

Ostéoporose post-ménopausique, que changent en pratique les nouvelles recommandations chez les sujets âgés ?

Postmenopausal osteoporosis: In practice, what difference do the new guidelines make for the elderly patients?

Jean-Bernard GAUVAIN¹, Hubert BLAIN²

RÉSUMÉ

Les données de l'assurance-maladie ont montré que les patientes avec ostéoporose post-ménopausique ont actuellement une insuffisance de prise en charge. En outre, depuis les dernières recommandations françaises éditées par le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) sur le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique de 2012, de nouvelles données de la littérature ont démontré qu'il était important de prendre en compte de nouveaux éléments dans la stratégie thérapeutique, comme le risque imminent de fracture et le sur-risque de mortalité après une re-fracture.

Trois réflexions incitent également à s'intéresser spécifiquement au risque fracturaire chez le sujet âgé :

- le risque de perte d'autonomie et la rupture avec l'état antérieur compromettant le maintien du patient à son domicile (après fracture de l'extrémité supérieure du fémur par exemple) ;
- la fréquence des chutes et de l'ostéoporose après 80 ans ;
- l'évènement chute en lui-même, qui est à la fois marqueur de risque fracturaire indépendamment de la Densité minérale osseuse (DMO) et témoin potentiel de la

ABSTRACT

Medicare data have shown that patients with postmenopausal osteoporosis currently have inadequate management. In addition, since the latest French recommendations published by the Group of Research and Information on Osteoporosis (GRIO) on the treatment of postmenopausal osteoporosis in 2012, new data from the literature have shown that it is important to take into account new elements in the therapeutic strategy such as the imminent risk of fracture and the over-risk of mortality after re-fracture.

Three reflections also encourage us to focus specifically on fracture risk in the elderly:

- the risk of loss of autonomy and rupture with the previous state compromising the maintenance of the patient at home (after fracture of the upper end of the femur for example);
- frequency of falls and osteoporosis after 80 years;
- the event falls in itself, which is both an independent marker of BMD (Bone Mineral Density) for fracture risk and potential indicator of the "fragility of the individual" that can be a turning point in the life course of the elderly person.

¹ Court Séjour Gériatrie, CHR d'Orléans-Nouvel Hôpital, 14 avenue de l'Hôpital, 45067 Orléans Cedex, France.

² Pôle de gérontologie, CHU de Montpellier, Centre Antonin Balmes, 39, avenue Charles Flahault, 34295 Montpellier Cedex 5 ; Université de Montpellier ; Euromov.

Auteur correspondant : Docteur Jean-Bernard Gauvain, Court Séjour Gériatrie, CHR d'Orléans-Nouvel Hôpital, 14 avenue de l'Hôpital, 45067 Orléans Cedex, France.

Courriel : jbgauvain.orleans@gmail.com

« fragilité de l'individu » pouvant constituer un tournant dans la trajectoire de vie de la personne âgée.

Pour toutes ces raisons, les recommandations du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique ont été actualisées à l'initiative du GRIO. L'objet de cet article est de rappeler à cette occasion les points clés de la démarche de prise en charge d'une ostéoporose post-ménopausique en 2018.

Mots clés : Ostéoporose - Chute - Densité minérale osseuse (DMO) - FRAX - Stratégie thérapeutique anti-ostéoporotique

OSTÉOPOROSE DU SUJET ÂGÉ : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE, POURQUOI ?

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une réduction de la densité minérale osseuse avec une altération de la micro-architecture et de la qualité osseuse qui diminuent la résistance osseuse entraînant un risque accru de fracture⁽¹⁾. Pendant les 5 à 10 ans qui suivent la ménopause chez la femme, une accélération de la perte osseuse est observée tant au niveau de l'os cortical qu'au niveau de l'os spongieux (en moyenne 1 % par an pour l'os cortical, tandis que la perte de l'os spongieux sera de 40 % entre 20 et 80 ans).

L'ostéoporose est devenue un enjeu de santé publique dans les pays où l'espérance de vie augmente. C'est une maladie fréquente, grave et couteuse :

- fréquente, puisqu'elle donne lieu en France⁽²⁾ chaque année à 70 000 fractures vertébrales, 50 000 fractures de l'extrémité supérieure du fémur chez la femme (et 16 000 chez les hommes). Les fractures sont dites ostéoporotiques, de fragilité ou non traumatiques, quand elles font suite à un traumatisme inférieur ou égal à une chute de sa hauteur, en sachant que la chute est de loin la première cause de fracture de fragilité. On sait qu'en France, il existe six millions de chutes dont 28 % surviennent chez les personnes de 65 ans ou plus. 10 % des chutes graves avec blessure s'accompagnent de fractures (environ 400 000 en France)⁽³⁾ ;
- grave, puisque pour la fracture de l'extrémité supérieure du fémur par exemple, le taux de mortalité est de 32 % dans l'année chez l'homme et 21 % chez la femme) et que l'incidence des fractures est supérieure par ordre de fréquence décroissante à celles de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ou du cancer du sein ;
- couteuse : à titre d'exemple la fracture de l'extrémité supérieure du fémur en France entraîne 50 340 hospitalisations pour un coût de plus de 300 millions €⁽⁴⁾.

For all these reasons, recommendations for the treatment of postmenopausal osteoporosis have been updated at the initiative of GRIO. The purpose of this article is to recall on this occasion the key points of the approach to the management of postmenopausal osteoporosis in 2018.

Rev Geriatr 2018 ; 43 (8) : 475-85.

Keywords: Osteoporosis - Falls - Bone mineral density (BMD) - FRAX - Antiosteoporotic treatment strategy

En France, il existe 3 millions de femmes ostéoporotiques, et les données de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) 2011-2013 ont alerté sur le fait que le nombre de prescriptions d'ostéodensitométrie et de traitements anti-ostéoporotiques avait diminué de 6 % et 10 % par an respectivement de 2010 à 2014, tandis que dans la même période le nombre d'hospitalisations pour fractures a augmenté de 10 % ; un an après une hospitalisation pour une fracture de fragilité, seuls 20 % des patients prennent un traitement anti-ostéoporotique. Le nombre de fractures attendu pour les prochaines années va croître, puisque l'âge est le facteur de risque principal d'ostéoporose⁽⁵⁾, d'exposition aux fractures et à leur gravité⁽⁶⁾.

POURQUOI UNE ACTUALISATION 2016-2017 DES RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE⁽⁷⁾

Très succinctement (*Tableau 1*), un consensus a abouti à :

- reconnaître l'insuffisance de la prise en charge⁽⁸⁾ ;
- renforcer le concept de fracture dite « sévère » (s'accompagnant d'un excès de mortalité)^(9, 10) ;
- placer la mesure de la densité osseuse au cœur de la décision thérapeutique :
 - 1 jugée nécessaire avant toute décision thérapeutique (permettant d'estimer la perte osseuse par rapport au pic de masse osseuse) ;
 - 2 permettant de vérifier que le T-score est, en fonction des situations, bien < -1, -2 ou -3 ;
 - 3 constituant un indicateur de suivi pour comprendre l'impact du traitement.

Ostéoporose post-ménopausique, que changent en pratique les nouvelles recommandations chez les sujets âgés ?
Postmenopausal osteoporosis: In practice, what difference do the new guidelines make for the elderly patients?

Tableau 1 : Résumé : les nouveautés 2018 comparativement aux recommandations de 2012.

Table 1: Summary: 2018 innovations in comparison to the 2012 recommendations.

Recommandations :	2012	2018
Les éléments de prédiction et de décision thérapeutique	Estimation à partir : <ul style="list-style-type: none"> • de l'âge ; • des antécédents personnels de fracture ; • des facteurs de risque de chute ; • de la mesure de DMO. 	Quatre éléments principaux sont mis en avant : <ul style="list-style-type: none"> • l'âge ; • les antécédents personnels de fractures sévères +++ (en tenant compte du caractère récent de la fracture) ; • l'évaluation du risque de chute > 70 ans ; • la mesure de la DMO.
Radiographies, VFA	Si rachialgies ou si un des critères : <ul style="list-style-type: none"> • perte de taille \geq 4 cm (taille actuelle comparée à celle de 20 ans) ; • perte de taille prospective \geq 2 cm ; • antécédent de fracture vertébrale ; • maladies chroniques (Tt corticothérapie, inhibiteurs de l'aromatase). 	Idem.
Mesure de la DMO	Le résultat de la DMO n'est pas toujours suffisant pour la décision thérapeutique. Il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier le risque de chute.	Nécessaire avant toute décision thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> • quantifier la fragilité osseuse sous-jacente ; • vérifier que le T-score est bien < -1 ; • planifier le suivi thérapeutique.
FRAX	Pour les situations difficiles uniquement, c.-à-d. inutile si : <ul style="list-style-type: none"> • fracture sévère dans les antécédents ; • T-score \leq -3 à l'un des sites de mesure. 	Pour situations difficiles uniquement, c.-à-d. inutile si : <ul style="list-style-type: none"> • fracture sévère dans les antécédents ; • antécédent de fract. non sévère et T \leq -2 ; • T-score \leq -3 à l'un des sites de mesure ; • seuil d'intervention 2018 = celui de 2012.
Évaluation du risque de chute	Notion introduite pour la 1 ^{re} fois.	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un antécédent de chute dans les 3 à 6 mois précédents +++ ; • Si absence de chute : Tests de dépistage Get up > 14 sec, appui unipodal... ; • consultation gériatrique si > 70 ans ; • DMO à évaluer chez les sujets à risque de chute ; • collaboration avec les réseaux de soin (filiales fractures, rééducation, équipes de gériatrie)
Marqueurs du remodelage osseux	Non recommandé pour le choix thérapeutique et la prédiction du risque de fracture.	<ul style="list-style-type: none"> • idem ; • intérêt du dosage du CTX sérique si doute sur l'observance d'un traitement anti-résorbeur.
Synthèse décisionnelle	Arbre diagnostique ne s'appuyant sur la DMO que pour les patients avec fractures non sévères ou facteur de risque d'ostéoporose sans fracture et/ou chute de moins d'un an.	Tableau prenant en compte systématiquement le résultat de la DMO , que l'on croise avec la notion de fracture prévalente ou de FDR d'ostéoporose et/ou de chute.
Prérequis	Apports vitamino-calciques	Idem.
Si fracture sévère	<ul style="list-style-type: none"> • Tt recommandé quel que soit le T score ; • Si doute sur conditions de la fracture, vérifier que T < -1. 	Tt recommandé quel que soit l'âge après une fracture sévère de faible traumatisme, si le T-score < -1
Si fracture non sévère	Traiter en fonction du T-score et du seuil de FRAX.	Tenir compte du gradient de risque selon : <ul style="list-style-type: none"> • si T \leq -2, traitement recommandé ; • si -1 > T > -2, avis du spécialiste, outils de prédiction ; • si T > -1, traitement non recommandé.
Si absence de fracture	Traiter en fonction du T-score et du seuil de FRAX.	Tenir compte du gradient de risque : <ul style="list-style-type: none"> • si T \leq -3, traitement recommandé ; • si -2 > T > -3, avis du spécialiste, outils de prédiction ; • si T > -2, traitement non recommandé.

Suivi du Tt	Clinique avec DMO si : <ul style="list-style-type: none"> • arrêt précoce d'un Tt pour effet indésirable ; • fin de séquence = vérifier l'absence de perte osseuse (diminution < 0,003 g/cm² de DMO). 	Notion de « DMO cible » , valeur pour laquelle le risque fracturaire est réduit à un niveau admissible. <ul style="list-style-type: none"> • absence de perte osseuse (variation de DMO ≤ 0,03 g/cm²) = objectif minimal pour tout patient ; • si DMO fémorale très basse, viser au minimum DMO au-dessus de T > -2,5 voire > -2 au site fémoral.
Arrêt du Tt	<ul style="list-style-type: none"> • Interruption du traitement dans les conditions suivantes : - pas de fracture sous traitement ; - pas de nouveaux facteurs de risque ; - pas de diminution significative de la DMO ; - et en cas de fracture ostéoporotique sévère, T-score en fin de séquence ≥ -2,5 au site fémoral. • Réévaluation recommandée 1 à 2 ans après l'interruption du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Interruption du traitement dans les conditions suivantes : - pas de fracture sous traitement ; - pas de nouveaux facteurs de risque ; - pas de diminution significative de la DMO ; - et en cas de fracture ostéoporotique sévère, T-score en fin de séquence ≥ -2,5 au site fémoral, voire -2. • Réévaluation recommandée 1 à 2 ans après l'interruption du traitement

Abréviations : Tt : Traitement ; DMO : Densité minérale osseuse ; VFA : Vertébral fracture assessment ; FDR : facteur de risque

LA DÉMARCHÉ DE PRISE EN CHARGE D'UNE SUSPICION D'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

Quatre facteurs de risque sont indispensables (parmi d'autres) à rechercher pour prédire le risque fracturaire :

- 1) *un antécédent personnel de fracture* : par exemple, le risque de fracture incidente est multiplié par 2 à 10 chez les femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale⁽¹¹⁾ ;
- 2) *l'âge*⁽⁵⁾ : par rapport aux femmes ménopausées sans fracture vertébrale, le risque de fracture incidente est multiplié par 5 chez la femme de 65 ans et multiplié par 9 chez la femme de 75 ans ;
- 3) *le niveau de Densité minérale osseuse (DMO)* : sa prescription devrait être préconisée non seulement chez les personnes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose, mais aussi chez les sujets chuteurs en l'absence d'ostéoporose connue et traitée⁽¹²⁾. En effet, les facteurs de risque de DMO basse et chute prévalente sont des facteurs de risque de fracture indépendants^(13, 14) (que ce soit pour des personnes vivant à domicile ou en Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes - EHPAD) et les difficultés de mobilité sont des facteurs de risque de fracture dans la population âgée, indépendamment d'une faible DMO et d'un risque élevé de chute⁽¹⁵⁾.
- 4) *l'existence du risque de chute* chez les sujets de plus de 70 ans. Nous n'insisterons pas dans cet article sur la démarche de recherche de facteurs de risque qui est maintenant bien connue de tout le corps médical⁽¹⁶⁾, mais sur l'interprétation de l'évaluation des tests de l'Évaluation gériatrique standardisée (EGS). En effet, la mise en évidence d'une lenteur de marche^(17, 18), d'un manque d'équilibre⁽¹⁹⁾, d'un manque de force musculaire⁽²⁰⁻²²⁾, d'une peur de tomber⁽²³⁾... font aussi partie intégrante d'une stratégie multidimensionnelle qui se doit de s'adapter au niveau de fragilité du sujet :

démarche globale pour des sujets à haut risque de chute (chutes récentes ou chutes à répétition) ou plus ciblée sur certains facteurs si le risque de chute est plus modéré⁽²⁴⁾.

Le diagnostic positif d'ostéoporose s'appuie sur plusieurs éléments

Cliniquement

Il faut systématiquement « traquer » les antécédents de fractures, notamment vertébrales dont les 2/3 passent inaperçues^(25, 26) : si la personne âgée ou son aidant principal n'ont pas de notion d'antécédent de fracture, une perte de taille historique ≥ 4 cm⁽²⁷⁾ doit attirer l'attention, car 40 % de ces sujets ont une fracture vertébrale qu'ils ne soupçonnent pas. Ainsi, sur plus de 1 500 personnes avec fractures suivies sur plus de 15 ans, 54 % ont fait une nouvelle fracture dans les 5 ans⁽²⁸⁾, ce risque persistant une quinzaine d'années. D'autres données de la littérature insistent sur cette notion de repérage des événements fracturaires passés afin d'en tenir compte pour la décision thérapeutique. La découverte d'un événement fracturaire passé ne suffit pas, encore faut-il essayer de le dater : le poids de la fracture prévalente sur les fractures incidentes varie avec le temps : autrement dit, de même qu'en gériatrie « la chute appelle la chute », « la fracture appelle la fracture » et ce risque est maximum dans l'année qui suit (23 %)⁽²⁸⁾. Tenir compte du facteur temps pour évaluer le risque de fracture dans l'année qui suit, a fait émerger le concept de fracture imminente.

Radiologiquement

La constatation d'une fracture ostéoporotique de « fragilité » (ou atraumatique)

- Fractures prévalentes ?

Bien relire tous les clichés apportés par la famille, y compris les profils pulmonaires (sans oublier que 2/3 des fractures vertébrales passent inaperçues puisque peu symptomatiques).

• Si on ne dispose pas de clichés antérieurs : demander 4 clichés (De Seze, rachis lombaire de profil et rachis dorsal de face et de profil) ; en l'absence de fracture périphérique ou vertébrale, le diagnostic d'ostéoporose sera retenu sur l'existence d'une densité osseuse faible mesurée par densitométrie osseuse double énergie à rayons X (*dual X-ray absorptiometry* [DXA] ou ostéodensitométrie).

La densité minérale osseuse (DMO)

Mesurée par densitométrie à double énergie par rayon X et comparée au pic de densité minérale osseuse de sujets sains de mêmes sexe et race au niveau du col du fémur chez les personnes âgées. Cette mesure est considérée par le GRIO comme *nécessaire avant toute décision* thérapeutique dans le but de quantifier la fragilité osseuse et le risque de fracture :

- la DMO chez la personne âgée doit être mesurée au niveau de l'extrémité supérieure du fémur en raison du risque de sa surestimation au niveau du rachis par l'arthrose ou des appositions calciques au niveau de l'aorte (*Tableau 2*) ;
- les indications de la DMO sont identiques à celles des recommandations de 2012 (*Tableau 2*), comprenant

l'antécédent de chute. Succinctement, la mesure de la DMO est remboursée dans les cas suivants :

- fracture ;
- traitement susceptible d'induire une ostéoporose (corticothérapie, en particulier) ;
- femmes ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'ostéoporose : antécédents de fracture du col fémoral chez un parent du premier degré, faible poids (IMC < 19), précocité de la ménopause (< 40 ans), antécédent de corticothérapie prolongée ;
- le GRIO a proposé de rajouter les sujets âgés chuteurs⁽²⁹⁾ ;
- pour chaque diminution d'une déviation standard de DMO, le risque de fracture incidente est multiplié par 1,5 à 3 ;
- NE PAS CONFONDRE :
 - ostéoporose « densitométrique » (T < -2,5) et
 - seuil de DMO à partir duquel il existe un risque fracturaire et donc une indication thérapeutique (perte de masse osseuse associée à une altération de la qualité de l'os sous l'effet de multiples facteurs de risque, ayant pour conséquence que la force d'un traumatisme à basse énergie sera supérieure à la résistance biomécanique de l'os).

Tableau 2 : Les indications de l'ostéodensitométrie.

Table 2: Indications for bone densitometry.

1° - Si 1^{er} examen

• population générale (quels que soient l'âge et le sexe)

- En cas de signes d'ostéoporose
 - ✓ découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
 - ✓ antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur
- En cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :
 - ✓ lors d'une corticothérapie systémique
 - ✓ antécédent documenté de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose
 - hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-Rh]) ;
 - hyperthyroïdie évolutive non traitée ;
 - hypercorticisme ;
 - hyperparathyroïde primitive ;
 - ostéogénèse imparfaite.

• Chez la femme ménopausée (y compris pour les femmes sous traitement hormonal de la ménopause) : au minimum 1 des FDR suivants pour être remboursée

- antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent du 1^{er} degré ;
- indice de masse corporelle < 19 kg/m² ;
- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs à une dose > 7,5 mg/jour équivalent prednisone.

2° - Pour un second examen

1. À l'arrêt du traitement anti-ostéoporotique, en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable, chez la femme ménopausée.
2. Chez la femme ménopausée sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une 1^{re} ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une 2^e ostéodensitométrie peut être proposée dans les 3 à 5 ans en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.

3° - Chez le sujet âgé

L'antécédent de chute dans la dernière année est à considérer comme facteur de risque devant faire rechercher une ostéoporose densitométrique (GRIO : recommandations de 2012 confirmées dans les recommandations de 2018) : la chute est en effet un facteur de risque de fracture indépendant de la densité osseuse.

Le diagnostic différentiel, Facteurs de risque (FDR) et étiologique

Avant de discuter l'introduction d'un traitement de fond anti-ostéoporotique, il est indispensable de rechercher des causes d'ostéoporose secondaire et des facteurs de risque susceptibles de majorer le risque de fracture.

Quelle biologie de 1^{er} temps (tableau 3) ?⁽³⁰⁾

- C-Réactive protéine (CRP), Électrophorèse simple des protides (EPP), albuminémie et calcémie totale (faire calcium corrigé chez la personne âgée), phosphorémie et phosphatases alcalines (leur augmentation peut être le témoin d'une hépatopathie ou d'un hyper-remodelage osseux), créatininémie (avec calcul de la clairance), Vit D2+3 (en cas de chute et/ou de suspicion d'ostéomalacie, le dosage est à faire AVANT la prise d'une ampoule de vit D et non après si un traitement vitaminique est déjà en cours), ce d'autant que la normalisation du taux de VitD est un prérequis pour

initier le traitement de fond, +/- Thyroid stimulating hormone (TSH) selon la clinique ;

- Biologie de 2^e temps : à discuter selon la clinique et les premiers résultats ;
- N.B. chez l'homme : ne pas oublier les ostéoporoses secondaires classiques : hémochromatoses (bilan martial), hypogonadisme (poils ?), hypercorticisme (HTA ?).

Facteurs de risque (FDR - Tableau 4) et pistes étiologiques (Tableau 5)^(31, 32)

La limite entre les FDR et les causes d'ostéoporose dites secondaires reste floue. L'âge est un FDR important, la corticothérapie est la 1^{re} cause d'ostéoporose secondaire et un FDR majeur de DMO basse. Tous les FDR n'ont pas le même poids, la dépression et les traitements par Inhibiteur de la recapture des la sérotonine (IRS) par exemple ont un poids spécifique plus faible, mais sont de fréquence élevée.

Tableau 3 : Diagnostic différentiel, éléments de réflexion.

Table 3: Differential diagnosis - food for thought.

	Ostéoporose	Ostéomalacie	HPT I	Myélome	Métastases
VS	N	N	N	↑	↑
Calcémie	N	↓	↑	N ou ↑	N ou ↑
Phosphatémie	N	N ou ↓	N ou ↓	N	N
PAS	N ou ↑	↑	N ou ↑	N ou ↑	N ou ↑
Créatininémie	N	N	N	N ou ↑	N ou ↑
Calciurie	N ou ↓	↓	↑	N ou ↑	N ou ↑
EPP	N	N	N	Pic monoclonal	N

Abréviations : VS : Vitesse de sédimentation ; PAS : Phosphatases alcalines sanguines. Son taux peut être élevé dans les suites d'une fracture et dans certaines pathologies hépatiques ou dans lesquelles le remodelage est accru (hyperparathyroïdie par exemple) ; HPT I : Hyperparathyroïdie primitive ; EPP : électrophorèse simple des protéines.

Tableau 4 : Facteurs de risque de fracture.

Table 4: Fracture risk factor.

- **antécédent personnel de fracture*** par fragilité ;
- **âge > 60 ans*** ;
- origine caucasienne ;
- **antécédent de corticothérapie*** systémique ($\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone pendant au moins trois mois) ;
- **antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent du premier degré*** ;
- **faible poids*** (masse corporelle < 19 kg/m²) ;
- aménorrhée primaire ou secondaire ;
- ménopause précoce (avant 40 ans) ;
- **tabagisme*** ;
- alcoolisme ;
- faible apport calcique ;
- carence en vitamine D ;
- **baisse de l'acuité visuelle*** ;
- **troubles neuromusculaires*** ;
- **immobilisation très prolongée***.

* FDR indépendants de la DMO.

Tableau 5 : Ostéoporoses secondaires.

Table 5: Secondary osteoporosis.

Maladies digestives	Maladie cœliaque, syndromes de malabsorption Résections intestinales étendues Hépatites chroniques, hépatopathies alcooliques Entéropathies inflammatoires Intolérance au lactose...
Endocrinopathies	Hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie Diabète insulino-dépendant Hémochromatose Maladie de Cushing Insuffisance hypophysaire, Hypogonadisme, Acromégalie
Rhumatismes inflammatoires chroniques	Polyarthrite rhumatoïde, Spondylarthropathies Lupus, Rhumatisme psoriasique...
Maladies hématologiques	Mastocytose, syndrome lymphoprolifératif...
Insuffisance Rénale Chronique	
Corticoïdes Alcool/tabac/caféine Anti-aromatases	anastrozole Arimidex® /létrazole Femara® exemestane Aromasine®
Analogues de la GnRH	Décapeptyl® Suprefact® Zoladex® Bigonist® Gonapeptyl® Eligard® Enantone®
Hormones thyroïdiennes	NB : à doses suppressives
Glitazones	roziglitazone Avandia® pioglitazone Actos®
Inhibiteurs de la pompe à protons	ésoméprazole Inexium® lansoprazole Lanzor® Ogast® oméprazole Mopral® Zoltum® pantaprazole Eupantol® Inipomp® + génériques rabéprazole Pariet®
Antidépresseurs... Diurétiques de l'anse Warfarine Méthotrexate	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) / lithium / anticonvulsivants®

En fait, la diminution de la DMO reste un déterminant principal du risque fracturaire. Mais comme les valeurs basses de la DMO n'expliquent qu'environ 35 % des événements fracturaires, cette mesure est insuffisante pour prendre une décision thérapeutique. Il est fondamental à l'échelle individuelle de prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture, notamment un antécédent de fracture ostéoporotique prévalente (fracture sévère ++++) et l'existence de risque de chute, qui sont des facteurs de risque majeurs de fracture, particulièrement chez les personnes âgées.

QUELLE PEUT ÊTRE LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE DANS LE CONTEXTE DES NOUVELLES RECOMMANDATIONS ?

Trois situations sont à différencier (Tableau 6) :

1) En cas de fracture dite « sévère », un traitement est recommandé quel que soit l'âge après une fracture sévère si le T-score est ≤ -1 (accord professionnel). En cas de T-score

> -1 , l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction (FRAX par exemple, qui détermine le risque de fracture sévère et de l'Extrémité supérieure du fémur - ESF - à 10 ans) peuvent être recommandés.

2) En cas de fracture non sévère, la mesure de la DMO est nécessaire avant toute décision thérapeutique et le traitement est recommandé si le T-score est ≤ -2 à au moins un des sites de mesure. Le traitement n'est pas recommandé en cas de T-score > -1 et, entre -1 et -2 l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction peuvent être utilisés.

3) En l'absence de fracture, le traitement est recommandé si le T-score est ≤ -3 à l'un des sites de mesure. En cas de T-score > -2 , le traitement n'est pas recommandé et entre -2 et -3 l'avis d'un spécialiste et l'usage d'outils de prédiction peuvent être utilisés.

Le FRAX : il est donc inutile lorsque l'indication de traitement est évidente (accord professionnel) ; l'intérêt du FRAX est limité aux situations difficiles : fractures non sévères avec T-score > -2 ou absence de fracture avec T-score compris entre -2 et -3 .

Tableau 6 : Synthèse de la décision thérapeutique en fonction de la DMO et des facteurs de risque (notamment le degré de gravité d'éventuelles fractures prévalentes).

Table 6: Synthesis of the therapeutic decision based on the BMD and risk factors (particularly the degree of seriousness of possible prevalent fractures).

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES			
En fonction du T score (au site le plus bas)	Fractures sévères (fémur, vertèbres, humérus, bassin)	Fractures non sévères	Absence de fracture et facteurs de risque d'ostéoporose ou de chutes multiples
T > -1	Avis du spécialiste	Pas de traitement	Pas de traitement
T ≤ -1 et > -2	Traitement	Avis du spécialiste	Pas de traitement
T ≤ -2 et > -3	Traitement	Traitement	Avis du spécialiste
T ≤ -3	Traitement	Traitement	Traitement

QUEL TRAITEMENT PROPOSER ? _____

Le tableau 7 résume les effets bénéfiques des traitements sur le risque de fracture non vertébrale.

- Concernant le choix des traitements, il n'y a pas d'étude comparative portant sur l'efficacité anti-fracturaire. Chez le sujet âgé, l'objectif est d'éviter principalement la fracture de hanche (Tableau 7). Chaque séquence thérapeutique dure 3 à 5 ans, sauf pour le traitement par le téraparatide dont la durée est de 18 mois (le traitement reconstituteur par téraparatide sera suivi d'un traitement antirésorbeur).
- Les biphosphonates (BP) (alendronate cp à 70 mg et risédronate cp à 35 mg en prise hebdomadaire, risédronate 1 cp à 75 mg sur 2 jours consécutifs par mois) sont utilisés préférentiellement chez le sujet âgé. L'acide zolédronique (4 mg IV à passer en au moins 30 minutes) est à privilégier chez les patients ayant souffert d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (traitement en 1^{re} intention - grade A)⁽³³⁾. Les biphosphonates sont contre-indiqués en cas de clairance de la créatinine < 35 ml/min ou d'hypocalcémie.
- Si ≥ 2 fractures vertébrales : le téraparatide est à proposer en 1^{re} intention (grade A) en tenant compte des contre-indications : hypercalcémie, hyperparathyroïdie, clairance de la créatinine < 35 ml/min et tumeur osseuse ou métastase.
- Le dénosumab est à utiliser en seconde intention en relais des BP, ou en cas de contre-indication aux biphosphonates (possible en cas d'insuffisance rénale), en l'absence d'hypocalcémie⁽³⁴⁾.
- L'utilisation des médicaments parentéraux (acide zolédronique et dénosumab) peut être privilégiée dans les situations suivantes :
 - fractures de l'extrémité supérieure du fémur ;
 - DMO très basse ;

- présence d'une polymédication ou de comorbidités, notamment troubles mnésiques risquant d'entraîner un défaut d'observance (accord professionnel).

LES TRAITEMENTS INDISPENSABLES, QUEL QUE SOIT L'ÂGE _____

- La prise en charge des chutes est indispensable, *a fortiori* chez la personne âgée⁽¹⁶⁾ dans le contexte de prévention fracturaire.
- L'activité physique : elle doit toujours être associée à un travail de l'équilibre, de préférence en charge pour permettre de limiter la diminution liée à l'âge de la DMO^(12, 35).
- Le traitement vitaminocalcique n'est pas le traitement de l'ostéoporose, mais la normalisation du statut vitaminique D et calcique est indispensable avant l'initiation d'un traitement de fond. On conseille classiquement :
 - des apports alimentaires suffisants en protides⁽³⁶⁾ et riches en calcium (eaux minérales calciques si besoin) pour apporter 1 g de calcium/j⁽³⁷⁾ ;
 - un apport suffisant en Vit D (viser 800 UI/j) a été largement conseillé depuis les dernières recommandations de 2011⁽³⁸⁾. La valeur cible de la 25(OH) Vitamine D sérique est de 30 ng/ml (Le dosage qui coûte environ 11 euros est remboursé par la Sécurité Sociale en cas de doute sur une fragilité osseuse ou de chutes répétées). Chez le sujet âgé, la vitamine D est absolument nécessaire d'une part pour que le traitement anti-ostéoporotique soit efficace (tous les essais thérapeutiques ont été faits en présence de vitamine D), d'autre part la vitamine D réduit d'environ 20 % les chutes chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Un traitement biphasique est recommandé en cas d'insuffisance ou de carence en vitamine D :

Tableau 7 : Synthèse de l'effet des traitements sur le risque de fracture non vertébrale.

Table 7: Synthesis of the treatment's impact on the risk of non-vertebral fracture.

Traitement	Étude	Durée	Risque Relatif	Commentaires
THM	WHI (Cauley)	5 ans	Toutes fractures (y compris vertébrales) : 0,76 (0,69-0,85)	Hanche 0,66 (0,45-0,98)
Raloxifène	MORE (Ettinger)	3 ans	0,92 (0,8-1,1) (NS)	Post-hoc dans un groupe sélectionné à haut risque 0,53 (0,29-0,99)
Alendronate	FIT 1 (Black)	3 ans	0,80 (0,63-1,01)	Hanche : 0,49 (0,23-0,99) Poignet : 0,52 (0,31-0,87) Fracture de hanche : RR = 0,47 (0,26-0,85)
	FIT 2 (Cummings)	4 ans	0,86 (0,73-1,01)	
	Méta-analyse (Karpf)	3 ans	0,71 (0,50-0,997)	
	Méta-analyse (Cranney)	3 ans	0,51 (0,38-0,69)	
	Méta-analyse (Wells)	≥ 1 an	0,77 (0,64-0,92)	
Risédronate	Vert NA (Harris)	3 ans	0,61 (0,39-0,94)	Patientes avec au moins une fracture vertébrale. Patientes avec au moins deux fractures vertébrales. Seulement chez les femmes ostéoporotiques de 70-79 ans (0,4 (0,6-0,9) Fracture de hanche : RR = 0,74 (0,59-0,94) Analyse post-hoc (sujets ≥ 80 ans)
	Vert MN (Reginster)	3 ans	0,67 (0,44-1,04)	
	Hip Study (McClung)	3 ans	0,7 (0,6-0,9)	
	Méta-analyse (Wells)	≥ 1 an	0,80 (0,72-0,90)	
	Méta-analyse (Boonen)	3 ans	NS	
Acide zolédronique	HORIZON PFT (Black)	3 ans	0,75 (0,64-0,87)	Fracture de hanche : 0,59 (0,42-0,83) Chez sujets avec fracture de l'ESF ; Fracture de hanche : 0,70 (0,41-1,19) Analyse post-hoc
	HORIZON RFT (Lyles)	3 ans	0,73 (0,55-0,98)	
	Analyse poolée sujets ≥ 75 ans (Boonen)	3 ans	0,73 (0,60-0,90)	
Tériparatide	Essai PFT (Neer)	18 mois	0,47 (0,25-0,88)	
Dénosumab	FREEDOM (Cummings)	3 ans	0,80 (0,67-0,95)	Hanche : RR = 0,60 (0,37-0,97)

✓ *Phase de rattrapage.* Il serait en effet illusoire d'espérer atteindre la cible de 30-40 ng/ml avec un apport de 800 à 1 000 UI/j sans combler le déficit initial par un traitement d'attaque ; d'où la proposition d'agir en deux temps en cas d'insuffisance ou de carence, le 1^{er} temps visant à remonter à la dose cible de 30-40 ng/ml étant suivi d'une phase de maintien : si le taux de Vitamine D est < 10 ng/ml on propose une ampoule de 100 000 unités tous les 15 jours avec 4 prises au total ; s'il est compris entre 10 et 20 ng/ml : 3 ampoules ; et deux prises seulement s'il est entre 20 et 30 ng/ml.

✓ *Traitement d'entretien :* la dose est de 800 à 1 200 UI/jour. Une ampoule de VitD de 80 000 à 100 000 unités tous les 2 à 3 mois en est l'équivalent⁽³⁹⁾.

✓ *Chez la personne obèse,* la vitamine D est captée par le tissu adipeux et des doses importantes de vitamine D peuvent être nécessaires pour normaliser le statut vitaminocalcique D.

QUEL SUIVI POUR LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE ?

Les recommandations de 2018 insistent également sur le suivi des traitements soulignant la nécessité d'une réévaluation après 2 à 3 ans de traitement, ce qui ne signifie pas son interruption (accord professionnel). Pour la 1^{re} fois, il y a la notion de cible densitométrique qui est introduite avec, tout particulièrement chez les patientes ayant un antécédent de fracture sévère et une DMO féminine très basse, un objectif qui doit être une augmentation significative de la DMO. Les points de suivi sont les suivants :

- clinique ++ : taille, adhésion et tolérance au traitement ;
- évaluation clinique et morphologique du rachis :
 - rachialgies ;
 - ou perte de taille ≥ 2 cm au cours du suivi (Accord professionnel) ;

- DMO : peut être proposée dans les 2 à 3 ans après le début du traitement et en fin de séquence de traitement (Accord professionnel).
 - Objectifs :
 - vérifier l'absence de perte osseuse (définie par une diminution de plus de 0,03 g/cm² de DMO) (Accord professionnel) ;
 - évaluer la réponse osseuse aux traitements ;
 - La DMO en fin de séquence permet d'évaluer le risque de fracture dans les années qui suivent ;
 - Chez les patientes ayant une DMO fémorale très basse au moment du diagnostic, l'objectif est une augmentation significative de la DMO, au minimum au-dessus de T > -2,5 voire > -2 au site fémoral.
 - Critères d'arrêt du traitement : après 3 à 5 ans de traitement, l'arrêt est recommandé si les conditions suivantes sont réunies (Accord professionnel) :
 - pas de fracture sous traitement ;
 - pas de nouveaux facteurs de risque ;
 - pas de diminution significative de la DMO ;
 - T-score fémoral supérieur à -2,5, voire -2.
- Ne pas oublier : une réévaluation après l'arrêt du traitement est recommandée après 2 ans d'interruption.

CONCLUSION

Ces nouvelles recommandations présentent l'intérêt de simplifier les indications thérapeutiques tout en s'appuyant sur la DMO pour mieux cerner le risque fracturaire et en assurer le suivi. Elles prennent en compte le risque de chute dans la décision thérapeutique.

Au regard de l'insuffisance des indications thérapeutiques, l'objectif pragmatique est déjà de traiter « les sujets les plus à risque » (ceux qui ont déjà « fracturé »), le plus rapidement possible (concept de la fracture imminente), c'est-à-dire avant la prochaine chute et sa fracture potentielle.

Le repérage de ces sujets à risque au sein de la population gériatrique est facilité par l'action des UMG (Unités mobiles gériatriques) et des UPOG (Unité péri-opératoire gériatrique) ; mais leur déploiement reste encore insuffisant et nécessite une implication plus forte au sein des autres structures de prise en charge gériatriques (consultations, hospitalisations programmées, interfaces avec les filières fractures dans certains hôpitaux...).

Liens d'intérêt : JB. Gauvain : interventions ponctuelles Laboratoires AMGEN, Lilly. H. Blain déclare ne pas avoir de lien d'intérêt concernant cet article.

LES 10 POINTS CLÉS

1. Le concept de « fracture sévère » mis en exergue lors des recommandations de 2012 demeure (excès de mortalité).
2. Le rôle des récives fracturaires dans l'excès de mortalité a été souligné.
3. Parmi les outils de prédiction du risque fracturaire, quatre déterminants sont au cœur de la décision de mise en route du traitement de fond anti-ostéoporotique (antécédent personnel de fracture sévère, chute prévalente, âge et DMO).
4. L'indication d'une mesure de la DMO est indispensable avant toute décision thérapeutique (afin de quantifier la fragilité osseuse, vérifier que le T-score est bien inférieur à -1 et apporter une valeur de référence pour le suivi).
5. Le FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/?lang=fr>) est réservé aux situations complexes.
6. Les indications d'un traitement de fond sont prises à partir des valeurs de la DMO avec les seuils -1, -2 et -3 en fonction de la gravité des fractures prévalentes (sévères, non sévères, absentes mais antécédents de chutes ou d'autres facteurs de risque).
7. Le concept de fracture « imminente » souligne le risque de re-fracture à court terme (devant une fracture vertébrale récente, le risque de re-fracture est de 20 % dans l'année qui suit) ; la notion de chute en est un facteur aggravant ;
8. Chez un patient ayant des fractures :
 - vertébrales (au moins 2 prouvées radiologiquement), téraparatide en 1^{re} intention ;
 - fracture de l'extrémité supérieure du fémur : acide zolédronique en 1^{re} intention ;
9. Vitamine D toujours ainsi qu'une évaluation du risque de chute ;
10. Le suivi : introduction d'une cible densitométrique, avec en cas de fracture sévère prévalente, l'objectif d'une DMO augmentée de façon significative au minimum au-dessus de T > -2,5 voire -2 au site fémoral.

RÉFÉRENCES

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 2001 ; 285 : 785-95.
2. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, *et al.* ; EU review panel of the IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013 ; 8 : 137.
3. INSERM. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose>
4. Maravic M, Le Bihan C, Landais P, Fardellone P. Incidence and cost of osteoporotic fractures in France during 2001. A methodological approach by the national hospital database. *Osteoporos Int* 2005 ; 16 : 1475-80.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten Year Probabilities of Osteoporotic Fractures According to BMD and Diagnostic Thresholds. *Osteoporos Int* 2001 ; 12 : 989-95.
6. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, *et al.* Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005 ; 16 : 581-9.
7. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, *et al.* Actualisation 2018 des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Rhum* 2018 ; 85 : 428-40.
8. Livre Blanc des États Généraux de l'Ostéoporose - Présentation au sénat le 17 octobre 2017. Manifeste pour un plan de santé publique contre les fractures liées à l'ostéoporose. http://www.aflar.org/IMG/pdf/livre_blanc-version_legere.pdf
9. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporos Int* 2015 ; 26 : 1331-9.
10. Briot K, Cortet B, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, *et al.* Update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012 ; 79 : 304-13.
11. Black DM, Arden NK, Palermo I, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fracture and new vertebral deformities but not wrist fractures: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 821-8.
12. INSERM. Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées. Collection Expertise collective, Inserm, Paris, 2015.
13. Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausherr E, *et al.* Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996 ; 348 : 145-9.
14. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, *et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007 ; 18 : 1033-46.
15. Greenspan SL, Myers ER, Kiel DP, Parker RA, Hayes WC, Resnick NM. Fall direction, bone mineral density, and function: risk factors for hip fracture in frail nursing home elderly. *Am J Med* 1998 ; 104 : 539-45.
16. HAS (Haute Autorité de Santé) Prévention des chutes accidentelles chez la personne âgée. 2005. <http://www.has-sante.fr>
17. Dargent-Molina P, Schott AM, Hans D, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, *et al.* Separate and combined value of bone mass and gait speed measurements in screening for hip fracture risk: results from the EPIDOS study. *Épidémiologie de l'Ostéoporose. Osteoporos Int* 1999 ; 9 : 188-92.
18. Abellan Van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, *et al.* Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* 2009 ; 13 : 881-9.
19. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med* 2005 ; 26 : 181-201.
20. Bonnefoy M, Jauffret M, Jusot JF. Muscle power of lower extremities in relation to functional ability and nutritional status in very elderly people. *J Nutr Health Aging* 2007 ; 11 : 223-8.
21. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA* 1989 ; 261 : 2663-8.
22. Moreland JD, Richardson JA, Goldsmith CH, Clase CM. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2004 ; 52 : 1121-9.
23. Burkner EJ, Wong H, Sloane PD, Mattingly D, Preisser J, Mitchell CM. Predictors of fear of falling in dizzy and non-dizzy elderly. *Psychol Aging* 1995 ; 10 : 104-10.
24. Rubenstein LZ, Josephson KR, Trueblood PR, Loy S, Harker JO, Pietruszka FM, *et al.* Effects of a group exercise program on strength, mobility, and falls among fall-prone elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000 ; 55 : M317-21.
25. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992 ; 7 : 221-7.
26. Fontana A, Delmas PD. L'ostéoporose : épidémiologie, clinique et approches thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 1297-305.
27. Briot K, Legrand E, Pouchain D, Monnier S, Roux C. Accuracy of patient-reported height loss and risk factors for height loss among postmenopausal women. *CMAJ* 2010 ; 182 : 558-62.
28. Van Geel T, Van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 99-102.
29. Blain H, Rolland Y, Beauchet O, Annweiler C, Benhamou CL, Benetos A, *et al.* ; Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses et la Société française de gériatrie et gériatrie. Usefulness of bone density measurement in fallers. *Joint Bone Spine* 2014 ; 81 : 403-8.
30. Souberbielle JC, Cormier C. Daily clinical practice: Biological testing in osteoporosis. *J Soc Biol* 2008 ; 202 : 275-80.
31. Audran M, Insalaco P, Legrand E. Osteoporoses secondaires. Définition et conduite diagnostique. *Rev Rhum* 2001 ; 68 : 669-77.
32. Briot K. Ostéopathies médicamenteuses (hors cortisone). *Presse Med* 2006 ; 35 : 1579-83.
33. Black DM, Delmas P, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, *et al.* Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1809-22.
34. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, *et al.* Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 756-65.
35. ANSES. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité. Fév 2016.
36. Boirie Y. Protéines lentes, protéines rapides. *Nutr Clin Métab* 2004 ; 18 : 25-7.
37. Fardellone P, Cotté FE, Roux C, Lespessailles E, Mercier F, Gaudin AF. Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. *Joint Bone Spine* 2010 ; 77 : 154-8.
38. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T ; Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO). La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Med* 2011 ; 40 : 673-82.
39. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Stähelin HB, Meyer OW, Theiler R, *et al.* Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med* 2016 ; 176 : 175-83.