

MORTALITE ET OSTEOPOROSE

Bernard CORTET

Département Universitaire de Rhumatologie et EA 4490

59000 LILLE

CONFLITS D'INTERETS

- Intérêts financiers : 0
- Liens durables ou permanents : 0
- Interventions ponctuelles :
AMGEN, LILLY, MEDTRONIC, MSD, NOVARTIS, SERVIER
- Intérêts indirects : AMGEN, LILLY, MSD, NOVARTIS

INTRODUCTION

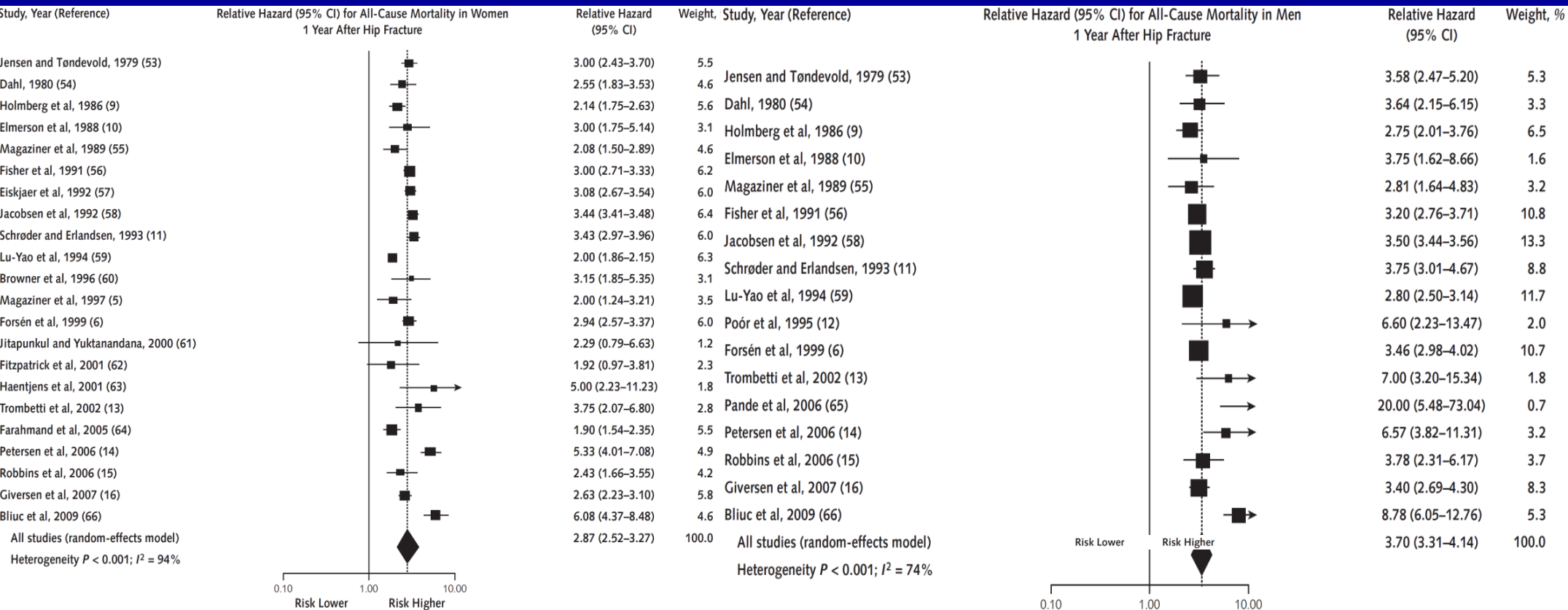
- Surmortalité induite par une fracture de hanche: connue de longue date
- Données plus récentes en faveur d'une surmortalité après survenue FV
- Plus récemment, surmortalité pour d'autres fractures par fragilité osseuse qualifiées de sévères
- Fractures sévères (+++): nouvelles recommandations dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

FESF

- Méta-analyse de Haentjens (2010)
- 39 cohortes sélectionnées: 22 chez des femmes et 17 chez des hommes
- 578 436 F et 154 276 H avec FESF

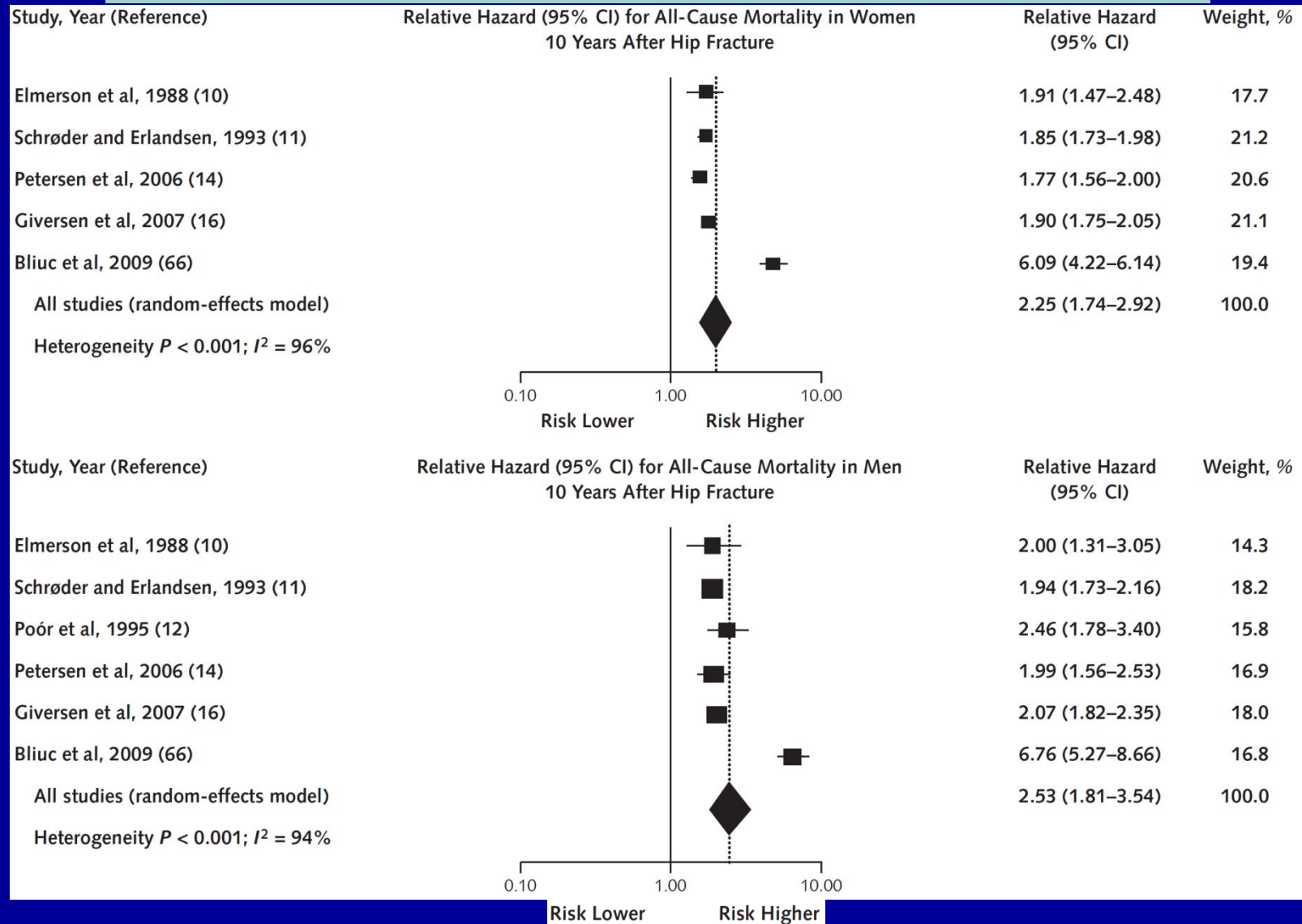
FESF

Forest plots of short-term (1-year) all-cause mortality in older women and men

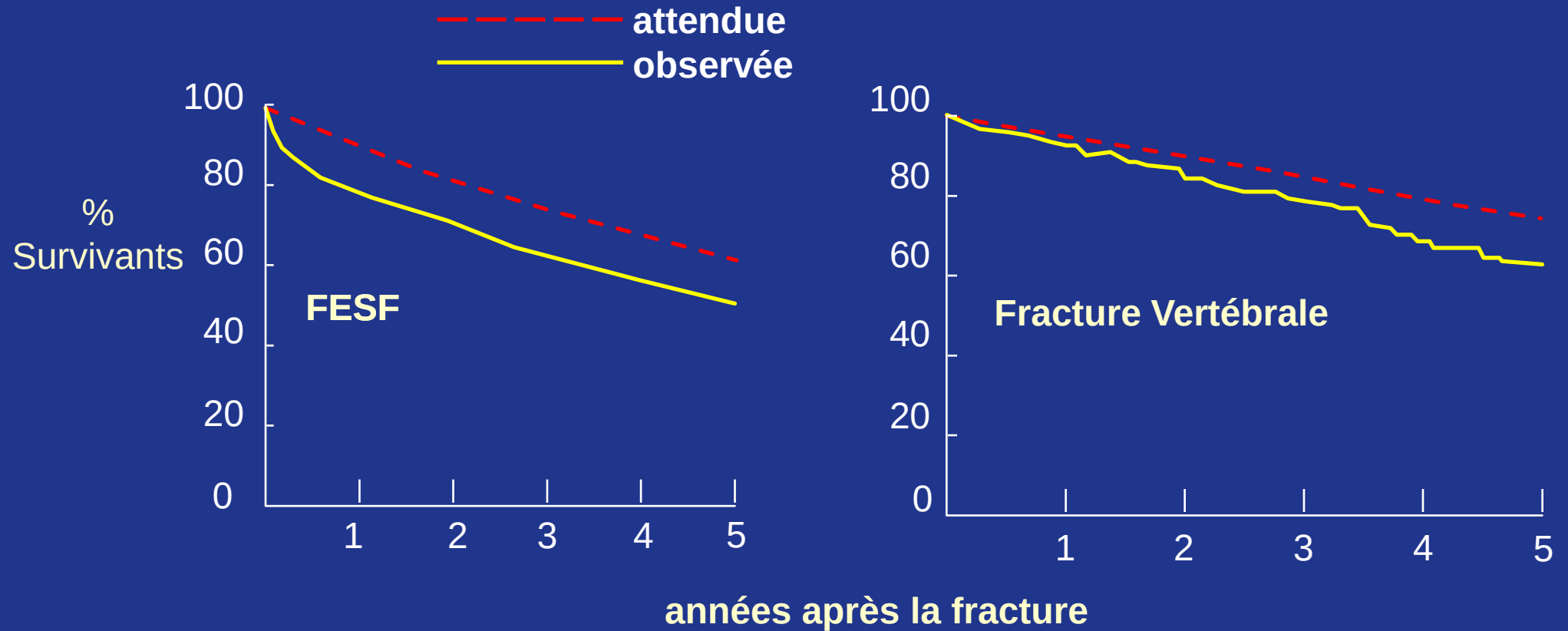


FESF

Forest plots of long-term (10-year) all-cause mortality in older women and men



Taux de survie relative après fractures ostéoporotiques



Adapté de Cooper C. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1001

FRACTURE VERTEBRALE

- Données issues de la SOF
- 575 femmes ayant une RX de rachis à J0
- Δ FV: définition morphométrique ($-3DS$)
- RR de DC non ajusté: RR 1,23 (IC 95 % = 1,10 - 1,37)
- Quand FV asymptomatique: RR 1,16 (1,03 - 1,32)

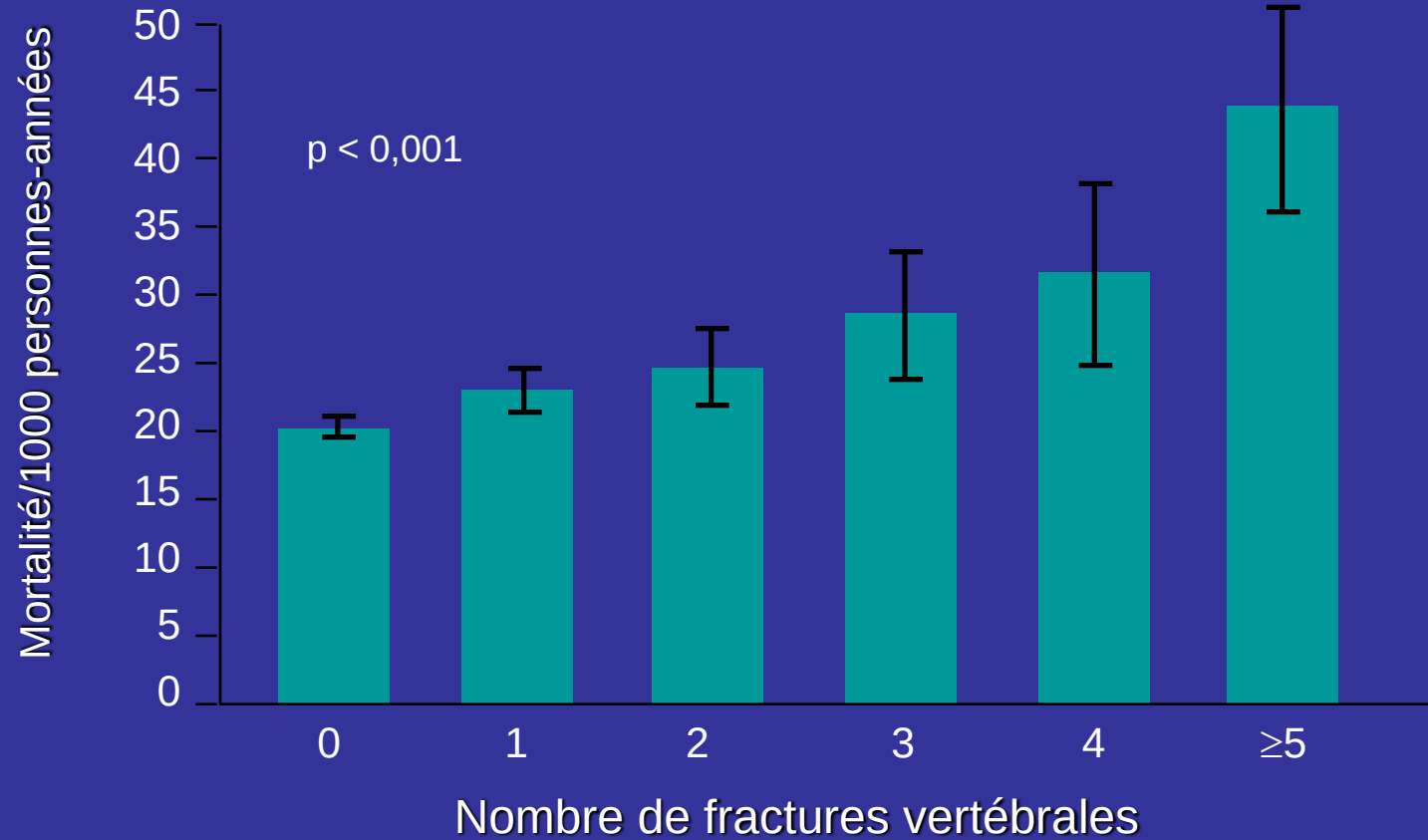
FRACTURE VERTEBRALE

Predictor (units)*	Relative hazard (IC 95 %)	p
Vertebral fracture	1.16 (1.03 – 1.30)	0.02
Age, per 5 y	1.57 (1.50 – 1.64)	< 0.01
Education > 12 y	0.96 (0.87 – 1.07)	0.51
Diabetes	1.82 (1.56 – 2.12)	< 0.001
Hypertension	1.37 (1.24 – 1.52)	< 0.001
Self-reported health status	1.64 (1.45 – 1.85)	< 0.001
Current smoker	2.02 (1.75 – 2.34)	< 0.001
Alcohol use, past year	0.89 (0.80 – 1.00)	0.04
Physical activity, per SD increase	0.87 (0.81 – 0.92)	< 0.001
Current estrogen use	0.87 (0.73 – 1.03)	0.12
Current calcium use	0.89 (0.79 – 1.00)	0.06
Current cholecalciferol use	0.94 (0.84 – 1.07)	0.33
Body mass index, per SD increase	0.92 (0.86 – 0.98)	0.006
Calcaneal bone mass, per SD increase	0.93 (0.88 – 0.99)	0.02

RR de DC non ajusté : 1,23 (IC 95 % = 1,10 – 1,37)

Quand FV asymptomatique, RR de DC : 1,16 (1,03 – 1,30)

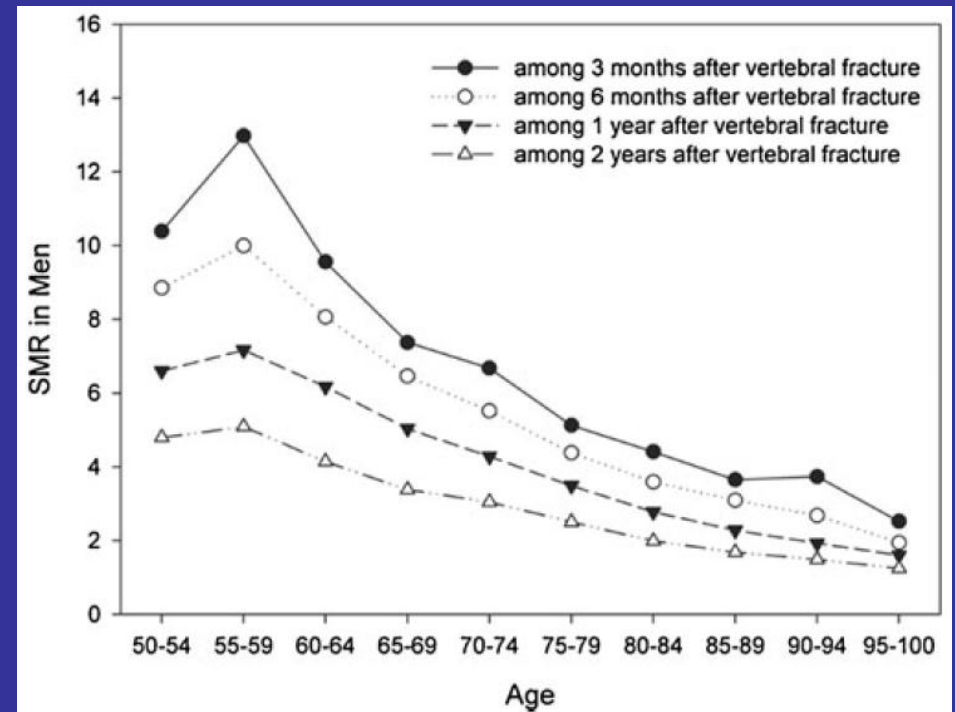
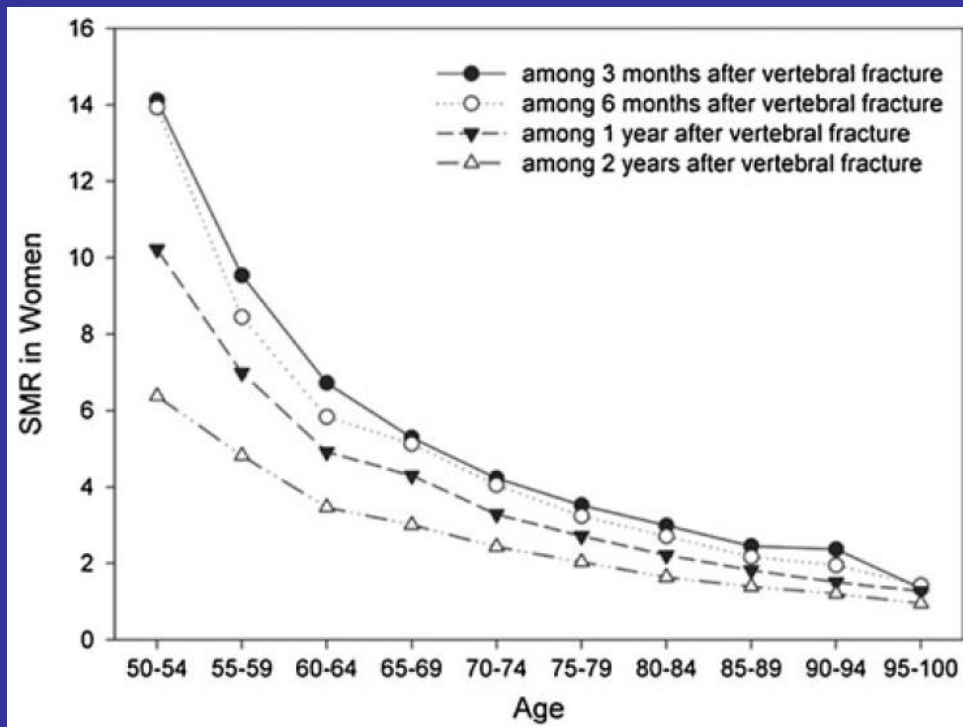
Fracture vertébrale



FRACTURE VERTEBRALE

Cohorte sud-coréenne d'hommes et de femmes de +50 ans : base de données de l'Assurance Maladie entre 2005 et 2008

Cette base couvre 97 % de la population $\Rightarrow$ Effectif très important : 111 304 FV (2005) à 126 446 (2008)



DEFORMATIONS VERTEBRALES

- Cohorte de Dubbo : 300 sujets avec Rx rachis thoraco-lombaire sélectionnés au hasard (114 H et 186 F de +60 ans).
- Δc de déformation vertébrale (DV): > 3 DS (critères D'Eastell).
- 31 % de déformation vertébrale chez les hommes et 17 % chez les femmes.
- Risque (+++) chez ceux ayant une DV et qui présenteront une fracture.
- Risque non augmenté chez ceux ayant une DV et qui n'auront pas de fracture.

DEFORMATIONS VERTEBRALES

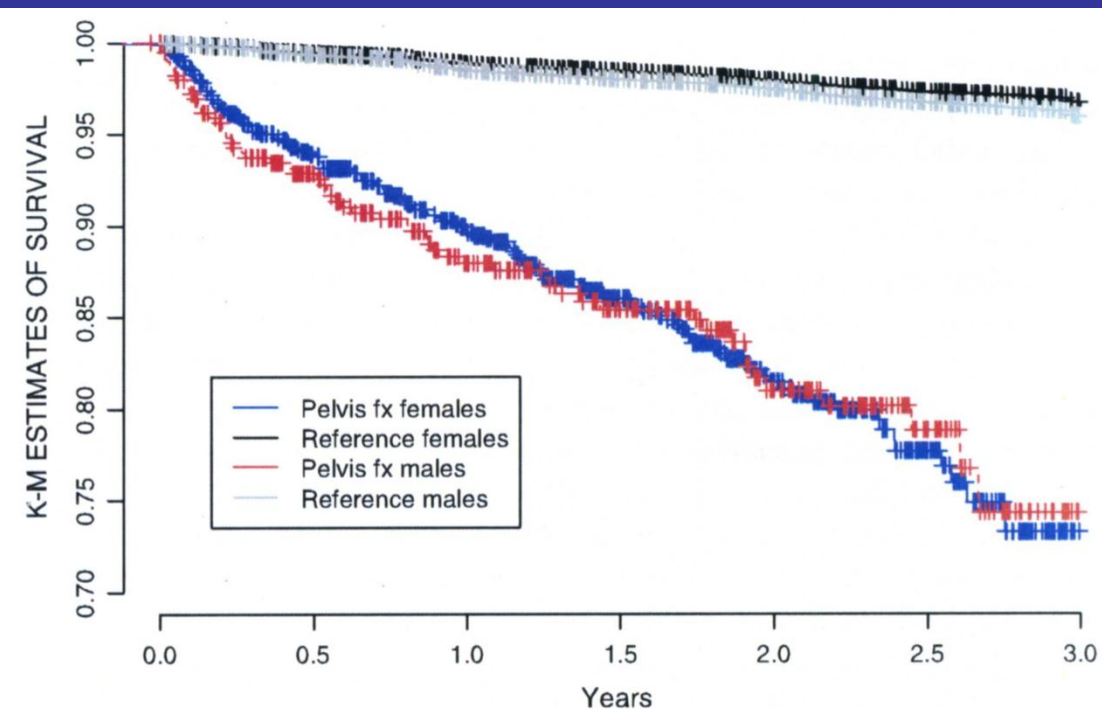
Vertebral deformity and mortality in men and women

	<i>Mortality, N (%)</i>		<i>HR*</i> (95% CI)	<i>HR[†]</i> (95% CI)	<i>HR[‡]</i> (95% CI)	<i>Posterior probability that the HR > 2</i>
	<i>Vertebral deformity</i>	<i>No vertebral deformity</i>				
All	<i>N</i> = 66	<i>N</i> = 234				
Total deaths	20 (30.3)	25 (10.7)	2.7 (1.5–4.9) [§]	2.7 (1.5–5.1) [§]	2.9 (1.6–5.2) [§]	0.83
Death after fracture	12 (18.2)	5 (2.1)	9.0 (3.1–26.0) [§]	8.1 (2.7–24.6) [§]	8.6 (2.9–24.9) [§]	1.00
Death without fracture	8 (12.1)	20 (8.5)	1.2 (0.3–3.2)	1.4 (0.6–3.3)	1.5 (0.6–3.4)	0.20
Men	<i>N</i> = 35	<i>N</i> = 79				
Total deaths	8 (22.9)	13 (16.5)	1.6 (0.7–3.9)	1.4 (0.6–3.5)	1.7 (0.7–4.1)	0.31
Death after fracture	4 (11.4)	3 (3.8)	5.3 (1.0–28.1)	3.0 (0.6–16.2)	5.4 (1.0–28.6)	0.87
Death without fracture	4 (11.4)	10 (12.7)	1.8 (0.9–3.3)	1.1 (0.3–3.5)	1.1 (0.3–3.7)	0.38
Women	<i>N</i> = 31	<i>N</i> = 155				
Total deaths	12 (38.7)	12 (7.7)	5.0 (2.2–11.2) [§]	5.6 (2.4–13.1) [§]	5.4 (2.3–12.7) [§]	1.00
Death after fracture	8 (25.8)	2 (1.3)	27.7 (5.7–134.1) [§]	29.5 (5.9–147.5) [§]	30.5 (6.1–151.5) [§]	1.00
Death without fracture	4 (12.9)	10 (6.5)	1.7 (0.5–5.5)	1.9 (0.6–6.7)	1.7 (0.6–5.1)	0.40

FRACTURES PELVIENNES

Mortalité : 1 mois : 3-5 %
1 an : 9-24 %

- Base de données assurance Maladie en Catalogne: fractures du pelvis entre 2007 et 2009
- 1 356 patients: RR de DC 2,53 (2,11 - 3,05) après ajustements multiples (1 sujet pour 5 contrôles)



Taillandier J et al, JBS 2003
Breuil V et al, JBS 2008
Prieto-Alhambra et al. OI 2012

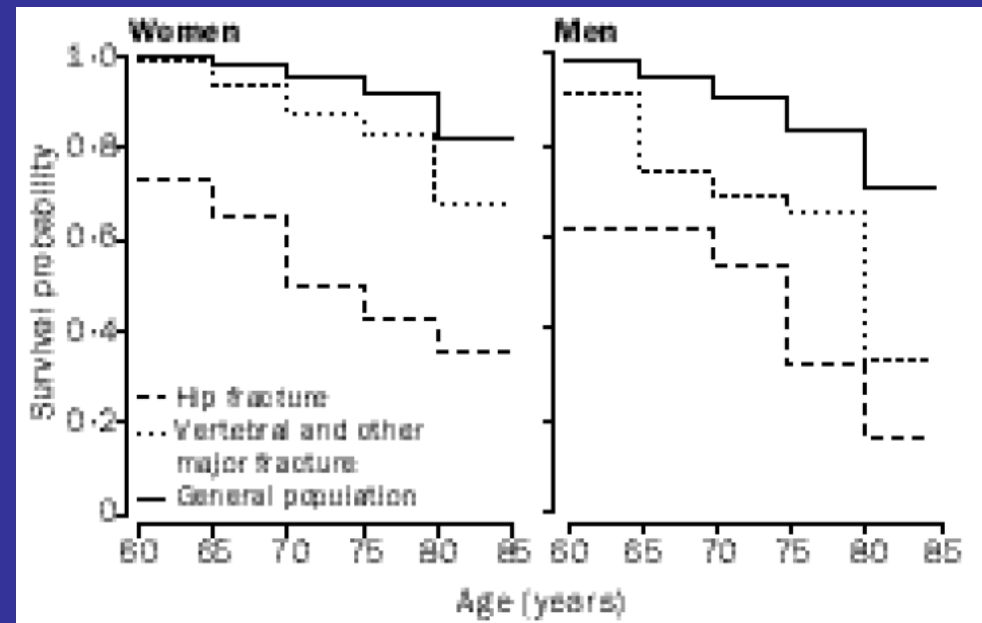
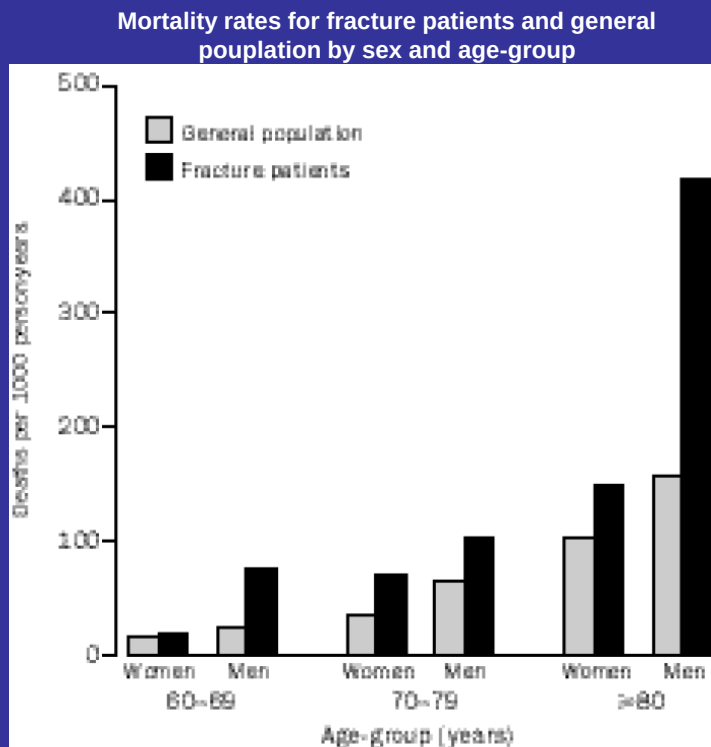
FRACTURES PELVIENNES

Mortality rates in the first 3 years after a pelvis fracture and in matched controls, and standardised mortality ratios (SMRs) for each age stata.

		Age	N	Cumulative mortality (%)			SMR [95% CI]
				3 months	1 year	3 years	
Overall			1,356*	69 (5.1)	126 (9.3)	189 (13.9)	
Admitted to hospital	All		820	56 (6.8)	93 (11.3)	139 (17.0)	
	40 to <60		158	4 (2.5)	5 (3.2)	5 (3.2)	10.9 [7.3–16.1]
	60 to <70		70	2 (2.9)	2 (2.9)	2 (2.9)	3.4 [1.3–9.1]
	70 to <80		140	7 (5.0)	10 (7.1)	16 (11.4)	6.1 [5.4–6.8]
	80 to <90		293	19 (6.5)	35 (11.9)	51 (17.4)	3.0 [2.9–3.2]
	≥ 90		159	24 (15.1)	40 (25.2)	65 (40.9)	2.1 [2.0–2.1]
Not admitted to hospital	All		536	13 (2.4)	33 (6.2)	50 (9.3)	
	40 to <60		119	2 (1.7)	3 (2.5)	4 (3.4)	8.7 [4.5–16.7]
	60 to <70		73	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 [0.2–10.9]
	70 to <80		126	2 (1.6)	4 (3.2)	6 (4.8)	1.9 [1.4–2.7]
	80 to <90		157	4 (2.5)	15 (9.6)	23 (14.6)	2.2 [2.0–2.4]
	≥90		61	5 (8.2)	11 (18.0)	17 (27.9)	1.2 [1.1–1.4]

MORTALITE ET FRACTURES PAR FRAGILITE OSSEUSE EN GENERAL

- 2 413 femmes et 1 898 hommes (cohorte de Dubbo): suivi 5 ans (1989 - 1994)
- Concept de fracture sévère (càd associée à une surmortalité)
- Confirmation des données antérieures pour les FESF et FV



Cumulative survival probability by sex and type of fracture

Mortalité et fractures par fragilité

Type de fracture *	Ratio standard de mortalité (95% CI)
Vertébrale	8,64 (4,45-16,74)
FESF	6,68 (3,08-14,52)
Toutes confondues	2,15 (1,36-3,42)

MORTALITE ET FRACTURES PAR FRAGILITE OSSEUSE EN GENERAL

2 847 patients avec fracture du poignet, de l'ESH, de la hanche ou du rachis : Malmö (services de radiologie)

Confirmation d'une surmortalité pour VF symptomatique hanche et épaule

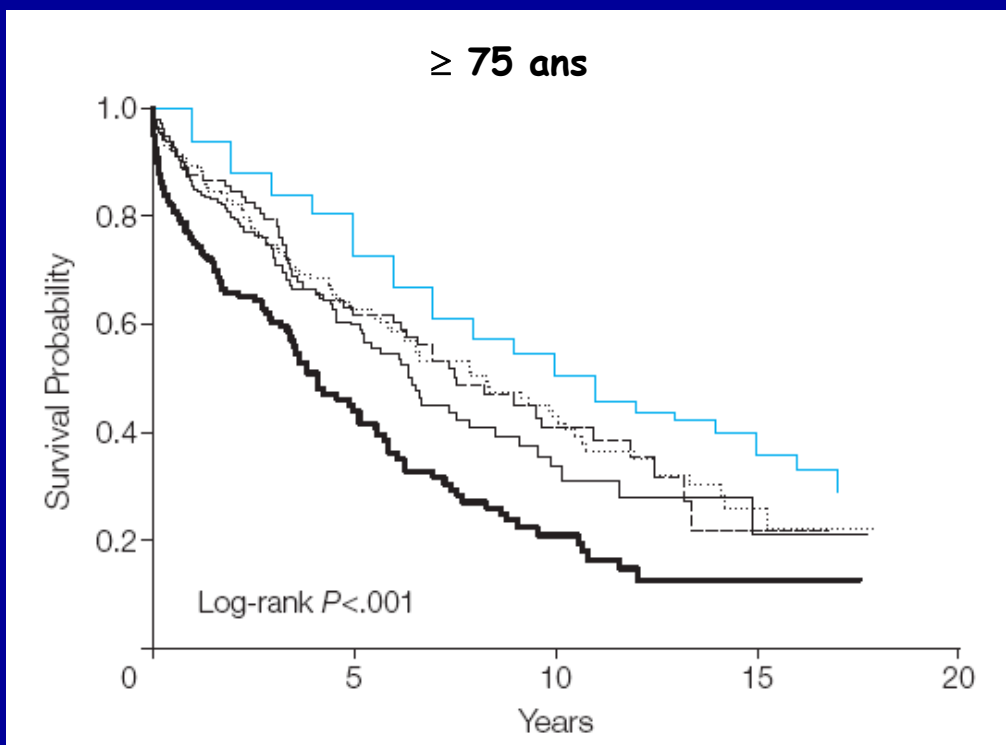
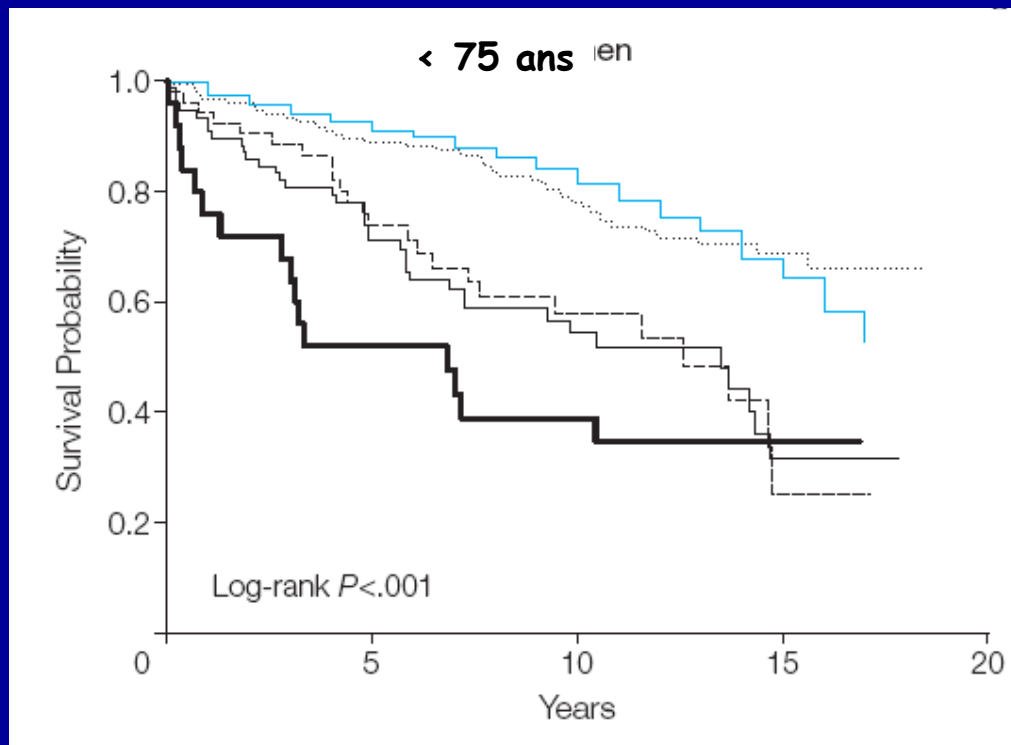
Pas de surmortalité pour la fracture du poignet

	Spine		Hip		Shoulder		Forearm	
	Age 60	Age 80	Age 60	Age 80	Age 60	Age 80	Age 60	Age 80
Men								
0	13.4	3.9	11.6	3.1	4.7	3.7	1.1 ^a	0.9 ^a
1	10.7	3.2	10.2	3.7	4.0	3.2	1.1 ^a	0.9 ^a
2	8.5	2.5	8.8	3.3	3.4	2.8	1.1 ^a	0.9 ^a
3	6.8	2.0	7.7	2.9	2.9	2.4	1.2 ^a	1.0 ^a
4	5.4	1.6	6.7	2.5	2.5	2.0	1.2 ^a	1.0 ^a
5	4.3	1.3	5.8	2.2	2.1 ^a	1.8 ^a	1.2 ^a	1.0 ^a
Women								
0	12.9	3.4	10.4	3.4	3.1	2.2	1.8	1.3 ^a
1	10.3	2.7	9.1	3.0	2.7	1.9	1.8	1.3
2	8.3	2.1	8.0	2.5	2.3	1.6	1.8	1.3
3	6.6	1.7	7.0	2.2	2.0	1.3 ^a	1.8	1.3
4	5.3	1.3	6.2	1.9	1.7 ^a	1.1 ^a	1.9	1.3 ^a
5	4.3	1.0	5.4	1.6	1.4 ^a	0.9 ^a	1.9	1.2 ^a

Relative risk of death
after fracture at the sites
shown

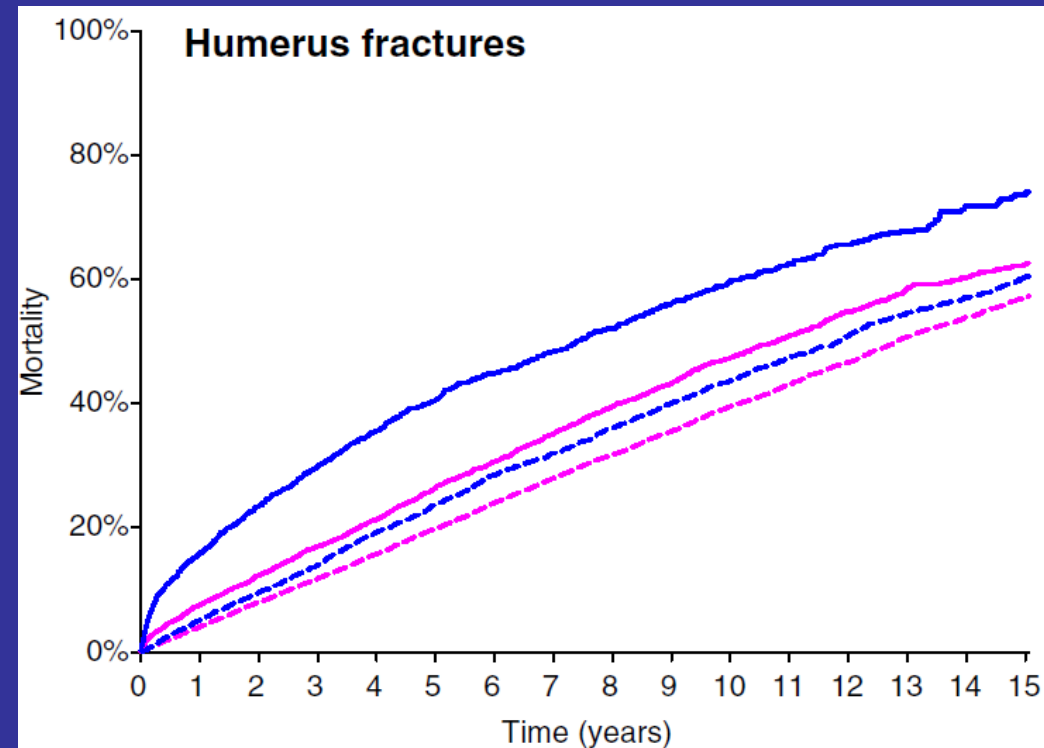
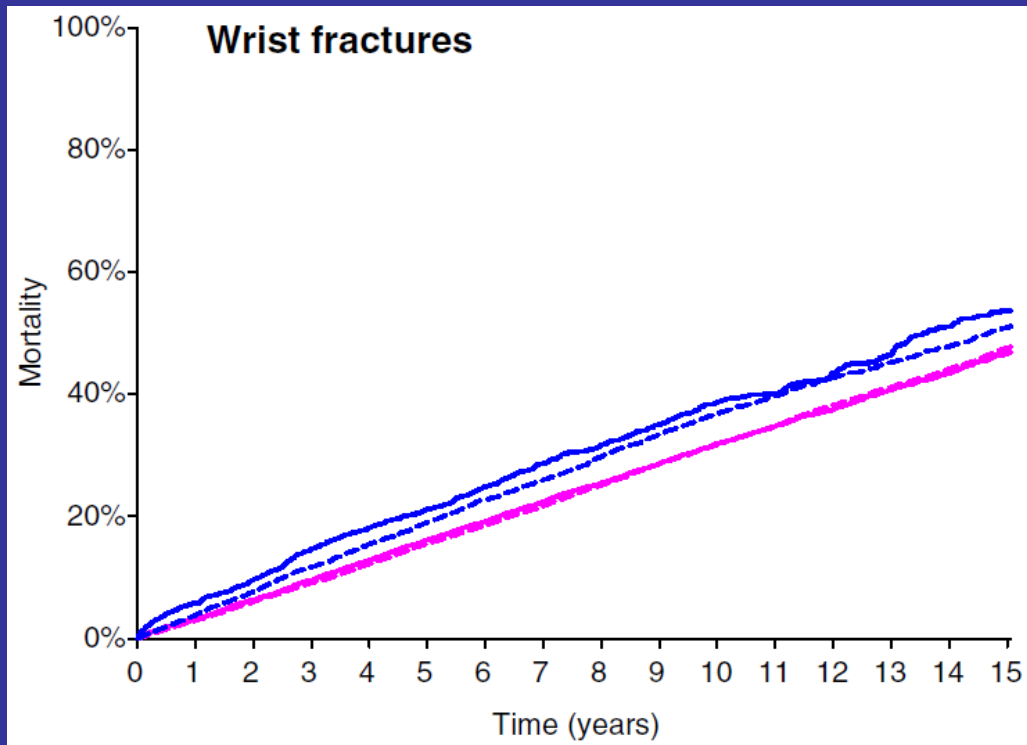


MORTALITE APRES FRACTURES OSTEOPOROTIQUES

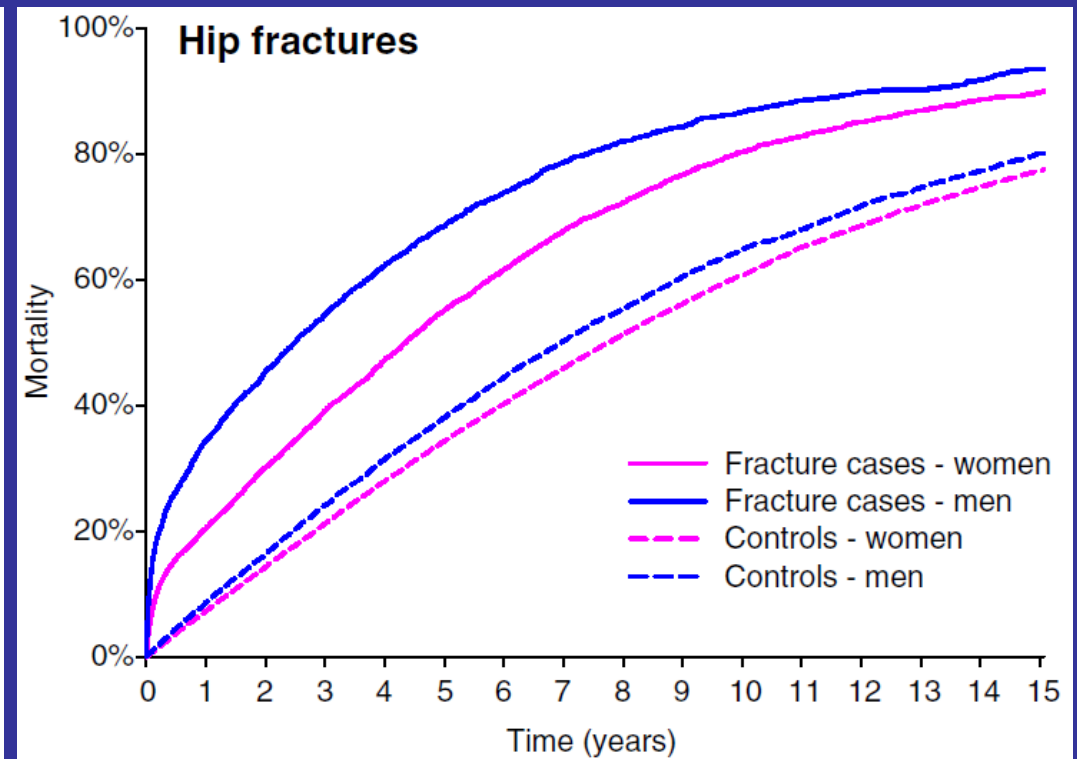
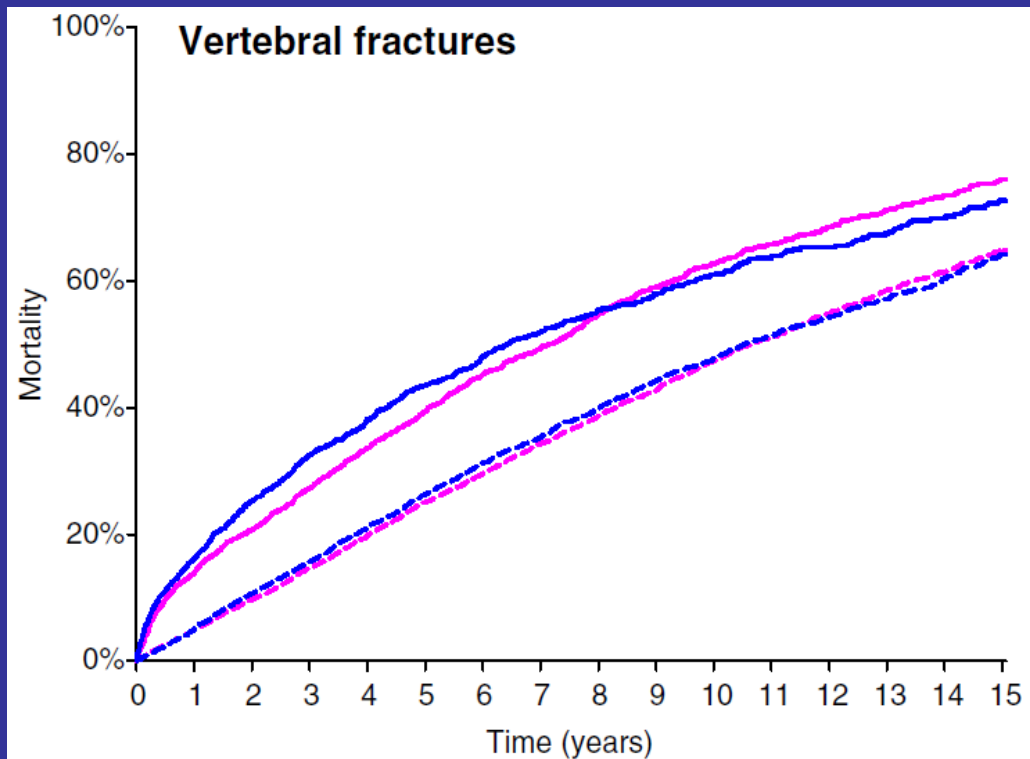


MORTALITE ET FRACTURES PAR FRAGILITE OSSEUSE EN GENERAL

- Cohorte de Manitoba
- 21 067 fractures incidentes non traumatiques chez les hommes et 49 197 chez les femmes
- Période de l'étude : Avril 1986 - Mars 2007



MORTALITE ET FRACTURES PAR FRAGILITE OSSEUSE EN GENERAL



DENSITE OSSEUSE BASSE ET MORTALITE

Peu de données

Qd prise en compte de la fracture et de la DMO dans la surmortalité, c'est toujours la fracture qui prévaut

Dans la cohorte de Dubbo: 1059 femmes et 640 hommes, suivi 13 ans (début 1989)

DMO à J0 et tous les 2 ans à 3 reprises

Chez les femmes uniquement et après ajustements multiples, une DMO initiale basse au col fémoral (< -1 DS) $\Rightarrow$ sur-risque de DC

Chez les hommes comme chez les femmes, perte osseuse accélérée ($> 5\%$ par an) $\Rightarrow \nearrow$ risque de DC

DENSITE OSSEUSE BASSE ET MORTALITE

Hazard Ratio of bone loss, weight loss, weight fluctuation, and other factors for all cause mortality risk by bivariate analysis

Variables	Unit of comparison	Unadjusted		Age-adjusted	
		HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
Men					
Age	+5 yr	1.7	(1.6, 1.9)		
Weight	-10 kg	1.1	(1.0, 1.2)	1.1	(1.0, 1.2)
Weight loss	+2%/yr	2.0	(1.7, 2.4)	1.7	(1.4, 2.0)
Weight fluctuation				1.2	(1.1, 1.4)
Height	-5 cm	1.1	(1.0, 1.2)	1.1	(1.0, 1.2)
BMI	-5 kg/m ²	1.0	(0.9, 1.2)	0.8	(0.7, 1.0)
Baseline FNBMD	-0.12 g/cm ²	1.2	(1.1, 1.4)	1.1	(0.9, 1.2)
Bone loss	+5%/yr	2.5	(1.6, 3.9)	1.6	(1.1, 2.5)
Ever smoking*	Yes	1.6	(1.2, 2.1)	1.6	(1.2, 2.1)
Any fracture [†]	Yes	1.9	(1.4, 2.5)	1.3	(1.0, 1.8)
CVD [‡]	Yes	1.1	(0.9, 1.5)	1.1	(0.8, 1.4)
All types of cancer	Yes	0.9	(0.6, 1.4)	1.0	(0.7, 1.5)
Diabetes (type I and II)	Yes	1.2	(0.8, 1.7)	1.3	(0.9, 1.9)
Women					
Age	+5 yr	1.8	(1.7, 2.0)		
Weight	-10 kg	1.2	(1.1, 1.4)	1.1	(1.0, 1.2)
Weight loss	+2%/yr	1.4	(1.3, 1.5)	1.3	(1.2, 1.5)
Weight fluctuation	+3%	1.2	(1.1, 1.4)	1.2	(1.1, 1.3)
Height	-5 cm	1.3	(1.1, 1.4)	1.1	(1.0, 1.2)
BMI	-5 kg/m ²	1.1	(1.0, 1.3)	1.0	(0.9, 1.1)
Baseline FNBMD	-0.12 g/cm ²	1.5	(1.4, 1.7)	1.3	(1.1, 1.4)
Bone loss	+5%/yr	2.3	(1.7, 3.2)	1.8	(1.2, 2.5)
Ever smoking*	Yes	1.1	(0.8, 1.4)	1.3	(1.0, 1.7)
Any fracture [†]	Yes	1.4	(1.1, 1.8)	1.4	(1.1, 1.8)
CVD [‡]	Yes	2.0	(1.6, 2.6)	1.5	(1.2, 2.0)
All types of cancer	Yes	1.2	(0.8, 1.4)	1.1	(0.8, 1.6)
Diabetes (type I and II)	Yes	1.4	(0.9, 2.1)	1.7	(1.1, 2.6)

EFFETS DE L' AGE

- Plusieurs publications → sur-risque chez les sujets les plus jeunes (Bliuc 2008, LeBlanc 2011, Morin 2011)
- Cette notions → seuil d'intervention thérapeutique (FRAX) plus bas chez les sujets plus jeunes /plus âgés

MORTALITE APRES FRACTURE DE L'ESF

:

Effet de l'âge

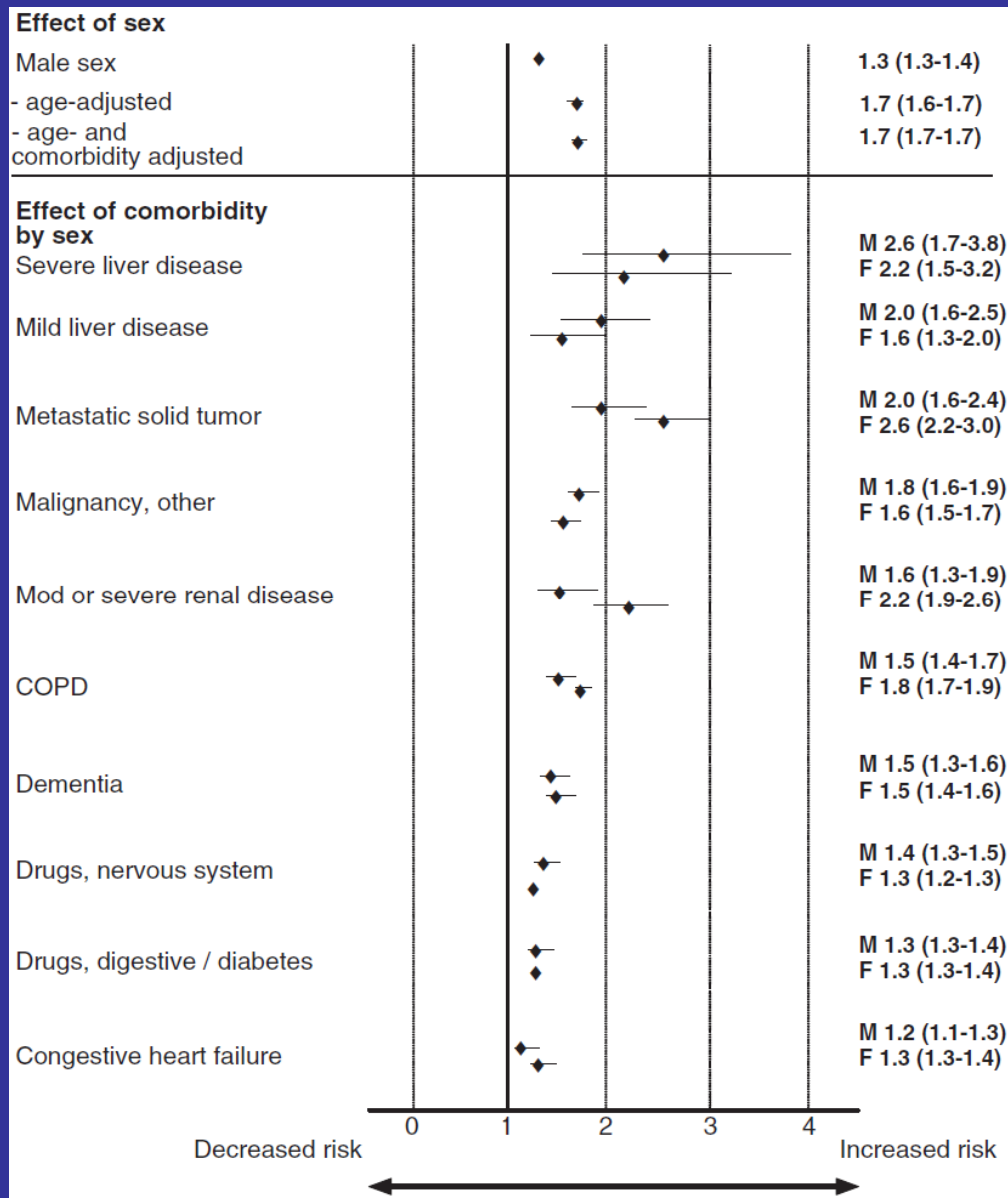
	OR (95 % IC)		
	<70 ans N = 1630	70-79 ans N = 3235	≥ 80 ans N = 715
	2,9 (2,0-4,1)	1,8 (1,4-2,2)	0,9 (0,5-1,7)
<i>Suivi</i>			
≤ 1 an	5,0 (2,6-9,5)	2,4 (1,8-3,3)	1,1 (0,6-2,1)
1 à 5 ans	1,9 (1,1-3,2)	1,1 (0,8-1,5)	0,7 (0,3-1,7)
5 à 10 ans	3,2 (1,0-10,2)	0,9 (0,4-2,0)	0,5 (0,1-3,7)

Le Blanc ES et al, Arch Int Med 2011

EFFETS DU SEXE

- Surmortalité plus importante chez les hommes que chez les femmes (+++)
- Raisons de cette surmortalité variables
- Comorbidités plus fréquentes chez l'homme que chez la femme dans certain travaux

EFFETS DU SEXE



MORTALITE ET OSTEOPOROSE : QUELLES ETIOLOGIES ?

- Données contradictoires dans la littérature
- Pour certains auteurs (mais pas tous): pathologies sous-jacentes plus fréquentes: démence, concept de frailty elderly (hanche++)
- Causes de DC (Bliuc): cardiovasculaire (27 %), respiratoire (26 %), cérébro-vasculaire (15 %) et maligne (13 %)
- Pas de différences/étiologies de DC chez les sujets non fracturés
- Pour les FV, causes pulmonaires +++ (Kado. 1999)

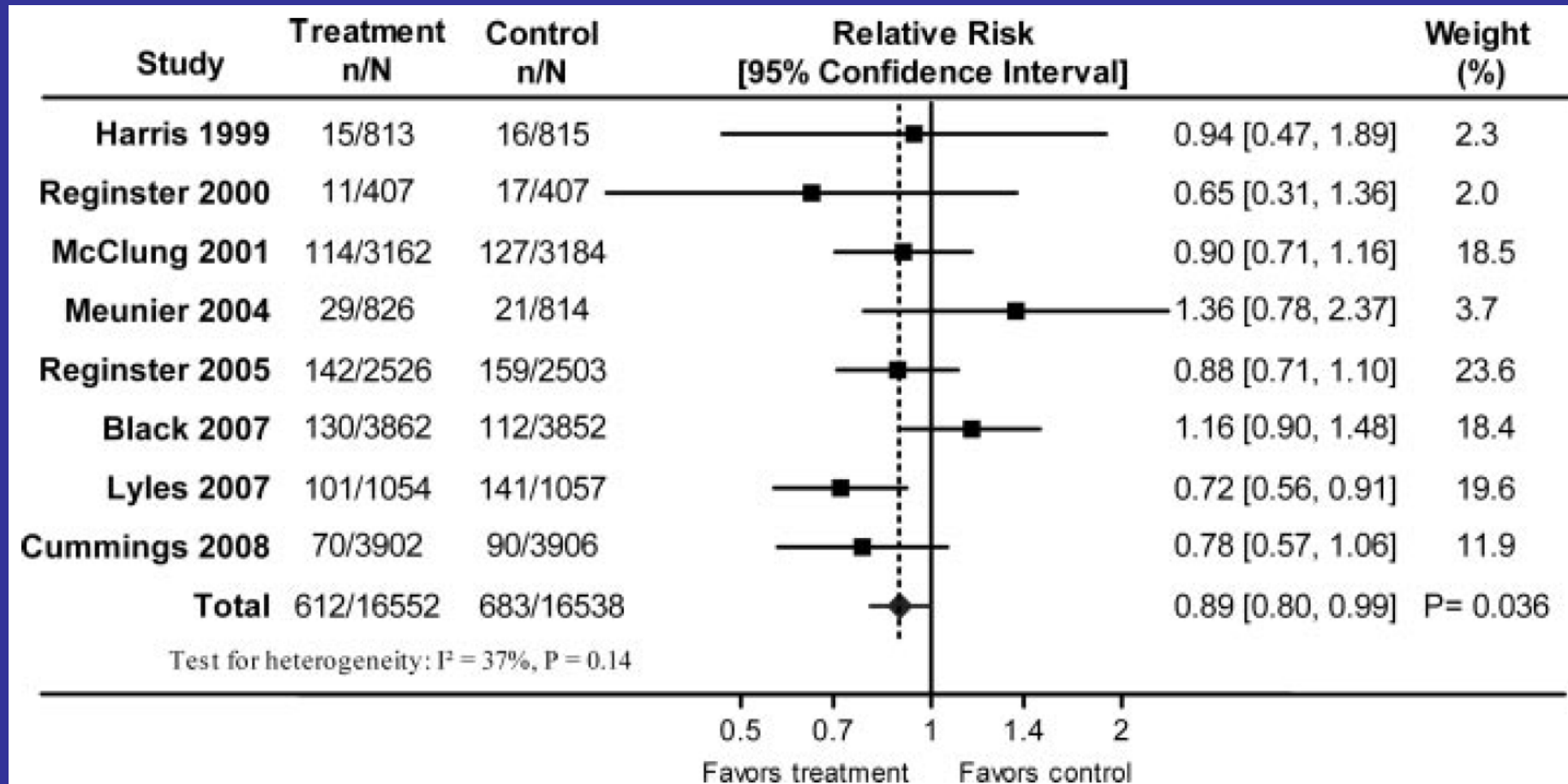
FRACTURE VERTEBRALE

Multivariate associations between vertebral fractures (by severity) and cause-specific mortality

Cause of death (No. Of deaths)	Fracture (≥ 3 SSDs)		Severe fracture (≥ 4 SSDs)	
	Relative Hazard (IC 95 %)	p	Relative Hazard (IC 95 %)	p
Cancer (5462)	1.3 (1.0 - 1.6)	.02	1.3 (1.0 - 1.6)	.04
Atherosclerosis (635)	1.1 (0.9 - 1.4)	.18	1.2 (1.0 - 1.5)	.11
Coronary heart disease (280)	1.0 (0.8 - 1.4)	.76	1.0 (0.8 - 1.4)	.83
Stroke (174)	1.0 (0.7 - 1.4)	.92	1.2 (0.8 - 1.8)	.36
Other (518)	1.2 (1.0 - 1.5)	.03	1.5 (1.2 - 1.8)	< .001
Pulmonary disease (134)	1.7 (1.2 - 2.5)	.003	2.2 (1.5 - 3.2)	< .001

TRAITEMENT ANTIOSTEOPOROTIQUE ET MORTALITE

The effect of treatment of osteoporosis on mortality in eight studies included in the primary analysis



TRAITEMENT ANTIOSTEOPOROTIQUE ET MORTALITE

- Cohorte de Dubbo : 1 223 F et 819 H
- Suivi médian : 15,2 mois (IQR : 8,8 - 16,6) pour les F et 13,8 (IQR : 7,6 - 16,2) pour les H
- 429 fractures chez les F (35 %) et 19 % chez les H
- 325 femmes sous TT anti-OP: BP (n = 106), THM (n = 77) et VitD-Ca (n = 142)
- Pour les H, 15 sous BP et 22 sous VitD-Ca

Crude and adjusted HRs of mortality according to osteoporosis treatment

Osteoporosis medication	Women HR (95% CI)		Men HR (95% CI)
	Whole cohort (n = 1229)	Fractures (n = 429)	Whole cohort (n = 819)
BP			
Age adjusted	0.28 (0.15–0.50)	0.35 (0.17–0.72)	0.27 (0.07–1.00)
Propensity score adjusted ^a	0.27 (0.15–0.50)	0.36 (0.17–0.75)	0.31 (0.08–1.25)
Multivariate ^b	0.31 (0.17–0.59)	0.33 (0.16–0.66)	0.48 (0.11–1.98)
HT			
Age adjusted	0.54 (0.31–0.94)	0.55 (0.20–1.50)	
Multivariate ^b	0.78 (0.35–1.76)	0.56 (0.20–1.56)	
CaD			
Age adjusted	0.99 (0.76–1.31)	0.95 (0.63–1.43)	0.86 (0.41–1.83)
Multivariate	0.91 (0.68–1.21)	0.92 (0.61–1.41)	0.82 (0.39–1.74)

Conclusion

- Au-delà de la fracture de hanche, d'autres fractures par fragilité osseuse sont à l'origine d'une surmortalité. vertèbres, pelvis, extrémité supérieure de l'humérus.
- Quelles que soient les Fr la surmortalité est toujours beaucoup plus conséquente (de 50 à 100 %) chez les hommes que chez les femmes
- Les raisons de cette surmortalité ne sont pas clairement établies, notamment les différentes comorbidités associées ne constituent pas toujours des facteurs explicatifs suffisants
- Même si certaines données thérapeutiques sont intéressantes, il n'est pas envisageable d'exiger d'un traitement antiostéoporotique qu'il ait un impact favorable sur la mortalité