

Mise au point

Vers une évaluation globale du risque fracturaire Devising global strategies for fracture-risk evaluation[◇]

Patricia Dargent-Molina*, Claude-Laurent Benhamou, Bernard Cortet, Bruno Sutter,
Thierry Thomas

Inserm unité 149, 94807 Villejuif cedex, France

Reçu le 21 septembre 2006 ; accepté le 24 novembre 2006

Disponible sur internet le 08 février 2007

Résumé

Le but des traitements de l'ostéoporose est de prévenir les fractures. Jusqu'à présent, la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) était considérée comme l'élément clé pour décider de la mise en route d'un traitement, et ce dernier était généralement recommandé lorsque la DMO était inférieure à 2,5 écarts-types en dessous de la moyenne des femmes jeunes, ce qui correspond au seuil de diagnostic de l'ostéoporose. Cependant, aujourd'hui, il est de plus en plus reconnu que la décision de traiter doit s'appuyer sur l'évaluation du risque de fracture du patient, et non pas seulement sur une valeur de DMO. Plusieurs facteurs de risque sont prédictifs du risque de fracture « indépendamment » de la DMO et pourraient donc être utiles, en complément de la DMO, pour repérer les sujets à haut risque susceptibles de bénéficier d'une thérapie. Outre l'âge, on peut citer en particulier les antécédents personnels et familiaux de fracture, un indice de masse corporelle bas, la consommation de tabac, la prise de corticoïdes, le taux de biomarqueurs du métabolisme osseux, et les facteurs de risque de chute. Pour l'instant, il n'y a pas encore de consensus sur la ou les meilleures stratégies d'utilisation de ces facteurs cliniques. Un groupe de travail de l'OMS mène actuellement un travail de réflexion et d'analyse basé sur la mise en commun des données de plusieurs enquêtes prospectives. Ce travail devrait aboutir prochainement à une meilleure définition des groupes à haut risque susceptibles de bénéficier d'un traitement de l'ostéoporose préventif des fractures et à des recommandations de pratique clinique pour le repérage de ces groupes.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ostéoporose ; Fractures ; Dépistage ; Risque

Keywords: Osteoporosis; Fractures; Screening; Risk

1. Introduction

Le but des traitements de l'ostéoporose est de prévenir les fractures. Par conséquent, la décision médicale de traiter doit s'appuyer sur l'évaluation du risque de fracture du patient; l'objectif étant de traiter les sujets qui en ont le plus besoin, c'est-à-dire ceux qui sont le plus à risque, et d'éviter de traiter les sujets à faible risque.

Jusqu'à présent, la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) était considérée comme l'élément clé pour décider de la mise en route d'un traitement. Cette attitude était motivée par le fait que le diagnostic clinique d'ostéoporose est basé sur la mesure de la DMO, que cette mesure est considérée comme un facteur prédictif majeur de fracture, et que l'efficacité des traitements vis-à-vis des fractures a été démontrée chez des femmes ayant une DMO basse, ostéoporotiques la plupart du temps. Le traitement était généralement recommandé lorsque la DMO était inférieure à 2,5 écarts-types en dessous de la moyenne des femmes jeunes (T-score $\leq -2,5$), ce qui correspond au seuil de diagnostic de l'ostéoporose. Cependant, aujourd'hui, il est de plus en plus reconnu que le médecin doit prendre en compte dans sa décision non seulement le

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dargent@vjf.inserm.fr (P. Dargent-Molina).

[◇] Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

niveau de DMO mais aussi la présence éventuelle d'autres facteurs de risque de fracture [1–3]. En effet, il est clair que, pour un niveau donné de DMO, le risque de fracture peut varier encore beaucoup en fonction de l'âge et de la présence d'autres facteurs comme les antécédents personnels ou familiaux de fracture, une ménopause précoce, la prise prolongée de corticoïdes ou bien encore le risque de chute chez les femmes âgées. Par exemple, pour une femme suédoise, la probabilité de fracture sur dix ans (fracture de l'extrémité supérieure du fémur, du rachis, du poignet, ou de l'humérus) associée à un T-score fémoral de $-2,5$ est égale à 11 % à 50 ans, et à 26 % à 80 ans [4]. En d'autres termes, le niveau de DMO n'est qu'un facteur de risque parmi d'autres, et l'évaluation du risque de fracture du patient devrait logiquement reposer non seulement sur les résultats de la densitométrie, mais aussi sur un ensemble de facteurs de risque forts de fracture, simples à mesurer en clinique. Il en découle également que le seuil de DMO au-delà duquel un traitement est indiqué devrait être modulé en fonction de la présence d'autres facteurs de risque de fracture. On peut, par exemple, envisager un premier seuil bas qui en lui-même confère un risque élevé de fracture, et un deuxième seuil un peu moins bas mais qui, en présence d'autres facteurs de risque, confère lui aussi un risque élevé de fracture. Une distinction doit ainsi être faite entre seuil diagnostique et seuils d'intervention.

Si l'acceptation de ce principe ne pose guère de problème, son application pratique en clinique demande que l'on ait répondu au préalable à trois questions essentielles :

- quel est le niveau de risque au-delà duquel un traitement préventif de la survenue d'une fracture peut être recommandé (seuil d'intervention) ?
- Quels sont les facteurs de risque les plus intéressants à prendre en compte en plus de la DMO ?
- Quelle est la meilleure stratégie de repérage des sujets qui sont à haut risque de fracture et qui devraient donc être traités ?

2. Comment définir le seuil d'intervention (seuil de haut risque de fracture) ?

Le risque de fracture correspond à la probabilité d'avoir une fracture sur une période donnée. Dans le cadre de la prescription d'un traitement préventif des fractures, l'IOF (International Osteoporosis Foundation) et la NOF (National Osteoporosis Foundation) proposent de considérer le risque de fracture sur les dix ans à venir car cette période couvre la durée probable de prescription du traitement et de persistance des effets bénéfiques après arrêt du traitement [1]. Le niveau de risque au-delà duquel un traitement est recommandé peut être défini par rapport à un risque absolu de fracture jugé inacceptable. Mais, il doit également tenir compte des bénéfices et des risques ainsi que du rapport coût/bénéfice lié au traitement considéré. De façon très générale, si on dispose d'un traitement efficace, peu coûteux et dépourvu d'effets secondaires néfastes, celui-ci pourra être indiqué même chez des sujets à faible risque. À

l'inverse, si le traitement efficace dont on dispose est cher ou peut entraîner des effets secondaires importants, alors il devra être réservé aux patients les plus à risque. Des analyses de type économique peuvent être utilisées pour aider à fixer le seuil d'intervention. La plupart des études publiées dans le domaine de l'ostéoporose sont des analyses de type « coût-efficacité », dans lesquelles on calcule le coût par année de vie gagnée tout en prenant en compte la qualité de ces années gagnées (appréciée à partir d'enquêtes auprès de patients ou en population générale, ou à partir de consensus d'experts). Ce type d'analyse est utile pour les décideurs de santé publique qui doivent établir des priorités d'action dans le domaine de la santé puisqu'elles fournissent une échelle commune de quantification des bénéfices permettant de comparer diverses interventions portant sur des pathologies différentes.

Dans le domaine de la prévention des fractures ostéoporotiques, si l'on considère seulement les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), les résultats de ces analyses suggèrent que la plupart des traitements actuels pourraient être justifiés d'un point de vue économique lorsque le risque de fracture sur dix ans est égal ou supérieur à 10 % environ [5, 6]. Si l'on prend également en compte les autres fractures, et si l'on pondère leurs taux d'incidence par leur morbidité relative à celle des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, ce seuil peut être diminué, notamment chez les femmes ménopausées les plus jeunes qui souffrent essentiellement de fractures autres que celles de l'extrémité supérieure du fémur [6,7].

Si l'on examine le risque de fracture en fonction de la DMO seule, il apparaît que la plupart des femmes de plus de 50 ans qui sont ostéoporotiques (T-score $\leq -2,5$) ont un risque de fracture supérieur aux seuils de probabilité de fracture au-delà desquels les traitements ont un bon rapport coût/efficacité [2,6], ce qui a conduit récemment l'IOF à considérer que le traitement des femmes ostéoporotiques était justifié [8]. Ces résultats amènent à penser que les traitements pourraient également être justifiés chez des femmes qui ont un niveau de DMO moins bas (ostéopéniques, par exemple) mais qui, par ailleurs, ont d'autres facteurs de risque de fracture qui les placent également à haut risque de fracture [4]. Cela pour autant que l'on ait démontré l'efficacité des traitements chez ce type de femmes, ce qui n'est pas clairement le cas pour l'instant. Bien entendu, ces résultats reposent sur un certain nombre d'hypothèses qui peuvent être sujettes à caution, notamment en ce qui concerne l'incidence des fractures autres que celles de l'extrémité supérieure du fémur, leur morbidité relative à celle des FESF, le taux d'adhésion au traitement, et la rémanence de l'effet bénéfique des traitements après arrêt, hypothèses qui peuvent avoir un impact important sur les résultats [6,7]. Par ailleurs, l'incidence et le coût des fractures ainsi que le coût du dépistage et des traitements pouvant varier d'un pays à l'autre, il est important d'adapter ces résultats au pays en question. Dans la plupart des analyses publiées, les données d'incidence de fracture utilisées sont celles de la population suédoise. Or, on sait que le risque de fracture, en particulier de FESF, est bien plus élevé en Suède qu'en France. Par conséquent, en admettant que les coûts des fractures et des traitements sont

similaires dans les deux pays, le seuil d'intervention devrait être ajusté vers le haut pour la population française.

Enfin, bien que les résultats issus de ces analyses économiques fournissent des éléments importants pour décider d'un seuil d'intervention, d'autres éléments comme les risques d'effets secondaires liés aux traitements sont également importants à prendre en considération, en particulier lorsque ces traitements sont prescrits à large échelle. La prévalence de l'ostéoporose augmente fortement avec l'âge, et l'on sait qu'à partir de 80 ans, plus de la moitié des femmes sont ostéoporotiques tandis que la majorité des autres femmes de cet âge sont ostéopéniques et présentent de nombreux autres facteurs de risque de fracture. Il est donc nécessaire de prendre ces éléments en considération pour fixer les seuils d'intervention aux âges élevés, d'autant que des interventions alternatives comme les mesures de prévention des chutes peuvent également être envisagées chez les femmes âgées. Des analyses médicoéconomiques permettant de modéliser les effets à long terme de différentes stratégies de prévention impliquant des interventions différentes selon l'âge seraient particulièrement utiles pour déterminer les stratégies potentiellement les plus efficaces pour diminuer le nombre de fractures dans la population.

3. Quels sont les facteurs cliniques à prendre en compte en plus de la DMO ?

Les facteurs de risque les plus utiles sont ceux qui sont prédictifs du risque de fracture « indépendamment » de la DMO. Indépendant ne signifie pas ici que ces facteurs n'ont aucun lien avec la DMO sur le plan de la physiopathologie, mais simplement qu'ils permettent d'apprécier une part supplémentaire du risque de fracture du patient, au-delà du risque qui peut être prédit par la DMO seule. Ces facteurs doivent également être simples à mesurer en clinique, et validés dans des populations variées. Récemment, un groupe de travail de l'OMS animé par John Kanis a conduit plusieurs méta-analyses dans le but de quantifier la part de risque associé à divers facteurs cliniques (antécédents personnels et familiaux de fracture, IMC, consommation de tabac, prise de corticoïdes) « indépendamment » de la DMO et de l'âge. Ces analyses s'appuient sur la mise en commun des données de plusieurs enquêtes prospectives réalisées dans différents pays à travers le monde sur plusieurs milliers de sujets au total. Les résultats montrent que les antécédents personnels de fracture sont associés à une augmentation du risque de fracture, même après prise en compte du niveau de la DMO et de l'âge : les femmes qui ont un antécédent de fracture ont un risque multiplié par 1,8 comparées aux femmes qui n'ont pas d'antécédent de fracture (le « risque relatif » (RR) est égal à 1,8) [9]. Les antécédents familiaux de fracture chez les parents sont également associés à une petite augmentation du risque de fracture (RR = 1,2) [10]. Cette association est plus marquée dans le cadre de la prédiction du risque de FESF et en cas d'antécédent familial de FESF plus spécifiquement (RR = 2,3). La consommation de tabac est surtout associée au risque de FESF : les femmes qui fument ont un risque de FESF 1,6 fois plus élevé que les femmes qui ne fument pas [11]. Les femmes qui ont fumé dans le passé mais qui ont

arrêté ont un risque intermédiaire. L'indice de masse corporelle (IMC) est inversement associé au risque de fracture, mais cette association devient non significative une fois que la DMO est prise en compte, ce qui signifie que l'association observée est essentiellement due au fait que les femmes plus maigres ont une DMO plus basse [12]. Cependant, un IMC bas reste prédictif du risque de FESF même après « ajustement » sur la DMO et l'âge : comparé aux femmes qui ont un IMC égal à 25, le risque de FESF est multiplié par 1,4 chez les femmes qui ont un IMC égal à 20, par exemple, et par 2,2 chez celles qui ont un IMC égal à 15. On notera que la relation n'est pas linéaire et que l'obésité ne constitue pas un facteur de protection. La prise de corticoïdes (présente ou passée) est associée à une augmentation du risque de fracture qui persiste même après prise en compte de la DMO : le risque est multiplié environ par 2 à 50 ans et par 1,6 à 85 ans [13]. L'association est particulièrement marquée lorsqu'il s'agit de prédire le risque de FESF.

D'autres facteurs pourraient également être utiles pour prédire le risque individuel de fracture en combinaison avec la DMO, en particulier le taux de biomarqueurs du remodelage osseux [14,15] ou bien encore le risque de chute [16,17], car plusieurs études prospectives ont montré leur valeur prédictive indépendamment de la DMO et de l'âge. Il faut souligner par ailleurs l'importance de l'âge qui, comme la DMO, est un facteur prédictif majeur de fracture. À partir de données suédoises, on a estimé par exemple que la probabilité de souffrir d'une fracture ostéoporotique majeure (c'est-à-dire d'une fracture des vertèbres, de l'épaule, du poignet ou de l'extrémité supérieure du fémur) au cours des dix ans à venir est multipliée environ par deux lorsque l'on passe d'un T-score à -1 à un T-score à $-2,5$, quel que soit l'âge de la femme. Mais, quel que soit le niveau de DMO, la probabilité de fracture sur dix ans est également multipliée par deux entre 50 et 80 ans [4], ce qui souligne toute l'importance de prendre en considération l'âge lorsque l'on interprète les résultats de la densitométrie. Par ailleurs, l'importance des facteurs cliniques peut varier en fonction de l'âge. Les résultats d'une méta-analyse citée précédemment montrent par exemple que les antécédents familiaux de fracture sont plus prédictifs du risque de fracture chez les femmes ménopausées jeunes que chez les femmes âgées [10]. À l'inverse, les facteurs de risque de chute, comme les troubles de l'équilibre et de la vision, seront probablement plus utiles chez les femmes âgées car ils sont surtout prévalents dans les tranches d'âges les plus élevées et sont prédictifs du risque de FESF [16,17]. Ces considérations amènent à penser qu'il faudra probablement stratifier sur l'âge si l'on veut éviter que le facteur âge domine toute évaluation individuelle du risque et choisir des outils adaptés à chaque âge. Le risque relatif (RR) est la mesure de référence en épidémiologie pour apprécier la force de l'association entre un facteur et une maladie. Cependant, un RR élevé (facteur de risque jugé « fort ») ne signifie pas forcément que le facteur en question sera utile pour repérer les sujets à haut risque de fracture qui sont susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement préventif des fractures. Par exemple, on rapporte souvent que les antécédents de fracture « multiplient le risque de fracture par 2 », faisant référence au

fait que le RR de fracture associé à ce facteur est égal environ à deux. Cependant, un RR de deux correspond à un risque absolu de fracture très différent selon l'âge. Il faut donc voir si, dans chaque tranche d'âge considérée, le risque absolu (probabilité) de fracture associé à la présence du facteur en question est supérieur ou non au seuil de haut risque que l'on s'est fixé. Par ailleurs, le RR habituellement rapporté dans les études épidémiologiques correspond au risque de fracture chez les sujets qui ont le facteur de risque en question comparé au risque de fracture chez les sujets qui n'ont pas le facteur de risque (ratio des deux risques). Or, dans le cadre du dépistage, le but est de repérer dans la population un sous-groupe de sujets qui ont un risque élevé de fracture par rapport au risque moyen dans la population. Donc, le risque relatif qui nous intéresse vraiment correspond au risque moyen des sujets qui ont le facteur de risque comparé au risque moyen dans l'ensemble de la population de même sexe et de même âge (qui inclut à la fois les sujets qui n'ont pas le facteur de risque et ceux qui l'ont). En multipliant ce risque « relatif au risque moyen dans la population » par le risque moyen dans la population, on peut ensuite obtenir une estimation du risque absolu de fracture associé à la présence du facteur en question. Des formules ont été proposées pour calculer le risque relatif au risque moyen dans la population à partir du RR habituellement calculé et de la prévalence du facteur de risque dans la population [1,18]. Plus un facteur de risque est prévalent dans la population, plus il va peser dans le calcul du risque moyen de la population, et donc plus le risque relatif à la population va être diminué par rapport au risque relatif « habituel ». La prévalence de beaucoup de facteurs de risque augmente avec l'âge. La prévalence des antécédents de fracture, par exemple, passe de 20 % entre 60 et 70 ans à 40 % au-delà de 80 ans [19]. Il est donc probable que ce facteur sera moins utile pour repérer un groupe à haut risque à 80 ans qu'à 60 ans. Enfin, le risque relatif de fracture associé à la présence simultanée de plusieurs facteurs de risque est généralement calculé en multipliant les RR associés à chacun des facteurs considérés. Mais, cela suppose que les facteurs soient « indépendants », c'est-à-dire que chacun d'entre eux contribue à prédire une part de risque supplémentaire par rapport à celle prédite par l'ensemble des autres facteurs considérés. Dans les méta-analyses citées précédemment [9–13], on a estimé le RR associé à plusieurs facteurs cliniques, indépendamment de la DMO et de l'âge. Mais ces facteurs de risque sont plus ou moins corrélés entre eux, et on ne connaît pas le RR de fracture associé à chaque facteur « indépendamment » de tous les autres. Pour ce faire, il faudrait disposer de données individuelles sur l'ensemble des facteurs de risque considérés, et introduire tous ces facteurs dans un seul et même modèle de prédiction du risque de fracture.

Une autre notion très importante à considérer pour juger de l'intérêt clinique d'un facteur de risque ou d'une combinaison de facteurs de risque est celle de « risque modifiable », ce qui signifie que la part de risque évaluée doit pouvoir être modifiée par l'intervention envisagée. Les résultats de l'essai thérapeutique HIP montrent, par exemple, que le risédronate diminue le risque de FESF chez les femmes âgées de 70–79 ans sélection-

nées sur la base d'une DMO basse (T-score < -4, ou T-score < -3 plus au moins un facteur de risque), mais pas chez les femmes de 80 ans et plus sélectionnées uniquement sur la base de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cliniques, comme des difficultés d'équilibre ou un antécédent de traumatisme lié à une chute [20]. Cette absence d'effet s'explique probablement en partie par le fait que ces femmes, bien qu'à haut risque de fracture, n'ont pas nécessairement une DMO très basse [21]. Donc, si l'objectif est de sélectionner les patientes pour un traitement de l'ostéoporose préventif des fractures, il est important de s'assurer que la stratégie de dépistage proposée permet bien de sélectionner au bout du compte des femmes qui ont à la fois un risque élevé de fracture et une DMO basse.

4. Quelle est la meilleure stratégie pour repérer les sujets à haut risque de fracture chez lesquels un traitement est indiqué?

On peut envisager différentes façons de « combiner » DMO et facteurs de risque cliniques pour sélectionner les sujets qui devraient être traités. La plus simple consisterait à calculer un score de risque de fracture incluant DMO et facteurs cliniques. Ce type de score est généralement élaboré à partir d'un modèle statistique de prédiction du risque, et chaque facteur entrant dans le score est alors pondéré en fonction du « poids » de ce facteur dans le modèle (poids proportionnel au RR). Un exemple est donné par le score de risque de fracture proposé par Black et al. [22] qui comprend, outre la DMO et l'âge, les antécédents de fracture après 50 ans, les antécédents maternels de FESF, un faible poids (< 57 kg), la consommation de tabac, et la diminution des capacités fonctionnelles (mesurées par la capacité à se lever d'une chaise sans utiliser les bras).

Cette approche peut être comparée à celle qui est utilisée dans le domaine cardiovasculaire où le risque d'événement cardiovasculaire sur les dix ans à venir est estimé à partir de la mesure de la pression artérielle, du taux de cholestérol, de la consommation de tabac, de la présence éventuelle d'un diabète, de l'âge et du sexe. Cependant, plusieurs différences existent entre les deux approches. Tout d'abord, la mesure de la DMO est moins facile à mettre en œuvre que la mesure de la pression artérielle par exemple, et à l'heure actuelle la mesure systématique de la DMO n'est pas recommandée. Les principales raisons étant que la sensibilité et la valeur prédictive positive de la mesure de la DMO sont faibles [8,23], et que l'on n'a pas la preuve qu'une stratégie de dépistage systématique permet effectivement de réduire la fréquence des fractures dans la population. Par ailleurs, dans le domaine cardiovasculaire, plusieurs types d'intervention peuvent être recommandés, et le score permet donc non seulement d'évaluer le niveau de risque du patient, mais aussi de guider le choix des interventions les plus appropriées pour les sujets classés à haut risque. Dans le cadre de la prévention des fractures ostéoporotiques, pour l'instant la seule intervention dont l'efficacité a bien été démontrée est l'administration d'un traitement à visée osseuse chez les femmes qui ont une DMO basse.

Les recommandations actuelles de la HAS et de l'Afssaps concernant la densitométrie et les traitements impliquent un dépistage en deux temps dans lequel les facteurs cliniques sont utilisés d'abord pour sélectionner les femmes pour la densitométrie, puis en complément des résultats densitométriques pour sélectionner les femmes qui devraient être traitées. Beaucoup de facteurs cliniques interviennent dans les deux étapes. Il s'agit notamment des antécédents personnels de fracture, des antécédents familiaux, de la ménopause précoce, d'un IMC faible, et de la prise de corticoïdes. Ces facteurs qui sont des facteurs de risque reconnus d'ostéoporose permettent de repérer les femmes qui ont une forte probabilité d'avoir une DMO basse et qui devraient donc bénéficier d'une mesure de leur DMO. Ils sont par ailleurs des facteurs prédictifs de fracture partiellement « indépendants » de la DMO, et leur prise en compte permet donc d'améliorer la valeur prédictive de la DMO et de repérer ainsi des sujets dont le niveau de risque de fracture est encore plus élevé. D'autres facteurs, comme les troubles de l'équilibre et de la marche ou une mauvaise acuité visuelle, peuvent également être utiles pour décider de l'opportunité d'un traitement chez les femmes âgées qui ont une DMO basse. Par ailleurs, les biomarqueurs qui apportent une information sur le risque de fracture complémentaire à celle de la DMO peuvent également être intéressants, en particulier chez les femmes ménopausées les plus jeunes chez lesquelles les autres facteurs de risque cliniques sont moins fréquents. Les recommandations des deux agences résultent d'une analyse des données de la littérature (méthodologie de la médecine fondée sur les preuves) et tiennent compte des pratiques actuelles et de l'avis d'experts lorsque les preuves scientifiques ont été jugées insuffisantes. On dispose en fait de peu de données précises permettant de comparer l'utilité de différentes stratégies de repérage des femmes à haut risque de fracture, en particulier de données concernant la sensibilité et la spécificité de la stratégie par rapport aux fractures et le niveau de risque moyen des femmes sélectionnées. Cette absence de données de validation s'explique en partie par le fait qu'il n'y a pour l'instant pas de consensus concernant le seuil de haut risque fracturaire.

Les données de l'étude prospective EPIDOS (épidémiologie de l'ostéoporose), réalisée en population générale chez 7500 femmes françaises âgées de plus de 75 ans et suivies pendant quatre ans, ont permis d'évaluer et de comparer différentes stratégies de repérage des femmes âgées à haut risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. L'objectif était de repérer les femmes âgées qui avaient un risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur égal ou supérieur à 20 pour 1000 années-femmes, c'est-à-dire environ deux fois plus élevé que le risque moyen dans la cohorte. Le choix de ce seuil de haut risque s'appuie sur le fait qu'à cet âge et ce niveau de risque, les études économiques ont montré que la plupart des traitements avaient un bon rapport coût/efficacité [24]. Par ailleurs, les auteurs ont fait l'hypothèse qu'un risque de fracture deux fois plus élevé que la moyenne, surtout au sein d'une population âgée, serait probablement considéré par beaucoup de cliniciens comme suffisamment élevé pour justifier la mise en route d'un traitement de l'ostéoporose préventif des

fractures (en plus d'une supplémentation en calcium et vitamine D qui, à cet âge, est généralement considérée comme une mesure de santé publique). Les auteurs ont montré en particulier l'intérêt d'une stratégie de dépistage en deux temps dans laquelle le poids est d'abord utilisé pour sélectionner les femmes pour la densitométrie (avec un seuil à 57 kg, qui correspond à la médiane dans la cohorte) [25]. Cette première étape permet de repérer un premier sous-groupe de femmes à haut risque de FESF comprenant les femmes dont le T-score fémoral est inférieur à $-3,5$. Puis, parmi les femmes sélectionnées pour la densitométrie et dont les résultats sont compris entre $-3,5$ et $-2,5$ T-score, l'utilisation d'un score clinique de risque permet de repérer un deuxième groupe de femmes à haut risque de FESF. Ce score clinique comprend l'âge, les antécédents de fracture, l'équilibre (appréciée par la capacité à marcher le long d'une ligne en plaçant un pied juste devant l'autre), et la vitesse de marche. Au total, 15 % des femmes de la cohorte sont classées à haut risque de fracture. La sensibilité et la spécificité pour les fractures de l'extrémité supérieure du fémur sont respectivement de 37 et 85 %, ce qui est comparable à la valeur discriminante d'une stratégie basée sur la mesure systématique de la DMO chez toutes les femmes, mais avec 50 % de mesures en moins (puisque seules les femmes qui ont un poids inférieur à la médiane sont sélectionnées pour la densitométrie). Cette stratégie ne peut cependant s'appliquer qu'aux femmes âgées, car la nature des facteurs de risque de fracture et les niveaux de risque qui leur sont associés varient en fonction de l'âge.

D'autres stratégies ont été proposées pour optimiser à la fois l'utilisation de la densitométrie et le repérage des femmes à haut risque de fracture, en particulier, l'utilisation d'un score de risque de fracture, basé uniquement sur des facteurs cliniques, pour distinguer trois groupes de sujets : un groupe à haut risque chez qui un traitement pourrait être recommandé d'emblée, un groupe à risque intermédiaire chez qui un examen complémentaire de la DMO serait indiqué, et un groupe à faible risque ne nécessitant pas d'investigation complémentaire ni de traitement [26]. Pour l'instant, cette stratégie a été validée dans deux populations de sujets âgés, la population des femmes EPIDOS [27] et une population d'environ 2800 femmes de plus de 75 ans, habitant dans la région de Sheffield (Royaume-Uni) et suivie pendant trois ans [28]. Dans cette dernière étude, l'objectif était d'identifier les femmes âgées dont le risque de fracture (tous types confondus) sur dix ans était supérieur à 35 %, ce qui correspond à peu près au risque moyen des femmes ostéoporotiques de même âge. Le score clinique inclut l'âge, les antécédents de fracture, l'utilisation de corticoïdes, et l'IMC. Au total, en utilisant la stratégie proposée, un peu plus de 20 % de la population est identifié comme étant au-dessus du seuil de haut risque, et la mesure de la DMO est réalisée sur environ 20 % des femmes seulement. Dans la population EPIDOS, une stratégie similaire de « tri » basée sur l'âge, les antécédents de fracture, l'IMC, la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne (score AIVQ), la force de préhension manuelle et l'acuité visuelle identifie environ 20 % de la population comme étant à haut risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (risque supérieur à 20 pour 1000 années-

femmes, soit deux fois supérieur au risque moyen) [27]. Comparée à la stratégie usuelle (sélection pour la densitométrie si au moins un facteur de risque de DMO basse est présent, puis traitement si le T-score est égal ou inférieur à $-2,5$), cette stratégie présente plusieurs avantages. Premièrement, comme les femmes qui sont identifiées ont un risque moyen plus élevé (30 versus 20 pour 1000 années-femmes), le nombre de femmes qu'il est nécessaire de dépister et de traiter pour éviter une fracture est significativement plus bas (29 versus 41). De plus, le nombre d'examen densitométriques est beaucoup moins important (10 % seulement versus 54 % avec la stratégie usuelle).

Cependant, l'utilisation de cette stratégie pose la question de l'efficacité des traitements chez les femmes sélectionnées uniquement sur la base des facteurs de risque cliniques. Dans la population EPIDOS par exemple, celles-ci représentent les trois quarts des femmes classées à haut risque. Bien que les facteurs inclus dans le score clinique soient tous statistiquement significativement associés à l'ostéoporose, 37 % des femmes identifiées à partir de ces facteurs ne sont pas ostéoporotiques, et l'on peut se poser la question de l'efficacité des traitements chez ces femmes-là qui, bien qu'à haut risque de fracture, ont « seulement » une ostéopénie pour la plupart. De plus, il est probable que beaucoup de médecins souhaiteront dans tous les cas avoir une mesure de base de la DMO pour pouvoir ensuite juger de l'efficacité du traitement entrepris, ce qui diminuerait considérablement l'intérêt de cette stratégie.

5. Conclusion

Un groupe de travail de l'OMS mène actuellement sous la direction de John Kanis un travail approfondi de réflexion et d'analyse visant à proposer des recommandations de pratique clinique de portée internationale. Ce travail repose sur la mise en commun des données de plusieurs grandes enquêtes prospectives réalisées dans différents pays, dont les études françaises OFELY et EPIDOS. Il devrait aboutir à une meilleure définition des groupes à haut risque susceptibles de bénéficier d'un traitement préventif des fractures et à des propositions claires concernant l'utilisation des facteurs cliniques et l'interprétation des mesures de la DMO. Les recommandations de ce groupe sont attendues courant 2007.

Références

- [1] Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:527–36.
- [2] Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929–36.
- [3] National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC; 1998.
- [4] 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.
- [5] Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Oglesby A, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis. *Bone* 2002;31:26–31.
- [6] Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Oden A, Jonsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone* 2005;36:22–32.
- [7] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int* 2005;16:6–14.
- [8] Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2005;16:1–5.
- [9] Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375–82.
- [10] Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029–37.
- [11] Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–62.
- [12] De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8.
- [13] Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton IL, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–9.
- [14] Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11:467–80.
- [15] Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11(suppl 6):S2–S17.
- [16] Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Schott AM, Hausheer E, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145–9 (Erratum in. *Lancet* 1996; 348:416).
- [17] Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, And AL. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767–73.
- [18] Black DM, Palermo L, Grima DT. Developing better economic models of osteoporosis: considerations for the calculation of the relative risk of fracture. *Value Health* 2006;9:54–8.
- [19] Dargent-Molina P, Piaux S, Breart G. Identification of women at increased risk of osteoporosis: no need to use different screening tools at different ages. *Maturitas* 2006;54:55–64.
- [20] McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- [21] Schott AM, Dargent-Molina P, Meunier PJ. The effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:1721.
- [22] Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519–28.
- [23] Kanis JA, Seeman E, Johnell O, Rizzoli R, Delmas P. Letter. *Osteoporos Int* 2006;17:493–4.
- [24] Jonsson B, Kanis J, Dawson A, Oden A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporos Int* 1999;10:193–9.
- [25] Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, Meunier PJ, Breart G. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: The EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int* 2002;13:593–9.
- [26] 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.
- [27] Dargent-Molina P, Piaux S, Breart G. A triage strategy based on clinical risk factors for selecting elderly women for treatment or bone densitometry: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 2005;16:898–906.
- [28] Johansson H, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Oglesby A, et al. Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment—a test analysis. *J Bone Miner Res* 2004;19:906–13.