

# MODÈLES DE PRÉDICTION DES FRACTURES IMMINENTES DÉVELOPPÉS À PARTIR DE LA COHORTE FRISBEE

Laura Iconaru<sup>1</sup>, Murielle Surquin<sup>2</sup>, Pierre Bergmann<sup>3,4</sup>, Jean-Jacques Body<sup>1,3</sup>

1. Département d'Endocrinologie, CHU Brugmann, ULB

2. Département de Médecine interne, CHU Brugmann, ULB

3. Laboratoire de Recherche translationnelle, CHU Brugmann, ULB

4. Département de Médecine nucléaire CHU Brugmann, ULB

Les patientes victimes d'une fracture de fragilité ont un risque fortement accru de fracture récurrente au cours des 2 années qui suivent (période dite de «fracture imminente»). Nous avons développé 3 modèles de prédiction de ces fractures imminentes en fonction du site de fracture initiale («toute fracture», fractures ostéoporotiques majeures [*major osteoporotic fracture*, MOF] ou fracture centrale). Ces modèles ont été construits à partir des données de la cohorte FRISBEE, suivie depuis plus de 10 ans. Pendant le suivi, 831 femmes ont présenté une première fracture incidente validée et, parmi elles, 130 ont souffert d'une nouvelle fracture dans les 2 années suivantes. Les facteurs de risque significativement associés à la probabilité de fracture imminente étaient: pour «toute fracture», la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche totale ( $p < 0,001$ ), les antécédents de chute ( $p < 0,001$ ) et les comorbidités ( $p = 0,03$ ). L'âge ( $p = 0,05$  et  $0,03$ , respectivement) et une fracture centrale comme fracture index ( $p = 0,04$  et  $0,005$ , respectivement) étaient des facteurs prédictifs supplémentaires pour les MOF et les fractures centrales. Afin de faciliter leur usage en pratique clinique, les 3 modèles de prédiction sont présentés sous forme de nomogrammes. Les courbes de calibration ont montré des scores de calibration de 0,089 pour les MOF, 0,094 pour les fractures centrales et 0,132 pour «toute fracture». La valeur prédictive des modèles exprimée en AUROC (*area under the receiver operating characteristic*) était respectivement de 0,74 pour les fractures centrales, de 0,72 pour les MOF et de 0,66 pour «toute fracture». En résumé, 5 facteurs prédictifs (la DMO, l'âge, les comorbidités, des chutes et une fracture centrale comme fracture incidente) permettent de calculer, en utilisant nos modèles de prédiction, le risque de fracture imminente à différents sites (MOF, fracture centrale et «toute fracture») et de sélectionner les sujets à très haut risque de nouvelle fracture pour commencer immédiatement un traitement avec un médicament anti-ostéoporotique puissant.

## INTRODUCTION

Les fractures ostéoporotiques sont une cause majeure et croissante de morbidité, de perte d'autonomie, d'altération de la qualité de vie et de mortalité, entraînant des coûts importants pour les systèmes de santé (1, 2). De plus,

une première fracture ostéoporotique augmente considérablement le risque de survenue d'une autre fracture, ce qui est associé à un risque supplémentaire de morbidité et de mortalité (1, 3). Des études récentes ont montré que le risque de fracture récidivante est maximal au cours des 2 premières années qui suivent une fracture de fragilité

(période dite de «fracture imminente») et qu'il diminue progressivement par la suite (4). Cette notion de risque fracturaire imminent est donc centrale dans la définition d'un groupe de patientes «à très haut risque» et a des implications majeures pour le choix thérapeutique (5). Parmi les médicaments ayant une efficacité antifracturaire prouvée (6-8), les agents antirésorptifs comme le zolédronate et le dénosumab, ainsi que les agents anabolisants (le tériparatide, un analogue de la PTH, l'abaloparatide, un analogue du PTHrP, et le romosozumab, un anticorps monoclonal anti-sclérostine) ont montré qu'ils ont un effet plus puissant et une action plus rapide que les bisphosphonates par voie orale. Ils ont donc été proposés comme traitement pharmacologique de première intention chez les patientes présentant un risque très élevé de fracture secondaire (5, 9). Ces traitements sont aussi plus coûteux, imposant une évaluation rigoureuse de leur indication. L'identification des facteurs de risque exposant les patientes présentant une fracture index à un risque imminent de nouvelle fracture peut aider à faire ce choix.

**OBJECTIFS ET MÉTHODES**

L'objectif de notre travail était de développer des modèles prédictifs de fractures imminentes, basés sur des données collectées de manière prospective après une première fracture incidente dans la cohorte FRISBEE. L'étude FRISBEE inclut 3.560 femmes ménopausées qui sont interrogées chaque année depuis leur inclusion (2007-2013) au sujet de la survenue de fractures de fragilité. La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée par DXA à l'inclusion (10). L'étude a intégré plusieurs facteurs de risque cliniques (FRC) afin de développer des modèles de prédiction du risque de fracture. Les FRC inclus dans le FRAX® ont été collectés et comprenaient l'âge, l'indice de masse corporelle, les antécédents de fracture de fragilité, les antécédents parentaux de fracture de la hanche, l'utilisation antérieure de glucocorticoïdes oraux pendant une période cumulative de 3 mois ou plus, la polyarthrite rhumatoïde, le tabagisme actuel et une consommation excessive d'alcool. Les facteurs de risque supplémentaires suivants ont également été enregistrés: une ménopause précoce (survenant avant 45 ans) non substituée, la sédentarité, des chutes au cours de la dernière année précédant la fracture (en excluant la chute au moment de la fracture), les troubles du sommeil, le niveau d'éducation et les comorbidités telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique, la maladie hépatique chronique, les maladies inflammatoires de l'intestin, la malnutrition chronique, l'anorexie et d'autres causes d'ostéoporose secondaire telles que l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie et le diabète (10, 11). La survenue de fractures incidentes non traumatiques a été systématiquement enregistrée. Toutes les fractures signalées par les participantes ont été validées par des rapports

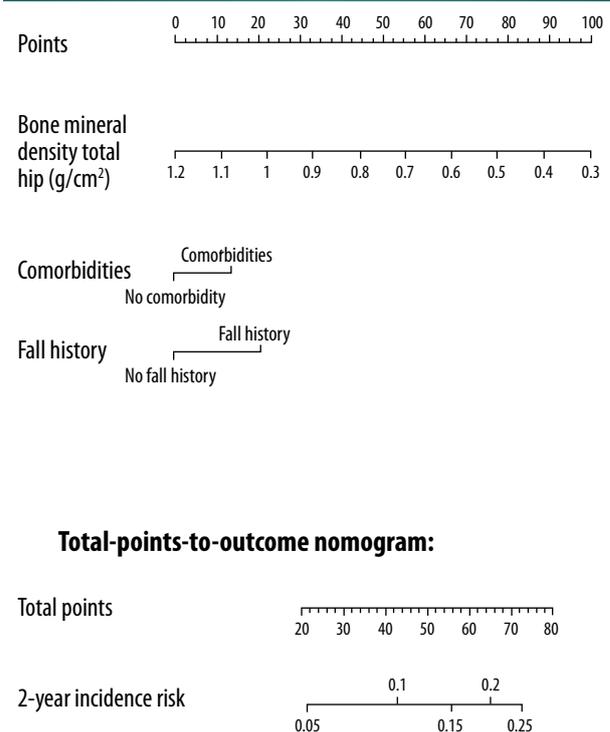
radiologiques et/ou chirurgicaux écrits. La revue systématique des dossiers a permis d'inclure également des fractures non déclarées lors des interviews.

Nous avons identifié dans notre cohorte les sujets qui ont présenté une fracture imminente validée au cours des 2 premières années suivant une première fracture de fragilité après l'inclusion dans l'étude. Les FRC ré-évalués au moment de la fracture index ont été pris en considération. Trois modèles de prédiction ont été construits: pour «toute fracture», pour les fractures ostéoporotiques majeures (*major osteoporotic fracture*, MOF) et pour les fractures centrales. Les MOF comprennent les fractures cliniques de la colonne vertébrale, de la hanche, de l'humérus et du poignet. Le groupe de fractures centrales inclut les fractures de la colonne vertébrale, de la hanche, de l'humérus, du bassin, de la clavicule, des côtes, de l'omoplate et du sternum. Les fractures du crâne, du visage, des doigts, des orteils et les fractures traumatiques ou pathologiques (causées par un cancer métastatique) n'ont pas été prises en compte.

**RÉSULTATS**

Au total, 3.560 femmes post-ménopausées, âgées de 60 à 85 ans (moyenne ± déviation standard: 70,1 ± 6,4 ans), ont été incluses dans l'étude entre le 7 juillet 2007 et le 6 juin 2013. Après un suivi médian de 6,8 ans, nous avons validé 831 premières fractures de fragilité incidentes.

Figure 1: Nomogramme pour le modèle de prédiction du risque imminent pour «toute fracture» (avec la permission de JBMR, numéro de licence 5678911370061).



L'âge moyen au moment de la fracture index était de 76,5 ± 6,8 ans. Il y a eu 130 fractures imminentes dans les 2 ans suivant ces fractures index. Septante-neuf fractures secondaires ont été classées comme MOF et 88 comme fractures centrales. Au cours de la période de suivi de 2 ans, nous avons enregistré 44 décès (11).

À partir de l'analyse multivariée utilisant le modèle de régression de Fine et Gray, qui tient compte du risque compétitif de mortalité, les variables significatives entrées dans le modèle final pour toute fracture sont la DMO de la hanche totale ( $p < 0,001$ ), les antécédents de chutes au cours de la dernière année précédant la fracture index ( $p < 0,001$ ) et la présence de comorbidités ( $p = 0,03$ ). Dans les analyses multivariées, les mêmes FRC sont significatifs pour les MOF et les fractures centrales. De plus, une fracture centrale comme fracture index ( $p = 0,04$  et  $p = 0,005$ , respectivement) et l'âge ( $p < 0,05$ ) ont également été identifiés comme facteurs prédictifs de ces types de fractures. À l'aide de ces données, nous avons créé 3 modèles de prédiction, pour «toute fracture», pour les fractures centrales et pour les MOF, présentés de manière très pratique sous forme de nomogrammes (Figures 1 à 3). Chaque facteur

**La densité minérale osseuse, une fracture récente, l'âge, les comorbidités, les chutes et une fracture centrale comme fracture incidente sont des éléments prédictifs d'un risque imminent de fracture.**

de risque reçoit un score qui peut être lu sur l'échelle supérieure. L'addition de tous les scores donne un score total qui est rapporté sur l'échelle inférieure (axe des points totaux). En traçant une ligne verticale jusqu'à la ligne de risque sur 2 années, on obtient la probabilité de fracture à 2 ans pour la patiente en question.

Par exemple, dans le modèle des «fractures centrales», une femme de 76 ans (20 points sur l'échelle supérieure), qui présente une ostéoporose densitométrique (ex. DMO du col fémoral de 0,75g/cm<sup>2</sup>, 50 points), qui a des comorbidités (18 points) et des antécédents de chute (17 points), et qui a subi une fracture centrale (21 points) obtient par addition de tous ces points un score total de 126. Selon le nomogramme, en traçant une ligne verticale jusqu'à la ligne de risque à 2 ans, ces 126 points signifient une probabilité prédite de présenter une fracture au cours des 2 prochaines années de 19%. Se basant sur l'analyse de sensibilité et spécificité, un score de plus de 15% pour le modèle «toute fracture» et un score de plus de 10% pour les modèles de fractures centrales et les MOF sont considérés comme des scores de très haut risque de fracture imminente. Les courbes de calibration et les scores de Brier ont montré

Figure 2: Nomogramme pour le modèle de prédiction du risque imminent pour les fractures centrales.

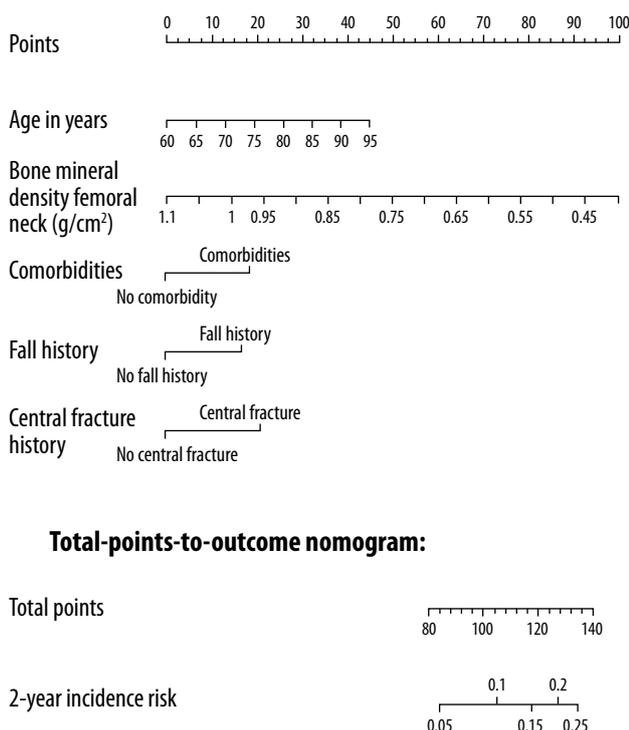
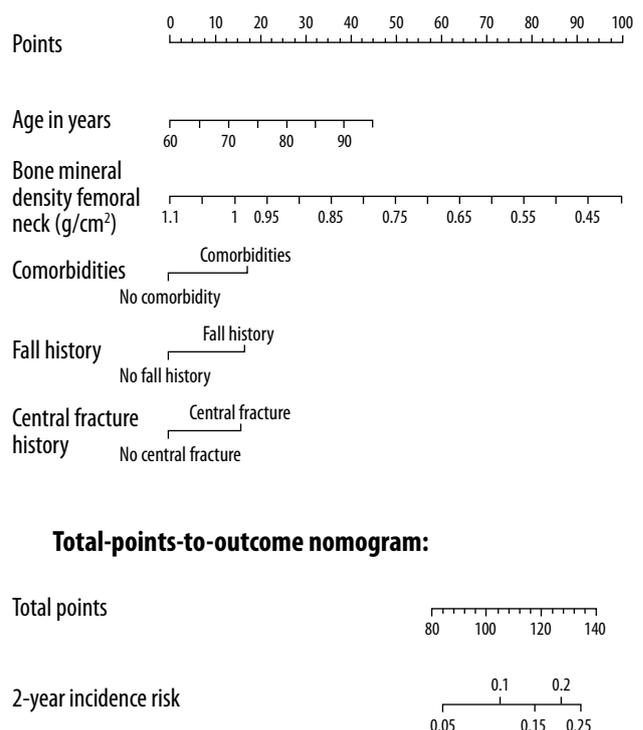


Figure 3: Nomogramme pour le modèle de prédiction du risque imminent pour les fractures ostéoporotiques dites majeures.



une calibration raisonnable pour les 3 sites de fracture, respectivement 0,087 pour les MOF, 0,091 pour les fractures centrales et 0,127 pour «toute fracture». Les AUROC étaient respectivement de 0,74 (intervalle de confiance [IC] 95%: 0,68-0,79) pour les fractures centrales, de 0,72 (IC 95%: 0,66-0,78) pour les MOF et de 0,66 (IC 95%: 0,60-0,71) pour l'ensemble des fractures, ce qui est considéré comme adéquat selon la littérature.

Les modèles de prédiction, notamment le FRAX® et le Garvan, sont aujourd'hui largement utilisés pour évaluer le risque fracturaire à 5 ou 10 ans, mais ces algorithmes ne prennent pas en compte le temps écoulé après une fracture malgré son influence significative sur le risque fracturaire. Cependant, les patientes qui subissent une fracture ont un plus grand risque de fracture récurrente à court terme, le risque étant le plus élevé au cours des 2 premières années après la fracture index (5). Les personnes les plus exposées à une fracture imminente doivent être identifiées, car des agents anti-ostéoporotiques plus puissants, quoique plus coûteux, ont été proposés comme traitement médicamenteux de première intention dans ces situations (12). De plus, nos modèles sont basés sur des données épidémiologiques fracturaires belges, ce qui n'est pas le cas pour le modèle FRAX «belge» ni pour le modèle Garvan (13, 14).

## CONCLUSION

Cette nouvelle analyse a confirmé la valeur prédictive significative de certains FRC bien connus pour prédire le risque fracturaire, comme la DMO, l'âge et la présence de comorbidités (15-17). D'autres FRC sont également importants, comme les antécédents de chute, qui sont significativement associés au risque de fracture imminente. En plus des prédicteurs classiques, nous avons constaté que le risque de fracture imminente dépend également du site de la fracture. En fonction de la valeur prédictive des FRC significatifs, nous avons créé 3 modèles de prédiction présentés comme des nomogrammes pour calculer la probabilité estimée d'une fracture imminente. Les modèles utilisent uniquement 5 variables (l'âge, la DMO, les comorbidités, les chutes et la fracture centrale comme fracture index) avec un score de risque facilement calculé lors d'une visite médicale de routine. De plus, nos modèles de prédiction des fractures imminentes s'adressent à des patientes âgées pour lesquelles une prédiction de risque fracturaire à court terme est plus pertinente qu'une prédiction à un horizon de 5 ou 10 ans. Nos modèles sont actuellement en cours de validation dans une cohorte externe et seront bientôt disponibles en ligne.

En résumé, la densité minérale osseuse, une fracture récente, l'âge, les comorbidités, les chutes et une fracture centrale comme fracture incidente sont des éléments

prédictifs d'un risque imminent de fracture. En combinant ces facteurs de risque cliniques, nous avons créé le premier modèle de prédiction de la survenue d'une fracture imminente, en fonction du site de la fracture index. Ces outils permettent de sélectionner les patientes présentant un risque élevé de fracture imminente et qui ont le plus besoin d'une intervention immédiate et du traitement le plus efficace dans le cadre d'une maladie ayant de graves implications pour l'individu et la société.

## Références

- Alarkawi D, Bliuc D, Tran T, et al. Impact of osteoporotic fracture type and subsequent fracture on mortality: the Tromsø Study. *Osteoporos Int* 2020;31(1):119-30.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):136.
- Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res* 2013;28(11):2317-24.
- Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res* 2020;32(2):187-96.
- Compston JE, Drake MT. Defining very high fracture risk: is FRAX fit for purpose? *J Bone Miner Res* 2020;35(8):1399-403.
- Axelsson KF, Johansson H, Lundh D, Möller M, Lorentzon M. Association between recurrent fracture risk and implementation of fracture liaison services in four Swedish hospitals: a cohort study. *J Bone Miner Res* 2020;35(7):1216-23.
- Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med* 2019;285(4):381-94.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1595-622.
- Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, et al. Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective. *Osteoporos Int* 2015;26(2):513-9.
- Cappelle SJ, Ramon I, Dekelver C, et al. Distribution of clinical risk factors for fracture in a Brussels cohort of postmenopausal women: The FRISBEE study and comparison with other major cohort studies. *Maturitas* 2017;106:1-7.
- Iconaru L, Charles A, Baleanu F, et al. Prediction of an imminent fracture after an index fracture – models derived from the FRISBEE cohort. *J Bone Miner Res* 2022;37(1):59-67.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(1):1-12.
- Mugisha A, Bergmann P, Kinnard V, et al. MOF/Hip Fracture ratio in a Belgian cohort of post-menopausal women (FRISBEE): potential impact on the FRAX® score. *Calcif Tissue Int* 2021;109(6):600-4.
- Leslie WD, Kanis JA. Calibration of FRAX: a journey, not a destination. *Calcif Tissue Int* 2021;109:597-9.
- Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int* 2019;30(3):601-9.
- Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångéus A, Ortsäter G, Libanati C. History of previous fracture and imminent fracture risk in Swedish women aged 55 to 90 years presenting with a fragility fracture. *J Bone Miner Res* 2020;35(5):861-8.
- Iconaru L, Moreau M, Kinnard V, et al. Does the prediction accuracy of osteoporotic fractures by BMD and clinical risk factors vary with fracture site? *JBM Plus* 2019;3(12).