

# Impact de la prophylaxie hormonale sur les fractures du fémur proximal des femmes postménopausiques: une étude de simulation

Marysa Van der Loos, Fred Paccaud, Felix Gutzwiller, Richard Chrzanowski

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

L'ostéoporose est une pathologie du métabolisme phosphocalcique conduisant à la raréfaction du tissu osseux. Sa manifestation clinique la plus spectaculaire est la fracture du fémur proximal; trois-quarts de ces fractures surviennent chez les femmes postménopausiques et correspondent presque toujours à une hospitalisation avec une opération majeure. Malgré les progrès thérapeutiques, la mortalité associée à ces fractures et l'invalidité chez les survivantes restent élevées [1, 2, 3, 4, 5]. Plusieurs études cliniques montrent aujourd'hui un effet favorable de l'hormonoprophy-laxie substitutive (HPS) sur l'ostéoporose postménopausique et ses conséquences [6, 7, 8]. Ces développements préventifs sont importants pour la médecine de santé publique. D'une part, les manifestations cliniques de l'ostéoporose sont fréquentes et ont de lourdes conséquences sur la morbidité et la mortalité des personnes âgées et leur consommation de soins médicaux et médico-sociaux. D'autre part, les femmes âgées, qui ont le plus haut risque d'ostéoporose, forment une proportion croissante de la population des pays développés.

Les répercussions prévisibles d'une HPS dans la population dépendent de son efficacité pharmacologique, mais également des caractéristiques épidémiologiques de la population (fréquence des fractures du fémur proximal, fréquence des contre-indications à la prophylaxie hormonale). Ces répercussions concernent également les effets indirects de l'HPS, notamment sur l'invalidité résiduelle et sur la mortalité. Une bonne connaissance de cet impact permet d'évaluer le bilan médical et économique de la prophylaxie, en comparant les effets favorables et défavorables associés à cette prévention, voire d'en tirer le bilan financier. Quelques résultats d'une étude de simulation [9] sont présentés ci-dessous.

## Méthode

Cette simulation utilise les données démographiques, épidémiologiques et des services de santé publiées en Suisse et à l'étranger. Elles sont intégrées dans trois modèles de simulation (population, intervention et consommation) qui sont brièvement caractérisés ci-dessous.

Le modèle de population simule l'histoire sanitaire de 100 000 femmes postménopausiques, depuis leur 50ème année jusqu'au décès. Ces femmes, initialement sans antécédant de cancer de l'endomètre ou du sein et

vivant à domicile, subissent chaque année un ou plusieurs événements présentés dans la figure 1.

- Le premier événement possible est un cancer de l'endomètre ou du sein. L'incidence dépend de l'âge; les femmes atteintes sont définitivement exclues de l'HPS.
- Une fracture du fémur proximal est le deuxième événement possible. Son incidence dépend de l'âge.
- Le décès est le troisième événement possible. La mortalité dépend de l'âge et de la survenue d'une fracture du fémur durant l'année.
- Un changement des conditions de vie (recours à des soins à domicile ou à une institution) est le dernier événement considéré. Il dépend de l'âge et de la survenue d'une fracture du fémur durant l'année; seules les femmes vivant à domicile peuvent subir un changement et le nouveau statut (institutionnalisation ou soins à domicile) est une caractéristique permanente.

Le modèle d'intervention simule les conséquences d'une HPS administrée à toutes les femmes, sauf celles présentant une contre-indication absolue. Ce modèle modifie l'incidence des fractures du fémur proximal lors d'une HPS. L'effet préventif, estimé à partir de la littérature [5, 6, 7, 8], dépend de la durée de la prophylaxie et du délai après l'arrêt de l'HPS. Le tableau 1 présente les risques relatifs utilisés, ainsi que leur domaine de variation dans la littérature. Les femmes sont totalement compliantes, seuls un cancer (endomètre ou sein) ou le décès interrompent de façon définitive le traitement. Deux durées de HPS sont analysées: 15 ans (depuis l'âge de 50 ans jusqu'à 65 ans), et durant toute la vie post-ménopausique.

Le modèle de consommation attribue une valeur monétaire à certains événements des modèles de population et d'intervention, à savoir le coût des hospitalisations pour fracture du fémur proximal, des prises en charge

Tab. 1. Risque relatif de l'HPS sur les fractures du fémur.

| Situation                           | Risque relatif<br>(domaine de variation) |
|-------------------------------------|--|
| Traitement en cours, depuis < 5 ans | 0,7 (0,5-0,9)                            |
| Traitement en cours, depuis > 5 ans | 0,4 (0,2-0,5)                            |
| Traitement arrêté, depuis < 10 ans  | 0,7 (0,5-0,9)                            |
| Traitement arrêté, depuis > 10 ans  | 0,9 (0,7-1,0)                            |

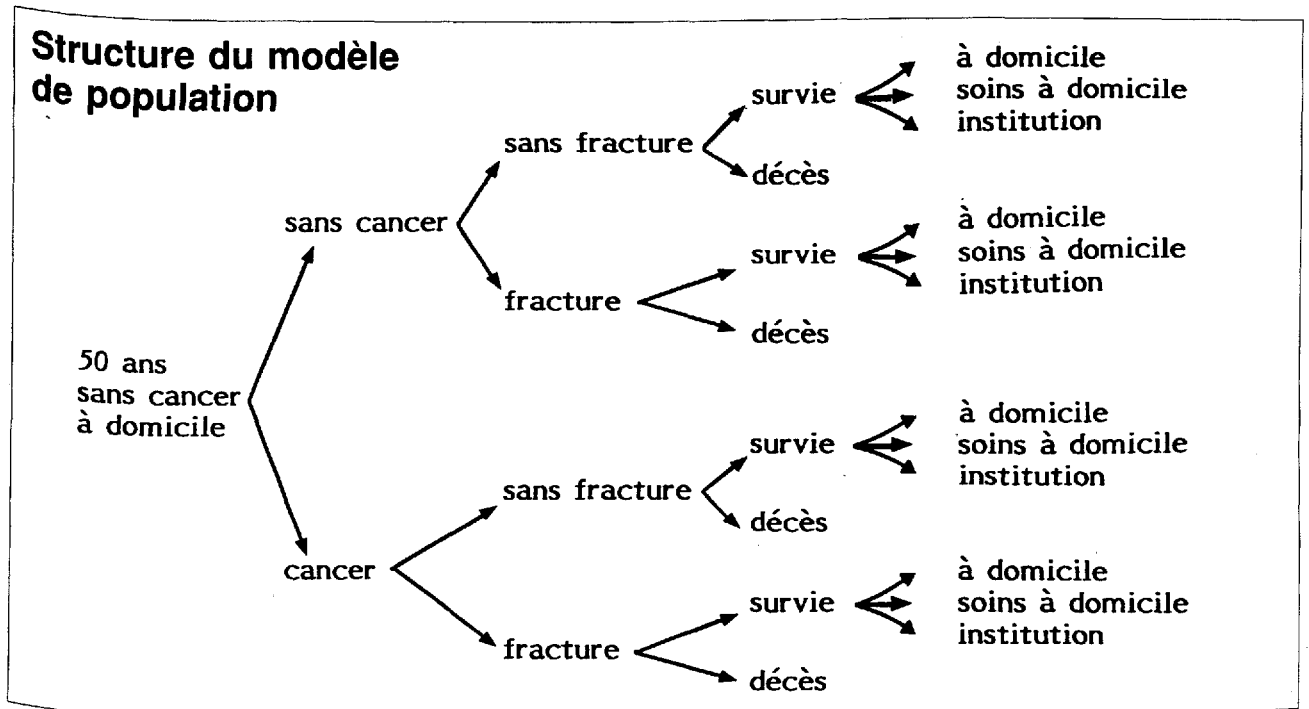


Fig. 1. Structure du modèle de population.

(soins à domicile ou institutions), de l'HPS (médication) et de la surveillance médicale d'une HPS (une consultation gynécologique supplémentaire par année de traitement). La comparaison des coûts avec et sans HPS permet d'estimer la rentabilité monétaire de l'intervention.

Toute la littérature et les données brutes disponibles ont été utilisées. Les sources suisses ont été préférées aux sources étrangères; dans ce dernier cas, les valeurs utilisées sont choisies dans des populations ayant des caractéristiques comparables à celles de la population suisse. On trouvera ailleurs l'ensemble des sources utilisées [9].

### Résultats

La figure 2 illustre l'effet de l'HPS sur le nombre cumulé de fractures du fémur proximal dans la population, selon l'âge. La diminution du nombre de fractures dans les populations traitées est évidente pour les deux durées de traitement: si 19000 fractures surviennent dans la population non traitée, 84,5% d'entre elles surviennent lorsque la population est traitée durant 15 ans, et 44,5% lors d'un traitement à vie.

La figure 3 montre l'évolution de la fraction prévenue selon l'âge. Elle est constante (environ 60%) lors d'une HPS à vie, mais elle diminue rapidement avec l'âge lors d'une HPS de 15 ans: dans ce dernier cas, elle ne dépasse guère 9% après 75 ans, parce que l'effet protecteur de l'HPS diminue au moment où l'incidence des fractures augmente.

La diminution du nombre de fractures entraîne une diminution du nombre d'hospitalisations, de prises en charge et de décès après fracture; c'est ce que montre le tableau 2. La figure 4 présente le nombre de per-

sonnes-années de prise en charge pour toutes causes dans les trois situations considérées. Ce nombre diminue lors de l'administration d'une HPS; lors d'une HPS durant 15 ans, 10% des personnes-années de soins à domicile et 2,2% des personnes-années en insti-

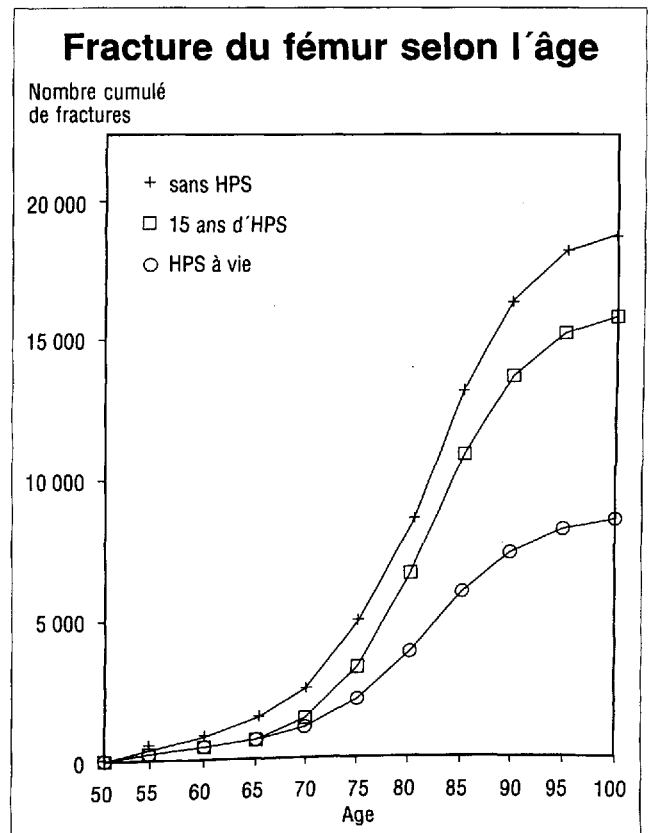


Fig. 2. Fracture du fémur selon l'âge.

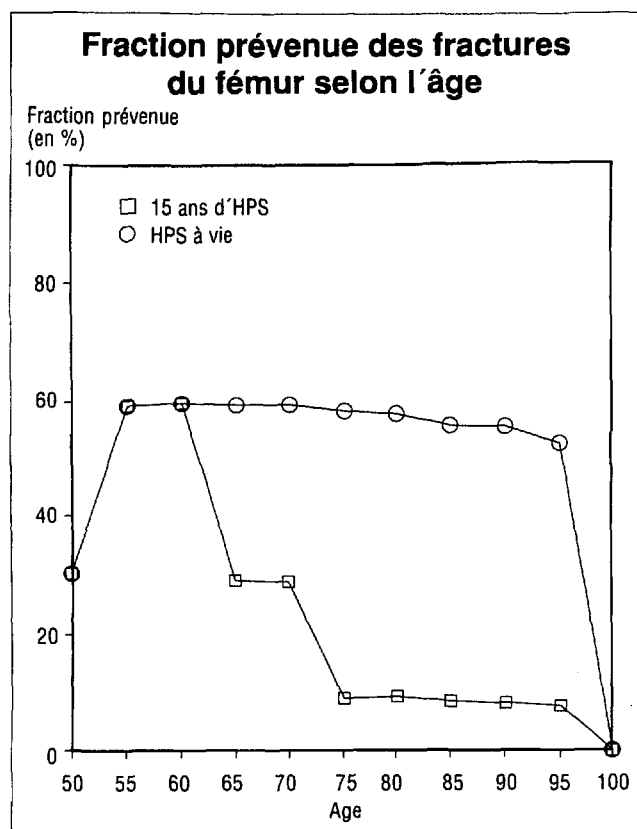


Fig. 3. Fraction prévenue des fractures du fémur selon l'âge.

tution sont évitées par l'intervention. Ces proportions sont de 22,6% et de 4,4%, respectivement, lors d'une HPS à vie.

Le tableau 2 et la figure 4 montrent que les effets favorables de l'intervention sur le nombre de fractures ne sont que partiellement répercutés sur le volume total des prises en charge. C'est que les prises en charge ne sont qu'en partie attribuables aux fractures du fémur proximal; selon le modèle, 1 à 2% seulement des prises en charge sont directement attribuables aux fractures, cette proportion diminuant d'ailleurs avec l'âge. La marge étroite sur laquelle peut agir la prévention d'une fracture du fémur proximal est ultérieurement réduite par l'allongement de l'espérance de vie attribuable à l'HPS. Dans la population non traitée, l'espérance de vie est d'environ 33 ans à 50 ans, et d'environ 16 ans à 70 ans. Lorsqu'une HPS est administrée durant 15 ans à la population candidate, l'espérance de vie à 50 ans augmente de 0,15% (19 jours) par

Tab. 2. Nombre d'événements prévenus selon la durée du traitement.

|                                  | 15 ans de traitement | traitement à vie |
|----------------------------------|----------------------|------------------|
| Fractures                        | 2930                 | 10398            |
| Décès après fractures            | 504                  | 2394             |
| Soins à domicile après fractures | 417                  | 1356             |
| Institution après fractures      | 709                  | 2846             |

rapport à la population non traitée; à 70 ans, elle augmente de 0,24% (15 jours). Pour une prophylaxie à vie après la ménopause, elle augmente de 0,51% (63 jours) à 50 ans, et de 0,98% (58 jours) à 70 ans. Cet effet sur la survie est modeste, mais suffit pour augmenter les prises en charge en retardant l'âge du décès: en augmentant l'effectif des femmes très âgées, l'intervention accroît le nombre des candidates à une prise en charge (quel qu'en soit le motif).

Ces effets expliquent en partie les résultats de l'analyse coût-bénéfice. La première colonne du tableau 3 présente les coûts des soins selon le modèle de simulation. Il est évident qu'une bonne partie des 10 milliards que coûtent les soins des 100 000 femmes sont générés par l'institutionnalisation.

Les deuxième et troisième colonnes du même tableau présentent les coûts évités par l'intervention. Ces coûts composent le bénéfice de l'HPS. Lors d'une HPS durant 15 ans, c'est par la diminution des institutionnalisations que la majeure partie des coûts est évitée (200 mio sur 362). Lors d'un traitement à vie, l'importance relative du coût des institutionnalisations évitées est moindre (395 sur 905 mio); ceci s'explique par l'effet «défavorable» du gain de survie sur les coûts de prise en charge mentionnés plus haut. En revanche, les économies sur les hospitalisations sont plus importantes lors d'un traitement à vie (368 mio sur 905) que lors d'un traitement de 15 ans (99 mio sur 362). Le tableau 3 présente également le coût total de l'intervention pour une durée de 15 ans et toute la vie postménopausique; il montre que 80% du coût total de l'HPS est attribuable aux médicaments.

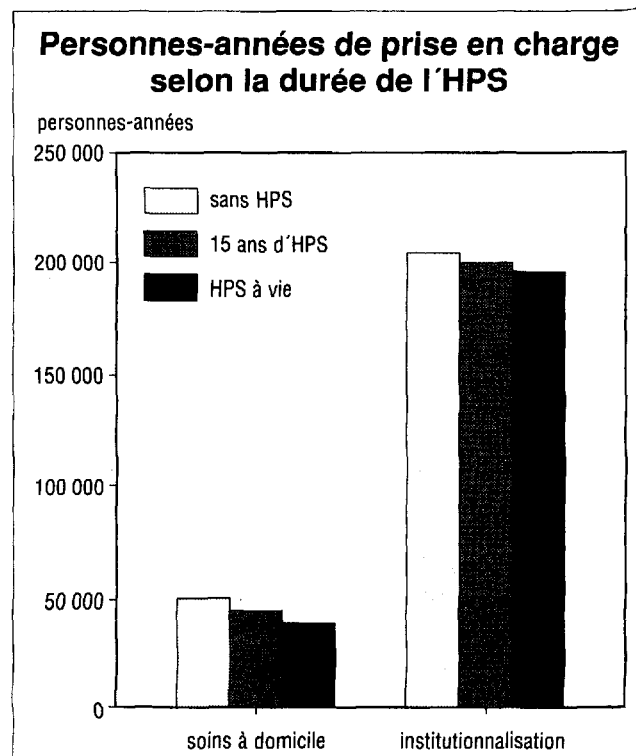


Fig. 4. Personnes-années de prise en charge selon la durée de l'HPS.

Tab. 3. Coût des soins et de la prévention dans la population simulée (en millions francs suisses).

|                                 | Coût des soins<br>population non traitée | Différence de coût par rapport à la population non traitée: |                          |
|---------------------------------|--|---|--------------------------|
|                                 |  | population traitée pdt 15 ans                               | population traitée à vie |
| <b>A. Coût des soins</b>        |  |   |                          |
| A.1 Hospitalisation             | 670                                      | - 99  | - 368                    |
| A.2 Soins à domicile            | 626                                      | - 63  | - 142                    |
| A.3 Institutions                | 8946                                     | - 200   | - 395                    |
| Total (A)                       | 10242                                    | - 362   | - 905                    |
| <b>B. Coût de la prévention</b> |  |   |                          |
| B.1 Médicaments                 | -  | + 429   | + 939                    |
| B.2 Surveillance                | -  | + 86  | + 188                    |
| Total (B)                       | -  | + 515   | + 1127                   |
| Bilan des coûts (A + B)         | 10242                                    | + 153   | + 222                    |
| Rapport coût - bénéfice (B/A)   | -  | 1,42  | 1,25                     |

Ces différents éléments permettent d'estimer le bilan financier de l'HPS dans cette cohorte de 100 000 femmes postménopausiques (dernière ligne du tableau 3). Il se solde par un déficit net de l'intervention préventive pour les deux durées de traitement. Pour un traitement de 15 ans, le déficit est de 153 mio de SFr.; pour un traitement à vie, il est de 222 mio de SFr. Les rapports coût-bénéfice (divisant les coûts investis par les coûts économisés) sont, respectivement, de 1.42 et 1.25.

Ce bilan est exprimé en francs courants; dans ce type de traitement à long terme, il est usuel de tenir compte de la dépréciation monétaire, en ajustant les sommes de la dépréciation monétaire, en ajustant les sommes investies et gagnées selon un taux d'escompte («discounting»). Lorsqu'on exprime le bilan financier après ajustement [9], il reste déficitaire. Le déficit est cependant aggravé pour les deux durées de traitement envisagées, à cause de la longue période d'investissement dans cette intervention; il faut en effet traiter la population pendant plusieurs années avant que la prévention des fractures ne développe ses effets.

### Discussion

L'interprétation des résultats présentés ici dépend, d'une part, de la structure des modèles et, d'autre part, des données utilisées pour les alimenter. La littérature disponible a été consultée pour en extraire les données les plus fiables; des analyses de robustesse faisant varier les valeurs des probabilités entre deux analyses [9], ne modifient pas le sens général des résultats. Pour la structure des modèles, une limite de cette analyse est la façon dont les bénéfices sont pris en compte: le seul bénéfice de l'HPS considéré ici est la prévention des fractures du fémur proximal, alors que d'autres bénéfices auraient pu être attribués à ce traitement (prévention d'autres fractures ostéoporotiques, effets sur la symptomatologie périménopausique, etc.). En outre, le bénéfice monétaire de l'intervention considère uniquement les coûts directs évités (coûts hospitaliers et de prise en charge); par conséquent, les coûts indirects évités (qui concernent la perte de production lors de maladie, de décès, ou d'invalidité) et les coûts

non-marchands évités (estimation de la valeur monétaire des années de vie et de la qualité de vie gagnées) ont été ignorés. Les bénéfices de l'HPS sont ainsi probablement sous-estimés dans cette simulation. Mais, d'autre part, les modèles utilisés n'ont considéré aucun effet indésirable du traitement.

Une autre limite structurelle de ce modèle est que les résultats expriment l'efficacité idéale de l'HPS, puisqu'une compliance de 100% a été admise dans le modèle d'intervention. Il faut noter enfin que cette analyse porte sur une cohorte de femmes âgées de 50 ans que l'on suit jusqu'à leur décès; ceci ne représente pas la situation réelle au moment de l'introduction d'une nouvelle intervention, puisque le développement de la prévention se fait au cours de plusieurs années, pendant lesquelles une grande partie de la population n'est pas traitée et continue d'exercer une forte pression sur la morbidité et la mortalité. Cette lenteur dans la diffusion de l'HPS retarde évidemment l'installation de l'impact global dans l'ensemble de la population postménopausique.

En l'état toutefois, ce travail nous paraît apporter plusieurs éléments pertinents de discussion concernant l'introduction de l'HPS à large échelle dans une population. On relèvera ici que le déficit observé dans cette simulation est modeste, pour les deux durées de l'HPS (et même si l'on introduit un discounting dans le calcul du rendement). Par conséquent, des modifications minimales concernant les bénéfices et/ou les coûts de l'intervention sont susceptibles d'améliorer son rendement; une simulation utilisant des valeurs plus favorables de l'efficacité de l'intervention (c'est-à-dire les bornes inférieures des domaines de variations présentées au tableau 1) montre d'ailleurs un bilan bénéficiaire (voir la référence 9 pour une discussion complète de cet aspect). D'autre part, une baisse du coût de la médication, qui représente 80% du coût de l'intervention (tableau 3), améliorerait facilement le bilan financier de cette prévention. La diminution du coût de la médication est d'ailleurs certaine lorsqu'on considère des durées d'intervention aussi longues.

Une seconde observation est que le rendement d'une

HPS à vie est plus favorable que pour une HPS durant 15 ans. Le tableau 3 montre que, pour l'essentiel, cette différence est attribuable aux hospitalisations, traduisant la meilleure efficacité de l'HPS à vie sur la prévention des fractures. Au contraire, une HPS durant 15 ans (entre 50 et 65 ans) voit son efficacité cesser avant que l'incidence des fractures soit maximale, ceci est visible dans la figure 3 qui montre la rapide diminution de la fraction prévenue après 70 ans.

Un troisième point concerne l'institutionnalisation: elle représente les 90% du coût direct des prises en charge dans le modèle utilisé, et son poids explique une partie importante du déficit de l'intervention causé par l'accroissement de l'âge au décès. Si une modification des modes de prise en charge des femmes âgées devait intervenir (en particulier en augmentant la part de prise en charge par les soins à domicile par rapport aux institutionnalisations), cela diminuerait certainement le coût des prises en charge des femmes très âgées et améliorerait le bilan de cette intervention.

#### Résumé

Un modèle de simulation des effets de l'hormonoprophyxie substitutive (HPS) sur les fractures du fémur proximal et leurs conséquences utilise une population de 100000 femmes postménopausées; deux scénarios de prophylaxie (HPS à vie et HPS durant 15 ans postménopausées) sont analysés. La cohorte est soumise aux probabilités, dérivées de la littérature, de cancers (endomètre ou sein, qui sont des contre-indications à l'HPS), de fracture du fémur, de prise en charge, et de décès. Une HPS à vie permet d'éviter 55,5% des fractures du fémur proximal, 22,6% de personnes-années de prise en charge par des soins à domicile, et 4,4% par des institutionnalisations. Pour une HPS durant 15 ans, ces résultats sont de 15,5%, 10% et 2,2% respectivement. Un léger gain en espérance de vie est observé pour chaque durée de prophylaxie. Le déficit net est de 222 mio SFr. pour une HPS à vie (rapport coût/bénéfice: 1.25), et de 153 mio SFr. pour une HPS de 15 ans (coût/bénéfice: 1.42).

#### Zusammenfassung

##### Proximale Femurfraktur: Wirkungsmodell der Hormonprophylaxe

Aufgrund eines Simulationsmodells wurde die Wirkung der Hormonsubstitutionstherapie auf Hüftfrakturen und deren Folgen für jeweils 100000 Frauen in der Menopause geschätzt. Zwei Szenarien wurden bewertet: eine Substitutionstherapie a) während der gesamten restlichen Lebenszeit, b) während 15 Jahren nach der Menopause. Zur Modellierung der Kohorte wurden aus der Literatur entnommene Wahrscheinlichkeitswerte für Kontraindikationen (Endometrium- oder Mammakarzinom) bzw. für Häufigkeiten von Femurfrakturen, Pflegebedürftigkeit sowie Mortalität beigezogen. Eine Hormonsubstitutionstherapie während der restlichen Lebenszeit hat gemäss diesem Modell folgende Auswirkungen (Werte für eine 15jährige Therapie in Klammern): Verhütung von 55,5% (15,5%) der proximalen Femurfrakturen, Reduktion oder Anzahl Pflegejahre (spitalextern) um 22,6% (10%) sowie der Anzahl Jahre im Spital um 4,4% (2,2%). Unabhängig von der Substitutionsdauer

ist ein leichter Zuwachs an Lebenserwartung festzustellen. Die Kosten im Gesundheitswesen erhöhen sich bei Variante a) um 222 Mio sFr. (Kosten/ Nutzenverhältnis 1.25), bei Variante b) um 153 Mio.sFr. (Kosten/ Nutzenverhältnis 1.42).

#### Summary

##### Proximal Fracture of Femur in Postmenopausal Women:

##### A Simulation of the Impact of Hormone Prophylaxis

A simulation model of the effects of hormone replacement therapy (HRT) on hip fractures and their consequences is based on a population of 100,000 post-menopausal women. This cohort is confronted with literature derived probabilities of cancers (endometrium or breast, which are contra-indications to HRT), hip fracture, disability requiring nursing home or home care, and death. Administration of HRT for life prevents 55,5% of hip fractures, 22,6% of years with home care and 4,4% of years in nursing homes. If HRT is administered for 15 years, these results are 15,5%, 10% and 2,2%, respectively. A slight gain in life expectancy is observed for both durations of HRT. The net financial loss in the simulated population is 222 million Swiss Francs (cost/benefit ratio 1.25) for lifelong administration of HRT, and 153 million Swiss Francs (cost/benefit ratio 1.42) if HRT is administered during 15 years.

#### Bibliographie

- [1] Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 178-208.
- [2] Farmer ME, White LR, Brody JA et al. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984; 74: 1374-1380.
- [3] Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Conference. *JAMA* 1984; 252: 799-802.
- [4] Evans JG, Prudham D, Wandless I. A prospective study of fractured proximal femur: incidence and outcome. *Publ Health Lond* 1979; 93: 235-241.
- [5] Kreiger N, Kelsey JL, Holford TR et al. An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982; 116: 141-148.
- [6] Weiss NS, Ure CL, Ballard JH et al. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of oestrogen. *N Engl J Med* 1980; 303: 1195-1198.
- [7] Paganini-Hill A, Ross RK, Vibeke R et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981; 95 (1): 28-31.
- [8] Hutchinson TA, Polansky SM, Feinstein AR. Postmenopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius. A case-control study. *Lancet* 1979; 2: 705-709.
- [9] Van der Loos M. Prévention de l'ostéoporose postménopausique par l'hormonothérapie substitutive; éléments d'analyse coût-bénéfice. (Th. Méd. Lausanne, 1986). Lausanne, Institut universitaire de médecine sociale et préventive, 1987, 127 p. (Cah Rech Doc IUMSP no 13).

#### Adresse pour correspondance:

F. Paccaud  
Institut universitaire de médecine sociale et préventive  
17, rue du Bugnon  
CH-1005 Lausanne