

FRACTURES CHEZ LES PATIENTS DIALYSÉS CHRONIQUES : INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE ET STRATÉGIES DE PRÉVENTION

par

M. JADOUL*

Depuis l'avènement de la dialyse, l'épidémiologie et la pathogénie des fractures se sont progressivement modifiées. Une recherche bibliographique sur Pubmed utilisant les mots-clés « fracture » et « dialyse » recense 304 publications. Après exclusion de 62 articles concernant l'insuffisance rénale aiguë, de 12 articles principalement consacrés à la transplantation (TP) rénale et de 33 articles de revue, il reste 197 articles originaux. Le plus ancien date de 1972 et émane de Fournier et al. [1]. Un regroupement « arbitraire » de ces 197 articles selon le sujet principal de chacun d'eux, permet de distinguer plusieurs phases dans l'évolution de la littérature : aspects radiologiques (année médiane de publication : 1974, 21 articles), aspects cliniques (médiane : 1981, 56 articles), aluminium et os (médiane : 1983, 48 articles), amylose β 2m (médiane : 1990, 20 articles), autres aspects de l'ostéodystrophie rénale (médiane : 1997, 13 articles), densitométrie osseuse (médiane : 2002, 25 articles), épidémiologie « moderne » des fractures (médiane : 2004, 11 articles), lien entre fractures et vasculopathie (médiane : 2004, 2 articles).

La littérature des dernières années est donc caractérisée d'une part par les premières données épidémiologiques à grande échelle, provenant de registres ou grandes cohortes (USRDS, DOPPS,...) concernant l'incidence, les facteurs de risque et l'impact des fractures chez le dialysé, et d'autre part par les balbutiements de l'application aux dialysés des progrès dans la prise en charge de l'ostéoporose. Nous revoyons ci-dessous ces divers aspects et concluons en discutant les stratégies de prévention.

* Cliniques Universitaires St-Luc ; Service de Néphrologie ; Université Catholique de Louvain ; Bruxelles, Belgique.

TABLEAU I. — INCIDENCE ANNUELLE DE FRACTURE DE HANCHE.

AUTEUR	PAYS	DIALYSÉS	POPULATION GÉNÉRALE D'ÂGE SIMILAIRE
Alem et al.	USA	1 p. 100	0,22 p. 100
Jadoul et al.	DOPPS 2 (12 pays)	0,89 p. 100	0,07 à 0,22 p. 100

INCIDENCE DES FRACTURES CHEZ LE DIALYSÉ

Alem et al. [2] ont étudié, à l'aide des données de l'USRDS, l'incidence des fractures de hanche chez les dialysés aux États-Unis et l'ont comparée à celle observée dans la population générale du Comté de Olmstead (Minnesota). Leurs conclusions sont impressionnantes : l'incidence des fractures de hanche est quatre fois plus élevée chez le dialysé que dans la population générale appariée pour l'âge, le sexe et la race (cette étude se limitant à la race caucasienne).

Tout récemment, nous avons tiré parti du recueil prospectif des causes de consultation et d'hospitalisation dans l'étude *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) pour préciser l'incidence annuelle des fractures (quel qu'en soit le type) et des fractures de hanche chez les hémodialysés des douze pays participants à la phase 2 de DOPPS [3]. L'incidence annuelle de fracture (tous types confondus) est de 2,6 p. 100 et celle de fracture de hanche est de 0,89 p. 100 (pour un âge moyen d'une soixantaine d'années). Après ajustement pour les caractéristiques démographiques et la comorbidité, il n'y a guère de différence significative d'incidence entre pays : dans tous les pays participants à DOPPS 2, l'incidence des fractures de hanche est beaucoup plus élevée chez les hémodialysés que dans la population générale. En effet, cette incidence annuelle, pour un âge compris entre 60 et 65 ans, varie dans la population générale des 12 pays participant à DOPPS de 0,07 à 0,22 p. 100 [4-6] tandis qu'elle varie de 0,49 à 1,57 p. 100 chez les hémodialysés [3] (tableau I). En réalité, l'incidence annuelle de fractures de hanche chez les hémodialysés dans la soixantaine est similaire ou supérieure à l'incidence annuelle dans la population générale à l'âge de 80 ans ! Les raisons susceptibles de rendre compte de cette incidence très élevée chez le dialysé sont discutées ci-dessous.

FACTEURS DE RISQUE DE FRACTURE CHEZ LE DIALYSÉ

Stehman-Breen et al. [7] ont identifié plusieurs facteurs de risque indépendants de fracture de hanche chez le dialysé : un âge avancé, le sexe féminin, un indice de masse corporelle bas, la race blanche (plutôt que noire), une artériopathie périphérique. Ces constatations retrouvent chez le dialysé plusieurs facteurs de risque connus d'ostéoporose et/ou de fracture de hanche dans la population générale. Par contre, ces auteurs [7] n'ont pu mettre en évidence aucun rôle prédictif des para-

TABLEAU II. — PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE INDÉPENDANTS DE FRACTURE CHEZ LE DIALYSÉ.

Âge avancé
Sexe féminin
Race blanche
Incidence de masse corporelle bas
Ancienneté en dialyse
Antécédent de transplantation rénale
Hypo-albuminémie
Taux élevé de parathormone
Traitement par :
– benzodiazépine
– analgésique opiacé
– antidépresseur SSRI

mètres disponibles dans leur étude pour apprécier l'ostéodystrophie rénale ou son risque (taux de calcium, de phosphore, de parathormone, de bicarbonate et d'aluminium notamment). Plus récemment encore, Ball et al. [8] ont montré que le risque de fracture de hanche était accru dans les trois premières années de TP rénale (très vraisemblablement en raison du traitement par corticoïdes), mais aussi accru par le nombre d'années de dialyse. En outre, Coco et al. [9] ont montré dans une étude de relativement petite taille que le risque de fracture de hanche était majoré si le taux de parathormone était inférieur à 195 pg/ml. Les autres facteurs de risque indépendants identifiés dans cette étude étaient la race blanche, l'âge avancé, l'hypo-albuminémie et une élévation des phosphatases alcalines.

Nous avons tiré parti des données de DOPPS 2 pour approfondir l'analyse multivariée des facteurs de risque de fracture de tout type et de fracture de hanche chez le dialysé [3]. Nous confirmons tout d'abord le rôle de facteurs déjà identifiés (âge avancé, sexe féminin, indice de masse corporelle bas, race blanche, hypo-albuminémie, nombre d'années de dialyse et antécédent de TP rénale).

Nous avons ensuite tiré parti de la disponibilité dans DOPPS 2 du recueil annuel du traitement médicamenteux pour analyser son rôle potentiel chez les dialysés. Les résultats publiés à ce jour se limitaient au rôle des corticostéroïdes chez les dialysés ayant un antécédent de TP [8].

Par modèle de Cox, après ajustement pour une quinzaine de comorbidités, notre analyse identifie plusieurs médicaments qui constituent des facteurs de risque indépendants de fracture. En particulier, nous montrons pour la première fois chez le dialysé qu'un traitement par plusieurs classes de médicaments psychotropes ou qui ont un effet sur le système nerveux central est associé à un risque nettement accru de fracture : c'est le cas pour les benzodiazépines, les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) et les analgésiques opiacés [3]. Ce n'est pas le cas pour les tricycliques. Le risque accru de fractures sous SSRI et non sous tricycliques mérite un commentaire. Les données de la littérature gériatrique montrent en effet que le risque de chute et de fracture est accru dans une proportion similaire par ces deux classes de médicaments [10, 11]. Il est possible que des facteurs confondants résiduels (malgré l'ajustement pour un très grand nombre de comorbidités dans DOPPS) rendent compte de cette différence apparente de risque, si les SSRI ont été prescrits préférentiellement à des patients

plus fragiles. Il est toutefois possible aussi que l'expérience bien plus longue des néphrologues avec les tricycliques réduise le risque associé à l'usage de ce type de médication par rapport aux SSRI (notamment en prescrivant des dosages plus faibles de ces antidépresseurs). Quoi qu'il en soit, ces données soulignent que le traitement médicamenteux de la dépression, par ailleurs fréquente et associée à un pronostic vital péjoratif chez le dialysé [12], ne doit pas méconnaître outre les bénéfices potentiels, les risques du traitement. Le même commentaire est encore plus pertinent pour l'utilisation de benzodiazépines [13] et d'opiacés [10].

Nous avons aussi analysé le rôle éventuel d'un traitement par statine, bêtabloquant, vitamines et œstrogènes. Après la démonstration expérimentale d'un effet des statines sur l'os [14], la démonstration qu'un taux de cholestérol bas (en l'absence d'enregistrement du traitement par statine dans cette étude) est associé à une réduction du risque d'hospitalisation pour fracture chez le dialysé [15] et la notion d'un impact bénéfique de la pravastatine sur le *turnover* osseux du rat urémique [16] suggéraient un impact possible des statines. Les données dans la population générale restent contradictoires. Plusieurs études cas-témoin suggèrent un effet protecteur tandis que l'analyse a posteriori d'essais cliniques contrôlés de statines prescrites en raison d'une hypercholestérolémie, ne suggère aucun rôle protecteur des statines contre les fractures [17]. Nos propres résultats montrent chez l'hémodialysé une tendance, toutefois non significative, à la réduction du risque de fracture. De même, nos résultats [3] ne montrent pas, à l'inverse de données d'observation récentes chez les non-urémiques [18], d'effet protecteur des bêtabloquants (rappelons que les récepteurs bêta-adrénergiques sont exprimés aussi dans l'os). Enfin, nos résultats [3] montrent une tendance à l'augmentation, non significative, du risque de fractures chez les patients sous œstrogènes et une augmentation significative du risque chez les patients recevant des suppléments vitaminiques. Ceci s'explique très vraisemblablement par le fait que l'indication de ces traitements est un facteur confondant (*confounding by indication*).

Nous avons analysé non seulement le rôle des médicaments, mais également le rôle du taux de parathormone comme facteur de risque indépendant de fracture. Nos résultats montrent qu'un taux de parathormone (PTH) supérieur ou égal à 900 pg/ml est un facteur de risque de fracture, indépendant de tous les facteurs enregistrés dans DOPPS et mentionnés ci-dessus [3]. Ces données sont compatibles avec celles d'une analyse récente par Danese et al. des cohortes 1, 3 et 4 de l'étude DMMS d'il y a une quinzaine d'années [19]. Leurs résultats montrent qu'un taux de PTH supérieur à 300 pg/ml est un facteur de risque indépendant de fracture. Block et al. ont aussi étudié les facteurs de risque indépendants d'une hospitalisation pour fracture. Ils montrent une corrélation directe, modeste, entre le taux de PTH et le risque de fracture [15]. Au total, ces résultats confortent l'hypothèse que l'hyperparathyroïdie franche voire sévère augmente le risque de fracture des dialysés. Les résultats discordants de Coco et al. [9], qui montraient une association d'un taux de PTH inférieur à 195 pg/ml à un risque accru de fracture s'expliquent très probablement par l'ajustement très limité dans cette étude pour la comorbidité. L'analyse toute récente, des fractures chez les patients inclus dans les essais cliniques contrôlés du traitement par cinacalcet par rapport au placebo (associés dans les deux cas au traitement standard de l'hyperparathyroïdie) démontre en outre un risque actuariel significativement réduit de fractures chez les patients sous cinacalcet [20]. Cette analyse a posteriori demande à être confirmée par un essai clinique contrôlé de grande taille. L'ensemble de ces résultats

suggère toutefois fortement que le contrôle optimal de l'hyperparathyroïdie, en visant les cibles recommandées par les recommandations de bonne pratique clinique [21] peut contribuer à réduire le risque de fracture osseuse.

POURQUOI LE RISQUE FRACTURAIRE EST-IL ACCRU CHEZ L'HÉMODIALYSÉ ?

Deux mécanismes principaux, non mutuellement exclusifs, peuvent expliquer le risque fracturaire nettement accru chez l'hémodialysé : soit une moindre résistance de l'os aux traumatismes, soit une propension accrue aux chutes.

Les raisons susceptibles de rendre compte de la moindre résistance de l'os aux traumatismes sont multiples. Comme discuté ci-dessus, la plus évidente est l'hyperparathyroïdie sévère et/ou l'ensemble des anomalies connues sous le nom d'ostéodystrophie rénale. Le rôle éventuel d'une réduction de la densité osseuse analogue à l'ostéoporose est discuté ci-dessous. Dans le cas spécifique du col fémoral principalement, il est évident que l'amylose β_2m peut jouer un rôle. Il n'est enfin pas impossible que l'hyperhomocystéinémie, dont la valeur prédictive dans la genèse de fractures n'a pas encore été étudiée chez le dialysé, joue un rôle. Deux grandes études [22, 23] prospectives d'observation menées dans la population générale aux États-Unis et aux Pays-Bas ont en effet montré récemment un risque accru de fracture (de hanche ou de hanche et poignet respectivement) chez les sujets dont le taux d'homocystéine était élevé, et ce après ajustement pour de nombreux facteurs confondants (dont l'âge, le sexe, le taux de créatinine, la densité osseuse,...). Le mécanisme pourrait impliquer une inhibition par l'hyperhomocystéinémie du « *cross-linking* » du collagène osseux [24]. Le rôle de l'hyperhomocystéinémie est conforté par un essai clinique contrôlé récent qui montre que le risque de fracture de hanche chez des patients hémiplegiques randomisés à un traitement par folate et vitamine B12 est quatre fois plus faible que chez ceux sous placebo [25]. Ces résultats appellent confirmation tant la réduction du risque chez ces patients hémiplegiques paraît impressionnante sinon surprenante. Une seule étude (transversale) consacrée à ce sujet a été menée à ce jour chez 52 hémodialysés et montre une association étroite entre un commémoratif de fracture et le taux d'homocystéine [26]. L'analyse a posteriori des essais cliniques contrôlés qui testent l'impact sur le risque cardiovasculaire de l'administration aux insuffisants rénaux chroniques de suppléments d'acide folique, pourrait fournir des informations complémentaires.

La propension accrue aux chutes est l'autre mécanisme susceptible de rendre compte d'un risque fracturaire accru. Son rôle est souvent méconnu sauf par les gériatres. Or, plusieurs études menées dans la population générale montrent que le risque de fracture de hanche est plus étroitement associé aux facteurs de risque de chute qu'aux facteurs de risque d'ostéoporose ou à la densité osseuse [27, 28].

Curieusement, aucune donnée n'était disponible concernant l'incidence et les facteurs de risque de chute chez le dialysé, et ce malgré la croissance rapide de la moyenne d'âge des dialysés au cours des 15 dernières années et l'abondance de la littérature gériatrique sur ce sujet. Nous avons donc décidé de l'étudier prospectivement chez 308 patients hémodialysés dans 8 centres belges. À l'inclusion, nous avons enregistré les facteurs de risques démographiques, biologiques, médicamenteux ou de comorbidité susceptibles de favoriser les chutes ; ensuite, l'équipe

infirmière de chacun des centres a interrogé au moins une fois par semaine tous les patients quant à la survenue de chutes même « bénignes », et ce pendant 8 semaines [29]. Pendant cette période, 39 patients sont tombés au moins une fois (56 chutes au total) pour une incidence annuelle moyenne de 1,18 chute par année-patient. Un tiers de ces chutes a causé des lésions requérant des soins (ou même une hospitalisation dans 6 cas).

Notre analyse des facteurs de risque de chute a identifié par régression logistique plusieurs facteurs de risque indépendants : un âge avancé, le diabète, la prise d'un anti-dépresseur (quel qu'il soit), le nombre total de médicaments, l'incapacité de réaliser avec succès un test de marche standardisé. Le diabète peut favoriser les chutes par le biais de la polyneuropathie et/ou de la rétinopathie et/ou de l'artériopathie périphérique. Le rôle des agents psychotropes dans la genèse de fractures a été discuté ci-dessus. Le rôle du nombre total de médicaments, indépendant de celui des antidépresseurs, peut soit refléter la prise d'autres psychotropes, soit la fragilité associée à la présence de comorbidités sévères, dont le nombre de médicaments serait un reflet indirect.

Cette étude ne comportait pas de groupe contrôle de patients du même âge, mais non dialysés. Néanmoins, la comparaison de l'incidence de chutes dans notre étude avec les données abondantes de la littérature gériatrique suggère fortement, si l'on apparie pour l'âge et le sexe, que l'incidence de chutes chez les dialysés, est environ 2 fois plus élevée que dans la population générale. Les données toutes récentes de Jassal et al. vont dans le même sens [30].

IMPACT DES FRACTURES EN TERMES DE MORTALITÉ, MORBIDITÉ ET COÛTS DES SOINS DE SANTÉ CHEZ LE DIALYSÉ

La survenue d'une fracture de hanche chez le patient hémodialysé fait plus que doubler le risque de mortalité dans l'année, malgré ajustement pour les comorbidités associées. Ainsi, dans la série de Mittalhenkle [31], le risque de mortalité dans l'année qui suit une fracture de hanche chez un dialysé atteint 50 p. 100 ! Il importe donc de mettre en œuvre des stratégies préventives pour réduire ce risque. Le coût moyen associé à une fracture de hanche, de vertèbre ou du bassin chez un dialysé aux États-Unis s'élève respectivement, à 20 800, 17 000 et 14 500 Dollars US environ, dont les deux tiers sont directement liés à l'hospitalisation [19].

PLACE DE LA DENSITOMÉTRIE OSSEUSE ET DU TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE ?

Le dépistage, le suivi et le traitement de l'ostéoporose sont actuellement pratiqués à large échelle chez la femme ménopausée et les sujets sous corticoïdes notamment, et le niveau de preuve qui sous-tend ces pratiques est élevé, basé sur de nombreux essais cliniques contrôlés [32]. Chez le dialysé par contre, les informations disponibles pour guider le néphrologue restent fragmentaires. Plusieurs auteurs se sont intéressés aux facteurs de risque d'ostéoporose chez le dialysé.

Leurs résultats montrent une densité osseuse moindre chez les dialysés âgés, de sexe féminin et dans la race blanche que noire (comme dans la population générale) [33], ainsi qu'en cas d'antécédent de transplantation rénale ou d'aménorrhée secondaire [34]. La densité osseuse est corrélée inversement au taux de PTH dans plusieurs études [35, 36] et directement avec un antécédent de parathyroïdectomie [34].

Plusieurs études transversales ont corrélé la densité osseuse aux antécédents de fracture chez les dialysés [35-39]. Il s'agit tantôt d'un recueil anamnestique de toutes les fractures [35-38], tantôt d'un bilan radiologique à la recherche de fractures vertébrales uniquement [39]. La corrélation entre une réduction de densité osseuse et un antécédent de fracture est bonne dans ces études. Aucune étude n'a toutefois démontré à ce jour qu'une densité osseuse réduite accroît le risque ultérieur de fracture chez le dialysé. Cette différence notable par rapport à la population générale doit rendre prudent en matière d'interventions thérapeutiques. Il est vrai que Taal et al. ont montré récemment qu'une masse osseuse élevée à la hanche était un facteur prédictif indépendant de survie dans un groupe de 88 hémodialysés [40]. L'ajustement limité, dans cette petite étude, pour d'autres facteurs de risque bien connus de mortalité (dont les paramètres de l'inflammation comme la CRP) rend l'interprétation de ce résultat très malaisée.

Aucune étude de taille significative n'a par ailleurs corrélé la densité osseuse (évaluée par la densitométrie) et l'histologie osseuse chez un groupe de dialysé.

Enfin, les interventions disponibles pour traiter l'ostéoporose chez la femme ménopausée ou le sujet sous corticoïdes n'ont actuellement fait la preuve ni de leur efficacité « densitométrique » et encore moins clinique, ni de leur innocuité chez le dialysé. L'utilisation de l'hormonothérapie substitutive chez les femmes ménopausées devrait sans doute être très prudente au vu du risque cardiovasculaire accru qui y est associé dans la population générale et du risque cardiovasculaire majeur chez les dialysés [41].

Les données disponibles concernant les bisphosphonates chez le dialysé restent très limitées. Leur élimination est modifiée par l'insuffisance rénale. Wetmore et al. [42] ont montré que 16 hémodialysés traités par alendronate 1 fois par semaine pendant 6 semaines présentaient après 6 mois une stabilité de la densité osseuse au niveau d'une sous-région de la hanche (triangle de Ward), une évolution significativement plus favorable que celle de 15 patients sous placebo. Le risque d'un ralentissement excessif du *turnover* osseux et le peu d'informations démontrant l'efficacité et l'innocuité des bisphosphonates chez le dialysé doivent actuellement à notre avis les faire réserver aux patients dialysés porteurs d'une ostéoporose cortisonique sévère et/ou aux antécédents de tassement vertébral récent. Le raloxifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes, a permis récemment un gain modeste d'os trabéculaire (mais pas cortical) chez 16 hémodialysés traités pendant 1 an, alors que le groupe placebo était stable [43]. Ce traitement a été bien toléré. D'autres études sont là aussi nécessaires. Aucune donnée n'est disponible concernant la place de la PTH recombinante, du strontium ou de la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose du dialysé. Enfin, le suivi de la masse osseuse des patients de l'étude *Treat to Goal* (sevelamer versus sels calciques comme traitement de l'hyperphosphorémie en hémodialyse) montre que le traitement pendant 1 à 2 ans par sels calciques est associé à une réduction de l'atténuation tissulaire osseuse trabéculaire et corticale (mesurée par tomodensitométrie) au niveau de la colonne dorsale, par rapport au groupe sevelamer. Cette

analyse a posteriori mérite confirmation, d'autant que les précautions de calibration répétée par rapport à un fantôme calcique ne furent pas appliquées dans cette étude [44, 45].

QUELLES STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES FRACTURES CHEZ LE DIALYSÉ ?

Nous commençons seulement à mieux appréhender l'épidémiologie et la pathogénie actuelle des fractures chez les dialysés. Aucun essai clinique contrôlé consacré spécifiquement à la prévention de cette complication grave et douloureuse n'a été réalisé. Le niveau de preuve des recommandations possibles est donc peu élevé. L'analyse des facteurs de risque de fracture suggère néanmoins plusieurs stratégies prometteuses, non mutuellement exclusives. La première vise à renforcer la résistance osseuse aux traumatismes. Dans ce domaine, la prise en charge optimale de l'hyperparathyroïdie (y compris dès le début de l'insuffisance rénale chronique, une discussion qui sort du cadre de cette revue) figure au premier plan. Par contre, aucune thérapeutique « classique » de l'ostéoporose (hormonothérapie substitutive, bisphosphonates,...) n'a fait la preuve ni de son efficacité ni de son innocuité à long terme chez le dialysé.

La deuxième vise à réduire le risque de chute. De nombreux essais cliniques contrôlés ont été consacrés à ce sujet dans la population gériatrique [46]. Les interventions les plus efficaces sont un programme d'exercice physique régulier, visant en particulier à développer la force musculaire et l'équilibre, la réduction du nombre et/ou de la dose des psychotropes, la cure chirurgicale de cataracte et la réduction des risques environnementaux de chute (un professionnel se déplaçant à domicile). La combinaison de plusieurs de ces interventions est possible. Leur application progressive aux dialysés devrait être facilitée par une collaboration accrue avec nos collègues gériatres et permettre une réduction de l'incidence des fractures des dialysés.

La troisième vise à réduire les fractures, même en l'absence d'amélioration de la résistance osseuse ou de réduction des chutes. Dans ce domaine, l'usage de dispositifs visant à protéger les sites anatomiques les plus vulnérables, comme la hanche, s'avère prometteur en gériatrie et devrait sans doute être envisagé chez certains dialysés [47].

BIBLIOGRAPHIE

1. FOURNIER A, TUNCHOT S, BEDROSSIAN J et al. Effect of phosphate binding agents on bone remodelling in patients on regular haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 1972 ; **9** : 126-141.
2. ALEM AM, SHERRARD DJ, GILLEN DL et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2000 ; **58** : 396-399.
3. JADOUL M, ALBERT JM, AKIBA T et al. Incidence and risk factors for hip and other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Soumis pour publication*.
4. KANIS JA, JOHNELL O, DE LAET C et al. International variations in hip fracture probabilities : implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*, 2002 ; **17** : 1237-1244.

5. REGINSTER JY, GILLET P, GOSSET C. Secular increase in the incidence of hip fractures in Belgium between 1984 and 1996 : need for a concerted public health strategy. *Bull World Health Organ*, 2001 ; **79** : 942-946.
6. FIELDEN J, PURDIE G, HORNE G et al. Hip fracture incidence in New Zealand, revisited. *N Z Med J*, 2001 ; **114** : 154-156.
7. STEHMAN-BREEN CO, SHERRARD DJ, ALEM AM et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2000 ; **58** : 2200-2205.
8. BALL AM, GILLEN DL, SHERRARD D et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA*, 2002 ; **288** : 3014-3018.
9. COCO M, RUSH H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis*, 2000 ; **36** : 1115-1121.
10. ENSRUD KE, BLACKWELL T, MANGIONE CM et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med*, 2003 ; **163** : 949-957.
11. HUBBARD R, FARRINGTON P, SMITH C et al. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*, 2003 ; **158** : 77-84.
12. LOPES AA, ALBERT JM, YOUNG EW et al. Screening for depression in hemodialysis patients : association with diagnosis, treatment, and outcomes in the DOPPS. *Kidney Int*, 2004 ; **66** : 2047-2053.
13. CUMMING RG, LE COUTEUR DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people. *CNS Drugs*, 2003 ; **17** : 825-837.
14. MUNDY G, GARRETT R, HARRIS S et al. Stimulation of bone formation in vitro and rodents by statins. *Science*, 1999 ; **286** : 1946-1949.
15. BLOCK GA, KLASSEN PS, LAZARUS JM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 2208-2218.
16. IWASAKI-ISHIZUKA Y, YAMATO H, FUKAGAWA M. Pravastatin ameliorates suppressed bone formation in uremic rats with adynamic bone disease. *J Am Soc Nephrol*, 2004 ; **15** : 8A.
17. BAUER DC, MUNDY GR, JAMAL SA et al. Use of statins and fracture. Results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med*, 2004 ; **164** : 146-152.
18. SCHLIENGER RG, KRAENZLIN ME, JICK SS et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA*, 2004 ; **292** : 1326-1332.
19. DANESE MD, KIM J, DOAN QV et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis*, 2006 ; **47** : 149-156.
20. CUNNINGHAM J, DANESE M, OLSON K et al. Effects of calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 2005 ; **68** : 1793-1800.
21. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION : K/DOQI. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; **42** : S1-S202
22. McLEAN RR, JACQUES PF, SELHUB J et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fractures in older persons. *N Engl J Med*, 2004 ; **350** : 2042-2049.
23. VAN MEURS JB, DHONUKSHE-RUTTEN RA, PLUIJM SM et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med*, 2004 ; **350** : 2033-2041.
24. RAISZ LG. Homocysteine and osteoporotic fractures – culprit or bystander ? *N Engl J Med*, 2004 ; **350** : 2089-2090.
25. SATO Y, HONDA Y, IWAMOTO J et al. Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005 ; **293** : 1082-1088.
26. JAMAL SA, LEITER RE, BAUER DC. Hyperhomocysteinemia and aortic calcification are associated with fractures in patients on haemodialysis. *QJM*, 2005 ; **98** : 575-579.
27. CUMMINGS SR, NEVITT MC, BROWNER WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*, 1995 ; **332** : 767-773.
28. POÓR G, ATKINSON EJ, O'FALLON WM et al. Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Miner Res*, 1995 ; **10** : 1900-1907.
29. DESMET C, BEGUIN C, SWINE C et al. Falls in hemodialysis patients : prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis*, 2005 ; **45** : 148-153.

30. JASSAL SV, COOK WL, DONALDSON M et al. Hemodialysis therapy predisposes older dialysis patients to falls. *J Am Soc Nephrol*, 2005 ; **16**, 296A.
31. MITTALHENKLE A, GILLEN DL, STEHMAN-BREEN CO. Increased risk of mortality associated with hip fractures in the dialysis population. *Am J Kidney Dis*, 2004 ; **44** : 672-679.
32. ROSEN CJ. Clinical practice postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2005 ; **353** : 595-603.
33. STEHMAN-BREEN CO, SHERRARD D, WALKER A et al. Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*, 1999 ; **33** : 941-946.
34. STEIN MS, PACKHAM DK, EBELING PR et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 1996 ; **28** : 515-522.
35. URENA P, BERNARD-POENARU O, OSTERTAG A et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003 ; **18** : 2325-2331.
36. TAAL MW, MASUD T, GREEN D et al. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1999 ; **14** : 1922-1928.
37. FONTAINE MA, ALBERT A, DUBOIS B et al. Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 2000 ; **54** : 218-226.
38. KAJI H, SUZUKI M, YANO S et al. Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 2002 ; **22** : 325-331.
39. ATSUMI K, KUSHIDA K, YAMAZAKI K et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 1999 ; **33** : 287-293.
40. TAAL MW, ROE S, MASUD T et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 1116-1120.
41. WEISINGER JR, BELLORIN-FONT E. Postmenopausal osteoporosis in the dialysis patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003 ; **12** : 381-386.
42. WETMORE JB, BENET LZ, KLEINSTUCK D et al. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology*, 2005 ; **10** : 393-399.
43. HERNÁNDEZ E, VALERA R, ALONZO E et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 2003 ; **63** : 2269-2274.
44. RAGGI P, JAMES G, BURKE SK et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res*, 2005 ; **20** : 764-772.
45. ASMUS HG, BRAUN J, KRAUSE R et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant*, 2005 ; **20** : 1653-1661.
46. KANNUS P, SIEVÄNEN H, PALVANEN M et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet*, 2005 ; **366** : 1885-1893.
47. KANNUS P, PARKKARI J, NIEMI S et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med*, 2000 ; **343** : 1506-1513.