

LE DOSSIER Ostéoporose

Evaluation du risque fracturaire : où en est-on ?

RÉSUMÉ : L'enjeu actuel du traitement de l'ostéoporose postménopausique est d'identifier les femmes à risque de fracture devant bénéficier d'un traitement anti-ostéoporotique.

La mesure de la densité osseuse (DMO) est indispensable au diagnostic d'ostéoporose, mais elle est insuffisante pour la prédiction du risque de fracture. L'antécédent personnel de fractures par fragilité osseuse (vertébrales et non vertébrales) est le facteur de risque majeur du risque de nouvelle fracture. L'évaluation du risque de fracture repose sur l'âge, l'antécédent personnel de fracture, la présence de facteurs de risque de chute et la mesure de la DMO.

L'indice composite FRAX proposé par l'OMS permet de calculer le risque absolu à 10 ans de fractures majeures de l'ostéoporose et de l'extrémité supérieure du fémur.

Dans leur actualisation, les recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose postménopausique précisent les situations où le FRAX peut être utilisé : inutile quand l'indication à traiter est évidente (fracture sévère ou $T \leq -3$) et utile dans les autres situations.



→ **K. BRIOT**
Service de Rhumatologie,
Hôpital Cochin,
PARIS.

L'ostéoporose est considérée comme un enjeu de Santé publique compte tenu de sa prévalence, de l'incidence des fractures dont elle augmente le risque, et des conséquences potentiellement graves qui en découlent. L'enjeu actuel est d'identifier les femmes à risque de fractures devant bénéficier de ces traitements. La mesure de la densité osseuse est indispensable au diagnostic d'ostéoporose, mais est insuffisante pour la prédiction du risque de fracture. L'évaluation du risque de fracture repose sur la combinaison de la mesure de la DMO et de facteurs de risque cliniques associés au risque de fracture. L'indice composite FRAX proposé par l'OMS permet de calculer le risque absolu à 10 ans de fractures majeures de l'ostéoporose et de l'extrémité supérieure du fémur. L'actualisation des recommandations françaises du traitement de l'ostéoporose postménopausique précise les situations où le FRAX peut être utilisé.

Limites de la mesure de la DMO pour identifier les sujets à risque de fracture

La mesure de la DMO est utile dans l'évaluation du risque de fracture. Il existe un gradient entre la diminution de la densité minérale osseuse et l'augmentation du risque de fracture [1]. La diminution de la DMO à tous les sites est associée au risque de tous les types de fracture ; cependant, la diminution de la DMO mesurée au fémur est fortement prédictive du risque de fracture du fémur surtout après 65 ans. Mais la densitométrie a ses limites liées à sa mauvaise sensibilité ; elle ne peut identifier toutes les femmes qui sont susceptibles d'avoir une fracture [1].

Plusieurs études conduites dans de larges cohortes ont montré que moins de 50 % des fractures par fragilité survenaient chez des patientes ayant un

T-score $\leq -2,5$ [2]. Le seuil densitométrique de l'ostéoporose (T-score $\leq -2,5$) n'est pas suffisant pour prédire le risque de fracture et il faut prendre en compte d'autres facteurs de risque de fracture.

Facteurs de risque de fracture

1. L'antécédent personnel de fracture

L'antécédent personnel de fractures par fragilité osseuse (vertébrales et non vertébrales) est un facteur de risque important de nouvelles fractures. Le risque de fracture est important surtout dans les 2 ou 3 ans suivant la fracture, mais reste significativement augmenté jusqu'à 10 à 15 ans après la survenue de la première fracture [3].

La fracture vertébrale, fréquente mais sous-estimée (dans 2/3 des cas) en raison de son caractère parfois peu symptomatique ou de douleurs banalisées, est un facteur de risque essentiel d'autres fractures, vertébrales et périphériques. La découverte d'une fracture vertébrale radiographique, même asymptomatique, augmente le risque relatif de fractures incidentes dès la première année et jusqu'à 15 ans après la découverte de la fracture après ajustement pour l'âge et la densité osseuse [4].

Une évaluation morphologique, à la recherche de fractures vertébrales par radiographie standard ou VFA (*Vertebral Fracture Assessment*, réalisée par les appareils d'absorptiométrie biphotonique à rayons-X), est indiquée chez la femme ménopausée en cas de dorsalgies ou s'il existe l'un des critères suivants :
 – âge ≥ 70 ans ;
 – perte de taille (mesure de la taille entre l'âge de 20 ans et le jour de la consultation) ≥ 4 cm ;
 – perte de taille prospective (mesure de la taille au cours du suivi) ≥ 2 cm ;
 – antécédent de fracture vertébrale et maladies chroniques avec risque important de fracture vertébrale [5].

2. Facteurs de risque osseux de fracture

Les principaux facteurs de risque sont présentés dans le **tableau I**. Il ne faut pas les confondre avec les facteurs de risque servant à poser l'indication d'une mesure de la DMO. En plus de l'antécédent personnel de fracture, l'âge et la valeur de la DMO sont deux facteurs de risque essentiels de fracture.

3. Facteurs de risque de chutes et évaluation du risque de chute

Les facteurs de risque de chutes sont des facteurs déterminants dans la survenue de fractures chez les sujets les plus âgés. Plus de 80 % des fractures non vertébrales sont la conséquence d'une chute.

Les facteurs de risque de chutes sont multiples et souvent associés chez un même sujet : altération de la vision, faiblesse musculaire, mobilité réduite, prise de médicaments sédatifs, démence, maladie de Parkinson, séquelle d'hémiplégie, carence en vitamine D. L'évaluation du risque de chute est donc primordiale.

Des recommandations sur les modalités de dépistage des sujets à risque de chute ont été faites par l'HAS en 2005. L'antécédent de chute dans l'année précédente est le principal facteur de risque de chute. En l'absence de cet antécédent, il est recommandé de rechercher des facteurs de risque et de réaliser quelques tests physiques (*Get Up and Go Test*, équilibre en appui unipodal...) [6].

4. Les marqueurs du remodelage osseux

Des études prospectives françaises ont montré l'intérêt des marqueurs du remodelage osseux pour prédire le risque fracturaire indépendamment de la mesure de la DMO. Les limites de l'utilisation en pratique clinique de ces marqueurs portent sur leur interprétation clinique qui doit prendre en compte la variabilité de ces paramètres.

- âge*
- origine caucasienne
- ménopause avant 40 ans
- aménorrhée primaire ou secondaire
- antécédent familial de fracture par fragilité osseuse*
- antécédent personnel de fracture*
- faible poids*
- troubles de l'acuité visuelle*
- troubles neuromusculaires*
- immobilisation très prolongée*
- tabagisme*
- corticothérapie*
- faible apport calcique
- carence en vitamine D
- consommation excessive d'alcool

TABLEAU I : Facteurs de risque de fracture. * Facteurs de risque de fracture ostéoporotique indépendants de la DMO.

Les études publiées ne retrouvent pas de façon reproductible de marqueur qui soit associé avec une augmentation du risque de fracture. L'utilisation des marqueurs du remodelage osseux ne fait pas partie du calcul du FRAX. Des recommandations récentes d'experts de l'*International Osteoporosis Foundation* (IOF) et de l'*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) ont jugé insuffisantes les preuves de l'intérêt des marqueurs pour la prédiction du risque de fracture en pratique clinique [7].

En pratique, l'identification des sujets à risque de fracture repose sur une évaluation multifactorielle qui comprend la mesure de la DMO et l'évaluation de facteurs de risque cliniques associés au risque de fracture (**tableau I**). Le rôle de ces différents facteurs de risque est différent suivant l'âge.

Evaluation du risque de fracture : l'outil FRAX

1. Le FRAX : description

Le FRAX est l'outil proposé par l'Organisation mondiale de la santé pour

LE DOSSIER

Ostéoporose

la quantification du risque de fracture [8, 9]. Une "méga-analyse" de 12 cohortes internationales a permis l'analyse des facteurs de risque et de leur valeur prédictive chez 60 000 sujets environ. Les facteurs de risque retenus sont l'âge, l'indice de masse corporelle, l'antécédent personnel de fracture, l'antécédent parental de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, le tabagisme actif, les corticoïdes, la polyarthrite rhumatoïde, les autres causes d'ostéoporose secondaire, la consommation excessive d'alcool et la densité osseuse du col fémoral. Le résultat est une probabilité à dix ans de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et des fractures dites "majeures", regroupant celles de l'extrémité supérieure du fémur, de l'humérus, du poignet, ainsi que les seules fractures vertébrales cliniques (à distinguer des fractures vertébrales radiologiques symptomatiques ou non). Cet outil est donc utile à l'évaluation du risque de fracture pour identifier et donc traiter les femmes concernées.

2. Valeur prédictive du FRAX dans les études

Le FRAX a été testé dans quelques études prospectives et dans le groupe placebo d'essais randomisés. Dans ces études, la valeur prédictive du FRAX est comparable à la combinaison âge, T-score col fémoral et antécédent de fracture [10-14]. L'outil FRAX est peu utile chez les femmes récemment ménopausées [15].

Il n'existe pas d'essais cliniques ayant démontré l'efficacité antifracturaire des traitements anti-ostéoporotiques chez des patients sélectionnés par le FRAX. Des analyses a posteriori ont montré que les traitements anti-ostéoporotiques étaient efficaces indépendamment de la valeur du FRAX. Il n'existe pas de données publiées sur l'utilisation du FRAX chez les sujets traités.

3. Limites du FRAX

L'usage du FRAX a des limites :

>>> liées au choix des facteurs de risque, comme l'usage d'items binaires, l'absence de prise en compte des facteurs de risque de chutes (car il n'y a pas de moyen standard pour évaluer ce risque) et l'absence de prise en compte de l'effet dose de certains facteurs de risque (nombre et gravité des fractures, dose et durée de la prise des corticoïdes).

>>> liées au choix du site osseux du col fémoral, discutable mais retenu par les auteurs, car ce site était présent dans la totalité des cohortes étudiées et parce que des études ont montré que le site fémoral était prédictif dans l'estimation du risque de fracture. La rotation du fémur, la position du petit trochanter et la position de la zone d'analyse sur le col fémoral peuvent entraîner des variations du résultat de DMO.

4. Quelle utilisation en pratique du FRAX ?

La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) aux Etats-Unis et la *National Osteoporosis Society* (NOS) et *National Osteoporosis Guideline Group* (NOGG) en Grande-Bretagne recommandent d'utiliser le FRAX quand la décision de traiter ou non est difficile à prendre pour les femmes ménopausées sans ostéoporose et sans antécédent de fracture vertébrale et de l'extrémité supérieure du fémur [16].

La NOF recommande un traitement si le FRAX est supérieur à 3 % pour la hanche et/ou supérieur à 20 % pour les fractures majeures ostéoporotiques. Pour la NOGG, le seuil d'intervention est la valeur de FRAX qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture [8]. Cette quantification du risque fracturaire doit en effet aboutir à la définition d'un seuil de décision thérapeutique. Un seuil thérapeutique de 3 % de risque de fracture de hanche sur dix ans a été considéré comme coût-efficace, sur une population définie par le résultat de sa densitométrie [16].

Compte tenu des premières études de validation ou de calibration nationales [10-15] et des recommandations internationales (NOF, NOS, NOGG), les recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique réalisées en 2011 sous l'égide de la SFR (Société française de rhumatologie) et du GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses) ont précisé la place du FRAX dans l'évaluation du risque de fracture [18] :

>>> Le calcul du FRAX n'est pas utile chez les sujets pour lesquels l'indication de traiter est évidente : antécédent de fracture sévère par fragilité osseuse (extrémité supérieure du fémur [ESF], extrémité supérieure de l'humérus [ESH], vertèbres, pelvis, fémur distal, trois côtes simultanées et tibia proximal) ou $T \leq -3$ à l'un des deux sites (rachis lombaire, hanche).

>>> Le calcul du FRAX est utile en cas d'antécédent de fracture non sévère (poignet et autres sites), ou autres facteurs de risque et $T > -3$. Il n'y a pas de seuil validé en France. Le seuil d'intervention proposé est de choisir la valeur de FRAX qui correspond au risque calculé des femmes de même âge ayant déjà fait une fracture.

Conclusion

L'évaluation du risque de fracture repose sur l'âge, l'antécédent personnel de fracture, la présence de facteurs de risque de chute et la mesure de densité minérale osseuse. Parmi ces facteurs, l'antécédent personnel de fracture reste le facteur de risque majeur de nouvelle fracture. En dehors des situations où l'indication de traitement est évidente, l'évaluation du risque de fracture repose sur le calcul du FRAX.

Bibliographie

1. MARSHALL D, JOHNNELL O, WEDEL H. Metanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 1996; 312: 1254-1 259.
2. SCHUIT SC, VAN DER KLIFT M, WEEL AE *et al.* Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*, 2004; 34: 195-202.
3. VAN GEEL TA, VAN HELDEN S, GEUSENS PP *et al.* Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 99-102.
4. KLOTZBUECHER CM, ROSS PD, LANDSMAN PB *et al.* 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: 721-739.
5. VOKES T, BACHMAN D, BAIM S *et al.* International Society for Clinical Densitometry Vertebral fracture assessment: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*, 2006; 9: 37-46.
6. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_des_chutes-argumentaire.pdf
7. VASIKARAN S, EASTELL R, BRUYERE O *et al.* Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*, 2011; 22: 391-420.
8. KANIS JA, JOHNNELL O, ODEN A *et al.* FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*, 2008; 19: 385-397.
9. www.shef.ac.uk/FRAX
10. ENSRUD KE, LUI LY, TAYLOR BC *et al.* A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med*, 2009; 169: 2 087-2 094.
11. DONALDSON MG, PALERMO L, SCHOUSBOE TJ *et al.* FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res*, 2009; 24: 1 793-1 799.
12. SORNAY-RENDU E, MUNOZ F, DELMAS PD *et al.* The FRAX tool in French women: How well does it describe the real incidence of fracture in the OFELY cohort? *J Bone Miner Res*, 2010; 25: 2 101-2 107.
13. FRASER LA, LANGSETMO L, BERGER C *et al.* Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporos Int*, 2011; 22: 829-837.
14. COURIS CM, Chapurlat RD, Kanis JA *et al.* FRAX probabilities and risk of major osteoporotic fracture in France. *Osteoporos Int*, 2011. [Epub ahead of print]
15. TREMOLLIERES FA, POUILLES JM, DREWNIAK N *et al.* Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res*, 2010; 25: 1002-1009.
16. KANIS JA, McCLOSKEY E, JOHANSSON H *et al.* Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*, 2008; 19: 1 395-1 408.
17. www.nof.org
18. BRIOT K. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique: actualisation des recommandations sous l'égide de la SFR et du GRIO. *Revue du Rhumatisme*, 2011 (R.01).

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.