



Development of an adjustment factor of the ten year probability of fracture based on an independent bone micro-architectural parameter (Trabecular Bone Score) to enhance the detection of patient at risk of fracture: The FRAXOS study

Rationnel :

La prédiction du risque de fracture ostéoporotique est un élément central dans la prévention de cet évènement de santé. Elle permet de rationaliser les traitements préventifs, et d'éviter les éventuels comportements à risque chez le patient ostéoporotique. L'IOF définit l'ostéoporose comme « une maladie entraînant une diminution de la densité et de la qualité du tissu osseux qui affaiblit l'ensemble de l'ossature et accroît le risque de fractures, en particulier au niveau de la colonne vertébrale, du poignet, de la hanche, du bassin et de l'humérus. L'ostéoporose et les fractures qui lui sont associées sont des causes importantes de mortalité et de morbidité. »

Il existe de nombreux outils permettant d'évaluer ce risque de fracture (GARVAN, QFracture) et depuis 2009, l'OMS recommande l'utilisation du FRAX-tool « *WHO Fracture Assessment Fracture Tool* »(1). Cet algorithme fournit une estimation du risque de fracture sur 10 ans, sans éléments traumatique perturbateur.

Le FRAX est calculé à partir de données cliniques et paracliniques représentant les facteurs de risques connus de la fracture ostéoporotique :

- Âge (entre 40 et 90 ans)
- Sexe
- IMC
- Antécédents personnels de fractures spontanées ou de fracture traumatique dans un contexte n'expliquant pas à lui seul la fracture
- Antécédents de fracture de hanche chez le père ou la mère
- Statut alcoolo-tabagique : plus de 3 unité d'alcool par jour
- Corticothérapie en cours, ou exposition pendant plus de 3 mois à au moins 5mg de prednisolone
- Polyarthrite rhumatoïde
- Comorbidités : diabète type 1, ostéogénèse imparfaite, hypogonadisme, hyperthyroïdisme non traité, ménopause prématurée, malnutrition, malabsorption, hépatites chroniques
- DMO en T-score ou Z-score

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD

Figure 1

(World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK)

Par ailleurs, ce score FRAX peut être corrigé par un facteur supplémentaire et indépendant, tenant compte du niveau architectural de l'os trabéculaire (notamment du nombre et de la connexion des travées osseuses) : le *Trabecular Bone Score* (TBS) obtenu via la DXA. Le TBS renseigne sur la qualité de l'os, enrichissant ainsi l'information quantitative apporté par la DMO(2). De plus le TBS est en lui-même un facteur prédictif indépendant pour le risque de fracture(3–10).

→ **Question de recherche intermédiaire : Développement d'un modèle prédictif de la fracture ostéoporotique basé sur les paramètres du FRAX+TBS via des méthodes statistiques innovantes (cox, Poisson, bayésiens, réseaux de neurones, modèle à équation structurelle)**

Clinique :

Le FRAX est un score prédictif obtenue à partir de données cliniques et paracliniques. Les professionnels de santé (rhumatologue, généralistes, gériatres, radiologues) sont donc à même d'établir le score de leurs patients quand ils disposent des éléments nécessaires à sa constitution. Néanmoins, il est difficile d'estimer la proportion de praticien utilisant le FRAX plutôt que la mesure de la DMO pour statuer sur l'éventualité d'un traitement anti-ostéoporotique. Les médecins généralistes n'ont pas toujours les mesures de DXA (encore moins du TBS), et les radiologues manquent parfois de données cliniques permettant d'établir le score.

→ **Question de recherche intermédiaire : Etude d'impact du FRAX en pratique clinique. Enquête auprès des professionnels de santé, étude descriptive : comment est utilisé le FRAX, dans quelles situations (couple patient-thérapeute).**

- **Question de recherche intermédiaire : Dans quelle mesure peut-on simplifier l'algorithme du FRAX en termes de facteurs à prendre en compte sans perdre d'information quant à la prédiction de la fracture.** Des données paracliniques peuvent représenter des proxys de la pathologie amenant à l'état clinique : peut-on expliquer (relation linéaire ou corrélée) l'état clinique par les données paracliniques, réduisant ainsi le nombre de données nécessaire à l'établissement du risque de fracture sur 10 ans ?

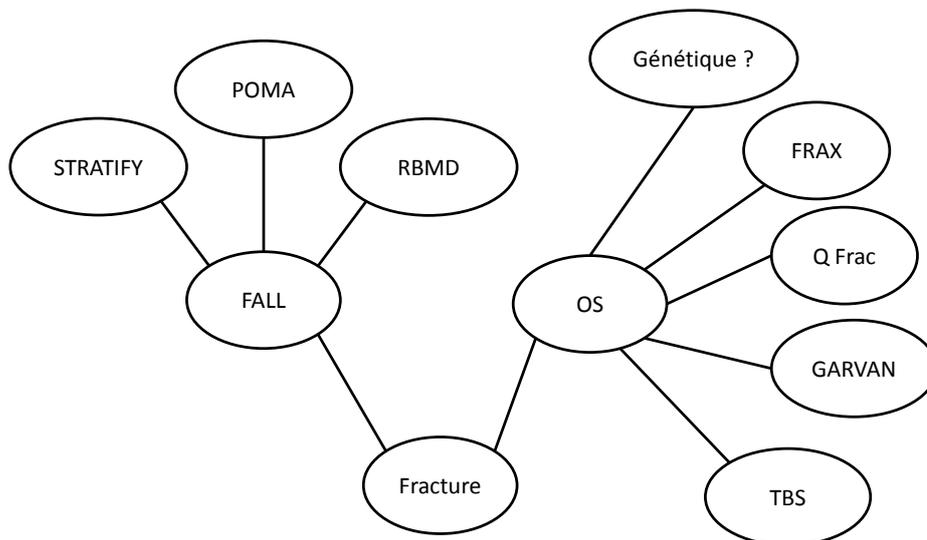
Santé Publique

A l'heure actuelle, aucun modèle prédictif de la fracture non traumatique ne prend en compte à la fois les risques liés à l'os, et les risques de chute. Ces deux éléments sont fortement corrélés et leur association au sein d'un modèle à 2 compartiments fournissant des informations sur les risques osseux, et les risques de chutes (et de fracture si chute) indépendamment, mais aussi sur le risque combiné permettra une approche plus clinique de la fracture ostéoporotique.

Les risques de chute sont déjà bien étudiés en gériatrie et en neurologie via divers outils mais aucun d'entre eux n'est spécifiquement associé au risque osseux dans la prédiction de la fracture ostéoporotique.

- *Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment* : POMA
- *St Thomas's risk assessment tool in falling elderly inpatients* : STRATIFY
- *Timed Up & Go Test* : TUG, ou "Test de la chaise chronométrée"

Le développement de ce genre de modèle combiné aboutirait à l'obtention de profils de risques différenciés selon les patients, orientant ainsi la démarche préventive et thérapeutique.



- **Question de recherche intermédiaire : Développement d'un modèle prédictif de la fracture ostéoporotique basée sur les facteurs osseux (FRAX +/- TBS) et le facteur risque de chute, permettant la caractérisation de profils de patients à risque.**

Par ailleurs, les différents scores existants (GARVAN, QFracture, FRAX) ont été validés et testés dans des populations différentes, avec des puissances statistiques différentes. Le modèle FRAX est le plus représenté dans la littérature, et dans la pratique clinique du fait du label OMS, mais les 2 autres modèles existants se prêtent peut être davantage à l'association avec le risque de chute, et à des approches statistiques innovantes. Il conviendra donc de tester nos hypothèses sur les différents scores de prédictions de la fracture ostéoporotique disponibles et validés.

→ Question de recherche intermédiaire : Approche incrémentale des scores de prédictions de la fracture ostéoporotique (GARVAN, QFracture, FRAX) et comparaison des scores existants dans l'éventualité d'appliquer les hypothèses précédentes.

1. Marques A, Ferreira RJO, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JAP. The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* nov 2015;74(11):1958-67.
2. Maricic M. Use of DXA-based technology for detection and assessment of risk of vertebral fracture in rheumatology practice. *Curr Rheumatol Rep.* août 2014;16(8):436.
3. Popp AW, Meer S, Krieg M-A, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Bone mineral density (BMD) and vertebral trabecular bone score (TBS) for the identification of elderly women at high risk for fracture: the SEMOF cohort study. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 27 mai 2015;
4. Iki M, Tamaki J, Sato Y, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Age-related normative values of trabecular bone score (TBS) for Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* janv 2015;26(1):245-52.
5. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S. Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* mars 2013;24(3):991-8.
6. Leslie WD, Krieg M-A, Hans D, Manitoba Bone Density Program. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* sept 2013;16(3):374-9.
7. Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* mars 2014;17(1):60-5.
8. Roux JP, Wegrzyn J, Boutroy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an ex vivo study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* sept 2013;24(9):2455-60.

9. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. janv 2013;24(1):77-85.
10. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. déc 2013;16(4):554-61.