



1. Bêta-bloquants et os : difficile de conclure
2. Enquête CNAM "Bon Usage du Médicaments - Ostéoporose"
3. Place des bisphosphonates dans la prévention de l'ostéoporose
4. Traitement Hormonal Substitutif de la Ménopause : E3N, recommandations NAMS
5. actualisation des recommandations AFSSAPS

N° préparé par B SUTTER & G WERYHA

1. Bêta-bloquants et os : difficile de conclure

Les données classiques : chez la rate ovariectomisée, le propranolol augmente la formation osseuse. Ce sans doute via la modulation du système sympathique sur le remodelage osseux. Chez l'homme, les données sont contradictoires. Quelques études récentes :

R. **Levasseur** a présenté lors du **17e Congrès Français de Rhumatologie** (SFR) des données concernant la cohorte **Epidos** : 7598 femmes, 80.5 ans +/- 3.8, suivies durant trois ans. 283 d'entre elles sont sous bêta-bloquants non cardio-sélectifs depuis 13.9 +/- 10.1 ans. On ne constate pas de différence concernant l'incidence fracturaire (groupes comparables en terme de densité osseuse, ajustement pour l'âge)

L'étude de **Schlienger** (Bâle) s'appuie sur la base de donnée colligée par certains généralistes anglais (**UK-GPRD General Practice Research Database**), qui acceptent de saisir à but de recherche tous les éléments concernant leurs patient(e)s sous forme informatisée. Les prescriptions médicales sont connues avec précision puisque générées par les ordinateurs. Dans cette population de plus de 3 millions d'individus, toutes les fractures survenues entre janvier 1993 et décembre 1999, chez des sujets de 30 à 79 ans, suivis depuis au moins 3 ans, ont été prise en compte, en excluant les patient(e)s ayant une fragilité osseuse, une maladie cancéreuse, ou suivant un ttt par bisphosphonates. 30 601 cas ont été retenus (60% de femmes), appariés à 120 819 cas contrôle. La conclusion globale est que l'utilisation de bêta-bloquants réduit le risque de fracture de 23% (IC 17-28), de thiazidiques de 20% (14-26), de l'association des deux de 29% (21-36). Un bémol toutefois : les auteurs ont choisi une curieuse stratification a posteriori : trois groupe thérapeutiques : moins de trois prescriptions / de 3 à 19 /plus de 20, et ne rapportent pas la relation éventuelle entre le nombre de prescriptions et le risque de fracture.

L'étude de **Rejnmark** donne des résultats diamétralement opposés : les bêta bloquants triplent le risque de fracture (Odd Ratio 3.3; 95% CI: 1.1–9.4) et diminuent le taux d'ostéocalcine de 20%. Mais le recrutement: 2019 femmes danoises ménopausées depuis moins de deux ans, 140 fractures observées, 38 patients sous bêta-bloquants, limite considérablement la portée de ces résultats.

En **pratique**, on retiendra que seule une étude prospective en double aveugle nous donnerait des indications fiable quant à l'effet anti-fracturaire des bêta-bloquants - seuls ou associés aux thiazidiques.

Levasseur R, Dargent-Molina P, Sabatier JP, Marcelli C, Breart G. La prise de bêta-bloquants n'a pas d'effet sur la densité minérale osseuse ni sur le risque fracturaire : résultats de l'étude EPIDOS

Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with Beta-blockers. Calcif Tissue Int. 2004;75(5):365-72 [résumé]

Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA. 2004 Sep 15;292(11):1326-32 [résumé]

voir aussi :

Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2004;19(1):19-24 [résumé]

Reid IR, Gamble GD, Grey AB, Bauer DC. Beta-blocker Use, BMD and Fractures in the Study of Osteoporotic Fractures (SOF). JBMR 2003 ;18(Suppl2) :SU327[[sur le site de l'ASNM](#)]

2. Enquête CNAM "Bon Usage du Médicaments - Ostéoporose"

Coché également au congrès de la SFR novembre 2004, les présentations de S. Perrot concernant une enquête de la CNAM menée de mars à juillet 2002, et évaluant les prescriptions des traitements de l'ostéoporose (étidronate - alendronate - risédronate - et raloxifène). Cette enquête diligentée du fait de l'augmentation conséquente des remboursements de ces médicaments (50 M€ en 2000, 150M€ en 2003). 10 526 questionnaires ont été envoyés. Le taux de réponse : 69.4%. Ont été particulièrement étudiés les médecins prescripteurs, l'adéquation avec l'AMM, l'ITR (indication thérapeutique remboursable). Les modalités de prescription de la densitométrie ont fait l'objet d'une étude complémentaire.

Certains résultats sont inattendus, pour le moins : l'ITR n'est respectée que dans 45.3 à 66.6% des cas. Les prescriptions hors AMM sont légions : plus de la moitié pour l'étidronate (les rhumatologues et les généralistes sont à égalité...), pour l'alendronate, environ 18% pour les rhumatologues et généralistes, plus de 30% pour les gynécologues, quant au raloxifène, 62% des gynécologues, 36% des généralistes, 42% des rhumatologues prescrivent hors AMM.

L'interprétation des prescriptions de densitométrie est plus délicate. On retiendra que seuls la moitié des patients ont bénéficié de l'examen, et que les résultats ne sont pas différents entre les groupes. On peut cependant supposer que l'hétérogénéité de données recueillies a posteriori ne permet pas de conclure.

Perrot S, Pigeon M, Busin C, Orlandini C.

Etude de la prescription des traitements anti-ostéoporotiques en France: Qui prescrit? Les autorisations de mise sur le marché et les indications thérapeutiques remboursables sont-elles respectées ?

Place de la densitométrie avant l'instauration d'un traitement anti-ostéoporotique: quelles sont les différences selon les caractéristiques des patients, quelles conséquences pour la prescription?

*On trouvera des données détaillées sur le site **AMELI**, Assurance **Maladie** en Ligne,*

www.ameli.fr

[Ostéoporose : étude des prescriptions des biphosphonates et du raloxifène.](#) (93 pages)

3. Place des bisphosphonates dans la prévention de l'ostéoporose

Comment faire pour éviter l'épidémie annoncée d'ostéoporose ? Question d'actualité, lorsque prescrire une estrogénothérapie à la ménopause est controversée, dès lors qu'il n'y a pas de signes climactériques. Les études de prévention sont donc très attendues

3.1. alendronate : Early Post-menopausal Interventional Cohort (EPIC)

La cohorte EPIC concerne 1609 femmes âgées de 45 à 59 ans à l'inclusion, ménopausées depuis au mois 6 mois, d'origine américaine (Portland, Honolulu), anglaise (Nottingham), et danoise (Ballerup). Les résultats à 4 ans ont été publiés dès 1999 [Ravn]. McLung rapporte des éléments complémentaires concernant 585 patientes ayant suivi le même traitement pendant 6 ans (alendronate 2.5mg/j ou 5mg/j versus placebo. Le suivi : DXA annuelle, rachis (critère principal), fémur, avant-bras, corps entier ; biologie (N-télopeptide tous les 6 mois / phosphatases alcalines osseuses), tolérance. Les résultats principaux sont résumés dans le tableau ci-dessous. Des résultats densitométriques comparables sont observés pour le fémur, et persistent même en stratifiant les groupes (délai ménopause, corpulence...). La densité osseuse augmente la première année puis se stabilise au rachis et fémur, mais a tendance à diminuer après la 4^{ème} année pour le corps entier. L'alendronate ne parvient pas à enrayer totalement la déperdition osseuse de l'avant bras. La tolérance est comparable dans les trois groupes.

	placebo	alendronate 2.5mg	alendronate 5mg	statistiques
nombre patientes	252	165	168	

BMD lombaire	- 3.2%	+ 1.5%	+ 3.4%	p < 0.001
télopeptides	- 37.9 %	- 63.9 %	- 68 %	p < 0.001
fractures	11.54 %	10.3 %	8.9%	NS

A noter :

- Le nombre élevé de sortie de l'étude : seules 305 des 585 patientes initiales ont achevé le cycle de 6 ans (environ la moitié, pourcentage comparable dans les trois groupes). Ceci illustre combien il est difficile de motiver des volontaires (et probablement des patientes) pour suivre un traitement préventif plus de 4 ans, en particulier en cas de prise journalière.
- L'hétérogénéité de la population par rapport au le délai/ménopause : en moyenne supérieur à 6 ans à l'inclusion, avec des femmes incluses dans les 6 mois après la ménopause et d'autres beaucoup plus tard, soit des niveaux de remodelage osseux très différents

Que retenir en pratique : de faibles doses d'alendronate freinent le remodelage osseux et préservent la densité minérale osseuse (rachis et fémur), effets se maintenant à 6 ans. Ce type de traitement pourraient représenter une stratégie de prévention de masse de l'ostéoporose (2.5mg par jour équivaut à un peu plus d'un cp à 70 mg par mois...). Reste à démontrer avant d'extrapoler ces résultats à la pratique quotidienne l'intérêt d'une telle mesure en terme de prévention des fractures et non de critères intermédiaires, ce qui imposerait un recrutement très important, et les résultats pourraient n'être disponibles qu'après que la molécule soit tombée dans le domaine public. Ce type d'étude paraît toutefois indispensable à entreprendre, dès lors que l'on prend en compte l'importance du problème de santé publique représenté par l'épidémie annoncée d'ostéoporose.

McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, et al. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:4879-85 [résumé]

Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1999;131(12):935-4 [résumé][fac-similé]

A signaler à propos de faibles doses d'alendronate la micro étude ouverte menée en Thaïlande : 39 femmes ostéoporotiques, traitées durant 1 ans par une dose hebdomadaire de 20mg d'alendronate : le BMD lombaire augmente +6.2%, fémoral stable, CTX urinaire -60%.

Chailurkit LO, Aunphongpuwanart S, Ongphiphadhanakul B, et al. Efficacy of intermittent low dose alendronate in Thai postmenopausal osteoporosis. Endocr Res. 2004 ;30(1):29-36 [résumé]

3.2. risédronate

L'étude concerne 707 patientes (âge moyen 64 ans) ayant un T-score fémoral entre -1 et -2.5 (T-score moyen -1.7), sans antécédents de fractures vertébrales (355 placebo, 352 risédronate 5mg/j). A trois ans, l'incidence de fracture vertébrale est de 2.1% dans le groupe traité contre 8.1% dans le groupe placebo, soit un RR de 0.25 (0.09 - 0.67). Si l'on ne prend en compte que les 371 femmes ayant également un T-score > -2.5 au rachis, on note des résultats comparables mais non significatifs : 7.0 % contre 1.1% de fracture, RR 0.24 (0.05 - 1.11). En somme, résultats tout à fait séduisants en première lecture. La grande faiblesse de cette publication est qu'il s'agit d'une étude post-hoc (pourquoi ne pas donner les résultats concernant les femmes ayant un T-score lombaire entre -1 et -2.5...). On peut donc retenir que la réduction de risque de fracture est une hypothèse très intéressante, que seule une étude contrôlée pourra démontrer. Par ailleurs, les patientes sont celles des études VERT et BMD, la première ne recrutant théoriquement que des patientes ayant des fractures vertébrales.

Siris ES, Barton IP, McClung MR, Grauer A. Reduction of Osteoporotic Fractures with Risedronate in Osteopenic Postmenopausal Women. ASBMR Seattle 1er - 5 octobre 2004:

4. Traitement Hormonal Substitutif de la Ménopause (THS)

Le THS continue de faire couler beaucoup d'encre. Le Pr Cl. **RIBOT** a fait le point lors de la **journée scientifique du GRIO, le 21 janvier 2005** (consulter le programme). A noter en particulier la publication en ligne des premiers résultats concernant l'étude **E3N**, et les recommandations de la **NAMS**.

4.1. Les premiers résultats concernant l'étude E3N

Le THS est également affaire d'analyse épidémiologique... Les premiers résultats de l'étude française **E3N** viennent d'être publiés en ligne (Agnès Fournier et coll.). Ceux ci concernant 54 548 femmes ménopausées, qui n'avaient jamais suivi de THS avant l'inclusion. 53.9 % ont pris un THS (29 420). Durant un suivi moyen de 5.8 années, 948 cancers du sein ont été diagnostiqués. Le tableau ci-dessous récapitule l'influence du THS et de ses différentes modalités sur l'incidence à partir de données recueillies jusqu'en juin 2000.

	RR	IC (95%)	nombre cas
THS	1.2	1.1-1.4	
estrogènes à faible dose	0.7	0.4 - 1.2	13
estrogènes seuls	1.1	0.8-1.6	30
estrogènes + progestatifs	1.3	1.1-1.5	323
estrogènes (*) + progestatifs de synthèse	1.4	1.2-1.7	268
estrogènes + progestatifs naturels	0.9	0.7-1.2	55

Risque Relatif (RR) de survenue d'un cancer du sein infiltrant selon type de THS

(*) per-os ou par voie transcutanée

Cette étude souligne l'importance du progestatif et de son type, ainsi que l'innocuité des estrogènes seuls sur le risque de survenue d'un cancer du sein. On retiendra toutefois que la durée moyenne du THS est brève (en moyenne 2.8 ans lors du diagnostic), et certains cancers découverts avant deux années de traitement correspondent probablement à la révélation de tumeurs latentes, comme le suggère le fait que le risque de survenue d'un cancer du sein n'est pas influencé par la durée du traitement. La multiplicité des items étudiés expose à l'inflation du risque alpha. A noter enfin un biais classique de ce type d'étude : les femmes sous THS sont mieux suivies et les cancers du sein mieux diagnostiqués. D'autre part, la population des femmes sous THS est significativement différente : femmes plus maigres, ayant une puberté et une ménopause plus précoce, plus souvent mères, recours plus fréquent à la contraception orale, niveau d'éducation supérieur...

Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer. 2004 Nov 18 [résumé] [dossier de presse INSERM]

E3N en bref: **E3N** pour **E**tude **E**pidémiologique auprès de femmes de la **MGEN** (Mutuelle Générale de l'Education Nationale): 99 997 femmes, nées entre 1925 et 1950. Début de l'étude : juin 1990. A l'inclusion, âge moyen 48.9 +/- 6.7 ans, 51.8% de femmes ménopausées, 2/3 non fumeuses. Suivi : questionnaires détaillés adressés tous les deux ans. Objectif principal de l'étude : recherche des facteurs de risque de cancer, sein, et colon-rectum en particulier (E3N est la composante française de l'**European Prospective**

4.2. Disponibles en ligne, les **recommandations de la NAMS** (North American Menopause Society) **concernant le THS** (novembre 2004)

Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: 2004;11(6) 589-600 [fac-simile]

5. Egalement consultable ligne, l'**actualisation des recommandations AFSSAPS - octobre 2004** - concernant les **traitements de l'ostéoporose post-ménopausique**, avec en particulier (chapitre IV,4,pp12) des stratégies pratiques prenant en compte âge, antécédents de fractures, facteurs de risque, et bien évidemment densitométrie. Ce document sera actualisé courant 2005 avec la mise à disposition du ranélate de strontium et de l'ibandronate. [**consulter les recommandations**]

Vous avez dit fracturaire ?

Les complications fracturaires de l'ostéoporose, le risque fracturaire, l'ostéoporose fracturaire... un vrai fléau. A la fois au plan médical et peut-être linguistique. Le suffixe -aire (issu du latin "-aris) signifie «se rapportant à», et s'ajoute à une base nominale, ici fracture, pour faire un adjectif. Pourtant ce "*fracturaire*" n'existe pas dans l'excellent dictionnaire en ligne du CNRS TLFi, voir infra), pas plus que sur celui de l'Académie Française (vivier d'ostéoporotique eu égard à l'âge moyen et l'espérance de vie des immortels...), ni dans le Petit Larousse. Fracturaire n'a pas d'équivalent dans le lexique anglais. Nous nous trouvons ici dans la situation où "*la formation de nouveaux adjectifs français sans équivalent anglais est parfois justifiée par un phénomène syntaxique typique des langues germaniques, et de l'anglais en particulier : la prémodification nominale par un nom adjectival...l'utilisation de l'adjectif, fustigée par certains comme jargonneuse, permet de gagner en concision*" ([François Maniez. La traduction du nom adjectival en anglais médical. Meta, XLVI, 1, 2001](#)).

Un site à classer dans ses favoris : le TLFi : Trésor de la Langue Française Informatisé : <http://atilf.atilf.fr/>