

**Sommaire**

- 1. N° spécial "Chutes"
- 2. Alendronate : effets à long terme
- 3. Actualités du THS

N° préparé par P. PINEIRO-RACLE, G WERYHA & B SUTTER

**1. Les chutes**

1.1. Quelques chiffres pour illustrer l'importance du problème : tous les ans, un sujet de plus de 65 ans sur trois tombera, après 80 ans, c'est un sur deux. Avec à la clef une mortalité, une morbidité, et un coût élevés. Sans compter les effets pervers de la peur de tomber à nouveau. **P. PINEIRO-RACLE**, CSMK à FORBACH, a préparé à l'intention de la lettre du GRIO, une mise au moins abordant les tests permettant d'évaluer le risque de chute chez un individu donné et les moyens de réduire ce risque. Cette démarche peut s'inscrire dans le cadre « d'ateliers équilibre », mais doit également faire partie de toute consultation médicale prenant en charge la gestion du risque de fracture.

**1.2. Les chutes ont également suscité de nombreuses publications récentes.**

1.2.1. La mise au point de **X. DESPREZ** et **P FARDELLONE** détaille exhaustivement les méthodes de prévention non pharmacologiques des fractures, en faisant la part belle à la prévention des chutes.

*Deprez X, Fardellone P. Prévention non pharmacologique des fractures ostéoporotiques. Rev Rhum 2003;70:818-828 [résumé]*

1.2.2. L'étude prospective australienne de **T. HAINES** concerne des patients hospitalisés en soins de suite (pathologies neurologiques et orthopédiques essentiellement). 626 patients ont été inclus (1/3 hommes, âge moyen 80 ans). Après randomisation, 310 patients ont été soumis à une évaluation individuelle du risque, puis un programme de prévention adapté à chaque situation comportant information, exercices, éducation, protecteurs de hanche. Les 316 sujets du groupe contrôle ont bénéficié de la prise en charge habituelle (en particulier une heure de rééducation par jour). Bien entendu, le double aveugle n'était pas possible. Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'étude : il y a 30% de chute en moins dans le groupe traité. Les effets apparaissent essentiellement après la 6<sup>ème</sup> semaine (figure). A signaler : une durée de suivi non précisée, et des résultats qui peinent à atteindre la significativité (cf. RR), bien que la courbe de survenue des chutes apparaisse très démonstrative. Cette étude encourage à mettre en place une prévention active des chutes en milieu hospitalier.

	Contrôle	Prévention	RR
Nombre de chutes	149	105	0.72
Nombre de patients ayant chu	71	54	0.78 (0.56-1.06)
Chutes avec blessures	32	23	0.73

*Haines TP, Bennell KL, Osborne RH, Hill KD. Effectiveness of targeted falls prevention programme in subacute hospital setting: randomised controlled trial. BMJ. 2004;328(7441):676 [résumé]*

1.2.3. La méta-analyse de **J. CHANG** vise à identifier les stratégies de prévention efficaces. 40 études ont été retenues, évaluées à l'aide d'une analyse multivariée. Les conclusions principales :

- les interventions de prévention sont efficaces ;
- la stratégie de prévention la plus efficace est une évaluation multifactorielle et une prise en charge (RR 0.82, IC 0.72-0.94) ;
- les exercices ont une efficacité moindre ;
- en revanche, l'éducation, les modifications du cadre de vie, n'ont pas d'effets mesurables.

*Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttorp MJ, Roth EA, Shekelle PG. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ. 2004;328(7441):680 [résumé]*

1.2.4. La méta-analyse de H. BISCHOFF-FERRARI concerne le rôle de la vit. D dans la prévention des chutes. En effet, la vit. D est susceptible d'agir sur ce risque via son action musculaire. Parmi les 10 études retenues :

- 5 études prospectives vit. D contre placebo, patient(e)s de plus de 60 ans, répondent strictement aux critères de sélection, en particulier circonstances de chutes (1237 patients, 239 hommes, 400 à 800 UI/j, + 800 à 1200 mg calcium, durée du traitement 3 mois à 3 ans). Sous vit.D, le risque de chute diminue de 22% (I-C 8-36%) : il faut traiter 15 patients pour éviter une chute.
- En y adjoignant 5 études ne répondant pas parfaitement aux critères de sélection, le nombre de patients traités atteint 10 001 (!). La réduction du risque est moindre mais reste significative (0.87, 0.80-0.96). L'augmentation de l'effectif ne permet pas d'identifier clairement le rôle de la dose et du type de vit.D, ni de l'apport calcique.

*Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004 Apr 28;291(16):1999-2006 [résumé]*

1.2.5. On lira aussi : Prévention des chutes chez les personnes âgées : Limiter les risques de la contention physique de la personne âgée. Rapport ANES Octobre 2000 [[site de l'ANES](#)]

## 2. Alendronate : effets à long terme

### 2.1. après 10 ans

Le but de cette étude était d'évaluer les effets d'un traitement prolongé par l'alendronate ou de son interruption. Le critère principal étant le CMO lombaire, les critères secondaires le CMO des autres sites et les marqueurs de remodelage. Les tassements vertébraux ont été colligés. La population: les patientes ménopausées ostéoporotiques incluses dans deux études multicentriques internationales de phase 3 alendronate (différents dosages) vs placebo dont les résultats à 3 ans ont été publiés en 1995 et 1996: femmes ménopausées de 63 ans en moyenne, ostéoporotiques (20% de tassements vertébraux). L'analyse est en "intention de traiter restreinte" (en effet restreinte, puisque seules 247 sujets ont été retenu sur les 597 initiales - le groupe contrôle, 397 patientes, n'a pas été pris en compte). Le tableau ci-dessous récapitule les groupes thérapeutiques et les résultats.

période	groupe 20/ 5mg	groupe 5mg	groupe 10mg
0-3 ans	20 mg puis 5 mg	5	10
4-5 ans	5 mg	5	10
6-7 ans	placebo	5	10
8-10 ans	placebo	5	10
<b>résultats à 10 ans</b>			
dose cumulée	20.08 g	18.25 g	36.50 g

nombre patientes	83	78	86
BMD rachis	+ 9.3%	+ 9.3%	+13.7%
BMD fémur total	+ 3.4%	+ 2.9 %	+6.7%
tassements vertébraux (sur les 5 dernières années)	6.6 %	13.9%	5.0%

Quelques points à noter de cette étude complexe :

- La DMO lombaire continue à augmenter sous traitement (elle se stabilise dans le groupe 20-5 mg sous placebo de 5 à 10 ans);
- 9 femmes sur 10 du groupe 10 mg ont répondu au plan densitométrique.
- Le CMO du fémur augmente surtout jusqu'à la 4ème année. A l'arrêt de l'alendronate, il tend à diminuer.
- Les télépeptides restent franchement abaissées même à l'arrêt du traitement.
- L'incidence de nouveaux tassements vertébraux entre la 6ème et la 10ème année diffère apparemment sensiblement selon les groupes, mais cette différence n'est pas significative. Elle pourrait être dose-dépendante (cf. tableau, dose cumulée).
- Les effets secondaires sont comparables dans les trois groupes durant la période 8-10 ans.

*Bone H. G., Hosking D., Devogelaer J.-P., Tucci J. R., et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med 2004; 350:1189-99 (résumé)*

## 2.2. 10 ans après l'instauration d'un traitement suivi durant 2 à 6 ans.

Le but de cette étude était d'évaluer les effets osseux à long terme après l'interruption d'un traitement par alendronate. Comme pour la précédente étude, les auteurs ont poolé deux études entreprises en 1991 et 1992, concernant des patientes ménopausées non ostéoporotiques (âge moyen 54-56 ans, BMD lombaire, Hologic 0.91-0.94 c/cm<sup>2</sup>). Elles avaient bénéficié de doses d'alendronate de 1 à 20 mg, ou de placebo durant 2 à 6 ans et ont été revues quelques années après l'arrêt de l'étude (cf tableau) : les effets sur la densité osseuse lombaire persistent, dépendant de la durée du traitement et de la dose (groupe 20 mg). Pas d'effet significatif sur la hanche. Les marqueurs du remodelage ne retournent pas à la normale, témoignant de la demi-vie osseuse prolongée des bisphosphonates. La portée de cette étude est limitée par la disparité des protocoles thérapeutiques et la faiblesse de l'effectif (203 patientes).

durée traitement	durée arrêt	effet DMO lombaire/placebo	statistiques
2	7	+ 3.8 %	NS
4	5	+ 5.9 %	p=0.02
6	3	+ 8.6 %	p=0.002

*Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment*

### 3. Actualités du THS

#### 3.1. La publication du bras oestrogène seul de la WHI

Pour mémoire, la WHI [Women's Health Initiative] est une étude nord-américaine contrôlée randomisée multicentrique (40 centres) débutée en 1993. Parmi la population de l'étude, 10739 femmes ménopausées hystérectomisées ont reçu soit 0.625mg/j d'oestrogènes équins conjugués, soit un placebo. Le critère principal : l'incidence de cardiopathie ischémique. Le critère secondaire : le cancer du sein. A ceci s'ajoute un indice global englobant AVC, embolie, cancer du colon, fractures. L'étude a été interrompue prématurément après dépouillement des résultats collectés jusqu'en novembre 2003.

	Risque Relatif (I-C)
cardiopathie ischémique	0.91 (0.75-1.12)
cancer du sein	0.77 (0.59-1.01)
AVC	1.39 (1.10-1.77)
embolie pulmonaire	1.34 (0.87-2.06)
cancer colo-rectal	1.08 (0.75-1.55)
fracture de hanche	0.61 (0.41-0.91)

Les statisticiens évaluent à 12 le nombre d'AVC attribuables au traitement pour 10 000 patientes années (avec 6 fractures de hanche en moins). Les effets sur l'incidence de cancer du sein sont inattendus et sont presque significatifs.

*Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(14):1701-12 [résumé] [fac-similé]*

#### 3.2. Le point concernant le THS et les fractures dans l'étude MWS

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité anti-fracturaire de différentes modalités d'administration des oestrogènes. Parmi 138 737 femmes ménopausées âges de 50 à 69 ans, de la cohorte Million Women Study, suivies 2 à 4 ans. ), 5197 femmes ont eu une fracture (3.7%), essentiellement après une chute (79% des cas). Le RR est réduit sous THS (0.62, 0.58-0.66), et fonction de la durée de ce traitement. On ne dépiste pas de différence selon le type de traitement et la dose d'oestrogène. Deux points laissent perplexes : l'effet antifracturaire apparaît dès la mise en route du traitement et les patientes ayant pris autrefois des oestrogènes ont un risque presque accru de fracture : RR, 1.07;0.99-1.15 (voir l'article suivant)). Ceci illustre les faiblesses d'une étude non contrôlée.

*Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture Incidence in Relation to the Pattern of Use of Hormone Therapy in Postmenopausal Women. JAMA 2004;291 2212-2220 [résumé]*

#### 3.4. Effets osseux à long terme du THS

Parmi 727 femmes ménopausées danoises qui avaient participé à 4 études contrôlées THS vs placebo durant 2-3 ans entre 1977 et 1993 ont été recontactées. 347 d'entre elles ont pu être revues. Les résultats publiés concernent les 263 femmes qui ont interrompu tout traitement à visée osseuse après ces études. Les patients sous oestrogènes ont malgré le recul (5 à 15 ans) un CMO significativement plus élevé et surtout un risque moindre de fracture [OR = 0.48 (95% CI, 0.26-0.88)].

*Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone. 2004;34(4):728-35 [résumé]*

3.4. Le rapport de l'ANAES daté du 12 mai 2004 (Audition publique - Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause) est disponible in extenso (78p) sur le site de l'ANES. [www.anaes.fr/](http://www.anaes.fr/) .

3.5. THS et diagnostics erronés de cancers du sein.

8796 femmes anglaises ménopausées, 50-64 ans, ont été soumises à un dépistage du cancer du sein (mammographies) dans le cadre de l'étude Million Women Study. La contrepartie des 399 cancers diagnostiqués (0.45%) est les 2629 faux positifs (3%), ayant imposé cytodagnostic, biopsie trans-cutanée, voire chirurgicale. Le THS augmente sensiblement le risque de faux positifs : RR 1.64 (1.50-1.80). En somme, le THS est responsable de 20% des faux positifs. Ce sur-risque persiste jusqu'à la 5ème année après l'arrêt du traitement. La dose d'oestrogène, les progestatifs, n'interviennent pas.

*Banks E, Reeves G, Beral V, et al. Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the NHS breast screening programme: results from the Million Women Study. BMJ. 2004 May 29;328(7451):1291-2 [consulter l'article]*