

Ostéoporose pendant la ménopause

La présente directive clinique a été rédigée par le groupe de travail sur la ménopause et l'ostéoporose, analysée par le comité de pratique clinique - gynécologie et le comité consultatif de médecine familiale, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Aliya Khan, MD, Hamilton (Ont.)

Michel Fortier, MD, Québec (Québec)

GROUPE DE TRAVAIL SUR LA MÉNOPAUSE ET L'OSTÉOPOROSE

Michel Fortier, MD (coprésident), Québec (Québec)

Robert Reid, MD (coprésident), Kingston (Ont.)

Beth L. Abramson, MD, Toronto (Ont.)

Jennifer Blake, MD, Toronto (Ont.)

Sophie Desindes, MD, Sherbrooke (Québec)

Sylvie Dodin, MD, Québec (Québec)

Lisa Graves, MD, Toronto (Ont.)

Bing Guthrie, MD, Yellowknife (T.N.-O.)

Shawna Johnston, MD, Kingston (Ont.)

Aliya Khan, MD, Hamilton (Ont.)

Timothy Rowe, MB BS, Vancouver (C.-B.)

Namrita Sodhi, MD, Toronto (Ont.)

Penny Wilks, ND, Dundas (Ont.)

Wendy Wolfman, MD, Toronto (Ont.)

Tous les collaborateurs nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Les recherches documentaires et le soutien bibliographique nécessaires aux fins de la rédaction de la présente directive clinique ont été assurés par Mme Becky Skidmore, analyste de recherche médicale, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Résumé

Objectif : Offrir aux fournisseurs de soins de santé des lignes directrices quant à la prévention, au diagnostic et à la prise en charge clinique de l'ostéoporose postménopausique.

Issues : Stratégies visant à identifier et à évaluer les femmes exposées à des risques élevés; utilisation de la densité minérale osseuse et des marqueurs du renouvellement des cellules osseuses pour l'évaluation du diagnostic et de la réaction à la prise en charge; et recommandations quant à la nutrition, à l'activité physique et au choix du traitement pharmacologique en vue de prévenir l'ostéoporose et d'en assurer la prise en charge.

Résultats : La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans MEDLINE et *The Cochrane Library* le 30 août et le 18 septembre 2012, respectivement, au moyen d'un vocabulaire contrôlé (p. ex. « *osteoporosis* », « *bone density* », « *menopause* ») et de mots clés (p. ex. « *bone health* », « *bone loss* », « *BMD* ») appropriés. Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles publiés en anglais ou en français. Les résultats ont été restreints aux documents publiés à partir de 2009. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et intégrées à la directive clinique jusqu'en mars 2013. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

Valeurs : La qualité des résultats est évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Commanditaire : La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Mots clés : Ménopause, estrogen, vasomotor symptoms, urogenital symptoms, mood, memory, cardiovascular diseases, breast cancer, lifestyle, nutrition, exercise, estrogen therapy, complementary therapies, progestin, androgen, menopausal hormone therapy, hormones, estrogen, testosterone, menopause, depression, antidepressants, sexuality

J Obstet Gynaecol Can 2014;36(9 suppl. élec. D):S1-S18

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁹⁹.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁹⁹.

RECOMMANDATIONS

Femmes postménopausées

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient savoir que la prise en charge de l'ostéoporose a pour objectif d'évaluer le risque de fracture et de prévenir les fractures. (I-A)
2. Les fournisseurs de soins de santé devraient comprendre que la présence d'une densité minérale osseuse stable ou croissante reflète une réaction au traitement, en l'absence d'une fracture à la suite d'un traumatisme mineur ou d'une perte de taille attribuable à une fracture de tassement vertébral. Une baisse progressive de la densité minérale osseuse (l'ampleur de la perte osseuse étant supérieure à l'erreur de fidélité de la modalité d'évaluation de la densité) indique une absence de réaction au traitement en cours. La prise en charge devrait alors être analysée et modifiée en conséquence. (I-A)
3. Les fournisseurs de soins de santé devraient identifier le risque absolu de fracture en intégrant les principaux facteurs de risque

de fracture : l'âge, la densité minérale osseuse, les antécédents de fracture et l'utilisation de glucocorticoïdes. Ces facteurs de risque permettent l'estimation du risque de fracture au moyen de l'outil conçu par l'Association canadienne des radiologistes et Ostéoporose Canada. (I-A)

4. L'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX) d'Organisation mondiale de la santé a maintenant été validé au sein d'une population canadienne et peut également être utilisé; cet outil fait appel à des facteurs de risque supplémentaires : la présence d'un faible indice de masse corporelle, la présence d'antécédents parentaux de fracture, le tabagisme, la consommation d'alcool et la présence de causes secondaires d'ostéoporose. (I-A)
5. Les fournisseurs de soins de santé devraient savoir que la présence d'une fracture de fragilisation entraîne une hausse marquée du risque de futures fractures et qu'elle confirme le diagnostic d'ostéoporose, indépendamment des résultats de l'évaluation de la densité osseuse, (I-A) et que la présence d'une fracture vertébrale ou de la hanche à la suite d'un traumatisme mineur ou la présence de plus d'une fracture de fragilisation confirme que la patiente en question est exposée à un risque élevé de fracture, peu importe sa densité minérale osseuse. (I-A)
6. Le traitement devrait être mis en œuvre en fonction des résultats de l'évaluation du risque absolu de fracture sur 10 ans. (I-A)

ABRÉVIATIONS

DMO	densité minérale osseuse
FAF	fracture atypique du fémur
FIT	<i>Fracture Intervention Trial</i>
HT	hormonothérapie
MSRO	modulateur sélectif des récepteurs œstrogéniques
ONM	ostéonécrose de la mâchoire
OT	œstrogénothérapie
RANKL	ligand activateur du récepteur du facteur nucléaire κB
RRI	rapport des risques instantanés
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

Calcium et vitamine D

7. Une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D est primordiale pour assurer la prévention de la perte osseuse progressive. Pour ce qui est des femmes postménopausées, un apport quotidien total de 1 200 mg de calcium élémentaire (de sources alimentaires ou sous forme de suppléments) et une supplémentation quotidienne au moyen de 800 à 2 000 UI/j de vitamine D sont recommandés. La supplémentation en calcium

et en vitamine D ne suffit pas, à elle seule, pour prévenir les fractures chez les patientes qui présentent une ostéoporose; cependant, elle constitue un appoint important à l'intervention pharmacologique faisant appel à des inhibiteurs de la résorption osseuse et à des anabolisants. (I-B)

Hormonothérapie

8. Une hormonothérapie devrait être prescrite aux femmes postménopausées symptomatiques à titre d'option la plus efficace pour le soulagement des symptômes ménopausiques. (I-A) Elle constitue, pour ces femmes, un choix raisonnable pour la prévention de la perte osseuse et des fractures. (I-A)
9. Les médecins peuvent recommander une œstrogénothérapie à faible dose ou à dose ultrafaible aux femmes symptomatiques pour le soulagement des symptômes ménopausiques, (I-A) mais devraient aviser leurs patientes que, malgré que l'effet bénéfique d'un tel traitement en matière de prévention de l'ostéoporose ait été démontré, (I-A) aucune donnée n'est encore disponible en ce qui concerne la baisse du risque de fracture.

Bisphosphonates

10. L'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique constituent d'excellents agents de première intention pour la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, et leur utilisation devrait être envisagée aux fins de l'atténuation du risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. (I-A)
11. L'édidronate est un faible inhibiteur de la résorption osseuse et son utilisation n'est pas recommandée à titre d'agent de première intention pour la prise en charge de l'ostéoporose. (I-D)

Inhibiteur du RANKL

12. Le denosumab est un inhibiteur de la résorption osseuse efficace dont l'efficacité a été démontrée pour ce qui est de la réduction du risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche; (I-A) son utilisation devrait être envisagée à titre d'agent de première intention pour la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes exposées à un risque élevé de fracture. (I-A)

Modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques

13. Le traitement au raloxifène pourrait être envisagé aux fins de l'atténuation du risque de fractures vertébrales, en gardant à l'esprit qu'il n'a pas été démontré que cet agent était efficace aux fins de la réduction du risque de fracture non vertébrale ou de la hanche. (I-A)

Parathormone

14. Le traitement au téraparatide devrait être envisagé aux fins de l'atténuation du risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes postménopausées qui présentent une ostéoporose grave, (I-A) et devrait également être envisagé chez les femmes postménopausées qui connaissent une perte osseuse ou une nouvelle fracture malgré la mise en œuvre d'un traitement faisant appel à un inhibiteur de la résorption osseuse. (I-A)

INTRODUCTION

L'ostéoporose est définie comme étant une altération de la solidité des os attribuable à une anomalie affectant la quantité et/ou la qualité des os. La quantité est évaluée par la mesure de la DMO. La qualité est affectée par de nombreux facteurs, dont le degré de minéralisation, le taux de remodelage osseux, la connectivité des trabécules osseux, la qualité des fibres de collagène et la santé des cellules osseuses. Ces dernières sont réparties en trois types : les ostéoblastes, les ostéoclastes et les ostéocytes. Les ostéocytes agissent en tant que « mécanorégulateurs » : ils détectent le degré de micro-altération et déclenchent le remodelage dans les zones soumises au stress et à la surcharge, ce qui permet le renouvellement, la réfection et le remplacement continus des os. Ce processus de remodelage assure le maintien de la solidité des os.

Un apport adéquat en calcium et en vitamine D s'avère nécessaire pour assurer l'atteinte et le maintien d'une quantité et d'une qualité osseuses normales, et pour ainsi obtenir une solidité osseuse optimale. L'évaluation précoce de la santé du squelette et, par la suite, la mise en œuvre d'une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D et d'un programme d'exercice sont des étapes essentielles de la prévention et de la prise en charge de l'ostéoporose. Les personnes exposées à un risque accru de fracture devraient également se voir offrir une pharmacothérapie visant à atténuer le risque en question. Le risque absolu de fracture est identifié en intégrant l'âge et la DMO à d'autres facteurs de risque, dont les antécédents de fracture et les antécédents d'utilisation d'un traitement aux glucocorticoides. La décision de procéder à un traitement est fondée sur le risque de fracture; la quantification du risque absolu de fracture permet aux fournisseurs de soins de s'assurer de traiter les personnes qui sont exposées au risque le plus élevé.

ÉVALUATION DU RISQUE ET PRISE EN CHARGE

La solidité osseuse est déterminée par la quantité et la qualité des os. L'ostéodensitométrie offre des renseignements sur la DMO, laquelle reflète la quantité osseuse. La qualité des os est déterminée par un certain nombre de facteurs, dont le taux de remodelage, la minéralisation osseuse, le fonctionnement des cellules osseuses et la qualité des fibres de collagène. Il est nécessaire d'identifier les facteurs de risque de fracture qui pourraient être présents et d'établir le risque de chutes. Le test « *get up and go* » chronométré est utile pour l'évaluation de la stabilité de la démarche et reflète le risque de chute. Des facteurs de risque d'ostéoporose ont été identifiés (Tableau 2)¹ et la présence de facteurs de risque chez une femme postménopausée justifie la tenue d'une ostéodensitométrie².

Le résumé directif du présent document a été publié antérieurement dans :

J Obstet Gynaecol Can 2014;36(9):841-843

Tableau 2 Facteurs de risque d'ostéoporose : Indications pour ce qui est de la mesure de la DMO

Adultes plus âgés (≥ 50 ans)	Adultes plus jeunes (< 50 ans)
≥ 65 ans (pour les hommes et femmes)	Fracture de fragilisation
Facteurs cliniques de risque de fracture (femmes ménopausées et hommes de 50 à 64 ans)	Utilisation prolongée de glucocorticoïdes*
Fractures de fragilisation après 40 ans	Utilisation d'autres médicaments à risques élevés†
Utilisation prolongée de glucocorticoïdes*	Hypogonadisme ou ménopause prématurée (< 45 ans)
Utilisation d'autres médicaments à risques élevés†	Syndrome de malabsorption
Fractures de la hanche chez un parent	Hyperparathyroïdie primitive
Fracture vertébrale ou ostéopénie identifiée sur une radiographie	Autres troubles fortement associés à une perte osseuse rapide et/ou à une fracture
Tabagisme actuel	
Importante consommation d'alcool	
Faible poids corporel (< 60 kg) ou perte de poids majeure (> 10 % du poids corporel à 25 ans)	
Polyarthrite rhumatoïde	
Autres affections fortement associées à l'ostéoporose	

*Au moins trois mois de traitement cumulatif au cours de l'année précédente à une dose quotidienne équivalant à ≥ 7,5 mg de prednisone.
†Des inhibiteurs de l'aromatase ou un traitement anti-androgène, par exemple.

Reproduit, avec la permission de l'Association médicale canadienne, de Papaioannou A et al¹.

En 2005, Ostéoporose Canada a recommandé l'identification du risque absolu de fracture au moyen de l'intégration des facteurs de risque clés en ce qui concerne les fractures : l'âge, la DMO, les antécédents de fracture et l'utilisation de glucocorticoïdes³. Le risque sur 10 ans de fracture de fragilisation est ainsi déterminé (Figure)¹; il est défini comme étant élevé lorsqu'il est supérieur à 20 %; modéré, lorsqu'il se situe entre 10 % et 20 %; et faible, lorsqu'il est inférieur à 10 %⁴. L'effet additionnel de la présence d'une fracture de fragilisation préexistante ou d'une utilisation de glucocorticoïdes fait passer la patiente à la catégorie de risque immédiatement supérieure. Ces lignes directrices ont été fondées sur des données suédoises et ont été recalibrées au moyen de données canadiennes sur les fractures de la hanche. La version élaborée par l'Association canadienne des radiologues et Ostéoporose Canada⁴ a maintenant été validée dans le cadre de deux cohortes canadiennes, et le score dont elle permet l'obtention concorde avec celui qui est issu de l'outil FRAX⁵ dans une proportion approchant les 90 % (l'outil FRAX peut être téléchargé à partir du site Web d'Ostéoporose Canada : <http://www.osteoporosis.ca>). La présence d'une fracture vertébrale ou de la hanche ou de plus d'une fracture de fragilisation fait passer le risque de fracture à élevé. Le risque de fracture est évalué en fonction de la DMO du col fémoral et de l'âge, et est modifié par la présence d'antécédents de fracture de fragilisation ou par l'utilisation d'un traitement aux glucocorticoïdes (7,5 mg pendant trois mois ou plus); ces facteurs de modification font passer le risque de fracture à la catégorie de risque immédiatement supérieure¹. Un score T de DMO de -2,5 ou

moins au niveau de la colonne vertébrale lombaire ou du col fémoral indique un risque de fracture au moins modéré¹. La taille devrait être mesurée tous les ans et une baisse de la taille mesurée de plus de 2 cm devrait faire l'objet d'une évaluation plus approfondie au moyen de radiographies de la colonne thoracique et de la colonne lombaire, sauf lorsqu'une telle baisse est attribuable à des fractures vertébrales⁶.

Un calcul plus exhaustif du risque absolu de fracture sur 10 ans, lequel est maintenant offert par l'Organisation mondiale de la santé, incorpore des facteurs de risque additionnels : antécédents parentaux de fracture de la hanche, tabagisme actuel, polyarthrite rhumatoïde ou autres causes secondaires de perte osseuse et consommation de trois verres d'alcool ou plus par jour⁵.

Il est recommandé que le risque absolu de fracture soit calculé au moyen de l'outil CAROC (Association canadienne des radiologues et Ostéoporose Canada) ou de l'outil FRAX et que la décision de procéder au traitement soit fondée sur ce risque absolu de fracture. Les personnes plus jeunes qui ne sont exposées qu'à un faible risque de fracture sont adéquatement prises en charge au moyen de modifications du mode de vie et de stratégies de prévention conçues pour prévenir la perte osseuse.

Chez les femmes postménopausées, l'ostéoporose est diagnostiquée en fonction de la présence d'un score T de DMO inférieur à -2,5 au niveau de la colonne lombaire, de la hanche (col fémoral ou hanche totale) ou du radius (tiers distal). Sur le plan clinique, l'ostéoporose est diagnostiquée,

chez les femmes postménopausées, en présence d'une fracture à la suite d'un traumatisme mineur. Chez les femmes préménopausées, l'ostéoporose n'est diagnostiquée qu'en présence de fractures de fragilisation; la DMO ne peut, à elle seule, être utilisée aux fins de l'établissement d'un diagnostic⁷. Chez les femmes préménopausées, une DMO normale est définie comme se situant à 2 écarts-types de la moyenne de référence appariée en fonction de l'âge. La comparaison avec la plage de référence appariée en fonction de l'âge est représentée par le score Z; chez les femmes préménopausées, les scores Z devraient être substitués aux scores T. La faible densité osseuse est définie comme un score Z de DMO se situant au moins 2 écarts-types en deçà de la moyenne de référence appariée en fonction de l'âge⁷.

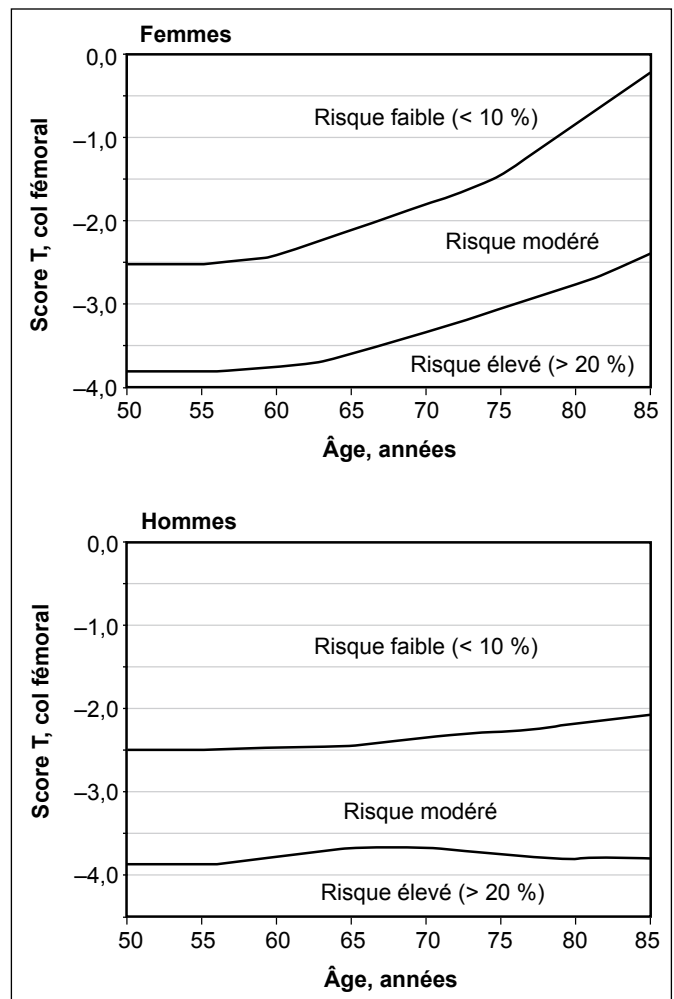
Chez les femmes postménopausées, le recours à la pharmacothérapie est envisagé à la suite de l'exclusion des causes secondaires de la faible densité osseuse. Lorsque le risque absolu de fracture sur 10 ans est supérieur à 20 % (élevé), le recours à la pharmacothérapie est alors recommandé. Chez les patientes qui sont exposées à un risque modéré (10 % - 20 %), les décisions quant à la prise en charge sont personnalisées. Les patientes qui ne sont exposées qu'à un faible risque de fracture (< 10 %) peuvent faire l'objet d'un traitement conservateur, à la suite de l'exclusion des causes secondaires de perte osseuse, au moyen de la mise en œuvre de stratégies de prévention fondées sur le fait d'assurer une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D. Il est également important de souligner l'importance de la pratique régulière d'exercices et de la réduction de la consommation d'alcool (moins de deux verres/jour) et de café (moins de quatre tasses/jour). L'abandon du tabagisme devrait aussi être fortement conseillé.

L'échec du traitement est confirmé par l'apparition d'une fracture à la suite d'un traumatisme mineur ou la constatation d'une perte osseuse considérable malgré la mise en œuvre d'une pharmacothérapie pendant deux ans. Chez les personnes qui connaissent un tel échec, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de causes secondaires de perte osseuse. Il est également important d'assurer une observance adéquate du traitement⁸.

PERCÉES DANS LE DOMAINE DE LA PHARMACOTHÉRAPIE

En plus d'un apport adéquat en calcium et en vitamine D, et de la pratique régulière d'exercices, on trouve les inhibiteurs de la résorption osseuse et les anabolisants parmi les options visant la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose⁹.

Évaluation du risque basal de fracture à 10 ans au moyen de l'outil 2010 de l'Association canadienne des radiologistes et d'Ostéoporose Canada.



Reproduit, avec la permission de l'Association médicale canadienne, de Papaioannou A et al¹.

Le score T pour le col fémoral devrait être dérivé de la base de données de référence de l'enquête *National Health and Nutrition Education Survey III* pour les femmes caucasiennes. Une fracture de fragilisation après 40 ans ou une utilisation prolongée récente de glucocorticoïdes par voie générale fait passer le risque basal à la catégorie supérieure (c'est-à-dire de faible à modéré ou de modéré à élevé). Ce modèle reflète le risque théorique pour un patient hypothétique qui n'aurait jamais été traité; il ne peut pas servir à déterminer la réduction du risque associée au traitement. Les personnes ayant une fracture de fragilisation d'une vertèbre ou de la hanche et celles qui ont eu plus d'une fracture de fragilisation sont exposées à un risque élevé de fracture additionnelle.

Les inhibiteurs de la résorption osseuse (anticatabolisant) inhibent l'activité des ostéoclastes et atténuent le renouvellement des cellules osseuses^{9,10}. Chacun des inhibiteurs compte un mécanisme d'action qui lui est propre. Les bisphosphonates atténuent le taux de renouvellement des cellules osseuses, permettant un délai prolongé pour assurer la minéralisation des os. Le traitement aux bisphosphonates est ainsi associé à des hausses modestes de la DMO. Les œstrogènes agissent par l'intermédiaire des récepteurs œstrogéniques, tant chez les ostéoblastes que chez les ostéoclastes, en inhibant la différenciation des ostéoclastes attribuable au ligand activateur du récepteur du facteur nucléaire κ B (RANKL) et donc en atténuant le remodelage osseux¹¹. Le raloxifène (un MSRO) peut se lier aux récepteurs œstrogéniques; il exerce ainsi des effets agonistes ou antagonistes à expression tissulaire spécifique. En plus de ses effets extrasquelettiques, le raloxifène atténue le remodelage osseux. La résorption osseuse ostéoclastique est également inhibée par les effets de la calcitonine sur les récepteurs de la calcitonine. Le denosumab est un anticorps monoclonal du RANKL (activateur du récepteur du facteur nucléaire κ B) auquel il se lie, ce qui entraîne la baisse des valeurs jusqu'aux niveaux préménopausiques. Cela mène à une baisse de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes.

Ces inhibiteurs de la résorption osseuse sont efficaces pour ce qui est de l'obtention d'une baisse du risque de fracture de l'ordre d'environ 30 % à 68 % chez les femmes postménopausées. Cependant, de telles fractures peuvent toujours se manifester; le traitement aux anabolisants peut s'inscrire en complémentarité avec le traitement aux inhibiteurs de la résorption osseuse pour la prévention d'autres fractures. Le traitement aux anabolisants peut entraîner la formation de nouveaux tissus osseux, le tout s'accompagnant d'augmentations de l'épaisseur corticale et de la connectivité de l'os trabéculaire, ce qui mène à des améliorations majeures de la qualité et de la quantité osseuse. Le traitement aux anabolisants peut accroître la formation de nouvelle matrice osseuse en rehaussant la fonction ostéoblastique. Le téraparatide (parathormone humaine recombinante, séquence d'acides aminés 1-34) atténue la libération de sclérostine par les ostéocytes. La sclérostine est une protéine qui atténue la formation osseuse en inhibant la voie de signalisation Wnt au sein de l'ostéoblaste. Lorsque la sécrétion de cet inhibiteur de la formation osseuse est entravée, on constate une augmentation de la formation de nouveaux tissus osseux. Il a été démontré que le téraparatide, à raison de 20 μ g par jour, entraînait une baisse des risques de fractures de fragilisation vertébrales et non vertébrales dans une proportion d'environ 65 % et 53 %, respectivement, sur

une période de 18 mois chez des femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose¹². Le téraparatide est le seul anabolisant disponible au Canada.

SUPPLÉMENTATION EN CALCIUM ET EN VITAMINE D

L'efficacité de la supplémentation en calcium et en vitamine D pour ce qui est de la prévention des fractures de la hanche a été évaluée dans le cadre de l'étude WHI¹³. Celle-ci portait sur 36 282 femmes postménopausées qui recevaient quotidiennement, pendant en moyenne sept ans, 1 000 mg de calcium élémentaire (sous forme de carbonate de calcium) et 400 UI de vitamine D ou un placebo. On a permis aux patientes de prendre des suppléments quotidiens additionnels pouvant atteindre jusqu'à 1 000 mg de calcium et 600 UI de vitamine D; près de 38 % des sujets ont pris plus de 1 200 mg de calcium élémentaire par jour. L'utilisation personnelle de bisphosphonates, de calcitonine, de MSRO et d'une OT a également été permise. La branche « calcium et vitamine D » de l'étude chevauchait la branche « HT »; ainsi, près de 51 % de ces femmes recevaient des œstrogènes.

L'observance du traitement était faible : à la fin de l'étude, seulement 59 % des femmes prenaient au moins 80 % de leur supplémentation. Par comparaison avec les femmes qui prenaient un placebo, les femmes qui prenaient 1 000 mg de calcium et 400 UI de vitamine D par jour présentaient une hausse de la DMO de la hanche ($P < 0,01$) de l'ordre de 1,06 %. Au sein du groupe des femmes qui faisaient preuve d'observance envers leur traitement, le RRI pour ce qui est de la fracture de la hanche était de 0,71 (IC à 95 %, 0,52 - 0,97), ce qui représente une baisse significative sur le plan statistique du risque de fracture de la hanche de l'ordre de 29 % chez les femmes prenant au moins 80 % de leurs suppléments de calcium et de vitamine D. L'utilisation d'œstrogènes a été associée à une baisse du risque de fracture de la hanche de l'ordre de 42 %. Une hausse faible, mais significative, du risque de calculs rénaux de l'ordre de 17 % a été constatée au sein du groupe « traitement », par comparaison avec le groupe « placebo »; le RRI était de 1,17 (IC à 95 %, 1,02 - 1,34). Des taux sanguins inadéquats de vitamine D ont également été constatés dans le cadre de l'étude WHI et pourraient en avoir influencé les résultats. Dans le cadre de l'étude cas-témoins nichée, le taux sérique moyen de 25-hydroxyvitamine D était, au départ, de 46,0 nmol/l chez les femmes qui avaient subi des fractures de la hanche, par comparaison avec 48,4 nmol/l chez les sujets témoins ($P = 0,17$). Une supplémentation en vitamine D faisant appel à plus de 600 UI par jour aurait peut-être pu entraîner une baisse du risque de fracture, comme l'ont démontré d'autres essais cliniques.

Les suppléments de calcium ont été liés à une hausse possible du risque de connaître des événements cardiovasculaires¹⁴. Un récent ECR de cinq ans ayant comparé 1 200 mg de carbonate de calcium élémentaire à un placebo chez 1 460 femmes postménopausées n'a constaté aucune différence en matière de taux de mortalité ou d'hospitalisation attribuable à des événements coronariens¹⁵. Dans le cadre de l'étude EPIC (étude ayant porté sur 23 980 personnes dont l'âge se situait entre 35 et 64 ans et qui ont fait l'objet d'un suivi pendant 11 ans au moyen de questionnaires), les participants ayant adopté un régime alimentaire enrichi de calcium ont été exposés à un risque moindre d'infarctus du myocarde (RRI, 0,69; IC à 95 %, 0,5 - 0,94), tandis que ceux qui ont utilisé un supplément de calcium ont été exposés à un risque accru à ce chapitre (RRI, 1,86; IC à 95 %, 1,17 - 2,96)¹⁶.

Les données issues de l'étude WHI pour ce qui est des participantes qui n'utilisaient pas de suppléments de calcium ou de vitamine D au départ n'ont pas indiqué qu'une telle supplémentation exerçait un effet indésirable sur le risque d'infarctus du myocarde, de coronaropathie, de toute maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral ou sur le risque global de maladie cardiovasculaire¹⁷. Ces données issues d'ECR constituent les meilleures données probantes dont nous disposons à l'heure actuelle et elles ne soutiennent pas l'existence d'une hausse du risque d'événements coronariens attribuable à la supplémentation en calcium et en vitamine D.

Il est recommandé de faire en sorte que les 1 200 mg de calcium dont la consommation quotidienne s'avère nécessaire soient idéalement issus de sources alimentaires; lorsque cela n'est pas possible, des suppléments pourraient alors être utilisés en toute sûreté. Le carbonate de calcium et le citrate de calcium sont les suppléments à privilégier.

Le fait d'assurer une supplémentation adéquate en vitamine D constitue une composante clé de la prévention et de la prise en charge de l'ostéoporose. Bien qu'il soit possible qu'elle ne soit pas suffisante à elle seule comme modalité de traitement contre l'ostéoporose, la supplémentation systématique en calcium (1 000 mg/j) et en vitamine D₃ (800-2 000 UI/j) est toujours recommandée en tant qu'appoint thérapeutique obligatoire aux principaux agents pharmacologiques (inhibiteurs de la résorption osseuse et anabolisants). Il a été démontré que la vitamine D, à raison de 800 UI par jour, était efficace pour ce qui est de l'obtention d'une baisse du risque de chutes de l'ordre de 49 % sur une période de traitement de 12 semaines¹⁸. La supplémentation en vitamine D à raison de 10 000 UI une fois par semaine a été suggérée, dans les régions où une telle préparation est disponible, pour les femmes qui sont

incapables de prendre quotidiennement des suppléments de vitamine D. Il a été démontré que des doses de 100 000 UI de vitamine D₃ administrées par voie orale tous les quatre mois s'avéraient efficaces pour l'atténuation du risque de fractures ostéoporotiques¹⁹.

Les taux de vitamine D dépendent d'un certain nombre de facteurs, dont l'apport alimentaire, l'exposition au soleil, la pigmentation cutanée, l'indice de masse corporelle et le statut quant au tabagisme²⁰. Des avantages extrasquelettiques font actuellement l'objet d'évaluations; parmi ceux-ci, on pourrait trouver une diminution du risque de certaines maladies malignes et de certains troubles auto-immuns.

HORMONOTHÉRAPIE

Les œstrogènes comptent d'importants effets inhibiteurs de la résorption osseuse. Plus particulièrement, ils accentuent la production ostéoblastique d'ostéoprotégérine, substance qui compte des propriétés antiostéoclastiques en raison de sa capacité de se lier au RANKL et, par la suite, de bloquer l'interaction RANKL/RANK qui s'avère requise pour le recrutement et l'activation des ostéoclastes^{21,22}. Les œstrogènes atténuent également l'expression du RANKL par l'ostéoblaste. Dans le cadre de l'étude WHI (essai de prévention primaire), la branche « œstrogènes seuls » a présenté une baisse des taux de fracture de l'ordre de 30 % à 39 %²³. Ainsi, cet essai a confirmé les effets antifractures de l'OT qu'avaient laissés entendre les essais cliniques précédents^{24,25}.

La branche « combinaison œstrogènes / progestogène » de l'étude WHI a obtenu des résultats semblables : une hausse de la DMO de la hanche totale, conjointement avec une baisse du taux de fracture de la hanche et des vertèbres de l'ordre de 34 %, et une baisse du nombre total des fractures ostéoporotiques de l'ordre de 24 %²⁶. Chez les femmes qui en étaient aux débuts de la postménopause, le traitement combiné a entraîné, sur deux ans de traitement, des hausses de la DMO de l'ordre de 2 % à 3 % au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale²⁴. Un déclin des marqueurs du renouvellement des cellules osseuses, en réaction à l'HT, a également été constaté chez les femmes qui en étaient aux débuts de la postménopause²⁵.

L'HT (œstrogènes seuls ou combinaison œstrogènes / progestogène) est toujours considérée comme étant la modalité la plus efficace pour la prise en charge médicale des symptômes ménopausiques. En présence d'une HT utilisée selon une posologie habituelle, la protection des os est considérée comme étant un avantage supplémentaire. De récentes études, conçues pour mettre à l'essai diverses posologies d'œstrogènes aux fins de la protection des os,

ont indiqué une réaction linéaire du squelette à la dose (de la posologie la plus faible à la posologie la plus intense, parmi celles qui ont été mises à l'essai)^{24,27,28}. Ces ECR ont démontré que l'OT à faible dose pouvait prévenir l'ostéoporose postménopausique et que l'OT à dose ultrafaible exerçait des effets bénéfiques sur le squelette. Cependant, aucun essai se penchant sur les effets de l'HT à faible dose et à dose ultrafaible quant aux fractures n'a encore été mené. Par faible dose, on entend 0,3 mg d'œstrogènes conjugués ou son équivalent (p. ex. 0,5 mg d'estradiol micronisé); la moitié de cette dose est considérée comme étant ultrafaible²⁹.

TRAITEMENT AUX MSRO

Les MSRO ont démontré des effets agonistes ou antagonistes des œstrogènes d'expression tissulaire spécifique³⁰. Dans le cadre de l'essai *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*³¹, les patientes traitées au moyen de 60 ou de 120 mg de raloxifène par jour pendant quatre ans connaissaient des baisses du risque de fractures vertébrales de l'ordre de 36 % et de 43 %, respectivement. Cependant, aucun effet significatif sur le risque de fractures non vertébrales n'a été constaté; cela pourrait être attribuable à de multiples facteurs, y compris la très faible incidence des fractures non vertébrales au sein de la branche « placebo » de l'essai, par comparaison avec les taux d'incidence constatés dans le cadre des ECR portant sur d'autres inhibiteurs de la résorption osseuse.

Dans le cadre de l'essai *Study of Tamoxifen and Raloxifene*³², lequel portait sur 19 747 femmes postménopausées exposées à un risque accru de cancer du sein, les effets de l'administration quotidienne de 60 mg de raloxifène sur la baisse du risque de cancer du sein étaient équivalents à ceux qu'exerçait l'administration quotidienne de 20 mg de tamoxifène sur une période de cinq ans. Ces deux médicaments entraînaient une baisse du risque de cancer du sein de l'ordre d'environ 50 %. Le raloxifène présentait un meilleur profil d'innocuité globale que le tamoxifène; en effet, il donnait lieu à 36 % moins de cas de cancer de l'utérus et à 29 % moins de cas de thrombose veineuse profonde.

L'étude RUTH³³ a été menée auprès de femmes postménopausées (âge moyen : 67,5 ans) présentant une coronaropathie ou des facteurs de risque liés à celle-ci. Les événements coronariens constituaient le critère d'évaluation principal. Le cancer du sein invasif constituait un deuxième critère d'évaluation primaire. Chez les 10 101 femmes affectées au hasard (pendant une période médiane de 5,6 ans) à un groupe devant recevoir 60 mg de raloxifène par jour ou à un groupe devant recevoir un placebo, le

raloxifène a entraîné une baisse du risque de cancer du sein invasif de l'ordre d'environ 50 % et une baisse du risque de fractures vertébrales, de l'ordre de 35 %. Une hausse d'environ 50 % a été constatée en ce qui concerne le risque de thromboembolie veineuse et une hausse de 49 % l'a été en ce qui concerne le risque d'accident vasculaire cérébral mortel, sans effet sur le risque global d'accident vasculaire cérébral. Cette influence sur le risque d'accident vasculaire cérébral n'a pas été bien comprise et a constitué un résultat inattendu.

Les TSEC (*tissue-selective estrogen complexes*), qui allient un MSRO et un ou plusieurs œstrogènes, constituent une nouvelle catégorie d'agents dont la mise au point se poursuit pour la prise en charge des femmes connaissant des symptômes ménopausiques et étant exposées à des risques d'ostéoporose. Cette combinaison a pour objectif de soulager les symptômes ménopausiques et de prévenir la perte osseuse, tout en protégeant les seins et l'endomètre. La combinaison bazédoxifène-œstrogènes conjugués est le premier de ces TSEC en cours d'élaboration clinique³⁴. Il a été démontré, dans le cadre d'essais cliniques de phase III, que la combinaison de 20 mg de bazédoxifène et de 0,45 mg ou de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués entraînait une atténuation significative des symptômes vasomoteurs³⁵ et de l'atrophie vulvovaginale³⁶ chez des femmes postménopausées de 40 à 65 ans, en plus de prévenir la perte osseuse chez celles qui sont exposées à des risques d'ostéoporose³⁷. La *Food and Drug Administration* américaine a récemment approuvé l'utilisation de cette combinaison pour la prise en charge des symptômes vasomoteurs allant de modérés à graves qui sont associés à la ménopause chez les femmes qui n'ont pas subi une hystérectomie, ainsi que pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique.

TRAITEMENT AUX BISPHTHONATES

Les bisphosphonates azotés (alendronate, risédronate et acide zolédronique) exercent des effets inhibiteurs de la résorption osseuse en se liant aux cristaux d'hydroxyapatite de calcium aux sites de la résorption osseuse, là où la matrice osseuse est exposée³⁸. Les bisphosphonates sont enfouis sous l'os nouvellement formé, endroit où ils demeurent inertes et n'exercent aucun effet sur le squelette. Au cours de la résorption osseuse, les bisphosphonates sont libérés par la matrice osseuse et sont ingérés par les ostéoclastes. Ils inhibent la farnésyl diphosphate synthase (FDPS), soit une enzyme clé dans la voie de la synthèse du cholestérol qui entre en jeu dans la modification post-traductionnelle d'importantes molécules de signalisation (Ras, Rac, Rho et Rab). L'inhibition de la FDPS rompt plusieurs voies

participant à l'organisation cytosquelettique, ainsi qu'à la survie et à la prolifération cellulaires, ce qui mène à la désactivation et à l'apoptose des ostéoclastes³⁹. Il en résulte une baisse du renouvellement des cellules osseuses et une hausse de la minéralisation osseuse en raison du délai prolongé qui est assuré aux fins de l'accumulation minérale. Puisque le remodelage osseux est ainsi normalisé (atteinte des niveaux constatés avant la ménopause), la solidité osseuse globale s'en trouve améliorée^{39,40}. Cependant, l'observance du traitement aux bisphosphonates administrés par voie orale est obligatoire pour assurer une baisse des risques de fracture : un faible niveau d'observance pourrait compromettre l'efficacité thérapeutique⁴¹.

Alendronate

L'alendronate, administré par voie orale, a été approuvé pour la prévention de l'ostéoporose, à raison de 5 mg par jour, ainsi que pour la prise en charge de l'ostéoporose, à raison de 10 mg par jour (soit une dose hebdomadaire de 70 mg).

L'alendronate atténue le risque de fractures vertébrales chez les femmes postménopausées qui présentent ou non des antécédents de telles fractures, comme l'a démontré l'étude FIT⁴²⁻⁴⁴. Plusieurs essais ont démontré que l'utilisation d'alendronate entraînait la baisse de la résorption osseuse et améliorait la DMO^{44,45}. Une analyse combinée des données issues de 3 658 patientes de la cohorte ostéoporotique de l'étude FIT qui présentaient une fracture préexistante ou un score T de DMO au col fémoral de $-2,5$ ou moins au départ a indiqué une baisse significative de l'incidence des fractures vertébrales symptomatiques de l'ordre de 55 % ($P = 0,003$). L'incidence des fractures de la hanche a connu une baisse de l'ordre de 63 % à 18 mois ($P = 0,014$) et de l'ordre de 54 % à 36 mois ($P = 0,005$).³¹

L'étude *FIT Long-term Extension* a constaté que les hausses de la DMO se poursuivaient, au niveau de la colonne lombaire et de la hanche, tout au long de 10 ans de traitement à l'alendronate et qu'elles s'accompagnaient d'une baisse connexe du risque de fracture⁴⁴. Les biopsies osseuses menées après 10 ans de traitement à l'alendronate ont révélé la présence d'un marqueur tétracycline fluorescent double dans tous les échantillons, ce qui indiquait un remodelage osseux continu et l'absence d'« immobilisation » osseuse⁴⁴. Dans le cadre de cette étude, des patientes qui avaient fait l'objet d'un traitement à l'alendronate pendant cinq ans ont été affectées à un groupe devant recevoir de l'alendronate ou à un groupe devant recevoir un placebo pendant cinq années additionnelles. La fréquence des fractures vertébrales perçues par examen clinique a connu une baisse de l'ordre de 55 % chez les femmes qui ont reçu un traitement à l'alendronate pendant 10 ans, par comparaison avec les femmes qui ont reçu de l'alendronate pendant cinq

ans et un placebo pendant les cinq années additionnelles. Aucune différence n'a été constatée, en ce qui concerne la fréquence des fractures non vertébrales ou des fractures vertébrales perçues par radiographie, en présence d'un traitement aux bisphosphonates dont la mise en œuvre s'est poursuivie au-delà de cinq ans⁴⁶.

Risédrone

Le risédronate assure le maintien de la masse osseuse et préserve la microarchitecture osseuse⁴⁷, en plus de réduire le risque de fractures vertébrales et non vertébrales⁴⁸⁻⁵⁰. Dans le cadre des essais *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy*, l'administration quotidienne de 5 mg de risédronate entraînait la baisse de l'incidence de nouvelles fractures dans les six mois du début du traitement, ainsi qu'une baisse significative du risque de nouvelles fractures vertébrales dans un délai d'un an⁴⁸⁻⁵⁰. La baisse du risque a été maintenue pendant jusqu'à sept ans de traitement⁵¹. Dans le cadre d'une étude portant sur 9 331 femmes âgées exposées à des risques élevés, le risédronate a entraîné la baisse du risque de fractures non vertébrales après trois ans de traitement, en plus d'entraîner la baisse du risque de fractures de la hanche⁵².

Des études, mettant en jeu des femmes aux débuts de la postménopause, ont démontré que l'administration quotidienne de 5 mg de risédronate a entraîné une hausse de la DMO à la colonne lombaire de l'ordre de plus de 5 % pendant deux ans de traitement ($P < 0,05$), par comparaison avec les données de départ et le placebo^{53,54}. De surcroît, des essais cliniques clés ont démontré que les baisses du risque de fracture vertébrale attribuables au risédronate ne dépendent pas des hausses de la DMO⁵⁵.

Divers schémas posologiques oraux de risédronate sont approuvés aux fins de la prévention et de la prise en charge de l'ostéoporose : 5 mg par jour, 35 mg par semaine ou 150 mg par mois. Le risédronate à libération différée peut être administré avec des aliments selon une posologie de 35 mg par semaine et est aussi efficace et aussi bien toléré que le risédronate administré à raison de 5 mg par jour⁵⁶.

Acide zolédronique

L'acide zolédronique est le plus puissant bisphosphonate sur le marché^{57,58}. Il renferme deux atomes d'azote au sein de la chaîne latérale R2. L'administration par voie intraveineuse de doses de 4 mg a été approuvée aux fins de la prévention et de la prise en charge de la maladie osseuse métastatique et de l'hypercalcémie liée à une affection maligne. L'utilisation d'acide zolédronique, à raison de 5 mg par voie intraveineuse chaque année, a été approuvée au Canada pour la prise en charge de la maladie de Paget et de l'ostéoporose postménopausique.

L'ECR de phase III *Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) Pivotal Fracture Trial (PFT)* a évalué les effets de l'acide zoledronique, administré sous forme d'une seule perfusion intraveineuse de 5 mg par année, sur l'incidence des fractures chez des hommes et des femmes de 50 ans ou plus qui avaient déjà subi une fracture de la hanche à la suite d'un traumatisme mineur⁵⁹. Par comparaison avec un placebo, l'acide zoledronique a entraîné une baisse du risque de fracture vertébrale sur trois ans de l'ordre de 70 % (RR, 0,30; IC à 95 %, 0,24 - 0,38), ainsi qu'une baisse du risque de fracture de la hanche sur trois ans de l'ordre de 41 % (RRI, 0,59; IC à 95 %, 0,42 - 0,83). Au sein du groupe recevant de l'acide zoledronique, les hausses de la DMO étaient considérablement supérieures et la perte de taille était atténuée.

Les effets à long terme de l'acide zoledronique sur la DMO et le risque de fracture sur six ans ont été évalués dans le cadre de l'essai de prolongation de l'étude HORIZON_PFT⁶⁰ : 1 233 femmes postménopausées qui avaient reçu de l'acide zoledronique pendant trois ans au cours de l'étude de base ont été affectées au hasard à un groupe devant recevoir de l'acide zoledronique (n = 616) ou un placebo (n = 617) pendant trois années additionnelles. La DMO au col fémoral est demeurée stable chez les femmes recevant un traitement additionnel et a connu une légère baisse chez les femmes ayant été affectées au groupe « placebo » (différence entre les traitements de 1,04 %; IC à 95 %, 0,4 % - 1,7 %, P = 0,0009); toutefois, la DMO est demeurée au-dessus des niveaux prétraitement au sein du groupe « placebo ». Le taux d'incidence des nouvelles fractures vertébrales morphométriques était moindre au sein du groupe ayant reçu de l'acide zoledronique pendant six ans, par comparaison avec le groupe étant passé à un placebo après trois ans (RC, 0,51; P = 0,035). Aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne les taux de nouvelles fractures.

Le traitement à long terme semble conférer une réduction continue du risque de fracture et donner lieu à un maintien persistant de la DMO, même lorsque le traitement prend fin après trois ans. Les personnes qui sont exposées à un risque modéré de fracture pourraient donc se voir accorder une « fenêtre thérapeutique » (soit une interruption du traitement), le tout s'accompagnant d'un suivi de la DMO. Puisqu'une baisse du risque de fractures vertébrales morphométriques a été constatée chez les personnes exposées à un risque élevé de fracture, le traitement devrait se poursuivre au-delà de trois ans chez celles-ci.

Avantages et désavantages

La facilité d'administration et l'excellente tolérabilité du traitement aux bisphosphonates administré par voie orale

en constituent deux des principaux avantages. Les douleurs abdominales et la dysphagie en sont les effets indésirables les plus courants. Cependant, dans le cadre des ECR menés à ce jour, les taux d'incidence des effets indésirables affectant le tractus gastro-intestinal supérieur qui sont associés tant à l'alendronate qu'au risédronate ont été comparables à ceux qui sont associés au placebo⁶¹.

L'administration de bisphosphonates par voie intraveineuse compte un certain nombre d'avantages, dont une administration moins fréquente et un potentiel moindre de générer des effets indésirables gastro-intestinaux, par comparaison avec leur administration par voie orale. Le traitement par voie intraveineuse permet également d'assurer l'observance, pour autant que la patiente se présente au cabinet de son médecin pour y obtenir son injection annuelle.

Récemment, des exposés de cas d'ostéonécrose mandibulaire ou maxillaire signalés comme étant une complication rare du recours aux bisphosphonates ont été publiés⁶². L'ONM est une nécrose osseuse avasculaire qui peut se manifester chez les patientes qui sont exposées à un risque de présenter cette pathologie. La plupart des signalements ont été associés à l'administration fréquente, par voie intraveineuse, de doses élevées de pamidronate ou d'acide zoledronique chez des patientes présentant des antécédents de cancer du sein ou de myélome. Bon nombre de ces patientes recevaient également, de façon concomitante, une chimiothérapie, une radiothérapie ou les deux, lesquelles constituent des facteurs de risque de nécrose osseuse avasculaire. Cette pathologie a été le plus fréquemment signalée chez des personnes exposées à des risques élevés qui venaient de subir une chirurgie dentaire, comme l'extraction d'une dent⁶³; elle n'a été que rarement signalée dans le cas de l'utilisation de l'alendronate et du risédronate⁶², et aucun des essais cliniques menés à ce jour n'en a constaté la présence (ces essais représentent des données prospectives issues de plus de 100 000 patientes traitées aux aminobisphosphonates pendant une moyenne de trois ans). Dans le cadre d'une analyse de dossiers rétrospective menée par le *M.D. Anderson Cancer Center* (de Houston, au Texas), la présence d'une ONM n'a été constatée que chez 0,825 % d'un groupe de 4 000 patients atteints du cancer ayant été traités au moyen d'acide zoledronique, de pamidronate ou des deux⁶⁴. L'essai HORIZON PFT a constaté que l'incidence de l'ONM était semblable au sein des groupes « traitement » et « placebo » : un cas dans chacun de ces groupes⁵⁹. Les cas ont été validés par un comité d'arbitrage et ont été résolus.

Une recherche menée auprès de quatre autres ECR s'étant penchés sur le zoledronate n'a révélé aucun autre cas d'ONM; de plus, on a signalé que l'incidence de l'ONM

(constatée dans le cadre d'ECR) était inférieure à 1 sur 14 200 patientes-années de traitement⁶⁵.

Au Canada, l'incidence de l'ONM au sein de la population de patients aux prises avec l'ostéoporose est inférieure à 1 sur 100 000 et ne semble pas être différente de l'incidence de fond que l'on constate au sein de la population générale⁶⁶. Au sein de la population de patients en oncologie, l'incidence de l'ONM semble être plus élevée et être associée à la dose et à la durée du traitement aux bisphosphonates par voie intraveineuse ou à l'utilisation d'un traitement au denosumab à forte dose⁶⁷.

Les lignes directrices internationales actuelles considèrent l'ONM comme étant une pathologie très rare, se limitant dans la plupart des cas à la population des patients du service d'oncologie qui reçoivent un traitement intraveineux faisant appel à de fortes doses de bisphosphonates ou de denosumab⁶⁷. Des données prospectives obtenues auprès de populations de patients du service d'oncologie et de populations de patients autres s'avèrent requises pour mieux comprendre la pathophysiologie sous-jacente de l'ONM, de façon à ce que des décisions éclairées puissent être prises en ce qui concerne la prévention, le diagnostic et la prise en charge de cette dernière⁶⁸, ainsi que pour en déterminer l'incidence réelle. Il est important que tous les Canadiens consultent leur dentiste tous les six mois pour assurer le maintien de leur hygiène dentaire, puisqu'il s'agit là de la pierre angulaire de la prévention et de la prise en charge de l'ONM.

Des FAF ont été signalées en association avec l'utilisation à long terme de bisphosphonates⁶⁹. Ces fractures sous-trochantériennes sont atypiques puisqu'elles présentent un court trait de fracture oblique ou transversal s'accompagnant d'un épaissement des corticales. Les fractures sous-trochantériennes typiques sont comminutives et présentent un trait de fracture spiroïde; de plus, les corticales sont habituellement minces⁷⁰. L'épaississement des corticales constaté dans les cas de FAF reflète une callogénèse accrue au niveau du périoste, semblable aux caractéristiques radiographiques d'une fracture de stress. L'imagerie par résonance magnétique démontre la présence d'un œdème de la moelle osseuse et les scintigraphies osseuses révèlent une augmentation de la captation de traceur. Chez 75 % des patients, des douleurs prodromiques de la cuisse ou de l'aîne se manifestent des semaines, voire des mois, avant la fracture. Des questions au sujet de ce type d'inconfort devraient être posées aux patientes faisant l'objet d'un traitement à long terme aux bisphosphonates; le cas échéant, une simple radiographie devrait être mise en œuvre en vue d'écarter la présence possible d'une FAF. Puisque ces fractures pourraient être bilatérales, il

est également important d'évaluer le fémur controlatéral. Lorsque les clichés issus de la simple radiographie sont normaux, une imagerie par résonance magnétique ou une scintigraphie osseuse devrait être menée afin de mettre au jour la présence de signes d'une fracture de stress. En l'absence de tels signes, le traitement aux bisphosphonates ou au denosumab peut se poursuivre. En présence de signes d'une fracture de stress, le traitement pharmaceutique doit être arrêté. La douleur s'amointrit habituellement au fur et à mesure de la guérison de la FAF. Certaines données probantes indiquent que le téraparatide s'avère utile dans la guérison de ces fractures⁷¹⁻⁷⁴.

Pour correspondre à la définition de cas établie en 2013 par la *American Society for Bone and Mineral Research*⁷⁰, une FAF doit compter au moins quatre des cinq caractéristiques majeures suivantes :

1. La fracture est associée à un traumatisme minimal (ou même absent), comme dans le cas d'une chute d'une hauteur égale ou inférieure à la taille redressée.
2. Le trait de fracture trouve son origine dans la corticale latérale et compte une orientation substantiellement transversale, bien que celle-ci puisse devenir oblique dans le cadre de sa trajectoire médiale au travers du fémur.
3. Les fractures complètes traversent les deux corticales et pourraient être associées à une pointe médiale (*medial spike*); les fractures incomplètes n'impliquent que la corticale latérale.
4. La fracture est non comminutive ou est minimalement comminutive.
5. Un épaissement périostique ou endostéal localisé de la corticale latérale est présent au foyer de fracture (« éperon » [*beaking*] ou « *flaring* »).

La présence d'aucune des caractéristiques mineures suivantes n'est requise; toutefois, le cas échéant, elles peuvent soutenir le diagnostic d'une FAF :

1. Épaississement généralisé de la corticale au niveau de la diaphyse fémorale.
2. Symptômes prodromiques unilatéraux ou bilatéraux (comme une douleur sourde ou permanente dans l'aîne ou la cuisse).
3. Fractures bilatérales incomplètes ou complètes de la diaphyse fémorale.
4. Guérison différée de la fracture.

Des chercheurs ont signalé que l'utilisation à long terme de bisphosphonates (habituellement pendant de cinq à sept ans) donnait parfois lieu à des FAF; le risque semble connaître

une atténuation de l'ordre de 70 % par année à la suite de l'abandon du traitement⁷⁵. Dans le cadre de leur étude, toutes les fractures de la hanche ayant été constatées en Suède en 2008 ont fait l'objet d'une analyse; 12 777 de ces fractures ont été constatées chez des femmes de 55 ans ou plus et 1 351 de ces femmes ont connu une fracture du corps du fémur (dans 59 cas, ces fractures étaient atypiques). Près de 80 % des 59 femmes ayant connu des FAF avaient fait l'objet d'un traitement aux bisphosphonates; seulement 13 de ces 59 femmes n'avaient jamais utilisé de bisphosphonates. Le risque de FAF était de 0,09/10 000 personnes-années chez les femmes qui ne faisaient pas l'objet d'un traitement aux bisphosphonates et de 5,5/10 000 personnes-années chez celles qui faisaient l'objet d'un tel traitement.

Le nombre nécessaire pour obtenir un effet nocif pour ce qui est de l'utilisation de bisphosphonates est estimé à 1/2 000 personnes-années d'utilisation⁷⁶. Le risque de connaître une FAF semble être plus élevé lorsque l'utilisation se prolonge et chute de façon significative à la suite de l'arrêt du traitement.

Pour l'instant, une association semble exister entre l'utilisation à long terme de bisphosphonates ou de denosumab et la manifestation d'une FAF. Nous ne savons toujours pas s'il s'agit d'une association causale, puisque de telles fractures se sont déjà manifestées en l'absence de traitement pharmaceutique. Parmi les mécanismes proposés pour ces fractures, on trouve l'hypersuppression du remodelage occasionnée par l'utilisation à long terme de bisphosphonates ou de denosumab⁷⁰.

Fenêtres thérapeutiques

La mise en œuvre de fenêtres thérapeutiques dans le cadre d'une utilisation à long terme de bisphosphonates est possible, puisque ces médicaments comptent une rétention osseuse prolongée et que la DMO semble stable lorsque le traitement est stoppé après cinq ans d'utilisation. L'interruption du traitement aux bisphosphonates après cinq ans semble donc constituer une option attrayante pour les femmes qui sont exposées à un risque modéré de fracture; une telle interruption pourrait permettre au remodelage osseux de récupérer et pourrait réduire le risque lié aux possibles effets nocifs à long terme du traitement aux bisphosphonates (comme le risque de FAF). Chez les femmes exposées à des risques élevés (celles qui ont déjà connu une fracture vertébrale ou qui présentent, après cinq ans de traitement, un score T au col fémoral inférieur à -2,5), cependant, le traitement ne devrait pas être stoppé puisque, dans leur cas, les avantages de la poursuite du traitement l'emportent vastement sur les risques potentiels d'une telle pratique. Des baisses plus poussées du risque sont constatées dans le cadre de la poursuite du traitement

pendant jusqu'à 10 ans. Des baisses du risque de fractures vertébrales perçues par examen clinique ont été constatées dans le cadre d'un traitement à l'alendronate d'une durée de 10 ans, par comparaison avec un traitement d'une durée de cinq ans; de plus, des baisses du risque de fractures vertébrales morphométriques ont été constatées dans le cadre d'un traitement à l'acide zolédronique d'une durée de six ans, par comparaison avec un traitement d'une durée de trois ans⁶⁰.

TRAITEMENT À LA CALCITONINE

La calcitonine (une hormone sécrétée par la thyroïde) inhibe la résorption osseuse ostéoclastique. Sa faible absorption par voie orale fait en sorte qu'elle doit être administrée par voie sous-cutanée ou intranasale. L'administration de 200 UI par pulvérisation nasale avait été approuvée au Canada aux fins de la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique. Toutefois, la *European Medicines Agency*⁷⁷ a récemment analysé toutes les données de pharmacovigilance disponibles au sujet de la calcitonine en pulvérisation nasale, ainsi que des données issues d'études expérimentales sur le cancer, et a constaté une hausse de 0,7 % à 2,4 % du taux de cancer chez les personnes utilisant ce traitement à long terme. Il est possible qu'il n'y ait pas de relation de cause à effet entre ce risque de cancer et la calcitonine en pulvérisation nasale, et qu'il ne s'agisse donc que d'une simple association; toutefois, puisque la calcitonine ne s'avère pas efficace pour ce qui est d'abaisser le risque de fractures non vertébrales ou de la hanche, le rapport risques-avantages ne soutient pas l'utilisation de la calcitonine aux fins de l'atténuation du risque de fracture en présence d'une ostéoporose postménopausique. Voilà pourquoi la calcitonine a été retirée du marché par Santé Canada et qu'elle n'est dorénavant plus offerte à titre d'option thérapeutique pour la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique.

TRAITEMENT AU DENOSUMAB

Le denosumab est un anticorps monoclonal entièrement humain se liant avec une grande affinité au RANKL; il se lie au RANKL humain, ce qui prévient l'activation des ostéoclastes et, par conséquent, atténue la résorption osseuse. Une régulation à la hausse du RANKL est constatée chez les femmes qui connaissent une carence en œstrogènes, ce qui entraîne une hausse de la formation, de la fonction et de la survie des ostéoclastes, cette hausse menant à une perte osseuse considérable après la ménopause. En se liant au RANKL, le denosumab atténue la liaison au récepteur RANK à la surface des ostéoclastes, ce qui entraîne la

baisse du taux de remodelage osseux. Le denosumab est éliminé par le système réticulo-endothélial, plutôt que par les reins. Contrairement aux bisphosphonates, il peut être utilisé chez les femmes qui présentent une néphropathie chronique de stade IV et son efficacité a été démontrée pour ce qui est de la réduction du risque de fracture au sein de cette population de patientes⁷⁸.

L'étude FREEDOM était une étude de phase III qui a été menée auprès de 7 808 femmes postménopausées qui ont été affectées au hasard (pour une période de trois ans) à un groupe devant recevoir du denosumab, à raison de 60 mg par voie sous-cutanée tous les six mois, ou à un groupe devant recevoir un placebo. Les fractures vertébrales morphométriques constituaient le critère d'évaluation principal; leur taux d'incidence après trois ans présentait une baisse de l'ordre de 68 % ($P < 0,0001$) au sein du groupe « denosumab », par comparaison avec le groupe « placebo ». De plus, les taux d'incidence des fractures non vertébrales et des fractures de la hanche présentaient une baisse de l'ordre de 20 % ($P < 0,01$) et de 40 % ($P < 0,04$), respectivement, au sein du groupe « denosumab »⁷⁹. Les données issues de la prolongation de l'étude pendant trois autres années ont indiqué la poursuite de la baisse du risque de fracture; les données sur l'innocuité recueillies après six ans ont démontré un profil d'effets indésirables semblable à celui du placebo, sauf pour ce qui est d'un risque accru de dermatite ou d'eczéma (chez 10,8 % vs 8,2 %; $P < 0,0001$)⁸⁰. Les données issues de la prolongation de l'étude à long terme ont été présentées récemment : le traitement continu au denosumab pendant une période de huit ans a été associé à une poursuite de la hausse de la DMO au niveau de la colonne lombaire et de la hanche, et la baisse du risque de fracture a été maintenue aux sites squelettiques vertébraux et non vertébraux⁸¹.

L'utilisation du denosumab, administré sous forme d'injection sous-cutanée deux fois l'an, a été approuvée chez les femmes postménopausées exposées à un risque élevé de fracture et chez les femmes qui présentent une intolérance au traitement aux bisphosphonates ou pour lesquelles un tel traitement s'est soldé en un échec.

TRAITEMENT AUX ANABOLISANTS

Jusqu'à tout récemment, la prise en charge pharmaceutique de l'ostéoporose postménopausique se limitait à l'utilisation d'inhibiteurs de la résorption osseuse. La mise en marché des anabolisants constitue une percée importante, puisque ces agents améliorent substantiellement la qualité et la quantité des os, ce qui entraîne une hausse significative de la solidité des os.

Tériparatide (PTH)

Dans le cadre d'un ECR qui portait sur des femmes postménopausées présentant des fractures de fragilisation, l'administration de tériparatide par voie sous-cutanée (20 µg par jour pendant 21 mois) a mené à une hausse de la DMO à la colonne lombaire de l'ordre de 9 % et à une amélioration de la DMO au col fémoral et du corps entier après environ 18 mois¹². Les risques de fractures de fragilisation vertébrales et non vertébrales ont connu une baisse de l'ordre de 65 % et de 53 %, respectivement. Des signes indiquant des effets anabolisants du tériparatide sur la microarchitecture osseuse ont été constatés au sein d'échantillons de biopsie, lesquels ont présenté des hausses spectaculaires de l'épaisseur, de la densité et du nombre des trabécules, ainsi que des hausses de l'épaisseur corticale et de la taille des os⁸². Une atténuation de la dorsalgie a également été constatée en ce qui concerne l'utilisation du tériparatide.

Le tériparatide est bien toléré et ne s'accompagne que d'effets indésirables mineurs, tels que la nausée, les maux de tête et une hypercalcémie bénigne transitoire⁸³. Une relation entre le tériparatide et l'ostéosarcome en fonction de la dose et de la durée a été constatée chez des rats ayant été exposés presque à vie à des doses élevées (5 µg/kg ou plus par jour)⁸⁴, lesquelles sont beaucoup plus élevées que la dose quotidienne de 20 µg (environ 0,28 µg/kg) utilisée chez l'homme. La présence d'un ostéosarcome n'a pas été constatée dans le cadre des études menées chez le singe. À ce jour, plus d'un million de personnes ont été traitées au tériparatide et aucune hausse du risque d'ostéosarcome n'a été constatée chez elles.

FORMES ÉMERGENTES DE TRAITEMENT

Odanacatib

Après la ménopause, le remodelage osseux est presque doublé pendant une période d'environ cinq à sept ans; il se stabilise après cette période⁸⁵. Au cours des années postménopausiques, les hausses de la résorption osseuse s'accompagnent de hausses de la formation osseuse; toutefois, la résorption osseuse l'emporte sur la formation osseuse, ce qui mène à une perte osseuse progressive. L'odanacatib est un nouvel inhibiteur de la résorption osseuse qui fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase III chez des femmes aux prises avec l'ostéoporose postménopausique. Cette molécule inhibe la cathepsine K (une enzyme lysosomiale présente dans les ostéoclastes) et atténue de ce fait la résorption osseuse. Cependant, la signalisation entre les ostéoclastes et les ostéoblastes se poursuit, et la fonction ostéoblastique semble être préservée. Cet effet de l'odanacatib semble lui être unique,

puisque les autres inhibiteurs de la résorption osseuse atténuent la formation osseuse. Dans le cadre de l'étude clinique de phase II, on a constaté que l'odanacatib entraînait une hausse significative de la DMO au niveau de la colonne lombaire (11,9 %) et du col fémoral (9,8 %), par comparaison avec les données de départ⁸⁶. Les marqueurs de la résorption osseuse ont été atténués, tandis que les marqueurs de la formation osseuse ont été relativement bien maintenus. L'efficacité de l'odanacatib pour ce qui est de la réduction du taux de fracture est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai clinique de phase III.

Anticorps monoclonaux antiscélérostines (blosozumab et romosozumab)

La sclérostine est une protéine de signalisation sécrétée par les ostéocytes qui inhibe la voie Wnt et celle de la protéine morphogénétique osseuse au sein de l'ostéoblaste, ce qui atténue la prolifération et la fonction ostéoblastiques et mène à une baisse de la formation osseuse. Les anticorps monoclonaux antiscélérostines se lient à la sclérostine et mènent donc à une hausse de la formation osseuse. Dans le cadre d'un ECR de phase II d'une durée de 12 mois mené auprès de 419 femmes postménopausées, le traitement au romosozumab (à raison de 210 mg par mois) a entraîné une hausse significative (11,3 %) de la DMO au niveau de la colonne lombaire, par comparaison avec une baisse de 0,1% dans le cas du placebo et des hausses de 4,1 % et de 7,1 % dans le cas de l'alendronate et du tériparatide, respectivement⁸⁷. Des hausses considérables de la DMO ont également été constatées pour ce qui est de la hanche totale et du col fémoral. Ce médicament a été très bien toléré, exception faite de réactions locales bénignes au point d'injection. L'évaluation du romosozumab se poursuit dans le cadre d'un essai clinique de phase III.

CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT

Chez les femmes préménopausées, il est nécessaire de s'assurer que le diagnostic est fondé sur la présence de fractures de fragilisation ou de données de biopsie osseuse indiquant une ostéoporose s'accompagnant d'une détérioration microarchitecturale. Chez ces femmes, l'ostéoporose ne peut pas être diagnostiquée sur la seule base d'une faible DMO. Un score Z de DMO pouvant atteindre jusqu'à -2 est considéré comme normal chez les femmes préménopausées. Une DMO de ≤ -2 est classée comme étant plus faible que prévu en fonction de l'âge. En l'absence d'une fracture de fragilisation, une telle DMO pourrait ne pas être anormale et pourrait simplement refléter un faible pic de la masse osseuse. Ces femmes devraient faire l'objet d'une évaluation rigoureuse, afin de chercher à écarter la présence de causes secondaires

pouvant expliquer cette faible DMO. Il est recommandé de faire le suivi de la DMO; lorsqu'elle est stable en l'absence de fractures de fragilisation, le recours à un traitement pharmacologique n'est pas indiqué et pourrait s'avérer nocif⁸⁸.

Certains médicaments sont contre-indiqués en présence d'une altération de la fonction rénale. La clairance des bisphosphonates s'effectue par voie rénale (près de 50 % du médicament se dépose dans le squelette et les autres 50 % font l'objet d'une clairance rénale). Lorsque le débit de filtration glomérulaire se situe en deçà de 35 ml/min, l'administration de bisphosphonates devrait être évitée. Dans un tel cas, l'utilisation de denosumab pourrait être envisagée, puisque cet agent ne fait pas l'objet d'une clairance rénale.

Le traitement aux bisphosphonates par voie orale devrait être évité chez les personnes qui présentent des anomalies de l'œsophage (telles que l'achalasie, la sténose et les anomalies de la motilité).

ORIENTATION VERS UN SPÉCIALISTE

Pour soutenir les efforts déployés par les fournisseurs de soins de santé, l'orientation vers un spécialiste des os devrait être envisagée dans les situations suivantes :

1. Échec du traitement : une fracture ou une perte osseuse après deux ans de traitement.
2. Intolérance aux traitements existants.
3. Faible DMO et perte osseuse progressive ou présence de fractures chez une femme préménopausée.
4. Sentiment (de la part du médecin ou de la patiente) que la prise en charge pourrait profiter de l'obtention d'une seconde opinion.

RÉSUMÉ

Les fractures ostéoporotiques entraînent une hausse significative des taux de mortalité et sont associées à une morbidité considérable. Des options efficaces pour la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose sont disponibles au Canada. Le traitement anabolisant s'ajoute maintenant au traitement inhibiteur de la résorption osseuse, ce qui accroît de façon significative notre capacité d'atténuer le risque de fracture. De nouvelles molécules anabolisantes et de nouvelles options en matière d'inhibition de la résorption osseuse deviendront disponibles au Canada au cours des cinq prochaines années, et des stratégies de traitement intégrant des inhibiteurs de la résorption osseuse et des anabolisants devraient être publiées sous peu.

Recommandations

Femmes postménopausées

1. Les fournisseurs de soins de santé devraient savoir que la prise en charge de l'ostéoporose a pour objectif d'évaluer le risque de fracture et de prévenir les fractures. (I-A)
2. Les fournisseurs de soins de santé devraient comprendre que la présence d'une densité minérale osseuse stable ou croissante reflète une réaction au traitement, en l'absence d'une fracture à la suite d'un traumatisme mineur ou d'une perte de taille attribuable à une fracture de tassement vertébral. Une baisse progressive de la densité minérale osseuse (l'ampleur de la perte osseuse étant supérieure à l'erreur de fidélité de la modalité d'évaluation de la densité) indique une absence de réaction au traitement en cours. La prise en charge devrait alors être analysée et modifiée en conséquence. (I-A)
3. Les fournisseurs de soins de santé devraient identifier le risque absolu de fracture en intégrant les principaux facteurs de risque de fracture : l'âge, la densité minérale osseuse, les antécédents de fracture et l'utilisation de glucocorticoïdes. Ces facteurs de risque permettent l'estimation du risque de fracture au moyen de l'outil conçu par l'Association canadienne des radiologistes et Ostéoporose Canada. (I-A)
4. L'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX) d'Organisation mondiale de la santé a maintenant été validé au sein d'une population canadienne et peut également être utilisé; cet outil fait appel à des facteurs de risque supplémentaires : la présence d'un faible indice de masse corporelle, la présence d'antécédents parentaux de fracture, le tabagisme, la consommation d'alcool et la présence de causes secondaires d'ostéoporose. (I-A)
5. Les fournisseurs de soins de santé devraient savoir que la présence d'une fracture de fragilisation entraîne une hausse marquée du risque de futures fractures et qu'elle confirme le diagnostic d'ostéoporose, indépendamment des résultats de l'évaluation de la densité osseuse, (I-A) et que la présence d'une fracture vertébrale ou de la hanche à la suite d'un traumatisme mineur ou la présence de plus d'une fracture de fragilisation confirme que la patiente en question est exposée à un risque élevé de fracture, peu importe sa densité minérale osseuse. (I-A)
6. Le traitement devrait être mis en œuvre en fonction des résultats de l'évaluation du risque absolu de fracture sur 10 ans. (I-A)

Calcium et vitamine D

7. Une supplémentation adéquate en calcium et en vitamine D est primordiale pour assurer la prévention de la perte osseuse progressive. Pour ce qui est des femmes postménopausées, un apport quotidien total de 1 200 mg de calcium élémentaire (de sources alimentaires ou sous forme de suppléments) et une supplémentation quotidienne au moyen de 800 à 2 000 UI/j de vitamine D sont recommandés. La supplémentation en calcium et en vitamine D ne suffit pas, à elle seule, pour prévenir les fractures chez les patientes qui présentent une ostéoporose; cependant, elle constitue un appoint important à l'intervention pharmacologique faisant appel à des inhibiteurs de la résorption osseuse et à des anabolisants. (I-B)

Hormonothérapie

8. Une hormonothérapie devrait être prescrite aux femmes postménopausées symptomatiques à titre d'option la plus efficace pour le soulagement des symptômes ménopausiques. (I-A) Elle constitue, pour ces femmes, un choix raisonnable pour la prévention de la perte osseuse et des fractures. (I-A)
9. Les médecins peuvent recommander une œstrogénothérapie à faible dose ou à dose ultrafaible aux femmes symptomatiques pour le soulagement des symptômes ménopausiques, (I-A) mais devraient aviser leurs patientes que, malgré que l'effet bénéfique d'un tel traitement en matière de prévention de l'ostéoporose ait été démontré, (I-A) aucune donnée n'est encore disponible en ce qui concerne la baisse du risque de fracture.

Bisphosphonates

10. L'alendronate, le risédronate et l'acide zolédronique constituent d'excellents agents de première intention pour la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, et leur utilisation devrait être envisagée aux fins de l'atténuation du risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. (I-A)
11. L'etidronate est un faible inhibiteur de la résorption osseuse et son utilisation n'est pas recommandée à titre d'agent de première intention pour la prise en charge de l'ostéoporose. (I-D)

Inhibiteur du RANKL

12. Le denosumab est un inhibiteur de la résorption osseuse efficace dont l'efficacité a été démontrée pour ce qui est de la réduction du risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche; (I-A) son utilisation devrait être envisagée à titre d'agent de première intention pour la prise en charge de

Postéoporse postménopausique chez les femmes exposées à un risque élevé de fracture. (I-A)

Modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques

13. Le traitement au raloxifène pourrait être envisagé aux fins de l'atténuation du risque de fractures vertébrales, en gardant à l'esprit qu'il n'a pas été démontré que cet agent était efficace aux fins de la réduction du risque de fracture non vertébrale ou de la hanche. (I-A)

Parathormone

14. Le traitement au téraparatide devrait être envisagé aux fins de l'atténuation du risque de fractures vertébrales et non vertébrales chez les femmes postménopausées qui présentent une ostéoporse grave, (I-A) et devrait également être envisagé chez les femmes postménopausées qui connaissent une perte osseuse ou une nouvelle fracture malgré la mise en œuvre d'un traitement faisant appel à un inhibiteur de la résorption osseuse. (I-A)

RÉFÉRENCES

- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al; for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864–73. Epub 2010 Oct 12.
- Brown JP, Fortier M; comité des directives cliniques sur l'ostéoporse de la SOGC. Conférence canadienne de consensus sur l'ostéoporse, mise à jour 2006. Directive clinique de la SOGC, n° 172, février 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(2 Suppl 1):S95–112.
- Osteoporosis Canada. To treat or not to treat. New BMD reporting recommendations will facilitate decision-making. *Osteoporosis Update* 2005;9(3):4–5. Disponible : http://www.osteoporosis.ca/local/files/health_professionals/pdfs/OSTEOFall05edit.pdf. Consulté le 17 juillet 2014.
- Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsman A, Josse RG, Khan A, et al; Canadian Association of Radiologists. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005;56:178–88.
- FRAX: WHO fracture assessment tool [website]. Sheffield, England: World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. Disponible : <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Consulté le 19 mars 2014.
- Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsman A, Josse RG, Khan A, et al. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada: a shift to absolute fracture risk assessment. *J Clin Densitom* 2007;10:120–3.
- Khan A, Syed Z. Bone mineral density assessment in premenopausal women. *Womens Health (Lond Engl)* 2006;2:639–45.
- Lewiecki EM, Cummings SR, Cosman F. Treat-to-target for osteoporosis: Is now the time? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:946–53. Epub : Le 21 janvier 2013.
- Khan AA, Hanley DA, Bilezikian JP, Binkley N, Brown JP, Hodsman AB, et al; Canadian Panel of the International Society for Clinical Densitometry. Standards for performing DXA in individuals with secondary causes of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2006;9:47–57. Epub : Le 4 avril 2006.
- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306–11.
- Garrett TJ, Vahdat LT, Kinne DW. Systemic adjuvant therapy of breast cancer. *J Surg Oncol* 1997;64:167–72.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669–83.
- Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk. *J Bone Miner Res* 2011;26:899.
- Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;26:35–41.
- Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98:920–5.
- Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:567–80. Epub : Le 4 décembre 2012.
- Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–51.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469–74.
- Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2606–13.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115–37.
- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076–81.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:2668–76.
- Rosen CJ, Chesnut CH 3rd, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1904–10.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus

- progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38.
27. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1397–403.
 28. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–51.
 29. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57:81–4.
 30. Khovichunkit W, Shoback DM. Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999;130:431–9.
 31. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609–17.
 32. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727–41. Epub : Le 5 juin 2006.
 33. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al; for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125–37.
 34. Pinkerton JV, Pickar JH, Racketa J, Mirkin S. Bazedoxifene/conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention. *Climacteric* 2012;15:411–8.
 35. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116–24.
 36. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:281–9.
 37. Mirkin S, Pickar JH. Management of osteoporosis and menopausal symptoms: focus on bazedoxifene/conjugated estrogen combination. *Int J Womens Health* 2013;5:465–75. Epub : Le 7 août 2013.
 38. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:65–74.
 39. Meunier PJ, Arlot M, Chavassieux P, Yates AJ. The effects of alendronate on bone turnover and bone quality. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:14–7.
 40. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al; Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–41.
 41. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, Barr CE, Arvesen JN, Abbott TA, et al. 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;81:1013–22.
 42. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
 43. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, Gilchrist NL, et al; Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1492–7.
 44. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189–99.
 45. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, et al; Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485–92.
 46. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al; for the FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The Fracture Intervention Trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927–38.
 47. Lindsay R, Adachi JD, Barton IP, Manhart MD. Fracture risk reduction due to antiresorptive treatment is independent of the magnitude of BMD improvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:S84.
 48. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al; Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–52.
 49. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al; Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
 50. Roux C, Seeman E, Eastell R, Adachi J, Jackson RD, Felsenberg D, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within 6 months. *Curr Med Res Opin* 2004;20:433–9.
 51. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–8.
 52. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
 53. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:396–402.
 54. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int* 2003;73:423–32.
 55. Van Poznak C, Hannon RA, Clack G, Campone M, Mackey JR, Apffelstaedt J, et al. The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) study: the effects of risedronate on BMD and bone metabolism in postmenopausal women using anastrozole as adjuvant therapy for hormone receptor-positive early breast cancer—first results [abstract 021S]. *Bone* 2007;40(Suppl 2).
 56. McClung MR, Balse A, Burgio DE, Wenderoth D, Recker RR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporos Int* 2013;24:301–10.

57. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119(Suppl 2):S150–62.
58. Ringe JD. Zoledronic acid in the treatment of Paget's disease and other benign bone disorders. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2006;1:15–24.
59. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
60. Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, 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). *J Bone Miner Res* 2012;27:243–54.
61. Watts N, Freedholm D, Daifotis A. The clinical tolerability profile of alendronate. *Int J Clin Pract Suppl* 1999;101:51–61.
62. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353:99–102.
63. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP, Saidi Y, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898–908.
64. Hoff AO, Toth B, Altundag K, Guarneri V, Nooka A, Desrouleaux K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy [abstract 1218]. *J Bone Miner Res* 2005;20:S55.
65. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010;141:1365–70.
66. Khan AA, Rios LP, Sándor GK, Khan N, Peters E, Rahman MO, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. *J Rheumatol* 2011;38:1396–402.6. Epub : Le 15 avril 2011.
67. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al; Canadian Taskforce on Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009;36:478–90.
68. Khan A. Osteonecrosis of the jaw: new developments in an old disease. *J Rheumatol* 2008;35:547–9.
69. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095–102.
70. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23. Epub : Le 1^{er} octobre 2013.
71. Cheung AM, Adachi J, Khan A, Bleakney R, Bogoch E, Ridout R, et al. Effect of teriparatide on healing of incomplete atypical femur fractures. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October 4–7, 2013, Baltimore, Maryland. Disponible : <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=914ed2be-7bc6-4626-845c-8a45b605b1c1>. Consulté le 17 juillet 2014.
72. Khan A, Cheung AM, Khan OA, Rahman Z, Pritzker K, Lentle B. Atypical femoral fractures: radiographic and histomorphometric features in 19 patients. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October 4–7, 2013, Baltimore, Maryland. Disponible : <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=bb8f57b6-37f1-44ee-903b-589a4ade8911>. Consulté le 17 juillet 2014.
73. Carvalho NN, Voss LA, Almeida MO, Salgado CL, Bandeira F. Atypical femoral fractures during prolonged use of bisphosphonates: short-term responses to strontium ranelate and teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2675–80. Epub : Le 13 juillet 2011.
74. Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N, Arnaud CD, Black DM. Teriparatide, vitamin D, and calcium healed bilateral subtrochanteric stress fractures in a postmenopausal woman with a 13-year history of continuous alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1627–32.
75. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.
76. Schilcher J, Koeppen V, Ranstam J, Skripitz R, Michaëlsson K, Aspenberg P. Atypical femoral fractures are a separate entity, characterized by highly specific radiographic features. A comparison of 59 cases and 218 controls. *Bone* 2013;52:389–92. Epub : Le 22 octobre 2012.
77. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother* 2013;47:1675–84. Epub : Le 25 octobre 2013.
78. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829–35.
79. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65. Epub : Le 11 août 2009.
80. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4483–92. Epub : Le 26 août 2013.
81. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Hall J, Kendler D, Lewiecki EM, et al. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the FREEDOM extension. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, October 4–7, 2013, Baltimore, Maryland. Disponible : <http://www.asbmr.org/education/AbstractDetail?aid=4e003dea-3d2d-4ae5-9f4e-777f089e5876>. Consulté le 17 juillet 2014.
82. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):S2–8.
83. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104:439–46.
84. Tashjian AH Jr, Chabner BA. Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1–34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002;17:1151–61.
85. Khosla SJ. Odanacatib: location and timing are everything. *Bone Miner Res* 2012;27:506–8.
86. Langdahl B, Binkley N, Bone H, Gilchrist N, Resch H, Rodriguez Portales J, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res* 2012;27:2251–8.
87. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412–20.
88. Khan A. Management of low bone mineral density in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:345–9.
89. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W, Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades and recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003;169:207–8.