

L'endocrinologie, le métabolisme phospho-calcique, l'ostéoporose et l'étude FRISBEE au CHU Brugmann

BODY J.J.^{1,3}, ICONARU L.¹, DÉSIR D.¹, BERGMANN P.^{2,3}

¹Services d'Endocrinologie et de Médecine Interne, CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles

²Service de Médecine Nucléaire, CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles

³Laboratoire de Médecine Translationnelle, CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles

RÉSUMÉ

Cet article résume tout d'abord l'évolution de l'endocrinologie et des études du métabolisme phospho-calcique au CHU Brugmann depuis les années cinquante jusqu'à nos jours. L'importance de l'ostéoporose est rappelée, tant en termes de morbidité et de mortalité accrues, que de coûts pour la santé publique. Le diagnostic opérationnel de l'ostéoporose repose certes sur la densitométrie (T-score $\leq -2,5$), mais au moins 50% des fractures de fragilité surviennent chez des sujets « non ostéoporotiques » car le risque fracturaire dépend aussi de nombreux autres facteurs que de la masse osseuse. La distinction doit donc être faite entre un diagnostic d'ostéoporose par densitométrie et l'évaluation individuelle du risque fracturaire. Le score de risque fracturaire le plus utilisé est le FRAX mais sa version actuelle présente de nombreuses limitations.

Nous avons enregistré les différents facteurs de risque fracturaire chez 3 560 femmes ménopausées incluses entre 2007 et 2013 dans l'étude FRISBEE (Fracture RISK Brussels Epidemiological Enquiry). Leur âge moyen était de 70 ans à l'inclusion. Elles sont suivies annuellement par interview téléphonique afin d'enregistrer notamment la survenue de fracture de fragilité qui sont ensuite validées. L'étude FRISBEE nous a notamment permis de développer et de valider des modèles de prédiction du risque fracturaire à 5 ans ainsi que des modèles de prédiction du risque de « fractures imminentes » survenant dans les 2 années suivant une fracture index. De tels modèles devraient contribuer à une utilisation plus fréquente, mais aussi plus rationnelle, des nouveaux traitements de l'ostéoporose qui agissent plus rapidement que les traitements classiques mais qui ont aussi un coût plus élevé.

L'endocrinologie au CHU Brugmann (1946-2023)

En tant que « branche fille » de la médecine interne, l'endocrinologie prend son essor à Brugmann comme discipline distincte au sortir de la deuxième Guerre Mondiale. Elle bénéficiera successivement de l'impulsion visionnaire de deux « mandarins » énergiques, tous deux élèves de Paul Govaerts : Paul Bastenie d'abord de 1946 à 1955, puis Pierre-Paul Lambert de 1955 à 1972.

L'hôpital, occupé par l'armée allemande puis par les alliés, est rendu à la Commission d'Assistance publique et à l'ULB en 1946, mais il doit être complètement réorganisé. Après plusieurs séjours à l'étranger (Berne, Boston, New Haven) et une thèse sur « *l'inflammation chronique et la sclérose du corps thyroïde* », P. Bastenie, qui vient d'avoir quarante ans, y devient chef du service de médecine et professeur de clinique médicale. La thyroïde restera sa glande endocrine de prédilection pendant toute sa vie de clinicien et de chercheur. C'est un patron dynamique, volontaire, exigeant, exprimant parfois son autorité par de brèves colères restées célèbres... Il s'entoure d'un staff de jeunes collaborateurs très motivés, où l'on trouve les

Drs Conard, Gepts, Ermans, Franckson, Pirart, Christophe et Bellens. Il crée un laboratoire de recherches cliniques dans les locaux de la Fondation Boël. En moins de dix ans, P. Bastenie démontre son excellence comme chef de service : avant de migrer en bloc vers l'Hôpital Saint-Pierre, son équipe constitue déjà à l'Hôpital Brugmann une école d'endocrinologie clinique de réputation mondiale.

Pierre-Paul Lambert était en 1955 le principal lieutenant de P. Govaerts, mais son collègue P. Bastenie lui fut préféré pour prendre la succession à la Porte de Hal de leur mentor commun. P.P. Lambert résolut dès lors de se transporter à Brugmann avec ses propres collaborateurs ... et sa passion très ciblée, quasi monomane, pour les maladies du rein : les deux leaders et leurs proches avaient donc « roqué », comme on le fait aux échecs, entre Laeken et les Marolles ! Depuis le poste de chef de Service de Médecine interne comme à la tête du laboratoire de médecine expérimentale à la Fondation Médicale Reine Elisabeth, P.-P. Lambert entraînera avec détermination tous ses collaborateurs, *volens nolens*, vers l'exploration des multiples facettes de la néphrologie.

Heureusement, beaucoup de mécanismes physiopathologiques relient l'endocrinologie au syndrome urémique : l'anémie via l'érythropoïétine, l'homéostasie hydrique via l'hormone antidiurétique, l'hypertension artérielle via les hormones surrénaliennes, et l'ostéopénie via les anomalies du métabolisme de la vitamine D et de la fonction parathyroïdienne, formeront le substrat de nombreux travaux et de thèses d'agrégation dans le service, dont celles de J. Corvilain, J.P. Naets, M. Abramow, P. Bergmann, M. Fuss, E. Cogan, R. Karmali et L. Iconaru.

Après l'ère de P.P. Lambert, l'endocrinologie fournira successivement plusieurs chefs de département de médecine interne (J. Corvilain, M. Fuss, J.J. Body et R. Karmali), indice que l'endocrinologie reste depuis trois-quarts de siècle l'un des moteurs cliniques et scientifiques centraux du CHU Brugmann.

La bibliographie reprend quelques références emblématiques des principales thématiques endocrinologiques abordées au cours des dernières décennies¹⁻¹⁰.

Depuis quelques années, autour de J.J. Body et P. Bergmann, de nouveaux collaborateurs ont redynamisé une longue tradition « phospho-calcique » à Brugmann : l'exploration du métabolisme osseux au travers de l'ambitieuse étude FRISBEE...

Bref historique des études du métabolisme phospho-calcique et des maladies osseuses au CHU Brugmann

Lorsqu'en 1955 Pierre-Paul Lambert devint le chef du Service de Médecine interne, il orienta les activités de pointe vers la prise en charge des maladies rénales. Ce fut le temps des premières hémodialyses (en 1956) et des premières greffes rénales (en 1967). Une des principales complications de l'insuffisance rénale chronique est son impact sur le métabolisme phosphocalcique, avec de graves conséquences pour le squelette (maladie osseuse métabolique de l'insuffisance rénale chronique, en anglais CKD-MBD), pour les tissus mous (calcifications ectopiques) et pour le système cardiovasculaire (calcifications artérielles). Plusieurs collaborateurs de P.P. Lambert s'investirent dans l'étude de la physiopathologie phosphocalcique, notamment M. Verbanck, H. Brauman et J. Corvilain. Ce dernier ramena d'un séjour aux États-Unis la technique du dosage sanguin de l'hormone parathyroïdienne par radio-immunoessai, une méthodologie de pointe à l'époque, qui fut appliquée à l'évaluation des patients en insuffisance rénale et au diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire¹¹. J. Van Geertuyden, chef du service de chirurgie, puis P. Kinnart se spécialisèrent dans la chirurgie des parathyroïdes pour traiter ces affections. J. Corvilain fut rejoint par M. Fuss qui s'intéressa à une autre pathologie uro-néphrologique liée au métabolisme phosphocalcique, la lithiase rénale, et qui ramena d'un séjour à Manchester la technique de dosage du métabolite actif de la vitamine D, le 1,25 dihydroxycholecalciferol. Dans les années 70 apparurent également des techniques

d'évaluation du métabolisme osseux et de l'absorption digestive du calcium utilisant des traceurs radioactifs qui furent développées au Service de Médecine nucléaire par A. Schoutens, P. Bergmann et P. Martin, ainsi que celles permettant de mesurer la masse osseuse, d'abord au niveau du squelette périphérique (absorptiométrie mono-photonique, en anglais SPA) puis au niveau du squelette axial (absorptiométrie biphotonique ou DXA). Ces techniques ouvrirent la voie pour l'étude et le diagnostic de la plus fréquente des maladies osseuses métaboliques, l'ostéoporose, une maladie silencieuse mais redoutable car favorisant des fractures aux conséquences souvent invalidantes et parfois mortelles. Elles furent également appliquées à l'investigation de maladies osseuses métaboliques, notamment dans l'hyperparathyroïdie primaire¹², la lithiase rénale¹³ et l'ostéoporose de non-usage qui se développe rapidement chez les traumatisés médullaires (en collaboration avec le CTR)¹⁴. En 1983, l'Université reconnut sur le campus Brugmann un Centre d'Etude et de Traitement des maladies osseuses et de la lithiase rénale, et des cycles de conférences d'enseignement y furent organisés annuellement où vinrent parler des personnalités reconnues internationalement, L. Raisz (University of Connecticut), P. Meunier (INSERM, Lyon), G. Rodan (Merck Sharp & Dohme, West Point) et G. (Université du Texas, San Antonio), pour n'en citer que quelques-uns. Avec A. Peretz, le CHU Brugmann participa à plusieurs études multicentriques pour tester les nouveaux traitements de l'ostéoporose développés entre 1980 et 2002. Depuis 2006, à l'initiative de J.J. Body, le CHU Brugmann a recruté une cohorte de femmes post-ménopausées (étude FRISBEE) pour créer des modèles de prédiction du risque fracturaire, une étape indispensable pour décider d'un traitement.

L'ostéoporose et l'étude FRISBEE au CHU Brugmann : pourquoi, comment et quels en sont les résultats ?

L'ostéoporose : un problème majeur de santé publique

L'ostéoporose est une des pathologies chroniques les plus fréquentes et une des sources les plus communes de handicap dans nos pays. Il s'agit d'une maladie chronique, de pathogénie complexe, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la microarchitecture, avec comme résultante un risque fracturaire accru. L'ostéoporose n'est symptomatique qu'en cas de fracture et est souvent qualifiée de « voleur silencieux ». En l'absence de traitement, 40% des femmes âgées de plus de 50 ans présenteront une fracture ostéoporotique. On estime qu'il y a eu 4,3 millions de nouvelles fractures de fragilité dans l'Union Européenne en 2019 avec un coût dépassant les 56 milliards d'euros, dont seulement 3% est attribué au traitement médical de l'ostéoporose alors que nous disposons de traitements efficaces¹⁵. La fracture du col fémoral est celle qui a le plus d'impact sur la qualité de vie, la morbidité chronique et la mortalité, mais l'impact des fractures vertébrales sur la qualité de vie et même la mortalité est loin d'être négligeable¹⁶. Malheureusement, le dépistage des

sujets à risque d'ostéoporose reste très insuffisant dans notre pays.

Le diagnostic « opérationnel » de l'ostéoporose repose sur la densitométrie et a été défini par un groupe de travail de l'OMS comme une densité minérale osseuse (DMO), mesurée par densitométrie à RX (DXA), $\leq -2,5$ déviations standard (T-score) par rapport à la moyenne de la DMO d'adultes jeunes. Toutefois, plus de la moitié des fractures de fragilité surviennent chez des patientes non classées comme ostéoporotiques à la densitométrie. En effet, le risque fracturaire dépend également de multiples autres facteurs que la masse osseuse. La distinction doit donc être faite entre un diagnostic d'ostéoporose par DXA et l'évaluation du risque fracturaire. L'information fournie par la densitométrie doit être complétée par celle fournie par la recherche de facteurs de risque fracturaire. Le traitement de l'ostéoporose ne peut donc pas être décidé sur la base du seul T-score mais sur le risque fracturaire global du patient¹⁷.

Plusieurs facteurs de risque validés par des études épidémiologiques ont été combinés par un groupe de travail de l'OMS pour aboutir au modèle FRAX, qui permet de calculer un risque fracturaire individuel à 10 ans. Le modèle FRAX donne deux estimations: le risque de présenter au moins une fracture ostéoporotique dite majeure (hanche, vertèbre, épaule, poignet) et le risque de fracture de hanche à 10 ans. Ces facteurs de risque incluent l'âge, un antécédent personnel de fracture non traumatique, une histoire familiale (mère, père) de fracture du col du fémur, une prise de corticoïdes pendant plus de 3 mois, un tabagisme actif, une consommation excessive d'alcool et un indice de masse corporelle (BMI) bas. Cette période de 10 ans est supposée couvrir une durée classique des thérapeutiques ou leur effet rémanent après une période d'administration plus brève¹⁸. Le seul autre modèle de prédiction du risque fracturaire est australien (score Garvan) et a l'avantage par rapport au FRAX d'inclure la survenue de chutes dans le calcul du risque fracturaire, mais il est beaucoup moins utilisé, notamment parce que le score FRAX a été adapté à de nombreux pays en fonction de l'épidémiologie locale de l'incidence fracturaire et de la mortalité (risque dit compétitif). L'obtention d'un risque individuel fracturaire absolu par ce modèle de prédiction permet d'améliorer considérablement le rapport coût/efficacité des traitements de l'ostéoporose en ciblant les patients à risque élevé et en choisissant le traitement le plus approprié à chaque patient en fonction de son risque global.

Toutefois, de nombreux facteurs de risque fracturaire ne sont pas considérés dans le modèle FRAX. Il repose sur des études déjà anciennes et le plus souvent réalisées à partir des bases de données non validées. Le score FRAX est supposé être adapté à chaque pays, mais l'épidémiologie fracturaire locale est le plus souvent très incomplète, notamment dans notre pays. La définition des fractures dites « majeures » est également critiquable de par l'inclusion des fractures du poignet. De plus, si on sait que la survenue d'une fracture augmente considérablement le risque d'une

fracture ultérieure dans les deux années qui suivent (« fracture imminente »), il n'y a aucun modèle prédictif de ce risque à court terme qui intéresse le clinicien et le patient bien davantage qu'un risque théorique à 10 ans. Ces limitations multiples du modèle FRAX nous ont conduits à lancer en 2007 une vaste étude épidémiologique dont le but essentiel était d'aboutir à des modèles de prédiction plus corrects, en tout cas pour la population belge.

Description de l'étude FRISBEE

L'étude prospective de cohorte FRISBEE (Fracture RiSk Brussels Epidemiological Enquiry) comprend 3 560 femmes ménopausées incluses entre 2007 et 2013, dont l'âge moyen à l'inclusion était de 70 ans. L'étude a pu être lancée et organisée grâce au support de D. Désir, Directeur Général du CHU Brugmann à l'époque, et au soutien d'IRIS-Recherche. Elle a pu être poursuivie grâce au soutien des Directions du CHU Brugmann et d'IRIS-Recherche. L'étude a été menée en collaboration avec le Data Center de l'Institut J. Bordet (M. Moreau, M. Paesmans), le CHU Saint-Pierre (S. Rozenberg) et IRIS-Sud (M. Rubinstein). Dans cette étude prospective, nous avons enregistré tous les facteurs de risque fracturaire connus à l'époque et qui apportaient une information complémentaire de celle fournie par la densitométrie. Outre les facteurs de risque inclus dans le modèle FRAX (cf. supra), nous avons ainsi enregistré la survenue de chutes, la prise d'anxiolytiques/somnifères, une ménopause précoce, le niveau d'éducation, l'origine ethnique, le degré d'activité physique (particulièrement la sédentarité), les comorbidités, la prise chronique de médicaments connus pour augmenter le risque fracturaire tels que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antidépresseurs (SSRI, SNRI) et, bien entendu, la prise de traitements anti-ostéoporotiques, et celle de suppléments calciques et/ou de vitamine D. Une densitométrie osseuse complète a également été effectuée lors de l'inclusion dans l'étude. Les participantes sont suivies annuellement par des interviews téléphoniques afin d'enregistrer d'éventuelles modifications des différents facteurs de risque fracturaire, y compris des médications, particulièrement l'instauration, la modification ou l'arrêt des éventuels traitements anti-ostéoporotiques. Les fractures déclarées par les participantes sont systématiquement validées par l'obtention de documents radiologiques ou chirurgicaux. L'étude fut bien entendu approuvée par les Comités d'Éthique des Hôpitaux respectifs. Tous les détails méthodologiques et les caractéristiques des participantes ont été décrits dans la première publication internationale de l'étude¹⁹.

Les principaux résultats de l'étude FRISBEE et les projets en cours.

Cette section résume les principaux travaux effectués au sein de l'équipe FRISBEE dans le cadre du développement de modèles prédictifs du risque fracturaire.

Un avantage majeur de notre étude par rapport aux

bases de données ayant permis le développement du modèle FRAX est certainement la fiabilité et la précision de nos données fracturaires. Toutes les fractures rapportées par les participantes ont été validées et des fractures non rapportées ont aussi été recherchées dans leur dossier radiologique. Le taux de « faux positifs » (fractures rapportées mais non validées) était de 14,4% tandis que le taux de faux négatifs (fractures non rapportées par les participantes) était de 21,1%²⁰.²¹. Nous avons aussi testé la performance des modèles existants (FRAX et Garvan) en évaluant et comparant la discrimination et la calibration de ces modèles dans notre cohorte après 5 années de suivi. Si le modèle FRAX prédit correctement le risque de fractures de hanche, il sous-estime le risque de fractures dites majeures (« major osteoporotic fractures », MOFs) tandis que le modèle Garvan surestime le risque de fractures de hanche mais sous-estime le risque des autres fractures²². La mauvaise calibration du « FRAX belge » dans notre cohorte pour la prédiction des « MOFs » est sans doute due au manque d'informations correctes concernant l'incidence des fractures autres que celles du col du fémur au moment du développement du « FRAX belge ». Les rapports des fractures « MOFs/col du fémur » sont en effet 1,8 fois supérieurs dans la cohorte FRISBEE à ceux de la cohorte de Malmö qui fut utilisée pour le développement du « FRAX belge » (23). Il est d'ailleurs vraisemblable que nos constatations s'appliquent aussi à de nombreux autres pays européens qui ont utilisé la même cohorte suédoise par manque de données épidémiologiques nationales^{23,24}. Nous avons aussi confirmé le taux dramatique du « treatment gap », c'est-à-dire du pourcentage de patientes non traitées après une première fracture de fragilité. Il atteignait 85% dans notre population pourtant particulièrement sensible à la problématique de l'ostéoporose.... indiquant le rôle central du corps médical dans cette abstention thérapeutique délétère²⁵.

Nous avons montré que des mesures de microarchitecture et de qualité osseuses par scanner périphérique à haute résolution (HRpQCT) sont prédictives du risque fracturaire²⁶. Toutefois, cette technique est coûteuse et non disponible en routine clinique. Nous avons dès lors développé trois modèles de prédiction du risque fracturaire à 5 ans en incluant les facteurs de risque cliniques et la DMO classique comme facteurs prédictifs du risque fracturaire en analyse multivariée par la méthode de Fine-Gray en tenant compte du risque « compétitif » de la mortalité, ce qui n'avait pas été réalisé dans le modèle Garvan. L'âge, un antécédent fracturaire, une consommation excessive d'alcool, la DMO de la hanche, la DMO lombaire et la

présence de comorbidités sont des facteurs de risque indépendants dans notre modèle de prédiction des « MOFs ». Nous avons retrouvé les mêmes facteurs que dans le score Garvan pour la prédiction de « toute fracture ». Les fractures dites « centrales » (le tronc en fait) constituent un nouveau concept intéressant, car elles sont notamment associées à un risque fracturaire subséquent plus élevé que les classiques « MOFs ». Nous avons développé le premier modèle prédictif de ces fractures « centrales » sur la base de cinq facteurs de risque indépendants (âge, DMO hanche totale, DMO lombaire, antécédent fracturaire, arthrite rhumatoïde). Nous avons développé et publié des nomogrammes faciles à utiliser en pratique clinique²⁷. Ces modèles prédictifs à 5 ans ont été validés par analyse de type « bootstrap » mais également par validation externe dans la cohorte Manitoba²⁸.

Le concept de « fractures imminentes », c'est-à-dire survenant dans les deux ans après l'évaluation initiale ou après une première fracture est devenu particulièrement important depuis l'introduction des traitements ostéoformateurs, particulièrement le romosozumab, qui ont une efficacité remarquable et, surtout, agissent plus rapidement que les classiques bisphosphonates, mais ont aussi un coût beaucoup plus élevé pour le système de santé publique. Nous avons pu déterminer quels étaient les facteurs de risque indépendants pour la survenue d'une « fracture imminente » après une première fracture validée²⁹. Nous avons montré que la DMO, une fracture récente, un âge avancé, la présence de comorbidités, la survenue de chutes et une fracture centrale comme fracture incidente étaient prédictifs du risque de « fracture imminente ». Nous avons ainsi pu développer les premiers modèles prédictifs du risque de « fractures imminentes », présentés à nouveau sous forme de nomogrammes aisément utilisables. Les mêmes trois modèles prédictifs ont été développés que pour les modèles à 5 ans³⁰.

Le modèle de prédiction à 10 ans est en cours de développement. Surtout, en collaboration avec le Service de Gériatrie, nous travaillons actuellement à l'intégration d'un diagnostic de sarcopénie et de ses composantes individuelles dans le but de développer des modèles prédictifs plus précis du risque de « fractures imminentes ». Plus de 600 participantes de l'étude ont déjà accepté de contribuer à cette nouvelle évaluation, incluant une deuxième densitométrie avec mesure de la composition corporelle ainsi que plusieurs tests gériatriques fonctionnels.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bastenie PA, Tagnon RF. Traitement de l'hyperthyroïdie par le thiouracil et par l'aminothiazol; premiers résultats. *Acta Clin Belg.* 1946 Mar 1(2):117-32.
2. Bastenie PA. Pathology of spontaneous myxedema in the aged. *J Am Geriatr Soc.* 1953 Dec;1(12):845-9.
3. Conard V, Franckson JR, Bastenie PA, Kestens J, Kovacs L. Etude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez l'homme normal et détermination d'un «coefficient d'assimilation glucidique». *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1953 Feb;93(1):132-4.
4. Naets JP. Erythropoiesis in nephrectomized dogs. *Nature.* 1958 Apr 19;181(4616):1134-5.
5. Corvilain J, Abramow M. Effect of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs. *J Clin Invest.* 1964 Aug;43(8):1608-12.
6. Bergmann P, Heilporn A, Schoutens A, Paternot J, Tricot A. Longitudinal study of calcium and bone metabolism in paraplegic patients. *Paraplegia* 1977 Aug;15(2):147-59.
7. Corvilain J, Fuss M, Karmali R, Gillet C. Calcium homeostasis and pathogenesis of hypercalcemia. *Horm Res.* 1984;20(1):8-12.
8. Demeester-Mirkine N, Bergmann P, Body JJ, Corvilain J. Calcitonin and bone mass status in congenital hypothyroidism. *Calcif Tissue Int.* 1990 Apr;46(4):222
9. Karmali R, Schiffmann SN, Vanderwinden JM, Hendy GN, Nys-DeWolf N, Corvilain J, Bergmann P, Vanderhaeghen JJ. Expression of mRNA of parathyroid hormone-related peptide in fetal bones of the rat. *Cell Tissue Res.* 1992 Dec;270(3):597-600.
10. Body JJ. How to manage postmenopausal osteoporosis? *Acta Clin Belg.* 2011 Nov-Dec;66(6):443-7.
11. Corvilain J, Manderlier T, Brauman H, Fuss M. Parathyroid hormone levels in the blood. *Bulletins et mémoires de l'Académie Royale de Médecine Bull Acad R Med Belg.* 1972;12(5):303-22.
12. Martin P, Bergmann P, Gillet C, Fuss M, Corvilain J, Van Geertruyden J. Long term irreversibility of bone loss after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1990 Jul;150(7):1495-7.
13. Fuss M, Gillet C, Simon J., Vandewalle J, Schoutens A, Bergmann P. Bone mineral content in idiopathic renal stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur Urol.* 1983;9(1):32-4.
14. Wilmet E, Ismail AA, Heilporn, Welraedts D., Bergmann P. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia* 1995; Nov;33(11):674-7.
15. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021; Jun 2;16(1):82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9.
16. Alarkawi D, Bliuc D, Tran T, Ahmed LA, Emaus N, Bjørnerem L, Jørgensen L, Christoffersen T, Eisman JA, Center JR. Impact of osteoporotic fracture type and subsequent fracture on mortality: the Tromsø Study. *Osteoporos Int.* 2020 Jan;31(1):119-130
17. Kanis JA (2002). Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk, *Lancet* 2002 Jun 1;359(9321):1929-36
18. Kanis J.A., Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int.* 1994 Nov;4(6):368-81.
19. Cappelle SI, Ramon I, Dekelver C, Rozenberg S, Baleanu F, Karmali R, Rubinstein M, Tondeur M, Moreau M, Paesmans M, Bergmann P, Body JJ. Distribution of clinical risk factors for fracture in a Brussels cohort of postmenopausal women: The FRISBEE study and comparison with other major cohort studies. *Maturitas* 2017 Dec; 106:1-7.
20. Baleanu F, Moreau M, Kinnard V, Iconaru L, Karmali R, Paesmans M, Bergmann P, Body JJ. What is the validity of self-reported fractures? *Bone Rep.* 2020 May 1;12:100256.
21. Baleanu F, Moreau M, Kinnard V, Iconaru L, Karmali R, Rozenberg S, Rubinstein M, Paesmans M, Bergmann P, Body JJ. Underevaluation of fractures by self-report: an analysis from the FRISBEE cohort. *Arch Osteoporos.* 2020 Apr 22;15(1):61.
22. Baleanu F, Iconaru L, Charles A, Kinnard V, Fils JF, Moreau M, Karmali R, Surquin M, Benoit F, Mugisha A, Paesmans M, Laurent MR, Bergmann P, Body JJ. Independent external validation of FRAX® and Garvan fracture risk calculators: a substudy of the FRISBEE cohort. *JBM Plus* 2021 Aug 6;5(9):e10532
23. Mugisha A, Bergmann P, Kinnard V, Iconaru L, Baleanu F, Charles A, Surquin M, Rozenberg S, Benoit F, Body JJ. MOF/Hip Fracture Ratio in a Belgian Cohort of Post-menopausal Women (FRISBEE): Potential Impact on the FRAX® Score. *Calcif Tissue Int.* 2021 Dec;109(6):600-604
24. Leslie WD, Kanis JA. Calibration of FRAX: A Journey, not a Destination. *Calcif Tissue Int.* 2021 Dec;109(6):597-599.
25. Iconaru L, Smeys C, Baleanu F, Kinnard V, Moreau M, Cappelle S, Surquin M, Rubinstein M, Rozenberg S, Paesmans M, Karmali R, Bergmann P, Body JJ. Osteoporosis treatment gap in a prospective cohort of volunteer women, *Osteoporos Int.* 2020 Jul;31(7):1377-1382.
26. Cappelle SI, Moreau M, Karmali R, Iconaru L, Baleanu F, Kinnard V, Paesmans M, Rozenberg S, Rubinstein M, Surquin M, Bland PH, Chapurlat R, Boddy JJ, Bergmann P. Discriminating value of HR-pQCT for fractures in women with similar FRAX scores: A substudy of the FRISBEE cohort. *Bone* 2020 143:115613. doi: 10.1016/j.bone.2020.115613.
27. Baleanu F, Moreau M, Charles A, Iconaru L, Karmali R, Surquin M, Benoit F, Mugisha A, Paesmans M, Rubinstein M, Rozenberg S, Bergmann P, Body JJ. Fragility fractures in postmenopausal women: development of 5-year prediction models using the FRISBEE study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 May 17;107(6):e2438-e2448
28. Agarwal A, Baleanu F, Moreau M., Charles A., Iconaru L, Surquin M, Benoit F, Paesmans M, Karmali R, Bergmann P, Body JJ, Leslie WD. External Validation of FRISBEE Five-year Fracture Prediction Models: A registry-based cohort study. *Arch Osteoporos.* 2022 Dec 23;18(1):13. doi: 10.1007/s11657-022-01205-7
29. Iconaru L, Moreau M, Baleanu F, Kinnard V, Charles A, Mugisha A, Surquin M, Benoit F, Karmali R, Paesmans M, Body JJ, Bergmann P. Risk factors for imminent fractures: a substudy of the FRISBEE cohort, *Osteoporos Int* 2021 Jun;32(6):1093-1101
30. Iconaru L, Charles A, Baleanu F, Surquin M, Benoit F, Mugisha A, Moreau M, Paesmans M, Karmali R, Rubinstein M, Rozenberg S, Body JJ, Bergmann P. Prediction of an imminent fracture after an index fracture – Models derived from the FRISBEE cohort. *J Bone Miner Res.* 2022 Jan;37(1):59-67.

CORRESPONDANCE

Prof. Jean-Jacques BODY
CHU Brugmann
Place Van Gehuchten
1020 Brussels, Belgium
jean-jacques.body@chu-brugmann.be
Tel.: 02 477 2600