

# RATIONALISATION DU REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS DE L'OSTÉOPOROSE : de la mesure isolée de la densité osseuse à l'intégration des facteurs cliniques de risque fracturaire. Validation de l'algorithme FRAX®

A. NEUPREZ (1), H. JOHANSSON (2), J.A. KANIS (2), E.V. McCLOSKEY (2), A. ODÉN (2), O. BRUYÈRE (3),  
M. HILIGSMANN (4), J.P. DEVOGELAER (5), J.M. KAUFMAN (6), J.Y. REGINSTER (7)

**RESUME :** Cette étude a pour but d'adapter à la population belge l'algorithme FRAX® récemment publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et permettant de calculer, dans les deux sexes, le risque absolu de fractures ostéoporotiques, à 10 ans. Nous nous sommes attachés à quantifier le risque fracturaire correspondant aux critères actuellement appliqués, en Belgique, pour le remboursement des médicaments de l'ostéoporose et à identifier les situations cliniques correspondant à une probabilité équivalente de fracture. Les probabilités fracturaires ont été calculées, à partir des incidences de fractures et de décès publiées, pour la population belge. Ces probabilités prennent en considération l'âge, le sexe, l'existence de facteurs cliniques de risque (FCR) et la densité minérale osseuse (DMO), mesurée au niveau de la zone propre du col fémoral. L'algorithme FRAX® permet d'identifier différents scénarios d'intervention, en Belgique, correspondant à un risque fracturaire identique ou supérieur à celui servant de base aux critères actuels de remboursement des médicaments. Il est donc possible de recommander une modification des attitudes actuelles, délaissant une stratégie basée sur une évaluation dichotomique de la DMO, au profit d'une intégration progressive des FCR qui permettra, *in fine*, une meilleure identification des patients à risque accru de fracture. Cette approche devra être substantiée par des analyses pharmaco-économiques appropriées.

**MOT-CLÉS :** *Fracture ostéoporotique - Fracture de la hanche - Facteurs cliniques de risque - Probabilité de fracture - FRAX® - Epidémiologie*

## INTRODUCTION

Le diagnostic d'ostéoporose est basé sur une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) réalisée par absorptiométrie radiologique à double énergie (DXA). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une définition opératoire

## A FRAX® MODEL FOR THE ASSESSMENT OF FRACTURE PROBABILITY IN BELGIUM

**SUMMARY :** The objective of this study was to evaluate a Belgian version of the WHO fracture risk assessment (FRAX®) tool to compute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in men and women. A particular aim was to determine fracture probabilities that corresponded to the reimbursement policy for the management of osteoporosis in Belgium and the clinical scenarios that gave equivalent fracture probabilities. Fracture probabilities were computed from published data on the fracture and death hazards in Belgium. Probabilities took account of age, sex, the presence of clinical risk factors and femoral neck BMD. Fracture probabilities were determined that were equivalent to intervention (reimbursement) thresholds currently used in Belgium. Fracture probability increased with age, lower BMI, decreasing BMD T-Score, and all clinical risk factors used alone or combined. The FRAX® tool has been used to identify possible thresholds for therapeutic intervention in Belgium, based on equivalence of risk with current guidelines. The FRAX® model supports a shift from the current DXA based intervention strategy, towards a strategy based on fracture probability of a major osteoporotic fracture that in turn may improve identification of patients at increased fracture risk. The approach will need to be supported by health economic analyses.

**KEYWORDS :** *Osteoporotic fracture - Hip fracture - Clinical risk factors - 10-year fracture probability - FRAX®*

tionnelle de l'ostéoporose, lorsque les valeurs de DMO se situent en dessous de 2,5 écart-types (Standard Déviation : SD) ou plus en dessous de la valeur moyenne observée dans une population de femmes jeunes et en bonne santé (T-score < -2,5) (1). Plus récemment, la zone propre du col fémoral (CF) a été reconnue comme le site de mesure de référence de la DMO et des valeurs normatives standardisées, à l'échelon international (base de données NHANES III pour les femmes âgées de 20 à 29 ans) (2), ont été publiées (3). Au niveau belge, le Belgian Bone Club (BBC) a également publié des valeurs normatives de DMO, pour les individus de sexe masculin (4) ou féminin (5). Ces valeurs se sont révélées très proches de celles colligées dans la NHANES III. De nombreuses agences réglementaires ont adopté la définition opérationnelle de l'ostéoporose comme un des critères permettant la mise à disposition ou le remboursement des médicaments à la population ostéoporotique (6-9).

(1) Elève-Chercheur, (3) Chargé de Cours adjoint, (7) Professeur Ordinaire, Département des Sciences de la Santé Publique, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Faculté de Médecine, Université de Liège.

(2) WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK.

(4) Assistant, Département d'Economie, HEC-ULg, Université de Liège.

(5) Professeur, Département de Rhumatologie, Hôpital Universitaire Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Bruxelles.

(6) Professeur Ordinaire, Département d'Endocrinologie, Université de Gent.

Une DMO basse est considérée comme un facteur de risque prépondérant pour l'apparition d'une fracture. De nombreuses études prospectives ont toutefois montré que, bien que le risque fracturaire s'accroisse lorsque la DMO diminue, la plupart des fractures surviennent chez des sujets présentant un T-score de DMO supérieur au seuil opérationnel de -2,5 (10-12). Au cours des dernières années, l'utilisation conjointe de facteurs cliniques de risque (FCR) a permis d'améliorer le pouvoir discriminant de la DMO, dans la prédiction des fractures ostéoporotiques et, plus précisément, des fractures de la hanche chez l'homme et chez la femme (13). De manière à identifier les FCR contributifs, 9 cohortes prospectives primaires et 11 cohortes prospectives de validation ont été analysées, permettant l'acquisition de données issues de plus de 275.000 sujets et correspondant à 1,4 million d'années-sujets, tout en incluant 22.711 fractures (13). En sus de l'existence d'une fracture de fragilité prévalente, de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC), une histoire de traitement par glucocorticoïdes, une ostéoporose secondaire, une polyarthrite rhumatoïde, une histoire parentale de fracture de hanche, un tabagisme actuel ou la consommation d'alcool à raison de plus de trois unités par jour ont été identifiés comme étant des facteurs cliniques significativement associés à un accroissement du risque fracturaire. Ces analyses ont servi de base au développement de l'algorithme informatisé FRAX® (<http://www.shef.ac.uk.FRAX>), fournissant aux praticiens une évaluation modélisée du risque individuel de fracture ostéoporotique, chez l'homme et chez la femme, basée sur la présence des FCR (7, 14). Le risque absolu de fracture à 10 ans peut être calculé à partir des FCR seuls ou en incluant l'information obtenue par la mesure de la DMO au CF. Indépendamment des FCR, la probabilité pour un individu de présenter une fracture ostéoporotique, peut se révéler très différente, en fonction de la zone géographique concernée (15). De ce fait, l'outil FRAX® doit être calibré, dans les pays où l'épidémiologie des fractures et les taux de mortalité spécifiques par âge sont connus. A ce jour, l'outil FRAX® est disponible pour l'Autriche, la Chine, l'Allemagne, la France, l'Italie, le Japon, l'Espagne, la Suède, la Suisse, la Turquie, le Royaume-Uni et les Etats-Unis d'Amérique (16-19).

Dans une récente publication, les données épidémiologiques nécessaires à l'adaptation de l'outil FRAX®, pour la Belgique, ont été mises à disposition (20). Le but de ce travail est de proposer une modélisation du risque fracturaire, sur la base de la méthodologie utilisée pour le

développement de l'outil FRAX®, par l'OMS, et calibrée sur la base des données épidémiologiques disponibles en Belgique. Notre deuxième objectif est de rechercher quels FCR, seuls ou en combinaison, en présence ou en l'absence d'une mesure de la DMO, pourraient être utilisés pour identifier les patients devant bénéficier d'un remboursement des traitements anti-ostéoporotiques, en tenant compte des limites fixées par le contexte réglementaire belge actuel.

## MÉTHODES

La modélisation a été réalisée, de manière à calculer le risque absolu, à 10 ans, de fractures de la hanche ou de fractures ostéoporotiques majeures, en Belgique, sur la base de la méthodologie précédemment décrite, lors du développement de l'outil FRAX® au Royaume-Uni (14). Sont considérées comme fractures ostéoporotiques majeures, les fractures vertébrales cliniques, les fractures de la hanche, les fractures de l'humérus proximal et les fractures du poignet. Un modèle de Poisson a été utilisé pour calculer les probabilités de fractures et de décès. La relation existant entre ces probabilités a servi de base au calcul du risque de fracture, à 10 ans, en présence d'une combinaison des FCR sélectionnés. Les tables de mortalité utilisées, pour la Belgique, sont celles publiées par l'OMS, pour 1999 (21). L'incidence de fracture de hanche, en Belgique, a été extraite d'une publication récente (20). Etant donné qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, en Belgique, de tables d'incidence pour les autres fractures ostéoporotiques, nous avons choisi d'appliquer, à la population belge, le même ratio, âge et sexe-spécifique, entre l'incidence des différentes fractures et l'incidence de la fracture de hanche, qu'en Suède, où cette donnée est disponible. Cette extrapolation, utilisée dans le développement du modèle FRAX® (7), dans différents pays, est considérée comme robuste, pour l'Europe de l'Ouest, les Etats-Unis d'Amérique et l'Australie (22).

L'impact de la présence de FCR sur le risque d'épisodes fracturaires a été dérivé de celui mesuré dans une large méta-analyse, incluant des cohortes suivies, de manière prospective, en Europe, en Australie, en Amérique du Nord et en Asie. La contribution individuelle et indépendante de chacun des FCR a été utilisée pour calculer les probabilités de fracture, en l'absence de FCR ou en présence de toutes les combinaisons possibles de ceux-ci (13).

En Belgique, le remboursement d'un médicament de l'ostéoporose dépend du type d'intervention considéré et est largement influencé par le prix du médicament. Ainsi, la forme générique

d'alendronate est remboursée, chez l'homme et chez la femme, sans aucune limitation. Par contre, les bisphosphonates de marque et le raloxifène (chez la femme) ne sont remboursés que en présence d'une fracture vertébrale prévalente ou encore d'un T-score de DMO < -2,5, au niveau de la colonne lombaire, de la zone propre du col fémoral ou de la zone totale de la hanche. Pour le ranélate de strontium, les mêmes critères sont appliqués mais uniquement chez les femmes de plus de 80 ans. Du fait de son coût, le teriparatide n'est remboursé, chez la femme, qu'à des conditions encore plus strictes. Dans la perspective de ce travail, nous avons recherché les probabilités fracturaires correspondant à celles rencontrées en présence d'une fracture vertébrale ou d'un T-score < -2,5, pour la DMO du col fémoral. Le T-score de DMO a été calculé, en choisissant la courbe de référence NHANES III, pour le col fémoral, chez des femmes caucasiennes âgées de 20 à 29 ans (2). Le calcul des probabilités fracturaires a été développé, pour un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>, sauf indication contraire. En présence de valeurs de DMO, il est admis que les modifications d'IMC ne modifient guère les probabilités fracturaires (23).

## RÉSULTATS

### FACTEURS CLINIQUES DE RISQUE (FCR)

L'impact des FCR sur le risque de présenter, dans les 10 ans, une fracture ostéoporotique, est décrit, en détail, dans le tableau I, pour les hommes et les femmes, sur la base d'un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>. Chez une femme, sans FCR, le risque absolu moyen, à 10 ans, de présenter une fracture ostéoporotique majeure est de 3,4 % à l'âge de 50 ans et croît, avec l'âge, pour atteindre le chiffre de 19 % à l'âge de 90 ans. Le risque absolu à 10 ans est plus élevé en présence de FCR. Le tabagisme et la consommation exacerbée d'alcool sont des FCR dont l'impact s'avère relativement faible. L'utilisation prolongée de glucocorticoïdes correspond à un accroissement de risque modéré alors que la présence d'une histoire familiale de fracture de hanche ou une fracture ostéoporotique prévalente sont associées aux risques les plus élevés. A l'âge de 70 ans, par exemple, le risque absolu à 10 ans est de 11 % pour une fumeuse et de 18 % pour une femme présentant une fracture prévalente. Les probabilités fracturaires sont, de manière constante, plus basses chez l'homme que chez la femme.

### DMO

La probabilité à 10 ans de développer une fracture ostéoporotique majeure, chez une femme ne

TABLEAU I. RISQUE ABSOLU, À 10 ANS, DE PRÉSENTER UNE FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE MAJEURE (%) CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA FEMME, EN FONCTION DE LA PRÉSENCE DE FACTEURS CLINIQUES DE RISQUE (FCR), EN L'ABSENCE DE MESURE DE LA DMO. L'IMC EST FIXÉ À 25 KG/M<sup>2</sup>, SAUF MENTION DIFFÉRENTE

FCRs	Age (années)				
	50	60	70	80	90
<b>Hommes</b>					
Aucun	2,7	3,7	5,1	6,7	7,6
Alcool	3,3	4,5	6,4	8,9	10
Polyarthrite rhumatoïde	3,7	5,1	7,3	10	12
Glucocorticoïdes	4,4	5,9	7,9	9,7	11
Tabagisme	2,8	3,9	5,5	7,2	8,1
Histoire familiale	5,4	7,1	8,4	15	17
Fracture prévalente	5,8	7,6	9,6	11	12
IMC 20 kg/m <sup>2</sup>	2,8	3,9	5,5	7,2	8,0
<b>Femmes</b>					
Aucun	3,4	5,7	9,6	16	19
Alcool	4,1	6,9	12	21	25
Polyarthrite rhumatoïde	4,7	7,8	14	23	27
Glucocorticoïdes	5,6	9,4	16	25	26
Tabagisme	3,6	6,2	11	18	20
Histoire familiale	6,8	11	16	31	35
Fracture prévalente	7,4	12	18	26	30
IMC 20 kg/m <sup>2</sup>	3,6	6,3	11	19	20
* Pas d'autre FCR					

présentant pas de FCR, est reprise dans la figure 1, stratifiée pour l'âge et le T-score de DMO. Chez une femme, la probabilité fracturaire à 10 ans augmente avec l'âge et est inversement corrélée au T-score de DMO, jusqu'à l'âge de 80 ans. A partir de cet âge, elle diminue progressivement, chez la femme, lorsque le T-score diminue, en raison de l'effet prédominant du risque croissant de décès avant l'échéance de 10 ans. Avant 80 ans, la probabilité fracturaire est comparable, chez l'homme et chez la femme. Par exemple, à l'âge de 50 ans, en présence d'un T-score de DMO de 1,0, la probabilité, à 10 ans, de présenter une fracture ostéoporotique majeure est de 2,4 % chez l'homme et 2,9 % chez la femme. Chez l'homme, au cours du vieillissement, les probabilités fracturaires s'accroissent, comme prévu, pour les T-scores de DMO les plus élevés puis diminuent au-dessus de l'âge 80 ans. Il faut toutefois noter qu'au T-score de DMO le plus bas (-4), les probabilités fracturaires diminuent progressivement avec l'âge, en raison de l'effet prédominant du risque de mortalité par rapport à l'accroissement du risque de fracture (Fig. 1).

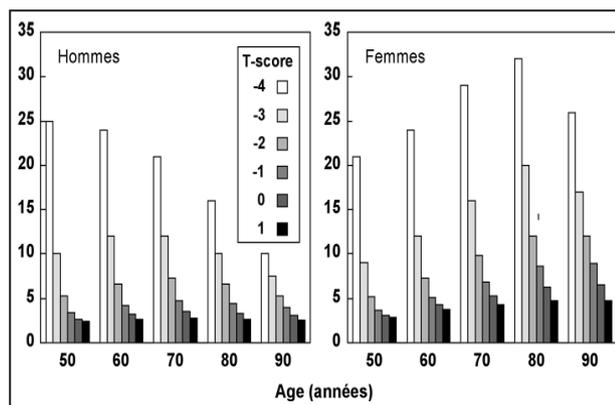


Figure 1. Risque absolu, à 10 ans, de présenter une fracture ostéoporotique majeure (%) chez l'homme et chez la femme, en fonction du T-score de DMO au col fémoral. Les sujets sont présumés ne pas présenter de FCR et l'IMC est fixé à 25 kg/m<sup>2</sup>, sauf mention différente.

NIVEAUX D'INTERVENTION

Le tableau II montre les probabilités fracturaires, chez la femme, dans les situations cliniques actuellement retenues, par l'INAMI/RIZIV pour le remboursement des médicaments de l'ostéoporose en Belgique. En d'autres termes, les niveaux de probabilité fracturaire sont ceux rencontrés soit en présence d'un T-score de DMO (CF) de -2,5, chez une femme sans épisode fracturaire prévalent ou chez une femme présentant une fracture de fragilité prévalente. Ces probabilités sont comparées à celles observées chez une femme ne présentant pas de FCR, en l'absence de mesure de DMO.

Chez une femme âgée de 50, 60, 70 ou 80 ans, sans FCR et avec un T-score de DMO de -2,5, le risque absolu à 10 ans de présenter une fracture ostéoporotique majeure est de 6,7 %, 9,3 %, 13 % et 15 % respectivement. Chez une femme, sans FCR et n'ayant pas bénéficié d'une mesure de la DMO, les probabilités équivalentes sont 3,4 %, 5,7 %, 9,6 % et 16 % respectivement. Ceci montre que l'utilisation d'un critère isolé, basé sur un T-Score de DMO pour autoriser le remboursement d'un médicament, devient de moins en moins pertinent, au fil du vieillissement du sujet. Ainsi, à l'âge de 50 ans, une femme présentant un T-score de -2,5 a un risque fracturaire deux fois plus important qu'une femme de même âge sans FCR. Par contre, à l'âge de 80 ans ou au-dessus, le risque fracturaire est plus bas chez une femme satisfaisant au critère INAMI/RIZIV de densité osseuse (T-Score de -2,5), que, en moyenne, chez une femme sans mesure de DMO, ne présentant pas de FCR. Ce phénomène est encore plus évident, lorsque les probabilités de fracture de la hanche sont prises en considération (Tableau II). Cette situation trouve son origine dans la diminution physiologique du T-score observée, au cours du vieillissement. En effet, le T-score moyen à l'âge de 80 ans est inférieur à -2,5, ce qui veut dire qu'une femme avec, à cet âge un T-score de -2,5, a une valeur de DMO supérieure à la moyenne.

Chez une femme présentant une fracture prévalente, les probabilités fracturaires sont, de

TABLEAU II. RISQUE ABSOLU, À 10 ANS, DE PRÉSENTER UNE FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE MAJEURE (%) OU UNE FRACTURE DE HANCHE (%), CALCULÉE À PARTIR DU MODÈLE FRAX®, ADAPTÉ À LA BELGIQUE. LE TABLEAU MONTRÉ LES RÉSULTATS POUR UNE FEMME DONT L'IMC EST DE 25 KG/M<sup>2</sup>.

	Age (années)								
	50	55	60	65	70	75	80	85	90
<b>Fracture ostéoporotique majeure</b>									
Fracture prévalente*	7,4	9,9	12	15	18	20	26	31	30
T-score de DMO de -2,5*	6,7	8,6	9,3	11	13	13	15	16	14
Fracture prévalente + T-score de DMO de -2,5	13	15	16	18	20	20	21	23	20
Pas de FCR	3,4	4,7	5,7	7,4	9,6	12	16	20	19
<b>Fracture de hanche</b>									
Fracture prévalente*	1,1	1,8	2,4	3,7	5,7	8,4	11	14	14
T-score de DMO de -2,5*	2,1	2,8	2,9	3,5	4,4	5,6	6,7	6,7	5,8
Fracture prévalente + T-score de DMO de -2,5	4,5	5,3	5,2	5,8	6,8	7,9	8,7	8,8	7,6
Pas de FCR	0,3	0,5	0,8	1,5	2,7	4,7	7,4	9,3	9,4
* Pas d'autre FCR									

manière constante, plus élevées que chez une femme se trouvant au seuil de DMO de -2,5. Ces probabilités s'accroissent progressivement avec l'âge, et ce jusqu'à l'âge de 85 ans. Ceci suggère qu'un niveau de risque fracturaire correspondant à celui d'une femme présentant une fracture ostéoporotique prévalente pourrait être considéré comme la référence à partir de laquelle les patients devraient pouvoir bénéficier d'un traitement pour l'ostéoporose. Cette proposition est représentée graphiquement dans la figure 2.

#### FACTEURS CLINIQUES DE RISQUE MULTIPLES

Chacun des FCR identifiés possède un effet additif, indépendant, sur la probabilité fracturaire. Par exemple, à l'âge de 65 ans, le risque absolu, à 10 ans, de présenter une fracture de hanche est de 1,5 % en l'absence de FCR, pour un IMC à 25 kg/m<sup>2</sup> (Tableau II). En présence d'un facteur de risque, cette probabilité augmente à une valeur de 2,0 % à 3,7 %, en fonction de l'impact du FCR considéré. Le risque moyen et sa distribution s'accroissent progressivement, en fonction du nombre de FCR, de telle sorte que, par exemple, avec 4 FCR, la probabilité de fracture de hanche s'étale de 7,7 % à 19 %, avec une moyenne de 13 %. D'autres exemples sont donnés dans la figure 3. La figure 3 montre également l'impact de la présence de FCR, chez une femme de même âge, dont la DMO se situe

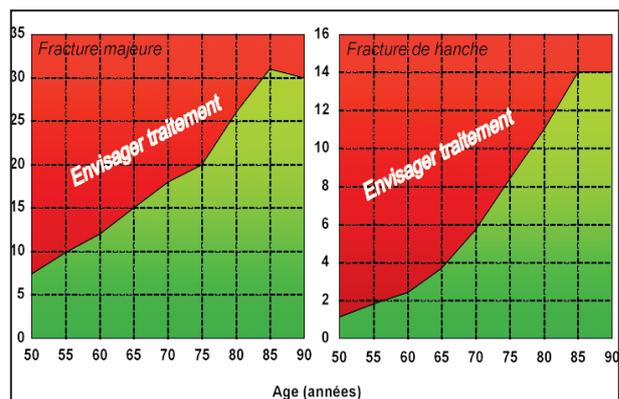


Figure 2. Stratégie de prise en charge en fonction du risque de fracture ostéoporotique majeure ou de la hanche.

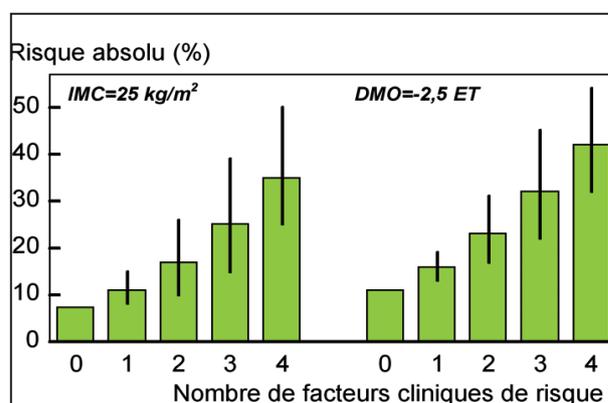


Figure 3. FCR et risque absolu, à 10 ans, de fracture ostéoporotique majeure, chez la femme, en Belgique.

TABLEAU III. RISQUE ABSOLU, À 10 ANS, D'UNE FRACTURE OSTÉOPOROTIQUE MAJEURE, CHEZ UNE FEMME BELGE, À L'ÂGE DE 60 ET DE 80 ANS, EN PRÉSENCE DE 2 FCR ET EN L'ABSENCE DE MESURE DE LA DMO. LES ZONES ITALIQUES CORRESPONDENT À LA PROBABILITÉ FRACTURAIRE RENCONTRÉE CHEZ UNE FEMME PRÉSENTANT UNE FRACTURE PRÉVALENTE, SOIT LA PROBABILITÉ REQUISE ACTUELLEMENT POUR LE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS DE L'OSTÉOPOROSE EN BELGIQUE. LES VALEURS ITALIQUES MONTRENT CETTE PROBABILITÉ FRACTURAIRE, EN PRÉSENCE D'UNE FRACTURE PRÉVALENTE ET EN L'ABSENCE DE FCR ADDITIONNEL. LES PROBABILITÉS ÉGALES OU SUPÉRIEURES SONT PRÉSENTÉES EN GRAS

	Pas de FCR	Tabagisme	Alcool (>3 unités/jour)	Polyarthrite rhumatoïde	Glucocorticoïdes oraux	Fracture prévalente	Histoire familiale de fracture de hanche
<b>Femmes de 60 ans</b>							
Pas de FCR	5,7						
Tabagisme		6,2					
Alcool (>3 unités/jour)		7,7	6,9				
Polyarthrite rhumatoïde		8,6	9,6	7,8			
Glucocorticoïdes oraux		10	12	13	9,4		
<b>Fracture prévalente</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	
Histoire familiale de fracture de hanche		11	13	15	17	21	11
<b>Femmes de 80 ans</b>							
Pas de FCR	16						
Tabagisme		18					
Alcool (<3 unités/jour)		24	11				
Polyarthrite rhumatoïde		27	30	23			
Glucocorticoïdes oraux		28	32	35	14		
<b>Fracture prévalente</b>	<b>26</b>	<b>28</b>	<b>32</b>	<b>35</b>	<b>37</b>	<b>26</b>	
Histoire familiale de fracture de hanche		37	40	44	46	44	31

au seuil de la définition opérationnelle de l'ostéoporose. Dans ce cas, le risque absolu moyen de fracture de hanche varie de 3,5 % à 17 %, en fonction du nombre de FCR.

En toute logique, la probabilité de présenter une fracture ostéoporotique majeure s'accroît en fonction du nombre de FCR et passe de 7,4 % sans FCR à 54 % lorsque les 4 FCR les plus importants sont présents.

La probabilité à 10 ans de présenter une fracture ostéoporotique majeure, chez une femme âgée de 65 ans, présentant une fracture prévalente est de 15 %. Si ce seuil est considéré comme une référence pour définir le niveau à partir duquel les traitements de l'ostéoporose devraient être remboursés, on remarque que des probabilités supérieures de fracture sont retrouvées en présence de nombreuses combinaisons de FCR. En effet, en présence de 3 FCR ou plus, toutes les combinaisons de FCR possibles donnent une probabilité fracturaire égale ou supérieure à 15 %. Des résultats comparables sont observés, pour la fracture de hanche en utilisant un seuil de 3,7 %, comme référence.

Le tableau III donne des exemples de combinaison de FCR, 2 par 2, pour une femme âgée de 60 ou de 80 ans. A l'âge de 60 ans, la présence d'une fracture vertébrale prévalente, c'est-à-dire l'existence d'un des critères requis pour le remboursement des médicaments de l'ostéoporose, correspond à un risque absolu de 12 %, pour la survenue, dans les 10 ans, d'une fracture ostéoporotique majeure. De nombreuses combinaisons de FCR entraînent un risque plus élevé, indépendamment de toute information sur la DMO. Le seuil calculé à l'âge de 80 ans (26 %) est, quant à lui, dépassé par la plupart des combinaisons de FCR proposées.

## DISCUSSION

Notre travail a permis l'adaptation de l'outil FRAX®, permettant le calcul du risque fracturaire des sujets féminins et masculins, à la situation belge. Cet algorithme a été calibré, sur la base des données épidémiologiques récemment publiées, dans notre pays, pour la fracture de hanche (20). La version belge est disponible sur le site web de FRAX® (version 3.0) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>). Les avantages et les carences de FRAX® ont été, exhaustivement, discutées, dans d'autres publications (7, 24) mais cet algorithme présente l'intérêt de permettre une estimation du risque fracturaire qui intègre, de manière quantitative, l'impact de la présence de facteurs cliniques de risque fracturaire, que le patient ait bénéficié ou non d'une mesure de

densitométrie osseuse. L'incorporation des FCR améliore de manière significative la performance globale de la mesure du risque, en augmentant la sensibilité (identification des sujets qui vont effectivement présenter une fracture) sans toutefois compromettre la spécificité (13, 25). De nombreuses études ont, au cours des dernières années, tenté de développer des modèles prédictifs du risque fracturaire, à partir d'une mesure de DMO et de FCR (26-41). Les FCR précédemment sélectionnés comportaient les activités de la vie quotidienne, la présence de troubles cognitifs, la propension à chuter, un faible état de santé général, la prévalence d'accidents vasculaires cérébraux, des troubles épileptiques ou encore la prise de différents médicaments. La limitation principale de ces différents modèles est qu'ils n'ont jamais été validés, de manière complète, dans des cohortes indépendantes de la cohorte ayant servi à leur mise au point. L'algorithme décrit dans cet article a été validé dans 11 cohortes prospectives indépendantes, correspondant à plus d'un million d'années-patients (13). De surcroît, la plupart des autres scores prédictifs du risque fracturaire n'incorporaient pas, ou à tout le moins de manière incomplète, les données de mortalité (13). Enfin, ils ne prenaient pas en considération, non plus, le fait que certains des FCR pouvaient être corrigés par une intervention extérieure.

L'intérêt clinique de FRAX® est conditionné par la manière dont les probabilités fracturaires, qui en sont issues, seront utilisées, dans le processus décisionnel de prise en charge de l'ostéoporose. Classiquement, la plupart des documents de guidance thérapeutique de l'ostéoporose, de même que les critères permettant aux patients d'obtenir le remboursement des médicaments sont basés sur la notion de «seuil fracturaire», elle-même tributaire d'une approche dichotomique de la mesure de DMO (6-9). Toutefois, la plupart des épisodes fracturaires surviennent dans une population qui, sur la base d'une mesure isolée de DMO, serait considérée comme présentant un faible risque de fracture ostéoporotique (10-12). Dans cette étude, nous montrons que différents profils et combinaisons de FCR correspondent à un risque absolu de fracture ostéoporotique, à 10 ans, équivalent au risque qui, aujourd'hui, permet aux patients d'obtenir le remboursement des médicaments de l'ostéoporose. Ces FCR, qui ne sont pas «encore» considérés pas l'INAMI/RIZIV pour le remboursement des médicaments de l'ostéoporose, incluent une histoire familiale de fracture, la prise de glucocorticoïdes, le tabagisme, une consommation exagérée d'alcool et la présence

d'une polyarthrite rhumatoïde. De ce fait, l'accès aux traitements de l'ostéoporose n'est pas ouvert, de manière équitable, à tous les patients présentant des probabilités fracturaires équivalentes. Dans ce contexte, FRAX® représente une opportunité unique d'identifier une population additionnelle qui devrait pouvoir bénéficier de l'accès au remboursement des médicaments de l'ostéoporose. FRAX® permet également d'identifier, *a contrario*, un certain nombre de sujets qui, à l'heure actuelle et sur la base des critères retenus, ont accès au remboursement des médicaments de l'ostéoporose, mais dont le faible risque fracturaire, à 10 ans, ne justifie pas cette dépense de soins de santé. L'exemple le plus flagrant, illustré dans notre travail, correspond à une prise de décision thérapeutique basée sur une mesure isolée de DMO. Si le seuil d'intervention (et de remboursement) que nous proposons dans notre étude était retenu, en Belgique, comme cela a été le cas dans de nombreux autres pays (18, 19, 42), les probabilités illustrées dans la figure 2 serviraient de base au remboursement des médicaments de l'ostéoporose. Dans ce cas de figure, une femme de 55 ans, présentant un T-score de DMO de -2,5 et sans FCR aurait une probabilité fracturaire de 8,6 % (Tableau II), ce qui se situe dans le voisinage du seuil d'intervention de 9,9 %. Par contre, une femme âgée de 80 ans, présentant le même T-score de DMO aurait une probabilité fracturaire de 15 %, c'est-à-dire nettement en dessous du seuil d'intervention (26 %). Dans cet exemple, la probabilité fracturaire (15 %) est équivalente à celle de la moyenne de la population féminine de cet âge (16 % sans FCR). A l'âge de 80 ans, un T-score de DMO de -2,5 se situe au-dessus de la valeur moyenne de la population féminine à cet âge. De la sorte, en utilisant FRAX®, il serait possible, d'une part, d'identifier les patients qui doivent réellement bénéficier d'un traitement ostéoporotique et, d'autre part, d'exclure du remboursement des médicaments des sujets qui, pour le moment, sont traités de manière inappropriée. Ces deux démarches permettraient d'optimiser l'efficacité de l'identification des patients ostéoporotiques devant effectivement bénéficier du remboursement des médicaments.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs souhaitent exprimer leur gratitude à la Fondation Internationale de lutte contre l'Ostéoporose (IOF) et à la Société Européenne d'Etude des Aspects Economiques et Cliniques de l'Ostéoporose et de l'Arthrose (ESCEO) qui ont permis, grâce à leur soutien financier, de

conduire cette étude. Ce travail a été réalisé par Mademoiselle Audrey Neuprez dans le cadre de son mandat d'Etudiant-Chercheur au Département des Sciences de la Santé Publique (Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé), grâce à la Bourse reçue du Fonds Leon Fredericq (2008-2010).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al.— The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1994, **9**, 1137-1141.
2. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al.— Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*, 1998, **8**, 468-489.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.— A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 2008, **42**, 467-475.
4. Goemaere S, Vanderschueren D, Kaufman JM, et al.— Dual energy x-ray absorptiometry-based assessment of male patients using standardized bone density values and a national reference database. *J Clin Densitom*, 2007, **10**, 25-33.
5. Boonen S, Kaufman JM, Reginster JY, Devogelaer JP.— Patient assessment using standardized bone mineral density values and a national reference database: implementing uniform thresholds for the reimbursement of osteoporosis treatments in Belgium. *Osteoporos Int*, 2003, **14**, 110-115.
6. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al.— Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int*, 1997, **7**, 390-406.
7. Kanis JA.— Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. University of Sheffield, UK 2008.
8. European Community.— Report on osteoporosis in the European Community. EC, Strasbourg 1998.
9. Royal College of Physicians. Osteoporosis : clinical guidelines for the prevention and treatment. Royal College of Physicians, London 1999.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al.— Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone*, 2000, **27**, 585-590.
11. 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.
12. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al.— Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*, 2001, **286**, 2815-2822.
13. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al.— The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*, 2007, **18**, 1033-1046.
14. Kanis JA, Johnell 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.

15. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al.— International variations in hip fracture probabilities : implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*, 2002, **17**, 1237-1244.
16. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.— Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 1395-1408.
17. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ, et al.— Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 449-458.
18. Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al.— Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX®). *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 429-435.
19. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R.— Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int*, 2009, **20**, 1131-1140.
20. Hilgsmann M, Bruyere O, Ethgen O, et al.— Lifetime absolute risk of hip and other osteoporotic fracture in Belgian women. *Bone*, 2008, **43**, 991-994.
21. United Nations population division.— World population prospects: the 2002 revision and world urban prospects. Population and division of the Dept Economic and Social Affairs of the UN Secretariat 2003.
22. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al.— The burden of osteoporotic fractures : a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*, 2001, **12**, 417-427.
23. De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al.— Body mass index as a predictor of fracture risk : a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2005, **16**, 1330-1338.
24. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al.— FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*, 2009, **44**, 734-743.
25. Johansson A, et al.— FRAX® ett stöd för frakturprevention. 2009.
26. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al.— An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2001, **12**, 519-528.
27. Burger H, de Laet CE, Weel AE, et al.— Added value of bone mineral density in hip fracture risk scores. *Bone*, 1999, **25**, 369-374.
28. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, et al.— Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women : the OFELY study. *Bone*, 2003, **32**, 78-85.
29. Carroll J, Testa MA, Erat K, et al.— Modeling fracture risk using bone density, age, and years since menopause. *Am J Prev Med*, 1997, **13**, 447-452.
30. Dargent-Molina P, Douchin MN, Cormier C, et al.— 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**, 593-599.
31. Girman CJ, Chandler JM, Zimmerman SI, et al.— Prediction of fracture in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*, 2002, **50**, 1341-1347.
32. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, et al.— Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int*, 2000, **11**, 265-270.
33. Leslie WD, Metge C, Salamon EA, Yuen CK.— Bone mineral density testing in healthy postmenopausal women. The role of clinical risk factor assessment in determining fracture risk. *J Clin Densitom*, 2002, **5**, 117-130.
34. Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, et al.— An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 1113-1120.
35. Westfall G, Littlefield R, Heaton A, Martin S.— Methodology for identifying patients at high risk for osteoporotic fracture. *Clin Ther*, 2001, **23**, 1570-1588.
36. Colon-Emeric CS, Pieper CF, Artz MB.— Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? development and validation of a clinical tool. *Osteoporos Int*, 2002, **13**, 955-961.
37. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.— Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. *Bone*, 2002, **31**, 508-514.
38. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al.— A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM*, 2005, **98**, 191-198.
39. McGrother CW, Donaldson MM, Clayton D, et al.— Evaluation of a hip fracture risk score for assessing elderly women : the Melton Osteoporotic Fracture (MOF) study. *Osteoporos Int*, 2002, **13**, 89-96.
40. Walter LC, Lui LY, Eng C, Covinsky KE.— Risk of hip fracture in disabled community-living older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2003, **51**, 50-55.
41. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al.— Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int*, 2008, **19**, 1431-1444.
42. Johansson H, Kanis JA, Oden A, et al.— BMD, clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int*, 2009, Epub ahead of print.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à A. Neuprez, Département des Sciences de la Santé Publique, Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège, Avenue de l'Hôpital 3, CHU de Liège - B23, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail: audrey.neuprez@student.ulg.ac.be