

Prédiction du risque fracturaire absolu par validation de facteurs de risque et dépistage de l'ostéoporose dans une cohorte bruxelloise suivie pendant 10 ans (étude FRISBEE*)

Absolute risk fracture prediction by risk factors validation and survey of osteoporosis in a Brussels cohort followed during 10 years (FRISBEE study)

J.-J. Body¹, M. Moreau², P. Bergmann³, M. Paesmans², C. Dekelver⁴ et M.-L. Lemaire⁴

¹Service de Médecine Interne, C.H.U. Brugmann, ²Datacentre, Institut J. Bordet, ³Service des Radioisotopes, C.H.U. Brugmann, ⁴Etude FRISBEE

RESUME

L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique. Actuellement, son diagnostic repose sur la densitométrie (DEXA ; T-score < -2,5), alors que le risque fracturaire dépend également d'autres facteurs que de la masse osseuse. La distinction doit donc être faite entre le diagnostic d'ostéoporose (DEXA) et l'évaluation individuelle du risque fracturaire. Différents facteurs de risque apportant une information complémentaire à celle de la masse osseuse ont été validés dans différentes populations. Ils comportent un âge avancé, un antécédent de fracture après l'âge de 50 ans, une anamnèse familiale positive pour une fracture de hanche chez la mère ou le père, un indice de masse corporelle bas (IMC < 20), la prise de corticoïdes pendant plus de 3 mois, le tabagisme et une consommation excessive d'alcool. Ces différents facteurs ont été intégrés dans un modèle prédictif du risque fracturaire à 10 ans. Le modèle développé par l'OMS (FRAX[®]) est utilisable depuis peu mais il devrait être validé dans différentes populations, particulièrement dans des populations non incluses dans l'élaboration de ce modèle, comme en Belgique. Nous évaluons ces différents facteurs de risque fracturaire dans une population bruxelloise de 5.000 femmes âgées de 60 à 80 ans qui seront suivies annuellement pendant 10 ans. D'autres facteurs de risque fracturaire validés mais non inclus dans ce modèle sont également recherchés (tendance aux chutes, ménopause précoce non substituée, utilisation de somnifères, sédentarité, etc.). Dans une analyse intermédiaire des 452 femmes incluses pour lesquelles des données sont déjà disponibles au moment de la soumission de cet article, nous avons pu confirmer une association significative entre une ostéoporose à la DEXA et le nombre de facteurs de risque, un âge > 70 ans, un antécédent personnel de fracture après 50 ans et un BMI < 20.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 289-93

ABSTRACT

Osteoporosis is a major public health problem. For the time being, the diagnosis of osteoporosis relies on densitometry (T-score < -2.5 by DXA), although the risk of fracture depends also on other factors than the bone mass. Osteoporosis diagnosis (DXA) must be distinguished from the individual risk assessment of fracture. Different risk factors complementary to bone mass have been already validated in different populations. These include an old age, a history of fracture after the age of 50, a familial history of hip fracture (father or mother), a low BMI (< 20), corticoid treatment (> 3 months), tabagism and excessive alcohol consumption. A WHO taskforce has combined these different factors in order to integrate them in a 10-years predictive risk model of fracture (FRAX[®]). This model should still be validated in different populations, especially in populations not included in its development, which is the case for Belgium. We are evaluating these different risk factors for fracture in a Brussels population of 5000 women (60-80 years) who will be followed each year during 10 years. We also assess the predictive value of other risk factors for fracture not included in the WHO model (tendency to fall, use of sleeping pills, early non substituted menopause, sedentarity, ...). In an interim analysis of the first 452 women included and with data yet available at the time of this writing, we could find a significant (P < 0.05) relationship between diagnosis of osteoporosis at DXA and the number of risk factors, age > 70 years, a personal history of fracture after 50 years and a BMI < 20.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 289-93

Key words : osteoporosis, fracture, ageing, risk assessment, FRAX

* Fracture RiSk Brussels Epidemiological Enquiry.

** www.shef.ac.uk/FRAX.

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une des pathologies chroniques les plus fréquentes et une des sources les plus communes de handicap dans nos pays. En l'absence de traitement, une femme sur trois présentera une fracture ostéoporotique après 50 ans. Malheureusement, à ce jour, dans notre pays, le dépistage des sujets à risque d'ostéoporose est loin d'être entré dans les mœurs. Les dépenses attribuées à la prise en charge de l'ostéoporose fracturaire sont d'environ 14 milliards de dollars aux USA, soit 2,4 % des dépenses en soins de santé¹. Le coût d'une fracture de hanche est d'environ 15.000 euros en Belgique, ce qui, extrapolé au niveau de la Communauté Européenne, représente des dépenses de près de 7 milliards d'euros par an².

Si le diagnostic de l'ostéoporose repose actuellement sur la densitométrie (T-score < -2,5 par DEXA), le risque fracturaire dépend également d'autres facteurs que de la masse osseuse. La majorité des fractures non traumatiques surviennent en fait chez des patientes non classées comme ostéoporotiques à la densitométrie³. La distinction doit être faite entre le diagnostic d'ostéoporose (DEXA) et l'évaluation du risque fracturaire⁴. En effet, de nombreux autres facteurs de risque, dont l'âge, doivent entrer en ligne de compte pour établir de façon rationnelle, et économiquement défendable, le risque fracturaire absolu à 10 ans. Ainsi, le risque absolu de fracture dépend de l'âge, de l'espérance de vie et des facteurs de risque relatif au moment de l'évaluation. Cette période de 10 ans couvre la durée habituelle des thérapeutiques ou leur effet rémanent après une période d'administration plus brève⁵.

De nombreux travaux principalement en Suède⁶ ont été consacrés à la validation de facteurs de risque apportant une information complémentaire et indépendante de celle donnée par la densitométrie. Tout comme en pathologie cardiovasculaire où le risque d'accident est estimé à 10 ans à partir de différents facteurs de risque, et plus seulement à partir de la cholestérolémie, il en ira progressivement de même en ce qui concerne l'estimation du risque fracturaire, où l'information fournie par la densitométrie devra être complétée par celle fournie par la recherche de facteurs de risque. L'obtention d'un risque individuel fracturaire absolu à 10 ans devrait permettre d'améliorer considérablement le rapport coût/efficacité des traitements préventifs de l'ostéoporose fracturaire en ciblant les patients à risque élevé⁷. Des calculs de "coût-utilité" suggèrent ainsi qu'un risque fracturaire à 10 ans supérieur à 2 %-10 % en fonction de l'âge constitue un seuil d'intervention économiquement défendable⁸. Les facteurs de risque validés dans plusieurs études épidémiologiques prospectives ont été combinés pour aboutir au modèle FRAX qui permet déjà de calculer un risque fracturaire individuel à 10 ans. Ces facteurs de risque comportent 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 actuel, une consommation excessive d'alcool et un IMC bas. Toutefois, les experts estiment de façon logique que ces facteurs de risque validés dans une dizaine de populations devront également l'être dans d'autres cohortes étudiées de façon prospective⁹.

METHODOLOGIE

Dans notre étude prospective, nous enregistrons et validons les facteurs de risque fracturaire qui ont été démontrés dans plusieurs études comme apportant une information indépendante à celle fournie par la densitométrie :

- **L'âge** : il s'agit du facteur de risque le plus indépendant de la densitométrie¹⁰. Son influence est majeure : par exemple, pour un T-score égal à -2,5 le risque fracturaire à 10 ans varie d'un facteur 10 entre 45 et 80 ans¹¹.
- Un **antécédent de fracture** "non traumatique" : le risque fracturaire est généralement plus que doublé en cas de tel antécédent¹². La distinction entre "fracture de fragilité" et "fracture traumatique" n'étant pas toujours évidente, il est le plus souvent recommandé de considérer comme facteur de risque toute fracture survenue après 50 ans. Le risque relatif de fracture de hanche est alors de 1,85 en analyse univariée et de 1,62 (IC 95 % ; 1,30-2,01) après ajustement pour la masse osseuse¹³.
- Une anamnèse familiale positive pour une **fracture de hanche chez la mère ou le père** est associée à un risque relatif, après ajustement pour la masse osseuse de 2,28 (1,48-3,51).
- Un indice de masse corporelle bas (**BMI < 20**) : le risque de fracture de hanche est augmenté, risque relatif de 1,95 mais, comme ce facteur a une influence importante sur la masse osseuse, il n'est plus que de 1,42 (1,23-1,65) après ajustement pour cette dernière¹⁴.
- Un antécédent de **prise de corticoïdes** : il s'agit d'un facteur de risque classique de fractures ostéoporotiques¹⁵. En fonction de l'âge, le risque relatif de fracture de hanche est multiplié de 2 à 4,5 fois¹⁶. Après ajustement pour la masse osseuse, le risque relatif moyen est de 2,25 (1,60-3,15).
- Le **tabagisme** augmente le risque ; après ajustement pour la masse osseuse, le risque relatif est de 1,60 (1,27-2,02).
- La consommation d'**alcool** (> 2 verres par jour) augmente le risque ; après ajustement pour la masse osseuse, le risque relatif est de 1,70 (1,20-2,42)¹³.

Nous enregistrons également **d'autres facteurs de risque** qui ne sont actuellement pas inclus pour diverses raisons dans le modèle FRAX pour calculer le risque fracturaire⁵ :

- La tendance aux **chutes** : elle n'est généralement pas incluse car elle est jugée comme difficilement quantifiable, mais aussi parce que les traitements anti-ostéoporotiques n'ont que peu ou pas d'influence sur ce facteur de risque pourtant bien

- reconnu. Ce facteur est pourtant essentiel puisque, en règle générale, la chute précède la fracture !
- La prise d'anxiolytiques/**somnifères** : il s'agit d'un facteur de risque de chute, dont l'enregistrement est simple et qui pourrait apporter une information complémentaire, car les chutes causées par la prise de somnifères sont souvent nocturnes et plus lourdes en conséquences.
 - Une **ménopause précoce** (< 45 ans) non substituée dont il n'est pas exclu qu'elle augmente le risque fracturaire indépendamment de la masse osseuse.
 - L'origine **ethnique** et les coutumes vestimentaires : une origine européenne ou asiatique est un facteur de risque bien connu tandis que le port d'habits empêchant l'exposition solaire est une cause classique d'ostéomalacie. Il est connu que l'hypovitaminose D augmente le risque de chutes¹⁷.
 - L'activité physique (échelle O.M.S.). La sédentarité est également un facteur de risque de fracture agissant par l'intermédiaire de la masse osseuse^{18,19}.

La population de référence pour effectuer cette étude est sélectionnée à partir des listes de population, obtenues dans les communes de Bruxelles-Ville (y compris Laeken), Schaerbeek, Evere, Jette, Ixelles et Saint-Gilles. Nous sélectionnons toutes les femmes âgées de 60 à 80 ans, pour des raisons évidentes de risque fracturaire relativement élevé ainsi que d'espérance de vie suffisante. Un courrier est adressé aux femmes éligibles pour expliquer brièvement et simplement la problématique de l'ostéoporose, le but de l'étude et leur proposer un dépistage gratuit basé sur la densitométrie osseuse. Une lettre de rappel est adressée aux non-répondantes. Seules les femmes qui acceptent de participer à ce programme sont incluses dans l'étude. Notre but est d'obtenir une population d'au moins 5.000 femmes. Ce chiffre de 5.000 est pragmatique et tient compte d'une évaluation du nombre de femmes éligibles à recevoir un courrier (cf. sélection de 6 communes) et d'un taux de participation qui est actuellement d'environ 25 %. Cette taille d'échantillon se situe également dans la fourchette des différentes études de cohorte menées à ce jour dans le but d'étudier le risque fracturaire de façon prospective¹³.

Les différents facteurs de risque mentionnés plus haut sont collectés de façon standardisée lors d'une interview et entrés dans une base de données. La masse osseuse est mesurée par DEXA (système HOLOGIC) de façon classique à la colonne lombaire (L1-L4) et à la hanche (col fémoral, trochanter et " hanche totale ") après calibration des différents appareils. La collecte des données fracturaires sera obtenue par appels téléphoniques tous les ans pendant 10 ans.

L'étude s'étendra sur 13 années : 3 années de recrutement et 10 années de suivi individuel.

ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses suivantes sont planifiées :

- Description des populations de femmes dépistées et incluses dans l'étude et distribution des facteurs de risque fracturaire dans une population bruxelloise par rapport à d'autres populations décrites dans la littérature.
- En faisant l'hypothèse qu'une fracture sur trois peut être évitée par le traitement, le coût par fracture évitée sera également estimé.
- Construction d'un modèle de risque fracturaire à 5 ans : le critère d'évaluation sera la survenue d'une fracture non traumatique dans les 5 ans suivant l'inclusion de la patiente dans l'étude.
- Construction d'un modèle de risque fracturaire à 10 ans sur base des données de départ et des données mesurées à 5 ans.
- Le bénéfice d'un traitement anti-ostéoporotique sera évalué. Cette analyse pourra être réalisée après 13 ans.

Pour l'instant, seule une analyse descriptive des 452 premières patientes et de leurs facteurs de risque fracturaire est présentée. Une analyse de la relation entre une ostéoporose diagnostiquée par densitométrie et certains de ces facteurs de risque fracturaire (âge [< 70 vs ≥ 70 ans], antécédents personnels de fracture après 50 ans, antécédent familiaux de fracture du col du fémur, la sédentarité, une ménopause précoce non substituée [< 45 ans], un traitement par corticoïdes pendant > 3 mois, une maladie chronique pouvant entraîner une ostéoporose, un tabagisme actuel, une consommation d'alcool de plus de 2 verres par jour), ainsi que du nombre total de ces facteurs de risque [< 2 vs ≥ 2] est également présentée. Pour toutes ces analyses, la mesure du chi-carré a été utilisée avec un seuil de signification de 0,05. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.1.

PREMIERS RESULTATS DE L'ETUDE

L'étude a pu réellement débuter en juillet 2007, moment d'envoi de la première lettre d'invitation à 1.000 femmes sélectionnées au hasard à partir des listes de population de Jette et Laeken. Le taux de réponse aux 2 premiers envois ($n = 2.000$) est à ce jour de 19,6 %. Une lettre de rappel a été envoyée aux personnes n'ayant pas répondu : à ce jour, 91 femmes ont répondu positivement à ce rappel. Le taux de participation global est donc actuellement de 24,1 %. Si on tient compte des personnes en attente de leur interview (vagues 1 à 3), celui-ci atteint presque 25 % (746/3.000).

Analyse descriptive des 452 premières participantes

- Age moyen (\pm écart-type) : $68,6 \pm 6,0$ ans.
- Age moyen de la ménopause : $48,2 \pm 5,2$ ans ($n = 370$ données).
- Niveau d'étude (figure 1).
- Traitement hormonal et/ou anti-ostéoporotique : 76 participantes (17,2 %) prennent une hormonothérapie substitutive active au niveau osseux (exclusion des patientes ne prenant que de l'estriol) ; 49 femmes (10,8 %) reçoivent

un traitement spécifique de l'ostéoporose et 128 femmes (28,4 %) prennent des suppléments calciques.

- Prévalence de l'ostéoporose (DEXA) (figure 2).
- Distribution des facteurs de risque fracturaire par ordre décroissant des fréquence (figures 3 et 4).

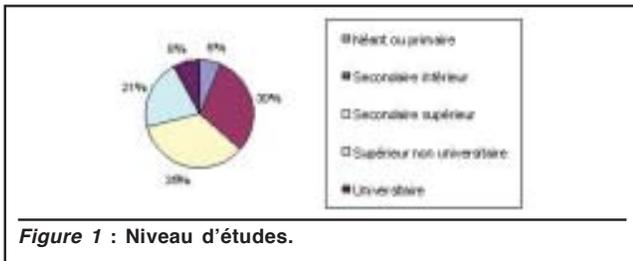


Figure 1 : Niveau d'études.

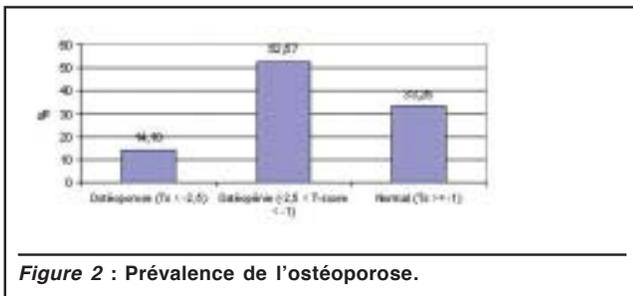


Figure 2 : Prévalence de l'ostéoporose.

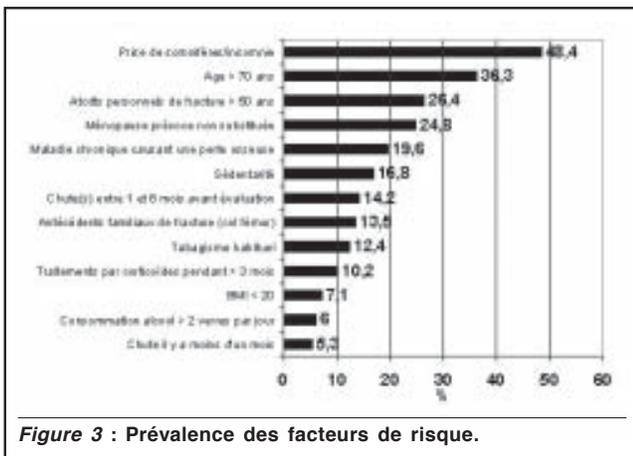


Figure 3 : Prévalence des facteurs de risque.

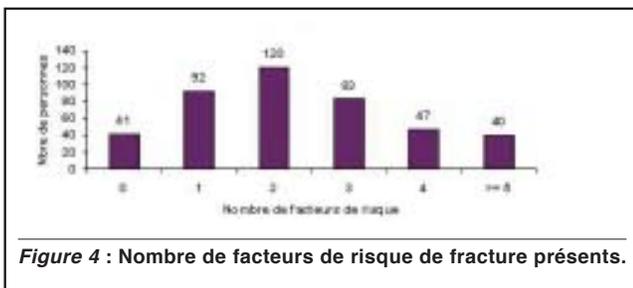


Figure 4 : Nombre de facteurs de risque de fracture présents.

Association entre les facteurs de risque et la présence ou non d'ostéoporose

A ce stade, seuls sont significatifs :

- Nombre de facteurs de risque : P = 0,009.
- Age > 70 ans : P = 0,003.

- Antécédents personnels de fracture après 50 ans : P = 0,014.
- BMI < 20 : P = 0,001.

CONCLUSION

Cette première analyse - qui doit évidemment être interprétée avec grande prudence - montre tout d'abord un taux élevé de participation, ce qui est un élément favorable pour mener l'étude à son terme. Cette première cohorte se caractérise par un niveau d'études plutôt élevé, la prise d'un traitement hormonal substitutif et/ou de suppléments calciques chez un nombre élevé de participantes et un pourcentage relativement faible de femmes présentant les critères classiques de définition de l'ostéoporose. A ce stade, la distribution des facteurs de risque fracturaire correspond à ce qui est décrit dans la littérature. Enfin, il est déjà intéressant de confirmer dans cet échantillonnage encore limité l'influence significative du nombre de facteurs de risque, d'un antécédent personnel de fracture après 50 ans, d'un BMI < 20 et de l'âge sur la présence d'ostéoporose à la densitométrie.

Remerciements :

Le sponsor principal du projet est l'asbl IRIS-Recherche ; nous remercions également pour leur support financier les firmes Merck Sharp & Dohme, Roche et Procter & Gamble / Aventis, ainsi que Merck Sharp & Dohme pour son support logistique. Nous remercions également les autres participants de l'étude FRISBEE : les Drs Grivegnée, Mindlin, Peretz, Rozenberg, Rubinstein, Tondeur ainsi que Mmes Delmelle et Vanderweerden. Enfin, nous remercions le Dr John Kanis (Sheffield, UK) pour sa relecture critique du protocole d'investigation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd : Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995 : report from the National Osteoporosis Foundation. J Bone Miner Res 1997 ; 12 : 24-35
2. Autier P, Haentjens P, Bontin J *et al.* : Costs induced by hip fractures : a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. Osteoporos Int 2000 ; 11 : 373-80
3. World Health Organisation : Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. Geneva, W.H.O., 1994
4. Kanis JA, Black D, Cooper C *et al.* ; International Osteoporosis Foundation; National Osteoporosis Foundation : A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. Osteoporos Int 2002 ; 13 : 527-36
5. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C *et al.* : Assessment of fracture risk. Osteoporos Int 2005 ; 16 : 581-9
6. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA : Lifetime risk of hip fractures is underestimated. Osteoporos Int 1998 ; 8 : 599-603
7. Gass M, Dawson-Hughes B : Preventing osteoporosis-related fractures : an overview. Am J Med 2006 ; 119 (4 Suppl 1) : S3-S11

8. Kanis JA : Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002 ; 359 : 1929-36
9. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W : Risk of hip fracture derived from relative risks : an analysis applied to the population of Sweden. *Osteoporos Int* 2000 ; 11 : 120-7
10. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr : Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 1804-9
11. 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
12. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M : Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures : a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 721-39
13. Kanis JA, Johnell O, De Laet C *et al.* : A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004 ; 35 : 375-82
14. De Laet C, Kanis JA, Oden A *et al.* : Body mass index as a predictor of fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005 ; 16 : 1330-8
15. van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C, Zhang B, Leufkens HG : Public health impact of adverse bone effects of oral corticosteroids. *Br J Clin Pharmacol* 2001 ; 51 : 601-7
16. Kanis JA, Johansson H, Oden A *et al.* : A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19 : 893-9
17. Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P : Vitamin D status in relation to 1-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2980-5
18. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C : Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 993-1000
19. Espallargues M, Sapietro-Colom L, Estrada MD *et al.* : Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements : a systematic review of the literature. *Osteoporosis International* 2001 ; 12 : 811-22

Correspondance et tirés à part :

J.-J. BODY
 C.H.U. Brugmann
 Service de Médecine
 Place A. Van Gehuchten 4
 1020 Bruxelles
 E-mail : jean-jacques.body@chu-brugmann.be

Travail reçu le 30 avril 2008 ; accepté dans sa version définitive le 16 mai 2008.