon une étude récente, environ 20% des patients avec un DFGe  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> présenterait une hypocalcémie (calcium sérique corrigé avec albumine  $< 2.12$  mmol/L) liée au Dénosumab [75, 85]. Celle-ci apparaîtrait le plus souvent dans les sept à quatorze jours suivant la dose, mais pourrait persister jusqu'à un à deux mois post dose dans certains cas sévères [75, 86]. Les facteurs de risque d'hypocalcémie chez cette population sont la présence d'une calcémie ou d'une vitamine D25(OH) de base près de la limite inférieure et la présence d'une hypoparathyroïdie ou d'une hyperparathyroïdie importante [75,

87]. Par ailleurs, l'incidence d'hypocalcémie sévère (calcium sérique corrigé avec albumine < 1.85 mmol/L) chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> serait plus grande lors de la première dose de DénoSumab comparativement aux doses subséquentes [75]. **Une majoration empirique de la dose de suppléments de calcium de 50 à 100% pour deux à quatre semaines suivant l'administration du DénoSumab ainsi qu'un suivi de la calcémie sept à quatorze jours post-dose (à répéter au besoin si présence d'une hypocalcémie) est à préconiser chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.** Il faut toutefois éviter l'utilisation à long terme d'une dose élevée de calcium chez cette population plus à risque de calcification artérielle.

### Innocuité à long terme des agents antirésorptifs

Bien que l'innocuité des diverses molécules chez l'ainé soit comparable à celle de la population adulte sur une période de trois ans dans la plupart des études [56-59, 61, 63], peu de données nous informent quant à la sécurité de ces agents à plus long terme dans un contexte spécifiquement gériatrique. Certaines études menées sur plusieurs années avec l'Alendronate (dix ans), le Risédronate (sept ans), l'Acide zolédronique (neuf ans) et le DénoSumab (dix ans) nous permettent cependant de savoir que ces molécules demeurent efficaces et généralement bien tolérées dans des populations ostéoporotiques ayant un âge moyen de 67 à 75 ans [88-92].

### Complications à long terme des agents antirésorptifs

Les **fractures atypiques** [93] sont des fractures apparaissant spontanément à des sites osseux non usuels (p. ex. : diaphyse fémorale, ischion), souvent bilatérales, et pouvant provoquer des douleurs prodromales « inexplicables ». Une des hypothèses physiopathologiques qui prévaut est celle d'une inhibition « chronique » des ostéoclastes, avec un os qui devient « sidéré » (↓↓↓ remodelage osseux) et peu à peu incapable de réparer ses micro-dommages.

L'incidence de l'**ostéonécrose de la mâchoire** varie entre 1/10 000 à 1/100 000 et elle serait cent fois plus fréquente chez les sujets avec cancer recevant de hautes doses de bisphosphonates intraveineux que dans la population traitée par bisphosphonates pour ostéoporose [75, 94]. Il demeure tout de même prudent d'encourager les patients sous traitement antirésorptif à maintenir une excellente hygiène buccale et même de considérer une référence en médecine dentaire, avant de débiter la médication, pour ceux dont la santé buccodentaire est fortement compromise.

Ces complications ne sont pas l'apanage exclusif des bisphosphonates puisqu'elles ont aussi été anecdotiquement rapportées avec le DénoSumab.

Advenant la survenue de telles complications, le traitement antirésorptif devient prohibé et doit évidemment être cessé. Si le patient apparaît à haut risque fracturaire, il est alors recommandé de le référer à un spécialiste afin de déterminer la prise en charge optimale subséquente de son ostéoporose.

### Congé thérapeutique sous agent antirésorptif ?

Une question légitime se pose : Y a-t-il un réel avantage clinique à poursuivre le traitement à long terme ? Le patient ne pourrait-il pas plutôt miser sur un effet résiduel de ces médicaments sur l'os ? [95, 96]

Les bisphosphonates sont fortement liés à l'hydroxyapatite et s'accumulent dans l'os, pouvant même y persister plusieurs années pour les patients fidèles à leur médication [88]. Lors de la résorption osseuse, le médicament est relargué dans la circulation, mais comme l'effet des bisphosphonates est de freiner cette résorption, la quantité libérée est assez faible. Par exemple, chez des sujets ayant pris de l'Alendronate pendant dix ans, on estime à peine au quart de la dose usuelle antérieure ce qui est retourné en circulation à l'arrêt (ex. : équivalent de 70 mg d'Alendronate par mois) [97]. Bien qu'ils demeureront, pour une certaine période encore, inférieurs aux valeurs prétraitement, il n'est donc pas étonnant, à l'arrêt des bisphosphonates, d'assister assez vite à la ré-augmentation des marqueurs du remodelage osseux.



Une étude comparant l'effet résiduel d'un traitement de deux ans versus sept ans avec le Risédronate a documenté qu'un an après l'arrêt du médicament, les marqueurs de résorption osseuse et la DMO variaient de la même façon dans les deux groupes, suggérant ainsi que l'effet cumulatif du Risédronate serait limité [98].

L'étude VERT-NA [99], quant à elle, a démontré qu'un an après l'arrêt du traitement, le groupe sous Risédronate 5 mg die depuis trois ans présentait bel et bien une élévation des marqueurs de résorption osseuse et une diminution de la DMO, mais qu'une réduction du risque de nouvelles fractures (46%) persistait malgré tout, par rapport au groupe mis sous placebo. À l'opposé, une autre équipe a observé, au suivi de femmes âgées de 60 à 78 ans, que douze mois après l'arrêt d'un traitement de deux ans avec le Risédronate ou l'Alendronate, le risque de fracture de la hanche augmentait significativement comparativement à celui des patientes qui avaient continué le traitement [100]. Fait intéressant, cette incidence accrue de fracture n'a cependant pas été retrouvée dans le sous-groupe ayant une bonne adhésion au traitement ( $\geq 66\%$  de prise de la médication pendant au moins trois ans).

Par ailleurs, dans l'étude FLEX [88], 1099 femmes ont été aléatoirement randomisées pour recevoir Alendronate pendant dix ans versus changer pour un placebo après cinq ans. Le groupe traité pendant dix ans a vu son risque de fracture vertébrale réduit de 55% par le traitement (incidence 2.4% dans groupe traité vs 5.3% dans groupe placebo après cinq ans), mais aucune différence n'a été notée pour les fractures non vertébrales, sauf dans le sous-groupe avec DMO inférieure ou égale à -2.5 à qui la poursuite du traitement conférait un avantage (diminution de 50% de ces fractures). Selon les auteurs, le NNT (*number needed to treat*) était de 25 chez les patientes à haut risque (DMO  $\leq 2.5$  ou antécédent de fracture vertébrale), alors qu'il se situait entre 50 et 300 pour celles à plus faible risque.

Quant à l'Acide zolédronique, un essai réalisé chez 1233 femmes post-ménopausées a confirmé que la poursuite de ce médicament après six ans de traitement permettait de maintenir une DMO supérieure et de réduire le risque de fracture vertébrale asymptomatique comparativement au groupe l'ayant cessé après seulement trois ans [90]. Cependant, le groupe ayant interrompu « précocément » son traitement a maintenu une DMO significativement supérieure à la DMO mesurée pré-traitement. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes quant aux fractures cliniques vertébrales et non-vertébrales. Ces données suggèrent que l'Acide zolédronique aurait un effet résiduel significatif jusqu'à trois ans après l'arrêt du traitement. De ce fait, comme alternative au congé thérapeutique, bien que l'efficacité clinique à long terme de ce régime ne soit pas connue, des patients à risque fracturaire faible ou modéré pourraient peut-être bénéficier d'un traitement administré aux deux à trois ans plutôt qu'à chaque année [101, 102].

Ainsi, même s'il est généralement admis que les bisphosphonates possèdent une efficacité résiduelle jusqu'à deux à cinq ans après l'arrêt du traitement [88, 89, 96], il est important de noter que la durée de l'effet résiduel des diverses molécules varie, et qu'il est impossible d'extrapoler les données d'une molécule à l'autre. L'effet résiduel le plus court semble celui du Risédronate, pour lequel une diminution de la DMO est observée dès la première année suivant l'arrêt de la molécule [96]. De son côté, l'Alendronate possède possiblement un effet résiduel plus marqué que le Risédronate, soit de un à deux ans, tandis que l'Acide zolédronique paraît permettre une protection significative contre les fractures pendant au moins trois ans suivant la dernière dose [103, 104]. Ces effets résiduels nécessitent vraisemblablement un traitement initial d'au moins trois à cinq ans, avec une fidélité exemplaire [98].

Bien que l'instauration d'un congé thérapeutique puisse être envisagée chez certains patients, la poursuite d'un bisphosphonate à long terme semble plus efficace que l'arrêt du traitement chez les patients à très haut risque de fracture, sans épuisement de la réponse clinique dans le temps [89]. En somme, la décision de cesser ou non un bisphosphonate doit prioritairement tenir compte de la **sévérité de l'ostéoporose (risque fracturaire)**, et secondairement, de la **molécule utilisée**, de la **durée cumulée de l'exposition au traitement** et de la **fidélité** à ce dernier (tableau 9). Il est également important de considérer le **pronostic vital** et le **profil fonctionnel** du patient. En effet, il est toujours possible que l'analyse risques / bénéfices de la poursuite du traitement chez un individu avec un pronostic vital très limité puisse mener à un congé thérapeutique / arrêt de traitement, malgré son haut ou même très haut risque de fracture.

**Tableau 9 : Congé thérapeutique des bisphosphonates en fonction du risque fracturaire**

	Haut et très haut risque de fracture	Risque modéré de fracture	Faible risque de fracture
<b>Traitement initial minimal avant de considérer un congé</b> (Réévaluer risque de fracture après trois à cinq ans de traitement)	Très haut risque : 10 ans (ou 6 ans avec l'Acide zolédronique) Haut risque : 5-10 ans (ou 3 ans avec l'Acide zolédronique vs 6 si antécédent de fracture vertébrale ?)	5 ans (ou 3 ans avec l'Acide zolédronique)	3 à 5 ans (ou 1 an avec l'Acide zolédronique)
<b>Congé thérapeutique ?</b>	<b>Oui, pendant un à trois ans, ou</b> jusqu'à l'apparition d'une nouvelle fracture*, jusqu'à objectivation de perte de taille, jusqu'à apparition de nouveaux facteurs de risque de fracture ou jusqu'à diminution significative de la DMO (> 5-10%).  Bénéfice <u>possible</u> à poursuivre le traitement initial au-delà de 10 ans (6 ans), surtout si patient à très haut risque avec fracture récente, vs changer de traitement.	<b>Oui, pendant un à trois ans, ou</b> jusqu'à l'apparition d'une nouvelle fracture*, jusqu'à objectivation de perte de taille, jusqu'à apparition de nouveaux facteurs de risque de fracture ou jusqu'à diminution significative de la DMO (>5-10%).	Réévaluer l'indication du traitement : il n'est probablement plus indiqué, peut être simplement cessé et éventuellement réintroduit, si le risque ostéoporotique augmente.
<b>Exemple</b>	Patiente de 76 ans avec T-score -3.0, sous corticothérapie pour polyarthrite rhumatoïde et fracture de la hanche récente : idéalement Romosozumab x 1 an, puis Alendronate x 10 ans, puis congé thérapeutique x 2 ans et ensuite réévaluer la reprise du traitement.	Patiente de 70 ans, T-score -2.7 lors du diagnostic, maintenant -2.3, tabac cessé x 6 mois, traitée depuis 6 ans avec bisphosphonates : considérer congé thérapeutique.	Patiente de 65 ans, avec T-score initial de -2.3, tabac et alcool lors initiation traitement, maintenant aucun facteur de risque, sous bisphosphonates depuis 3 ans : considérer <b>arrêt</b> de traitement.

\* Considérer utiliser la radiographie pour rechercher les nouvelles fractures vertébrales asymptomatiques.

## AVERTISSEMENT

En ce qui concerne le Dénozumab, l'effet sur l'os est **complètement réversible** six mois après l'arrêt du traitement. Le Dénozumab ne possède pas d'effet résiduel et ne procure pas de protection antifracturaire à moyen terme, lors de son arrêt. Qui plus est, **plusieurs données préoccupantes** publiées dans la littérature depuis quelques années démontrent une **incidence accrue de fractures vertébrales dites « rebond », tôt après l'arrêt du traitement**. Cette augmentation de fractures serait consécutive à une augmentation rapide du remodelage osseux et à une accélération de la perte osseuse, dès la fin de l'effet de l'anticorps monoclonal sur les ostéoclastes et les pré-ostéoclastes [105].

Suite à la parution de quelques rapports de cas relatant la survenue de ces fractures vertébrales « rebond » à l'arrêt du Dénozumab, une analyse post-HOC de l'étude FREEDOM a été publiée en 2018 et a rapporté les résultats suivants : l'incidence de fractures vertébrales passe de 1.2 à 7.1% patients-années dès sept mois suivant l'arrêt du traitement (temps médian avant fracture = dix mois post-dose prévue de Dénozumab) chez les patients ayant reçu au moins deux doses de Dénozumab [106]. De ces patients avec fractures, plus de la moitié avaient des fractures vertébrales multiples et symptomatiques, versus 33% dans groupe placebo. Les patients avec **antécédent de fractures vertébrales** étaient **plus à risque de récidence** à l'arrêt du Dénozumab. Ces données ont été corroborées par deux études rétrospectives publiées en 2020, qui incluaient entre 2000 et 3000 patients. Elles ont démontré qu'un retard de trois à quatre mois dans l'administration de la dose de Dénozumab se traduisait par une augmentation de l'incidence globale de fractures ostéoporotiques, de fractures vertébrales et de fractures vertébrales multiples [107, 108].

Il n'est pas clair si la survenue des fractures est liée à l'arrêt du Dénozumab comme tel ou plutôt à l'absence d'un traitement actif, mais il est évident qu'il existe un préjudice possible pour les patients dont une dose est reportée, même seulement de quelques mois. Le pharmacien joue donc un rôle clé afin d'éviter cette situation. **Si un arrêt du Dénozumab est envisagé, il faut prévoir débiter, six à neuf mois suivant l'administration de la dernière dose de Dénozumab [109], une thérapie de relais temporaire (bisphosphonates per os ou IV) dont la durée optimale n'est pas connue (possiblement un an minimum).**

### Les médicaments ostéoformateurs

Plus que jamais, avec l'avènement de nouvelles molécules, lorsque l'introduction d'un traitement pharmacologique est envisagée, il convient d'estimer le niveau de risque fracturaire de la personne. La notion de « très haut risque » (revoir au besoin la section « *Diagnostic de l'ostéoporose et estimation du risque fracturaire* »), maintenant reconnue par la communauté scientifique, justifie cette analyse préalable à l'identification du traitement optimal, même en première intention, puisque les plus récentes lignes directrices d'Ostéoporose Canada positionnent favorablement l'utilisation des agents ostéoformateurs spécifiquement lorsqu'il y a présence d'une fracture vertébrale sévère (plus de 40% de perte de hauteur du corps vertébral) récente (depuis moins de 2 ans) ou lorsqu'il y a plus d'une fracture vertébrale avec un score T inférieur ou égal à 2.5. Les agents ostéoformateurs, soit le Romosozumab, maintenant remboursé comme médicament d'exception depuis septembre 2023, et la Tériparatide, deviennent donc les médicaments de choix lorsqu'un traitement plus « agressif » est indiqué.

**Le Romosozumab** : Il est le seul agent pharmacologique possédant à la fois une activité ostéoformatrice et antirésorptive. Il se montre supérieur à l'Alendronate chez les femmes atteintes d'ostéoporose à très haut risque fracturaire (dans l'étude ARCH [110], la DMO moyenne au niveau de la colonne lombaire était d'environ -3.0 et 96% des patientes avaient un antécédent de fracture vertébrale) quant à la prévention de nouvelles fractures vertébrales et de fractures cliniques, après douze mois de traitement. Trente-trois mois de thérapie (Romosozumab x 12 mois, puis transition vers l'Alendronate pour le reste du traitement, versus Alendronate pendant toute la durée de l'étude) étaient toutefois nécessaires avant de déceler une différence pour l'incidence des fractures non vertébrales et les fractures de la hanche. Le Romosozumab nécessite une injection sous-cutanée mensuelle pendant les **douze mois de traitement** où il est indiqué (un seul traitement à vie). Un **relais** avec un **antirésorptif** est ensuite impératif pour conserver les gains osseux obtenus. Le Romosozumab est remboursé dès la présence d'une fracture vertébrale ou de la hanche, sans nécessiter d'autres conditions précises, selon les actuelles règles de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ). Cependant, avec son coût d'environ 8000\$ pour un an de traitement, il est important de cibler les patients à très haut risque qui peuvent réellement en bénéficier, notamment ceux avec antécédent de fractures vertébrales, surtout si elles sont sévères ou multiples. **L'innocuité cardiovasculaire** préoccupante du Romosozumab a été révélée dans l'étude ARCH [110] : le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (mort cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral (AVC) ou infarctus du myocarde) était de 1.9% dans le groupe Alendronate et de 2.5% dans le groupe Romosozumab, après douze mois de traitement. Après 36 mois de traitement, soit 24 mois après le changement de Romosozumab pour Alendronate, l'incidence d'évènements cardiovasculaires redevenait le même entre les deux groupes. Une analyse de sous-groupes n'a malheureusement pas permis d'identifier les patients les plus à risque de présenter des complications cardiovasculaires (antécédent AVC, infarctus, diabète sucré, hypertension ou patients  $\geq 75$  ans). Une autre étude de phase trois réalisée chez 245 hommes a aussi documenté une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires dans le groupe Romosozumab versus le groupe placebo (4.9% vs 2.5%). Cependant, le groupe Romosozumab avait plus de facteurs de risque cardiovasculaire que les témoins, selon les auteurs [110, 111]. Notons qu'aucune de ces deux études n'avait la puissance statistique suffisante pour évaluer cette classe d'effets indésirables et que la tendance n'a pas été observée dans les études FRAME [110, 112] ou STRUCTURE [113], ni dans une méta-analyse incluant sept études [114]. Malgré tout, la mise en garde subsiste pour le moment dans la monographie du produit. Des études post-commercialisation sont prévues afin d'obtenir plus de données de sécurité cardiaque.

**La Téríparatide** : Elle est efficace pour réduire la survenue de fractures vertébrales en ostéoporose sévère. Son efficacité en prévention des fractures non vertébrales et des fractures de la hanche est toutefois un peu moins claire [115]. Bien que son utilisation soit indiquée en première ligne de traitement selon ostéoporose Canada depuis 2023 pour les patients à très haut risque de fracture ostéoporotique, une nouvelle fracture de fragilisation ou une diminution significative de la DMO suite à la prise continue d'antirésorptifs est nécessaire pour obtenir un remboursement en **médicament d'exception** de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ) (voir tableau 6). Ainsi, pour obtenir un remboursement de la Téríparatide **en première ligne de traitement**, il faut faire une **demande de « patient d'exception »**, ce qui complexifie son utilisation et la positionnent davantage en cas d'échec thérapeutique (voir plus loin).

La Téríparatide est prescrite « **une fois dans la vie** », pour une **période maximale de 18 mois**. Elle augmente la masse osseuse de façon significative, surtout au niveau de la colonne lombaire, mais elle n'a aucun effet résiduel à l'arrêt du traitement. Un **relais** doit donc s'effectuer à la suite avec un **agent antirésorptif**. La Téríparatide constitue, par ailleurs, une alternative valable chez les patients présentant une fracture atypique contraindiquant la poursuite des agents antirésorptifs. L'expertise d'un spécialiste en ostéoporose peut parfois faciliter son utilisation, puisque plusieurs suivis sont nécessaires. En effet, suite à l'amorce de la Téríparatide, il faut **monitorer la calcémie** après le premier mois, puis aux six mois pour la durée du traitement. La fonction rénale et la phosphatase alcaline doivent aussi être vérifiées aux six mois. Il ne faudra toutefois pas s'inquiéter d'une **légère hausse** du calcium et de la phosphatase alcaline, qui reflète la formation osseuse. Outre la surveillance biologique et le coût important, les principales autres contraintes de cette thérapie sont la nécessité d'une injection sous-cutanée quotidienne, avec une fréquence non négligeable d'effets indésirables peu agréables (nausées, arthralgies, étourdissements et hypotension).

**Pour résumer** la prise en charge de première intention de l'ostéoporose, il importe de stratifier les patients à traiter **selon leur profil de risque** et de considérer leurs antécédents médicaux / comorbidités. La prise de calcium et de vitamine D demeure nécessaire pour **tous les patients ostéoporotiques à haut risque ou très haut risque de fracture, surtout si un traitement pharmacologique est initié**. Il apparaît pertinent d'ajouter un agent antirésorptif ou ostéoformateur chez les patients minimalement à haut risque de fracture, même âgé, **tant qu'ils demeurent ambulants** et que leur **pronostic vital est estimé à plus d'un an**. Les bénéfices et les risques des divers traitements disponibles doivent être scrupuleusement évalués, et le régime pharmacologique, choisi de manière individualisée et adaptée à chaque patient.

### Prise en charge d'un échec thérapeutique

L'**échec thérapeutique** se définit par la survenue, sous traitement, d'une nouvelle fracture : soit une fracture vertébrale après plus d'un an de traitement, soit une fracture de hanche ou du bassin après dix-huit mois, dans les deux cas chez un patient fidèle à son traitement ( $\geq 80\%$  de renouvellement des médicaments).

Environ 10% des patients traités avec des bisphosphonates oraux vont quand même subir une fracture dans les cinq ans suivant le début de l'agent antirésorptif. Face à l'échec thérapeutique, il faut d'abord revoir **la fidélité** au traitement. Si un patient prend la médication moins de 50% du temps, il y aura évidemment réduction de l'efficacité de la thérapie et augmentation du risque de fracture [116]. Cette considération est particulièrement cruciale chez la patientèle avec trouble neurocognitif majeur vivant seule à domicile. **La persistance** se révèle une autre variable d'intérêt. Les données de la RAMQ publiées en 2007 démontrent un taux d'abandon du traitement antirésorptif oral de 62% à dix-huit mois [117]. Les données d'un portrait de l'INESSS publié en 2014 sur l'usage des bisphosphonates et du Dénosumab chez les personnes de cinquante ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments vont dans le même sens [118]. Selon une étude américaine [119], les femmes qui prenaient quatre autres médicaments ou plus dans l'année précédant le début du traitement par des bisphosphonates oraux (commun chez la clientèle d'UCDG !) présentaient 21% plus de risque d'arrêter leur traitement antirésorptif hebdomadaire que celles qui en prenaient moins de quatre.

Il importe tout autant de vérifier la **façon de prendre les bisphosphonates oraux**, car si la prise à jeun, avec un verre d'eau, sans aucun autre médicament, n'est pas respectée, la médication ne sera pas absorbée de façon optimale (biodisponibilité

maximale d'à peine 1% dans des conditions idéales). Dans une étude ontarienne de 2010 conduite dans huit milieux de soins de longue durée, seulement 52% du personnel infirmier connaissaient les exigences de la prise de ces médicaments [120]. Aucune donnée comparable pour les milieux de soins québécois de courte ou de longue durée n'a pu être retrouvée.

C'est dans un pareil contexte d'échec thérapeutique qu'il peut devenir pertinent de doser le **C-télopeptide (CTX)**, un marqueur de la résorption osseuse (tableau 2). L'examen doit être réalisé après un jeûne de douze heures et prélevé avant 10h00, car il existe un cycle nyctéméral du CTX et la valeur la plus basse survient tôt le matin. L'effet optimal de la médication antirésorptive sur le remodelage osseux est reflété par un **résultat < 0.3 ng/mL**. Ainsi, une valeur élevée pourra suggérer un traitement antirésorptif non pris, « mal » pris, ou encore une mauvaise absorption du médicament (p. ex. : maladie cœliaque). Toutefois, l'insuffisance rénale peut faussement augmenter le CTX en raison de son élimination par le rein. Le CTX peut également demeurer élevé après une fracture et ce, jusqu'à six à douze mois post-événement. Finalement, une hausse du CTX peut aussi être associée à d'autres pathologies osseuses, comme des métastases, ou aux effets de plusieurs médicaments sur l'os [121].

En cas de non-observance « irrémédiable » à la médication per os ou face à une malabsorption, le traitement pourra être modifié pour un agent antirésorptif utilisant la **voie parentérale**, tel l'Acide zolédronique intra-veineux annuellement ou le Dénosumab sous-cutané aux six mois.

À l'opposé, s'il s'agit bel et bien d'un patient fidèle à sa médication, il conviendra ensuite de **répéter le bilan d'ostéoporose** (tableau 4) en incluant le dosage de la **vitamine D**. Les patients qui possèdent un taux inférieur à 75 nmol/l sont quatre fois plus susceptibles de répondre de manière inadéquate aux bisphosphonates [122, 123]. Une majoration de la dose de vitamine D (voire une dose de charge) pourra donc devenir indiquée. La récurrence de fracture sous traitement peut aussi être révélatrice d'une maladie osseuse surajoutée, qu'auraient même pu potentiellement aggraver les bisphosphonates [124, 125]. Des entités plus rares, ayant pu échapper à l'évaluation initiale, doivent ainsi être rigoureusement recherchées à cette étape.

Dans les cas de patients ayant subi une ou des fractures majeures (hanche, vertèbre, avant-bras, humérus) sous inhibiteurs de la résorption osseuse pris fidèlement depuis au moins 12 à 18 mois et dont l'investigation élimine les autres causes de fractures décrites ci-dessus, il pourrait être adéquat de considérer l'utilisation d'un agent ostéoformateur afin d'être plus « agressif » dans la réduction du risque fracturaire. Le **Romozosumab** et la **Tériparatide** sont indiqués en cas de récurrence de fracture et peuvent alors être remboursés comme « **médicament d'exception** ». Une étude comparant l'efficacité du Romozosumab à celle de la Tériparatide a démontré, à la faveur du Romozosumab, une différence statistiquement significative à douze mois quant à leur effet sur la DMO [113]. Cependant, la durée de l'étude de douze mois seulement limite l'interprétation des résultats, l'effet maximal sur la DMO de la Tériparatide n'étant atteint qu'après 18 mois de traitement.

En ostéoporose sévère, la **combinaison** de traitement peut-elle présenter des avantages ? L'association Alendronate et Tériparatide a produit des résultats contradictoires [126, 127]. Celle de l'Acide zolédronique avec la Tériparatide a amélioré la DMO des sites non vertébraux [128]. Finalement, dans l'étude DATA [129, 130], la combinaison du Dénosumab avec la Tériparatide pendant douze mois a augmenté la DMO de façon plus significative que chacune des molécules prise seule, mais les bénéfices en termes de réduction du risque fracturaire n'ont pas été évalués et les auteurs concluent que davantage d'études seront nécessaires pour statuer sur la sécurité d'un pareil régime thérapeutique.

## OSTÉOPOROSE ET CONSENSUS D'EXPERTS SUR LES MÉDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉS CHEZ LA PERSONNE ÂÎNÉE

La prise de calcium et vitamine D en combinaison avec un traitement pharmacologique est recommandé selon le **US-FORTA** (recommandation de classe A) [131]. Datant de 2020, les experts de ce groupe émettaient même des recommandations plus précises quant à l'innocuité des diverses molécules : ils mentionnent d'être prudent avec les bisphosphonates per os chez les patients ayant une dysphagie, une perte de mobilité/alitement ou un trouble

neurocognitif (classe B) et formulent par ailleurs des recommandations de classe A pour l'Acide zolédronique et le Dénozumab et de classe C pour la Tériparatide.

Plus contemporain encore, l'initiation de traitements antirésorptifs et anaboliques est encouragée par les plus récents **critères START**, sans toutefois faire de distinction entre les différentes molécules disponibles [132]. Les **critères de Beers 2023** ne font pas mention des différents traitements pour l'ostéoporose dans leur plus récente publication [133]. Compte tenu du moindre recul avec ce produit, le Romosozumab n'est inclus dans les recommandations d'aucun de ces groupes d'experts.

## CONCLUSION

L'ostéoporose est un phénomène inhérent au processus du vieillissement. Le degré de raréfaction osseuse sera influencé par des facteurs génétiques autant qu'environnementaux. **Investir tôt dans sa santé osseuse** par des habitudes de vie saines (apports alimentaires optimaux en calcium et en vitamine D, activités physiques régulières, abstention tabagique et d'alcool, etc.) demeure la clé pour conserver un capital osseux nettement au-dessus du seuil fracturaire avec l'avancée en âge. Bien qu'on puisse espérer que les prochaines générations de personnes vieillissantes auront su préserver une meilleure santé osseuse, celles qui séjournent actuellement dans nos UCDG et qui cumulent souvent plusieurs facteurs de risque se retrouvent encore à haut risque de fracture, d'autant qu'elles associeront aussi fréquemment un risque de chute significatif. Ces aînés fragilisés consomment généralement déjà une lourde pharmacothérapie qu'on souhaitera réduire à ce qui est approprié. Tout le présent guide y est dédié. Si, dans plusieurs domaines, la médication pourra effectivement être judicieusement revue à la baisse, la gestion appropriée de l'ostéoporose commandera, elle, plus souvent, l'ajout de médicaments. Ainsi, chez le **sujet toujours ambulant** ayant une **espérance de vie supérieure à un an** et présentant un **haut risque fracturaire** (p. ex. : fracture de fragilisation antérieure), l'introduction d'un agent antirésorptif ou anabolique (ostéoformateur), dûment accompagnée de calcium et de vitamine D, s'avérera souvent bénéfique, compte tenu de la relative rapidité avec laquelle les effets positifs sur l'os et les complications fracturaires se font sentir (< 12 mois). Évidemment, les **bienfaits** escomptés devront, chaque fois, être comparés aux **inconvenients** potentiels, compte tenu des comorbidités du patient et des précautions propres à la molécule choisie. Un effort devra ici être consenti par l'équipe traitante de l'UCDG, en collaboration étroite avec le pharmacien communautaire, afin de **soutenir le patient dans son adhésion et sa persistance au traitement**. Si les coûts de santé générés par la morbidité de l'ostéoporose sont préoccupants, un des moyens de tendre vers leur réduction est sans contredit d'accompagner le patient pour qu'il prenne correctement sa médication. À l'instar de nombreuses autres conditions de santé chroniques, **l'éducation est au cœur des prérequis de la prescription appropriée en ostéoporose**.



## CAS CLINIQUE I

*Madame K. C. est une droitnière de 78 ans admise sur votre UCDG pour investigation d'une troisième chute d'allure syncopale en une semaine, la dernière ayant occasionné une fracture de son poignet droit. Elle est connue pour une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine à 40 cc/min), une hypothyroïdie primaire et une dyspepsie chronique. En conséquence, sa médication actuelle comporte de l'Amlodipine (Norvasc<sup>MD</sup>) 7,5 mg po die, du Ramipril (Altace<sup>MD</sup>) 10 mg po die (récemment majoré), du Rosuvastatin (Crestor<sup>MD</sup>) 10 mg 1 co po die, de la Lévothyroxine (Synthroïd<sup>MD</sup> 125 µg 1 co po die) et du Pantoprazole (Pantoloc<sup>MD</sup>) 40 mg 1 co po die. Elle ne fume pas et prend seulement une à deux consommations d'alcool la fin de semaine. Elle vit seule à domicile et est réputée autonome pour ses AVQ et AVD.*

### Approche initiale

Le bilan étiologique de la chute confirme rapidement une importante hypotension orthostatique. Les antihypertenseurs sont donc revus à la baisse en conséquence (voir au besoin la fiche « *Gestion des antihypertenseurs en UCDG* » [134]). Les examens complémentaires révèlent une formule sanguine normale, sauf pour une discrète anémie à 109 g/l, légèrement macrocytaire, avec vitamine B<sub>12</sub> diminuée. Une suppléance est initiée. La TSH est inférieure à 1 mUI/L avec une T<sub>4</sub> normale, menant à réduction de sa dose de Lévothyroxine. À ce sujet, Madame raconte ne pas être allée faire sa prise de sang de contrôle prescrite par son médecin de famille, il y a plusieurs mois... Ce n'est pas qu'elle l'a oubliée, c'est simplement qu'elle se dit trop prise par ses multiples activités de bénévolat pour « *prendre le temps de s'occuper d'elle* »... Par ailleurs, la fonction rénale est stable, les électrolytes sont sans particularités, tout comme le bilan phosphocalcique, mais l'albumine est légèrement abaissée à 30 g/l. Madame reconnaît moins manger depuis quelques semaines en raison d'une douleur lombaire qui l'a empêchée de sortir faire ses courses et de participer à ses activités sociales. La radiographie du rachis n'a pas encore été faite, mais déjà, la vue latérale de son cliché pulmonaire démontre une importante ostéopénie de toutes les vertèbres dorsales (raréfaction de l'os trabéculaire) avec de nombreuses déformations en « poisson », le mur moyen de chaque vertèbre touchée étant diminué de 30% par rapport aux murs antérieur et postérieur.

### Mi-séjour

Déjà, vous suspectez une ostéoporose fracturaire chez Mme K. C. La radiographie lombaire confirme sensiblement les mêmes trouvailles qu'au niveau dorsal, avec une fracture plus importante de L4 (perte de hauteur de 40%). Aucun signe de malignité n'est décrit (pas de lésion lytique ou blastique associée, éléments postérieurs préservés) et vous concluez à des fractures vertébrales de fragilisation, tout comme celle à son poignet droit. La plupart ayant été asymptomatiques, comme c'est souvent le cas, vous attribuez tout de même la douleur lombaire récente à l'écrasement de L4. Vous débutez une analgésie régulière sous forme d'Acétaminophène, auquel vous ajoutez de la Calcitonine sous-cutanée, pour ses propriétés antalgiques en douleur osseuse aigue. Comme il se doit, vous complétez le bilan d'ostéoporose par un dosage de la PTH (normale) et, compte tenu de l'anémie et de l'insuffisance rénale notées au bilan initial, par une électrophorèse des protéines (pas d'indice de myélome). Vous n'entrevoyez pas faire d'ostéodensitométrie, vous disant que peu importe son score T, Madame se situe déjà dans le groupe à très haut risque fracturaire. Ne vous a-t-elle pas aussi avoué avoir perdu presque trois cm depuis ses 75 ans ? Du haut de son 5'2" (157,5 cm) et avec ses 54 kg, son échelle FRAX confirme un niveau de risque élevé et lui prédit 29% de probabilité de fracture « tout site » dans les dix prochaines années.

## Planification au congé / suivi

Madame est maintenant plus confortable au plan lombaire et présente nettement moins d'hypotension orthostatique aux mesures prises à divers moments de la journée. Habitant seule, elle envisage aller en convalescence à sa sortie d'hôpital, compte tenu des incapacités temporaires générées par sa fracture du poignet (droitière). Elle trouve cependant qu'elle prend trop de pilules et craint d'en oublier, même si l'ergothérapeute a pu confirmer son intégrité cognitive pendant son séjour à l'UCDG... Et vous qui vous apprêtiez à lui parler de suppléments de Calcium et de Vitamine D !... De fait, l'évaluation de la nutritionniste de votre unité confirme des apports alimentaires insuffisants en ces nutriments. Madame n'aime pas les produits laitiers et n'entrevoit pas en accroître les apports dans sa diète, malgré vos encouragements. Vous jugez inutile, à ce stade-ci, de doser sa vitamine D sérique, puisque Madame s'expose souvent au soleil, même l'hiver, et qu'elle ne présente pas d'autre facteur de risque de carence en vitamine D. Vous expliquez à Mme K. C. que « *la fracture prédit la fracture* » et que sans traitement, elle risque fort de connaître d'autres événements fracturaires, compte tenu d'une espérance de vie qui vous apparaît assez bonne (+/- 10 ans selon l'âge de la patiente [1], environ 5 ans selon les critères selon l'Elder Life Calculator [135]). Se rangeant à vos arguments, elle accepte la prescription DIE de 500 mg po de Citrate de calcium (préféré au carbonate, car Madame redoute la constipation) combiné à 1000 UI de vitamine D. Vous lui exposez que le fait d'avoir diminué sa dose de Lévothyroxine peut aider à limiter son risque de fracture, tout comme avoir sevré sans préjudice son inhibiteur de la pompe à protons (IPP), mais qu'étant donné son niveau de risque, il serait clairement indiqué de débiter un traitement pour l'ostéoporose.

La patiente présentant un très haut risque de fracture avec ses multiples écrasements vertébraux antérieurs et sa perte de hauteur de plus de 40% au niveau de L4 (événement récent), vous discutez avec elle de l'initiation du Romzosumab 210 mg s.c à chaque mois pour un an (en injection par la patiente elle-même, si elle est à l'aise, ou via la pharmacie ou le CLSC), puisqu'elle satisfait à toutes les conditions d'initiation et de remboursement (formulaire « médicament d'exception » en ligne). La patiente comprend bien les avantages d'une telle thérapie et l'importance de contacter son médecin de famille pour réévaluer ce choix thérapeutique, si jamais elle devait subir, dans les douze prochains mois, un événement cardiaque ou ischémique cérébral. L'antécédent de symptômes digestifs hauts pour lesquels le Pantoprazole a été sevré vous semble contre-indiquer assez clairement la transition vers un bisphosphonate per os comme traitement de maintien, au terme des douze mois sous Romzosumab. Une médication parentérale, telle l'Acide zolédronique ou le Dénozumab, s'impose comme choix plus intéressant. Le risque de fractures vertébrales rebonds à l'arrêt ou lors du retard d'une dose de Dénozumab dissuade la patiente d'opter pour ce traitement (son bénévolat, une fois repris, pourrait à nouveau l'amener à repousser certains rendez-vous !). Elle préfère l'idée d'une injection annuelle d'Acide zolédronique (code MS153).

Environ trois mois après le congé, un dosage de la vitamine D est planifié, puisqu'une valeur idéalement  $\geq 75$  nmol/l (ou minimalement  $\geq 50$  nmol/L) est à atteindre pour que les autres traitements de l'ostéoporose produisent pleinement les résultats escomptés. La fonction rénale devra également être périodiquement suivie, compte tenu des mises en garde pour les clairances de la créatinine inférieures à 30 ml/min avec les antirésorptifs. Un contrôle de sa TSH est aussi prévu.

Le congé est donné à Mme K. C, non sans lui avoir redit avec emphase l'importance de l'activité physique et de la saine alimentation pour la prévention des chutes et la préservation de sa santé osseuse. Elle promet de profiter du programme PIED (*Programme Intégré d'Équilibre Dynamique*) de sa localité dès que sa convalescence sera terminée.



## CAS CLINIQUE II

Monsieur A. G. est un frêle parkinsonien de 84 ans, 60 kg et 1,65 m, maintenant au stade 4/5 de la maladie, encore intègre au plan cognitif, mais avec des fluctuations motrices importantes et une dysphagie. Il a été admis pour une fracture de la hanche suite à une chute de sa hauteur dans une période dyskinétique. Opéré il y a une semaine, il a subi un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), heureusement sans trop de séquelles, trois jours après son opération, d'où son transfert actuel à l'UCDG pour une prise en charge plus globale. Il n'a pas vraiment d'autres problèmes de santé que sa maladie de Parkinson diagnostiquée il y a 8 ans et son AVC récent, mais il se sait aussi porteur d'une ostéoporose avec fractures de la clavicule gauche en 2017 et du bassin en 2018. Sa médication habituelle est faite de L-Dopa (Sinemet<sup>MD</sup>) 100/25 1 co po tid + CR 200/50 1 co po HS, Entacapone (Comtan<sup>MD</sup>) 200 mg po qid, Dompéridone (Motilium<sup>MD</sup>) 10 mg 1 co po tid, Calcium + Vitamine D (Cal-D<sup>MD</sup>) 500mg/400 UI 1 co po DIE et Alendronate (Fosamax<sup>MD</sup>) 70 mg po 1x/semaine, ce dernier lui étant prescrit depuis 2018. De l'Acide acétylsalicylique (Aspirine<sup>MD</sup>) 80 mg po DIE vient d'être ajouté à sa pharmacopée. Il habite encore à domicile avec sa conjointe de 86 ans, elle aussi en perte d'autonomie. Tous deux reçoivent des services intensifs du CLSC.

### Approche initiale

Monsieur vous raconte qu'il ne comprend pas comment s'être cassé la hanche, ayant pourtant en partie amorti sa chute en tentant de se retenir sur le bord de son lit. L'impact lui a paru léger pour résulter en pareille complication. Vous lui expliquez qu'il s'agit d'une nouvelle fracture de fragilisation et qu'en conséquence, vous devrez réévaluer son traitement d'ostéoporose en parallèle d'ajuster ses antiparkinsoniens afin de réduire son risque de chute (voir au besoin la fiche « Gestion des antiparkinsoniens en UCDG » [136]). Vous vérifiez d'abord sa fidélité à la prise des médicaments. Il vous avoue que dans les derniers mois, il prenait moins souvent les comprimés de Cal-D<sup>MD</sup>, parce qu'il avait de la difficulté à les avaler avec sa dysphagie et qu'il leur attribuait également une exacerbation de sa constipation usuelle. Pour ce qui est de l'Alendronate, bon choix de traitement en première intention chez l'homme, il continuait à le prendre « religieusement », à jeun et bien assis, chaque dimanche matin, dès son réveil, alors que les autres pilules étaient plutôt prises une heure plus tard, au déjeuner.

### Mi-séjour

Vous documentez chez Monsieur une hypoalbuminémie à 28, attribuable aux apports diminués en raison de sa dysphagie. Son dosage de vitamine D, justifié dans le contexte d'un possible échec thérapeutique, confirme une carence (30 nmol/l). Comme il se doit, vous avez aussi répété une investigation à la recherche d'une cause d'ostéoporose secondaire, Monsieur ayant pu développer une nouvelle maladie osseuse depuis son diagnostic initial de 2018. Tout le bilan de base est normal, dont la fonction rénale (Clcr 51 ml/min), la calcémie, le phosphore, la phosphatase alcaline, la PTH, la sédimentation et l'électrophorèse des protéines sériques. Vous n'avez toutefois pas demandé le dosage du C-télopeptide (CTX) en raison de la fidélité à l'antirésorptif confirmée par le patient et de la présence d'une fracture récente qui en aurait de toute façon possiblement élevé le résultat. Puisqu'avec l'ajustement fructueux de ses antiparkinsoniens, la dysphagie semble améliorée, Monsieur compte augmenter ses apports et consommer davantage de produits laitiers. La pharmacienne de l'unité propose tout de même d'administrer une dose de charge de 10 000 UI de cholecalciférol per os une fois par jour pour deux semaines, puis de remplacer ensuite les comprimés de Cal-D<sup>MD</sup> par la prise quotidienne d'une formulation liquide de Citrate de calcium (500 mg) avec de la vitamine D (1000 unités), ce qui représente une majoration significative des apports totaux en cette vitamine en plus de revêtir les avantages de faciliter l'ingestion du médicament à Monsieur (code VA138 s'applique) et de peut-être réduire sa constipation.

## Planification au congé / suivi

L'évolution est favorable, mais pas suffisamment pour permettre un retour sécuritaire de Monsieur à domicile et il sera prochainement transféré en milieu d'hébergement (CHSLD), compte tenu de son profil fonctionnel et de sa grande perte de mobilité (désormais confiné au fauteuil de marche avec aide importante aux transferts). Le médecin qui l'y accueillera souhaite recevoir vos recommandations pour son traitement d'ostéoporose. Le patient présente un « échec » à son traitement ostéoporotique, probablement, en partie, causé par son déficit en vitamine D (fidélité des derniers mois affectée par les difficultés de déglutition), et il est indéniablement à très haut risque de fracture (fracture de hanche récente). Même si Monsieur est sous traitement depuis bientôt sept ans et que vous pourriez commencer à redouter un peu les complications de l'usage à long terme de ces molécules (fractures atypiques, ostéonécrose de la mâchoire), vous estimez que les bénéfices du traitement continuent à surpasser les inconvénients potentiels, vu sa fracture récente, opinion à laquelle Monsieur se rallie, exprimant surtout vouloir éviter la récurrence à sa hanche controlatérale (il a bien saisi être cinq à dix fois plus à risque, maintenant). Cependant, plusieurs éléments cliniques compliquent sa situation et soulèvent des enjeux sérieux.

D'abord, compte tenu de la dysphagie, vous hésitez à poursuivre un bisphosphonate per os, craignant, entre autres choses, les risques d'ulcère œsophagien, surtout si le patient se verticalise de moins en moins. Plusieurs alternatives s'offrent heureusement à Monsieur. Vous pourriez considérer conserver la même classe de médicament et simplement migrer vers la voie parentérale avec l'Acide zolédronique (Aclasta<sup>MD</sup>) 5mg iv annuellement (demande « patient d'exception » chez l'homme). Malgré le fait que Monsieur ait été fidèle à son bisphosphonate oral et que le changement pour un bisphosphonate intraveineux n'apporterait probablement pas d'avantages majeurs pour sa santé osseuse, l'Acide zolédronique iv lui permettrait de maintenir un traitement antirésorptif adéquat, tout en évitant les potentielles complications liées à la prise orale. Vous discutez également avec lui de passer au Dénosumab (Jubbonti<sup>md</sup>) 60 mg sous-cutané aux six mois (demande « patient d'exception » chez l'homme lors d'un échec thérapeutique), qui présente, possiblement, une efficacité légèrement supérieure aux bisphosphonates. Cependant, le risque accru d'hypocalcémie chez ce patient dysphagique dénutri ainsi que la perspective de fractures rebonds à l'arrêt du traitement rendent ce choix beaucoup moins attrayant pour cet homme, déjà en perte d'autonomie significative et jouissant sans doute d'un pronostic vital un peu réservé.

Bien sûr, pour rigoureusement évaluer toutes les options, vous envisagez brièvement la Tériparatide (Osnuvo<sup>MD</sup>), qui serait indiquée vu l'échec thérapeutique (nécessité demande patient d'exception), mais le patient refuse catégoriquement de recevoir des injections sous-cutanées à chaque jour. De son côté, le Romosozumab (Evenity<sup>MD</sup>) est contre-indiqué, vu son AVC récent. Par ailleurs, compte tenu que l'effet sur les fractures non-vertébrales (principal souhait de Monsieur : protéger « sa bonne hanche » !) est plus tardif que l'effet sur les fractures vertébrales, ce choix se révèle moins intéressant. Monsieur A. G. réitère que pour lui, compte tenu de sa qualité de vie et de son pronostic global (il est très réaliste quant à sa situation et ne souhaite désormais que des soins « proportionnés »), le choix le plus acceptable est de cesser l'Alendronate et de recevoir une seule dose d'Acide zolédronique pendant l'hospitalisation actuelle ou lors de son arrivée en CHSLD (idéalement, attendre un mois post-fracture pour permettre la guérison de l'os opéré). Avec son importante activité résiduelle (potentiellement jusqu'à trois ans, selon certaines études), l'Acide zolédronique pourrait protéger ses os pour quelques années à venir, voire même jusqu'à son décès. Et si sa survie le permet, cette dose pourrait être répétée au CHSLD dans un à trois ans, selon l'évolution clinique et la réévaluation pronostique du patient.

Conscient qu'avec la sévérité et l'évolution de sa maladie de Parkinson, sa mobilité deviendra de plus en plus réduite dans les mois à venir (préjudice supplémentaire à sa santé osseuse) et que, malgré toutes ces interventions, il demeurera à risque de chute, Monsieur accepte également la poursuite du Calcium et la majoration de la Vitamine D, tant qu'il sera capable de les prendre sous forme liquide.

## ANNEXE 1 - RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gravel J, Hill J, Clerc D, Vasil N, Hoang LUA, Latour J, Tessier D, Morin S, Flamand-Villeneuve J *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 3<sup>ème</sup> édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2021, [https://rushgq.org/wp-content/uploads/2022/09/RUSHGQ\\_Guide\\_gestion\\_medicamenteuse\\_3ieme\\_edition\\_28sept2022.pdf](https://rushgq.org/wp-content/uploads/2022/09/RUSHGQ_Guide_gestion_medicamenteuse_3ieme_edition_28sept2022.pdf) [consulté le 11 janvier 2025].
2. Seeman E: **The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men**. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, **32**(1):25-38.
3. Duque G, Demontiero O, Troen BR: **Osteoporosis**. In: *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, Seventh Edition*. Edited by Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C. New York, United States: McGraw-Hill Education; 2016.
4. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM: **Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover**. *Endocr Rev* 1996, **17**(4):333-368.
5. Delmas PD, Stenner D, Wahner HW, Mann KG, Riggs BL: **Increase in serum bone gamma-carboxyglutamic acid protein with aging in women. Implications for the mechanism of age-related bone loss**. *The Journal of clinical investigation* 1983, **71**(5):1316-1321.
6. Van Hoof VO, De Broe ME: **Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isoenzyme patterns**. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1994, **31**(3):197-293.
7. Yasumura S, Aloia JF, Gundberg CM, Yeh J, Vaswani AN, Yuen K, Lo Monte AF, Ellis KJ, Cohn SH: **Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre- and postmenopausal women and postmenopausal osteoporotic patients**. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1987, **64**(4):681-685.
8. Gundberg CM, Looker AC, Nieman SD, Calvo MS: **Patterns of osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase by age, gender, and race or ethnicity**. *Bone* 2002, **31**(6):703-708.
9. Manolagas SC: **Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis**. *Endocr Rev* 2000, **21**(2):115-137.
10. Ostéoporose Canada (site internet): **Qu'est-ce que l'ostéoporose?**; 2017, <https://osteoporosecanada.ca/quest-ce-que-losteoporose/> [consulté le 11 janvier 2025].
11. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, Bessant J, Brown JP: **Recognizing osteoporosis and its consequences in Quebec (ROCC): background, rationale, and methods of an anti-fracture patient health-management programme**. *Contemp Clin Trials* 2008, **29**(2):194-210.
12. Statistiques Canada: **Étude : Ostéoporose, calcium et vitamine D**; 2011, <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/110720/dq110720b-fra.htm> [consulté le 11 janvier 2025].
13. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA: **Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated**. *Med J Aust* 2004, **180**(5 Suppl):S18-22.
14. Lim SY, Lim JH, Nguyen D, Okamura R, Amiri HM, Calmes M, Nugent K: **Screening for osteoporosis in men aged 70 years and older in a primary care setting in the United States**. *Am J Mens Health* 2013, **7**(4):350-354.
15. Beaudoin C, Jean S, Gamache P: **Surveillance de l'ostéoporose au Québec : prévalence et incidence**. Montréal (Québec, Canada): Institut national de santé publique, Bureau d'information et d'études en santé des populations; 2019, [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publication/s/2563\\_surveillance\\_osteoporose\\_prevalence\\_incidence.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publication/s/2563_surveillance_osteoporose_prevalence_incidence.pdf) [consulté le 11 janvier 2025].
16. Hopkins RB, Pullenayegum E, Goeree R, Adachi JD, Papaioannou A, Leslie WD, Tarride JE, Thabane L: **Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada**. *Osteoporos Int* 2012, **23**(3):921-927.
17. Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Davison KS, Beaulieu M, Baranci M, Bessant J, Brown JP: **The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture**. *Osteoporos Int* 2008, **19**(1):79-86.
18. Brown JP, Josse RG, Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: **2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada**. *CMAJ* 2002, **167**(10):suppl S1-S34.
19. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Gao Y, Sawka AM, Goltzman D, Tenenhouse A, Pickard L, Olszynski WP, Davison KS *et al*: **The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study**. *Osteoporos Int* 2008, **19**(4):581-587.
20. Giangregorio LM, Jantzi M, Papaioannou A, Hirdes J, Maxwell CJ, Poss JW: **Osteoporosis management among residents living in long-term care**. *Osteoporos Int* 2009, **20**(9):1471-1478.
21. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS): **Protocole médical national (no. 888045): Initier un examen d'ostéodensitométrie à la suite de l'évaluation du risque fracturaire avec l'outil FRAX**: Institut national d'excellence en santé et services sociaux; 2024, [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances\\_collectives/Osteodensitometrie/INESSS\\_Osteodensitometrie\\_PMN.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Ordonnances_collectives/Osteodensitometrie/INESSS_Osteodensitometrie_PMN.pdf) [consulté le 12 février 2025].

22. Morin SN, Feldman S, Funnell L, Giangregorio L, Kim S, McDonald-Blumer H, Santesso N, Ridout R, Ward W, Ashe MC *et al*: **Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update**. *CMAJ* 2023, **195**(39):E1333-E1348.
23. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurlley DL, Kelly J, Lewiecki EM *et al*: **American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis- 2020 Update Executive Summary**. *Endocr Pract* 2020, **26**(5):564-570.
24. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society for C, Economic Aspects of O, the Committees of Scientific A, National Societies of the International Osteoporosis F: **European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women**. *Osteoporos Int* 2019, **30**(1):3-44.
25. Kraenzlin ME: **[Swiss guidance for the diagnosis and management of osteoporosis]**. *Revue medicale suisse* 2013, **9**(390):1272, 1274-1278.
26. Gates BJ, Sonnett TE, Duvall CA, Dobbins EK: **Review of osteoporosis pharmacotherapy for geriatric patients**. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009, **7**(6):293-323.
27. Morin SN, Feldman S, Funnell L, Giangregorio L, Kim S, McDonald-Blumer H, Santesso N, Ridout R, Ward W, Ashe MC *et al*: **Actualisation 2023 des lignes directrices de pratique clinique pour la prise en charge de l'ostéoporose et la prévention des fractures au Canada**. *CMAJ* 2023, **195**(46):E1585-E1603.
28. Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC, de Groot L: **High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis**. *Comput Struct Biotechnol J* 2019, **17**:1101-1112.
29. Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R: **Hip protectors for preventing hip fractures in older people/Protecteurs de hanche pour la prévention des fractures de la hanche chez les personnes âgées**. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 2014, <http://www.cochrane.org/fr/CD001255/protecteurs-de-hanche-pour-la-prevention-des-fractures-de-la-hanche-chez-les-personnes-agees> [consulté le 12 février 2025].
30. Latour J, Kergoat M-J, Vu TTM, Dubé F, Duquette L, Forget C, Fortier C, Regnière M, Saindon M, Bolduc A: **Approche interprofessionnelle structurée des troubles de la mobilité dans les Unités de courte durée gériatriques (UCDG)**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2013, [https://rushgq.org/wp-content/uploads/2020/06/Approche\\_troubles\\_de\\_la\\_mobilite\\_en\\_UCDG\\_RUSHGQ\\_FINAL\\_janvier2013.pdf](https://rushgq.org/wp-content/uploads/2020/06/Approche_troubles_de_la_mobilite_en_UCDG_RUSHGQ_FINAL_janvier2013.pdf) [consulté le 11 janvier 2025].
31. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: **Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis**. *BMJ* 2010, **341**:c3691.
32. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR: **Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis**. *BMJ* 2011, **342**:d2040.
33. Yang B, Campbell PT, Gapstur SM, Jacobs EJ, Bostick RM, Fedirko V, Flanders WD, McCullough ML: **Calcium intake and mortality from all causes, cancer, and cardiovascular disease: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort**. *Am J Clin Nutr* 2016, **103**(3):886-894.
34. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, Chlebowski RT, Manson JE, Van Horn L, Vitolins MZ *et al*: **Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study**. *Osteoporos Int* 2013, **24**(2):567-580.
35. Chung M, Tang AM, Fu Z, Wang DD, Newberry SJ: **Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis**. *Ann Intern Med* 2016, **165**(12):856-866.
36. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, Liu L: **Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis**. *JAMA* 2017, **318**(24):2466-2482.
37. Papaioannou A, Santesso N, Morin SN, Feldman S, Adachi JD, Crilly R, Giangregorio LM, Jaglal S, Josse RG, Kaasalainen S *et al*: **Recommendations for preventing fracture in long-term care**. *CMAJ* 2015, **187**(15):1135-1144, E1450-1161.
38. Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, Malm J, Ridderstrale M, Akesson K: **Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk-an observational cohort study of elderly women**. *Osteoporos Int* 2014, **25**(12):2767-2775.
39. Bolland MJ, Grey A, Avenell A: **Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis**. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018, **6**(11):847-858.
40. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR: **Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-analysis**. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, **2**(7):573-580.
41. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, Harvey N, Kanis J, Leyland S, Low R *et al*: **UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis**. *Arch Osteoporos* 2022, **17**(1):58.
42. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES: **The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis**. *Osteoporos Int* 2022, **33**(10):2049-2102.

43. 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**(4):747-749.
44. Lévesque M-S, Hill J, Ste-Marie Paradis F, Laurin D: **Réplétion en vitamine D chez les patients admis à l'UCDG de Rimouski-Neigette. Projet de recherche à la maîtrise en pharmacie d'hôpital de l'Université Laval.** Québec (Québec, Canada); 2014.
45. Wijnen H, Saleminck D, Roovers L, Taekema D, de Boer H: **Vitamin D supplementation in nursing home patients: randomized controlled trial of standard daily dose versus individualized loading dose regimen.** *Drugs Aging* 2015, **32**(5):371-378.
46. 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* 2007, **46**(12):1852-1857.
47. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC: **Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2010, **303**(18):1815-1822.
48. Boughrassa F, Framarin A, Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB: **Usage judicieux de 14 analyses biomédicales.** Montréal (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2014, [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Juin\\_2014/INESSS\\_Rapport-Usage\\_judicieux\\_14\\_analyses\\_biomedicales.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Juin_2014/INESSS_Rapport-Usage_judicieux_14_analyses_biomedicales.pdf) [consulté le 11 janvier 2025].
49. Consumers Union of United States, Association canadienne des pathologistes, Ssociation médicale canadienne, Collège des médecins de famille du Canada: **La vérification du taux de vitamine D: Quand est-ce vraiment nécessaire?** Yonkers (New York, US); 2014, <http://www.choisiravecsoin.org/wp-content/uploads/2014/10/Vitamine-D-FR.pdf> [consulté le 11 janvier 2025].
50. Warner Chilcott Canada: **Monographie de produit: Actonel® et Actonel DR®, version du 29 février 2016.** Toronto (Ontario, Canada); 2016, [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00034066.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034066.PDF) [consulté le 12 février 2025].
51. Merck Canada Inc: **Monographie de produit: Fosamax®, version 6 mai 2021.** Kirkland (Québec, Canada); 2021, [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00060910.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00060910.PDF) [consulté le 12 février 2025].
52. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc: **Monographie de produit: Aclasta®, version du 1er février 2016.** Dorval (Québec, Canada); 2016, [https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?re=s=aclasta\\_scrip\\_f.pdf&resTitleId=687](https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?re=s=aclasta_scrip_f.pdf&resTitleId=687) [consulté le 22 avril 2017].
53. Sandoz: **Monographie de produit JUBBONTI® denosumab injection, version du 16 février 2024.** Boucherville (Québec, Canada); 2024, [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00074843.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00074843.PDF) [consulté le 12 février 2025].
54. AVIR Pharma Inc: **Monographie de produit OSNUVO® teriparatide injection, version du 14 mars 2022** Blainville (Québec, Canada); 2022, <https://www.avirpharma.com/wp-content/uploads/2020/08/Osnuvo-Product-Monograph.pdf> [consulté le 12 février 2025].
55. Amgen Canada Inc: **Monographie de produit EVENITY® romosozumab pour injection, version du 17 juin 2019.** Mississauga (Ontario, Canada); 2019, [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00052097.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052097.PDF) [consulté le 12 février 2025].
56. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB: **Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial.** *Arch Intern Med* 1997, **157**(22):2617-2624.
57. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R *et al*: **Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group.** *N Engl J Med* 2001, **344**(5):333-340.
58. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P: **Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old.** *J Am Geriatr Soc* 2004, **52**(11):1832-1839.
59. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, Mesenbrink P, Haentjens P, Lyles KW: **Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older.** *J Am Geriatr Soc* 2010, **58**(2):292-299.
60. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z *et al*: **Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 2007, **356**(18):1809-1822.
61. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Torring O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N *et al*: **Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(6):1727-1736.
62. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A *et al*: **Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.** *N Engl J Med* 2009, **361**(8):756-765.
63. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, Xie L, Desaiyah D, Krege JH, Rosen CJ: **Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone**

- anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006, **54**(5):782-789.**
64. Rizzoli R, Branco J, Brandi ML, Boonen S, Bruyere O, Cacoub P, Cooper C, Diez-Perez A, Duder J, Fielding RA *et al*: **Management of osteoporosis of the oldest old.** *Osteoporos Int* 2014, **25**(11):2507-2529.
65. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P *et al*: **Alendronate for the treatment of osteoporosis in men.** *N Engl J Med* 2000, **343**(9):604-610.
66. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A *et al*: **Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer.** *N Engl J Med* 2009, **361**(8):745-755.
67. Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, Pieper CF, Janning C, Magaziner J, Adachi J, Rosario-Jansen T, Mesenbrink P, Horowitz ZD *et al*: **The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair.** *Curr Med Res Opin* 2004, **20**(6):903-910.
68. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K: **Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study.** *Rheumatol Int* 2004, **24**(2):110-113.
69. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A: **Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study.** *Rheumatol Int* 2009, **29**(3):311-315.
70. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, Rizzoli R, Lipschitz S, Dimai HP, Witvrouw R *et al*: **Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis.** *N Engl J Med* 2012, **367**(18):1714-1723.
71. Bolland MJ, Grey A, Reid IR: **Vitamin D Supplements and the Risk of Falls.** *JAMA Intern Med* 2015, **175**(10):1723-1724.
72. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC: **Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis.** *J Am Geriatr Soc* 2010, **58**(7):1299-1310.
73. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE *et al*: **Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2005, **20**(1):141-151.
74. 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**(1):25-34.
75. Hadji P, Gamberdinger D, Spieler W, Kann PH, Loeffler H, Articus K, Moricke R, Ziller V: **Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study: results of a randomised, multicentre trial comparing the effect of zoledronic acid or alendronate on bone metabolism in postmenopausal women with low bone mass.** *Osteoporos Int* 2012, **23**(2):625-633.
76. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ: **Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis.** *Mayo Clin Proc* 2007, **82**(12):1493-1501.
77. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H *et al*: **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.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2009, **24**(1):153-161.
78. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin J, Bone HG: **Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010, **25**(1):72-81.
79. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, Czerwinski E, Nedergaard BS, Bolognese MA, Malouf J, Bone HG, Reginster JY, Singer A *et al*: **Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016, **101**(8):3163-3170.
80. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y: **Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials.** *BMC nephrology* 2017, **18**(1):66.
81. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, Cummings SR: **Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2007, **22**(4):503-508.
82. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE: **Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2005, **20**(12):2105-2115.
83. National Kidney Foundation website: **Cockcroft-Gault formula**; 2021, [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculatorCoc](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorCoc) [consulté le 12 février 2025].
84. Fixen CW, Fixen DR: **Renal safety of zoledronic acid for osteoporosis in adults 75 years and older.** *Osteoporos Int* 2022, **33**(11):2417-2422.
85. Sun X, Bolster MB, Leder BZ, Fan W: **Dose-specific effects of denosumab on serum calcium levels in**

- patients with osteoporosis and various renal functions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2024.
86. Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, Chenbhanich J, Bathini T, Boonpheng B, Sharma K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Gonzalez Suarez ML *et al*: **Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies.** *Osteoporos Int* 2018, **29**(8):1737-1745.
87. Gopaul A, Kanagalingam T, Thain J, Khan T, Cowan A, Sultan N, Clemens KK: **Denosumab in chronic kidney disease: a narrative review of treatment efficacy and safety.** *Arch Osteoporos* 2021, **16**(1):116.
88. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L *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**(24):2927-2938.
89. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA: **Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis.** *Calcified tissue international* 2004, **75**(6):462-468.
90. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P *et al*: **The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012, **27**(2):243-254.
91. Black DM, Reid IR, Cauley JA, Cosman F, Leung PC, Lakatos P, Lippuner K, Cummings SR, Hue TF, Mukhopadhyay A *et al*: **The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT).** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2015, **30**(5):934-944.
92. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwinski E, Franek E, Lakatos P *et al*: **The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study.** *Osteoporos Int* 2015, **26**(12):2773-2783.
93. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R *et al*: **Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2010, **25**(11):2267-2294.
94. Singh M, Gonegandla GS: **Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws (BIONJ).** *J Maxillofac Oral Surg* 2020, **19**(2):162-167.
95. Schmidt GA, Horner KE, McDanel DL, Ross MB, Moores KG: **Risks and benefits of long-term bisphosphonate therapy.** *Am J Health Syst Pharm* 2010, **67**(12):994-1001.
96. Watts NB, Diab DL: **Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(4):1555-1565.
97. Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R: **Bone safety of long-term bisphosphonate treatment.** *Curr Med Res Opin* 2004, **20**(8):1291-1300.
98. Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D, Rodriguez-Moreno J, Sawicki A: **Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(11):3367-3373.
99. Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A: **Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate.** *Osteoporos Int* 2008, **19**(3):365-372.
100. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG: **Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday.** *Osteoporos Int* 2008, **19**(11):1613-1620.
101. Grey A, Bolland M, Mihov B, Wong S, Horne A, Gamble G, Reid IR: **Duration of antiresorptive effects of low-dose zoledronate in osteopenic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2014, **29**(1):166-172.
102. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL: **Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial.** *Obstet Gynecol* 2009, **114**(5):999-1007.
103. Curtis JR, Saag KG, Arora T, Wright NC, Yun H, Daigle S, Matthews R, Delzell E: **Duration of Bisphosphonate Drug Holidays and Associated Fracture Risk.** *Med Care* 2020, **58**(5):419-426.
104. Hayes KN, Brown KA, Cheung AM, Kim SA, Juurlink DN, Cadarette SM: **Comparative Fracture Risk During Osteoporosis Drug Holidays After Long-Term Risedronate Versus Alendronate Therapy : A Propensity Score-Matched Cohort Study.** *Ann Intern Med* 2022, **175**(3):335-343.
105. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J: **Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, **93**(6):2149-2157.
106. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Torring O, Valter I, Wang AT *et al*: **Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2018, **33**(2):190-198.

107. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I: **Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider.** *Bone* 2020, **130**:115150.
108. Lyu H, Yoshida K, Zhao SS, Wei J, Zeng C, Tedeschi SK, Leder BZ, Lei G, Tang P, Solomon DH: **Delayed Denosumab Injections and Fracture Risk Among Patients With Osteoporosis : A Population-Based Cohort Study.** *Ann Intern Med* 2020, **173**(7):516-526.
109. Yu EW, Tsourdi E, Clarke BL, Bauer DC, Drake MT: **Osteoporosis Management in the Era of COVID-19.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2020, **35**(6):1009-1013.
110. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A: **Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis.** *N Engl J Med* 2017, **377**(15):1417-1427.
111. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, Lippuner K, Meisner PD, Miller PD, Miyauchi A, Maddox J, Chen L, Horlait S: **A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018, **103**(9):3183-3193.
112. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A *et al*: **Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis.** *N Engl J Med* 2016, **375**(16):1532-1543.
113. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, Dokoupilova E, Engelke K, Finkelstein JS, Genant HK *et al*: **Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial.** *Lancet* 2017, **390**(10102):1585-1594.
114. Golledge J, Thanigaimani S: **Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022, **42**(7):e187-e202.
115. Diez-Perez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodriguez M: **Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis.** *Bone* 2019, **120**:1-8.
116. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, Silverman S: **Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases.** *Mayo Clin Proc* 2006, **81**(8):1013-1022.
117. Blouin J, Dragomir A, Ste-Marie LG, Fernandes JC, Perreault S: **Discontinuation of antiresorptive therapies: a comparison between 1998-2001 and 2002-2004 among osteoporotic women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(3):887-894.
118. Tremblay E: **Portrait de l'usage des bisphosphonates et du dénosumab chez les personnes de 50 ans ou plus souffrant d'ostéoporose couvertes par le régime public d'assurance médicaments.** Montréal (Québec, Canada): Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2014.
119. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B: **Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women.** *Osteoporos Int* 2006, **17**(6):922-928.
120. Lau AN, Ioannidis G, Potts Y, Giangregorio LM, Van der Horst ML, Adachi JD, Papaioannou A: **What are the beliefs, attitudes and practices of front-line staff in long-term care (LTC) facilities related to osteoporosis awareness, management and fracture prevention?** *BMC Geriatr* 2010, **10**:73.
121. Naylor K, Eastell R: **Bone turnover markers: use in osteoporosis.** *Nat Rev Rheumatol* 2012, **8**(7):379-389.
122. Peris P, Martinez-Ferrer A, Monegal A, Martinez de Osaba MJ, Muxi A, Guanabens N: **25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis.** *Bone* 2012, **51**(1):54-58.
123. Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS: **The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml.** *Osteoporos Int* 2012, **23**(10):2479-2487.
124. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Josse RJ *et al*: **Clinical Practice Guidelines Osteoporosis: Background and Technical Report:** Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada; 2010, [https://osteoporosis.ca/wp-content/uploads/Osteoporosis\\_Guidelines\\_2010\\_Background\\_And\\_Technical\\_Report.pdf](https://osteoporosis.ca/wp-content/uploads/Osteoporosis_Guidelines_2010_Background_And_Technical_Report.pdf) [consulté le 11 janvier 2025].
125. Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC: **Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density.** *ScientificWorldJournal* 2013, **2013**:837573.
126. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ *et al*: **The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis.** *N Engl J Med* 2003, **349**(13):1207-1215.
127. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, Gibson K, Neer RM: **Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(8):2882-2887.
128. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA *et al*: **Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis.** *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011, **26**(3):503-511.



129. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ: **Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial.** *Lancet* 2013, **382**(9886):50-56.
130. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM: **Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, **99**(5):1694-1700.
131. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M, Raters F: **The U.S.-FORTA (Fit FOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults.** *J Am Med Dir Assoc* 2020, **21**(3):439 e439-439 e413.
132. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denking M, Beuscart JB, Onder G, Gudmundsson A, Cruz-Jentoft AJ, Knol W, Bahat G *et al*: **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3.** *Eur Geriatr Med* 2023, **14**(4):625-632.
133. American Geriatrics Society Beers Criteria® update expert panel (2023): **American geriatrics society 2023 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2023, **71**(1):2052-2081.
134. Latour J, Papillon-Ferland L: **Gestion des antihypertenseurs en UCDG.** In: *Guide de gestion médicamenteuse appropriée en UCDG - 3ième édition.* Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2021, [https://rushgq.org/wp-content/uploads/2021/12/Annexe\\_2\\_Fiche\\_RUSHGQ\\_HTA\\_2021\\_3dec2021.pdf](https://rushgq.org/wp-content/uploads/2021/12/Annexe_2_Fiche_RUSHGQ_HTA_2021_3dec2021.pdf) [consulté le 11 janvier 2025].
135. Project Big Life: **Elder Life Calculator;** 2024, <https://www.projectbiglife.ca/respect/elder-life>.
136. Fillion J, Nguyen P: **Gestion des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson en UCDG.** In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 3ième édition.* Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2021, [https://rushgq.org/wp-content/uploads/2021/09/Annexe\\_10\\_Fiche\\_RUSHGQ\\_Parkinson\\_13sept2021.pdf](https://rushgq.org/wp-content/uploads/2021/09/Annexe_10_Fiche_RUSHGQ_Parkinson_13sept2021.pdf).