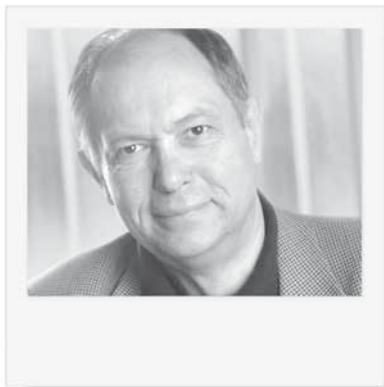


# Ménopause et THS : quoi de neuf ?

Cette année, nous avons sélectionné une dizaine d'études et/ou d'articles récents et pouvant avoir une incidence pour le praticien. Ces articles récents sont signalés par [ACTUALITÉ] et, à chaque fois, nous les avons replacés dans leur contexte en rappelant les résultats d'études antérieures.



→ **A. TAMBORINI**

Service de Chirurgie Gynécologique,  
Hôpital Européen Georges Pompidou,  
PARIS.

## [ WHI (Women Health Initiative)

Bientôt 9 années se sont écoulées depuis le séisme de l'étude WHI dont les répliques et les conséquences négatives pour le THS se font ressentir jusqu'à présent.

### 1. WHI : rappel

La WHI est une vaste étude randomisée américaine qui a eu pour objectif d'évaluer les risques et les bénéfices de différentes stratégies, diététiques et médicales, pouvant réduire l'incidence des maladies cardiovasculaires, des cancers du sein et colorectal et des fractures chez les femmes ménopausées.

### 2. 2002 : résultats de la WHI chez les femmes non hystérectomisées [1]

Cet essai THS a enrôlé 16 608 femmes, non hystérectomisées, qui ont suivi

soit un THS estroprogestatif combiné continu (0,625 mg/j d'estrogènes conjugués + 2,5 mg/j d'acétate de médroxyprogestérone), soit un placebo. Planifié pour durer 8,5 années jusqu'en 2005, l'essai a été prématurément arrêté au premier semestre 2002 après 5,2 années, les risques ayant été jugés supérieurs aux bénéfices, en particulier à cause de l'apparition d'effets cardiovasculaires défavorables et inattendus du THS (*tableau I*).

### 3. 2004 : résultats de la WHI chez les femmes hystérectomisées [2]

Une autre partie de l'étude a concerné 10 739 femmes hystérectomisées traitées par soit par 0,625 mg d'estrogènes conjugués tous les jours, soit prenant un placebo. Il a été interrompu en février 2004 alors qu'il était aussi programmé pour se poursuivre jusqu'en 2005. Pendant les 7 années de suivi, il a même été constaté

	RR THS estroprogestatif	RR THS estrogènes seuls
K sein	1,26 (1,00-1,59)	0,77 (0,59-1,01)
K colorectal	0,63 (0,43-0,92)	1,08 (0,75-1,55)
Fracture du col	0,66 (0,45-0,98)	0,61 (0,41-0,91)
Risque coronarien	1,29 (1,02-1,63)	0,91 (0,75-1,12)
AVC	1,41 (1,07-1,85)	1,39 (1,10-1,77)
Embolie pulmonaire	2,13 (1,39-3,25)	1,34 (0,87-2,06)

**TABLEAU I :** WHI : risques relatifs suivant le type de traitement employé. Chez les femmes traitées par estrogènes seuls, il n'y a pas d'augmentation du risque coronarien et une diminution du risque de cancer du sein à la limite de la significativité. Dans les deux essais, il y a une augmentation significative du risque d'AVC.

## MÉNOPAUSE ET THS

une diminution, cependant non significative, du risque de cancer du sein et pas d'augmentation des accidents coronariens par rapport au placebo. Comme dans le groupe estroprogestatif, on a retrouvé une diminution du risque de fracture de hanche mais aussi une augmentation (8 cas pour 10000 femmes traitées par an, résultat similaire au groupe estroprogestatif) du risque d'accidents vasculaires cérébraux. C'est cette augmentation du risque d'AVC qui a conduit les investigateurs à arrêté l'étude prématurément (*tableau 1*).

### 4. Controverses

Les résultats de la WHI ont fait l'objet de nombreuses controverses concernant en particulier la population étudiée, les traitements employés (estrogènes conjugués équinés et MPA) et l'augmentation du risque cardiovasculaire. En effet, la moyenne d'âge des femmes traitées était élevée: 63,2 ans à l'entrée dans l'étude et 21 % des femmes traitées avaient même plus de 70 ans à l'inclusion. Près de 70 % des femmes traitées présentaient une surcharge pondérale dont 34,2 % avaient un BMI égal ou supérieur à 30, 35,7 % étaient traitées pour hypertension, 10,5 % étaient fumeuses et 39,9 % anciennes fumeuses. Le traitement hormonal employé était à posologie standard, fixe et non modulable.

La différence des résultats entre les femmes traitées par estroprogestatif et les femmes traitées par estrogènes seuls a fait incriminer le progestatif, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) dans l'augmentation du risque de cancer du sein et du risque coronarien.

**Dans une partie de leur article consacré aux limites de l'étude, les auteurs eux-mêmes écrivaient déjà qu'ils n'avaient testé qu'un seul traitement et que ces résultats n'étaient pas forcément applicables à des posologies plus faibles du même traitement ou avec d'autres estrogènes et progestatifs par voie orale ou encore avec des estrogènes transdermiques et de la progestérone naturelle.**

### 5. 2006 : notion de "fenêtre d'intervention"

En 2006, une réanalyse des résultats de l'étude WHI par ses propres auteurs a fait envisager la notion de "fenêtre d'intervention" [3]. Les effets, positifs ou délétères, du THS sur le risque cardiovasculaire pourraient dépendre du *timing* de son emploi. **Les estrogènes auraient un rôle préventif s'ils sont pris dès l'installation de la ménopause avant la constitution des plaques d'athérome. A l'inverse, les estrogènes auraient un effet négatif et aggravant lorsque le traitement est institué à distance de la ménopause quand les plaques d'athérome sont déjà constituées.** Cette notion de *timing* dans l'instauration du THS pourrait contribuer à expliquer les apparentes contradictions entre les résultats de la WHI et les précédentes études de cohortes qui avaient retrouvé une protection cardiovasculaire sous THS.

En 2008, dans la vaste étude de cohorte au long cours des infirmières de Boston, menée chez 70 000 femmes, F. Grodstein et M. Stampfer ont retrouvé un effet protecteur cardiovasculaire du THS, par estrogènes seuls ou par estroprogestatifs, quand le THS est instauré dès l'installation de la ménopause [4].

### 6. Suivi des femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls [5]

**[ACTUALITÉ]** En avril 2011, vient d'être publiée dans le *JAMA* une étude concernant le suivi pendant 10,7 ans de 7645 femmes hystérectomisées sur les 10739 qui avaient été enrôlées dans l'étude randomisée WHI par estrogènes seuls. Chez les femmes qui ont suivi un traitement pendant 5,9 années en moyenne, on ne retrouve pas d'augmentation (ou de diminution) des risques cardiovasculaires, de phlébite, d'AVC, de fracture du fémur, de cancer colorectal ou de la mortalité globale.

**Les résultats sont plus favorables chez les femmes les plus jeunes. La diminution de 23 % du risque de cancer du sein**

**chez les femmes traitées par estrogènes conjugués équinés seuls, déjà trouvée en 2004, persiste mais devient significative: risque à 0,77 (IC: 0,62-0,95).**

### Risque d'AVC sous THS : voie transdermique versus voie orale

**[ACTUALITÉ]** En 2010, une étude cas-contrôle, publiée dans le *British Medical Journal* par C. Renous *et al.*, a comparé le risque d'accident vasculaire cérébral sous THS par voie orale et par voie trans-dermique. 400 médecins généralistes britanniques ont contribué à cette enquête de 1987 à 2006. Pendant cette période chez les femmes de 50 à 79 ans, il a été recensé 15 710 cas d'AVC sous THS comparés à 59 958 contrôles.

Dans la cohorte, le taux d'AVC est de 2,85 pour mille par an. Dans cette étude, le risque pour les femmes sous THS transdermique est de 0,95 (IC: 0,75-1,20). Le risque n'est pas augmenté pour les timbres faiblement dosés (0,81 avec IC: 0,62-1,05) alors qu'il est augmenté pour les timbres fortement dosés (1,89 avec IC: 1,15-3,11). Concernant les THS par voie orale, le risque d'AVC est augmenté que le timbre soit à faible ou à forte dose (1,28 avec IC: 1,15-1,42).

Les auteurs concluent que **le risque d'AVC n'est pas augmenté sous THS lorsque l'on emploie un estrogène par voie transdermique délivrant moins de ou 50 mcg d'estradiol par 24 h** [6].

### Risque thrombo-embolique sous THS : voie transdermique versus voie orale

#### 1. 2007 : étude ESTHER (*ESTrogen and THromboEmbolic Risk study group*) de l'INSERM

Cette étude française cas-contrôles, menée de 1999 à 2005, a concerné

271 cas d'accidents veineux thrombo-emboliques et 610 contrôles chez des femmes de 45 à 70 ans. P.Y. Scarabin *et al.* ont retrouvé que les estrogènes administrés par voie cutanée n'augmentaient pas le risque thrombo-embolique (risque à 0,9; IC: 0,4-2,1) à la différence des estrogènes administrés par voie orale qui le multiplient par 4,2 (IC: 1,5-11,6). Il n'y a pas d'augmentation du risque avec la progestérone naturelle micronisée et les progestatifs prégnanes alors que le risque est multiplié par 3,9 (IC: 1,5-10,1) avec les norprégnanes [7].

## 2. Etude E3N

**[ACTUALITÉ]** L'équipe INSERM de P.Y. Scarabin a étudié les données de l'étude française E3N. Cette étude concerne une cohorte de 80 308 femmes de la MGEN nées entre 1925 et 1950 suivies en moyenne pendant 10,1 ans par des questionnaires envoyés régulièrement depuis 1990. Pendant cette période ont été recensés 549 accidents thrombo-emboliques. Le risque est augmenté sous THS avec estrogènes par voie orale (risque à 1,7 avec IC: 1,1 à 2,8) alors qu'il ne l'est pas avec les estrogènes par voie cutanée (risque à 1,1 avec IC: 0,8-1,8).

Par ailleurs, le risque varie suivant le type de progestatif associé: le risque n'est pas augmenté si on emploie la progestérone, un dérivé prégnane ou de la nortestostérone, alors qu'il augmente avec les dérivés norprégnanes.

**Les auteurs concluent que le choix de la voie d'administration de l'estrogène et de la nature du progestatif intervient dans le risque thrombo-embolique. La voie estrogénique cutanée associée à la progestérone semble l'association la plus sûre [8].**

## 3. Revue de la littérature

**[ACTUALITÉ]** La même équipe française a fait une revue de la littérature concernant le risque thrombo-embolique

sous THS par voie trans-dermique *versus* voie orale et a identifié 5 études d'observation. Une méta-analyse des données actuelles aboutit à la même conclusion: le risque est augmenté par voie orale (1,9; IC: 1,3-2,3) alors qu'il ne l'est pas par voie transdermique (1,0; IC: 0,9-1,1). Cette différence peut s'expliquer par des effets biologiques, les estrogènes par voie cutanée modifiant peu ou pas les paramètres de l'hémostase à la différence des estrogènes oraux. Les auteurs aboutissent à la même conclusion: la voie cutanée semble la voie d'administration la plus sûre concernant le risque thrombo-embolique, en particulier pour les femmes à risque élevé [9].

## 4. Etude britannique

**[ACTUALITÉ]** En 2010, la même équipe britannique de C. Renoux a étudié une base de données de médecins traitants de janvier 1987 à mars 2008 concernant une cohorte de 955 582 femmes ménopausées de 50 à 79 ans. Il a été recensé 23 505 cas de thromboses veineuses comparés à 231 582 cas-contrôles.

**Dans cette étude, le risque de thrombose veineuse n'est pas augmenté avec les THS employant des estrogènes par voie transdermique que l'estrogène soit employé seul (risque à 1,01; IC: 0,89-1,16) ou avec un progestatif (risque à 0,96; IC: 0,77-1,20).** Le risque n'est pas augmenté non plus avec la tibolone: 0,92; IC: 0,77-1,10. Par contre, le risque de phlébite est augmenté avec les estrogènes par voie orale, utilisés seuls (1,49; IC: 1,37-1,63) ou en association estroprogestative (1,54; IC: 1,44-1,65). Le risque est particulièrement élevé la première

année d'emploi du THS et disparaît 4 mois après son arrêt [10].

## THS et risque de cancer du sein

### 1. Etude E3N: rappel

E3N (Etude Epidémiologique de l'Education Nationale) est une étude de cohorte prospective française de l'INSERM entreprise pour évaluer les facteurs de risque de cancer du sein. La cohorte se compose de 100 000 femmes de la MGEN, âgées de 40 à 65 ans en 1990, date de début de l'étude. Il s'agit donc de femmes françaises traitées par des THS "à la française".

### 2. E3N: résultats

Sur une durée moyenne de 8,1 années en post-ménopause, E3N a étudié 80 377 femmes françaises ménopausées ayant présenté 2 354 cas de cancers du sein [11].

**Les dernières données de l'étude E3N confirment les résultats précédents et l'absence d'augmentation du risque de cancer du sein avec les THS associant estrogènes et progestérone naturelle micronisée, même lors de traitements de longue durée (6 ans et plus). De même avec les associations estrogènes et dydrogestérone, on ne retrouve pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein, même lors de traitements de longue durée (6 ans et plus) (tableau II).**

Les derniers résultats confirment une élévation significative du risque de cancer du sein avec les THS employant les autres

Traitement	Risque relatif de cancer du sein
Estrogènes seuls	1,29 (1,02-1,65)
Estrogènes + progestérone micronisée	1,00 (0,83-1,22)
Estrogènes + dydrogestérone	1,16 (0,94-1,43)
Estrogènes + Autres progestatifs	1,69 (1,50-1,91)

**TABEAU II:** E3N: risque relatif de cancer du sein en fonction du type de THS.

# MÉNOPAUSE ET THS

progestatifs avec une tendance à l'augmentation du risque en fonction de la durée.

### 3. Etude finlandaise [12]

En Finlande, tous les cancers du sein sont enregistrés dans un registre national. Dans cette enquête de Lyytinen ont été colligés 6211 cas de cancers du sein chez des femmes de plus de 50 ans ayant suivi un THS estroprogestatif pendant au moins 6 mois. L'estrogène était l'estradiol par voie orale ou en patch. Les progestatifs étaient le NETA (dans 43 % des THS), le MPA (30 % des THS) ou la dydrogesterone (12 % des THS). Plusieurs autres progestatifs étaient utilisés mais, comme pour la progestérone, leurs effectifs étaient insuffisants pour constituer un groupe et permettre une analyse à part.

Cette étude retrouve une augmentation du risque en fonction de la durée d'emploi du THS, le risque devenant significatif pour 3 à 5 ans de THS. Le risque ne diffère pas entre la voie orale et la voie cutanée. Le risque est plus important avec l'emploi continu du progestatif qu'avec son administration cyclique. **Ce qui est très intéressant dans cette étude est la différence de risque suivant le progestatif employé : le risque est augmenté avec le NETA ou le MPA, mais n'augmente pas avec la dydrogesterone même pour les traitements de longue durée : ces résultats corroborent ceux de l'étude E3N que les auteurs, d'ailleurs, citent en référence (tableau III).**

### 4. Etude EPIC

**[ACTUALITÉ]** Les THS pouvant avoir différents constituants et être admi-

nistrés suivant différentes modalités, cette étude a recherché s'il existait des différences de risques suivant les modalités de prescription des THS. Les données proviennent des réponses à des questionnaires de 133 744 femmes ménopausées européennes. Un total de 4 312 cancers du sein ont été recensés pendant un suivi de 1 153 747 années-femmes (suivi moyen de 8,6 ans). Tous traitements confondus et comparativement aux femmes qui ne suivent pas de traitement, les femmes sous THS ont un risque augmenté : 1,42 (IC : 1,23-1,64) sous estrogènes seuls et 1,77 (IC : 1,40-2,24) sous THS estroprogestatif. Le risque est plus élevé avec les traitements continus qu'avec les traitements séquentiels. Dans cette étude qui a incorporé des traitements différents, il n'a pas pu être mis en évidence une différence entre les traitements par voie orale et les traitements transdermiques et pas de différence entre l'estradiol et les estrogènes conjugués équinés [13].

### 5. La diminution de l'incidence du cancer du sein est-elle due à la diminution de l'emploi du THS ?

La concomitance entre la forte diminution de l'emploi du THS dans différents pays occidentaux et la diminution inattendue de l'incidence des cancers du sein dans ces pays rend plausible une relation entre les deux phénomènes et une contribution de la baisse du THS à la baisse des cancers du sein, d'autant plus qu'elle concerne les femmes de plus de 50 ans et les cancers ER+ [14].

Cependant, un certain nombre d'éléments doivent faire pondérer une analyse univoque et trop simpliste :

– la diminution des cancers du sein aux Etats-Unis semble trop rapide après les résultats de la WHI pour incriminer la seule diminution de l'emploi du THS, et pour certains, cette baisse aurait débuté dès 1999 [15].

– des résultats complémentaires de la WHI ne montrent pas de diminution de l'incidence du cancer du sein 2,4 ans après l'arrêt du THS et vont à l'encontre de ces résultats [16].

– il peut exister une certaine saturation du dépistage. Au début de la généralisation du dépistage, celui-ci va diagnostiquer tous les cancers des femmes habituellement non ou mal suivies et tous les petits cancers infracliniques, ce qui entraînera une augmentation inhabituelle et transitoire des cas.

Ensuite, une fois ces cancers découverts après la première vague de dépistage, ne seront diagnostiqués que les cancers survenant entre 2 mammographies.

Une intéressante étude norvégienne a mis en évidence, dans un même pays, une différence d'évolution de l'incidence du cancer du sein dans les régions où était organisé un programme de dépistage du cancer du sein et les régions où il ne l'était pas encore. Dans les régions avec dépistage organisé, l'incidence augmente nettement et rapidement après la mise en place du programme puis diminue puis enfin se stabilise. Dans les régions sans dépistage organisé, la progression est régulière et linéaire, sans rupture [17].

– l'arrêt du THS a pu ralentir la croissance de lésions qui finiront par apparaître mais plus tard.

– en France, il y a eu une diminution de l'emploi du THS mais aussi, depuis la publication des premiers résultats de l'étude E3N, un transfert des prescriptions vers les THS employant la progestérone naturelle ou son isomère, réputés ne pas augmenter le risque de cancer du sein, et vers une réduction des posologies estrogéniques.

	RR après 6 mois à 3 ans	RR après 3 à 5 ans	RR après plus de 5 ans
THS avec NETA	1,04 (0,94-1,14)	1,34 (1,17-1,51)	2,03 (1,88-2,18)
THS avec MPA	1,04 (0,93-1,15)	1,27 (1,09-1,48)	1,64 (1,49-1,79)
THS avec dydrogesterone	1,02 (0,82-1,26)	1,22 (0,83-1,72)	1,13 (0,49-2,22)

**TABLEAU III :** Risque relatif (RR) de cancer du sein en fonction du progestatif utilisé. Il augmente avec le NETA et le MPA, mais pas avec la dydrogesterone.



**[ACTUALITÉ]** Pour en savoir plus, on peut se reporter à l'excellente revue publiée en 2010 par Anne Gompel et Geneviève Plu-Bureau qui ont analysé les données de plusieurs pays occidentaux, évalué les différents facteurs pouvant intervenir dans la baisse de l'incidence du cancer du sein (THS, contraception orale, sédentarité, surpoids, alcool) et insisté sur l'importance du dépistage [18].

## Ostéoporose

### 1. Que devient le risque fracturaire à l'arrêt du THS ?

**[ACTUALITÉ]** Alors qu'il est acquis que les femmes sous THS présentent un risque fracturaire réduit, plusieurs études épidémiologiques suggèrent que ce bénéfice disparaît rapidement à l'arrêt du traitement hormonal. Dans l'étude française E3N, les auteurs ont identifié 5 589 fractures ostéoporotiques chez 70 182 femmes ménopausées. **Ils ont constaté que la protection contre les fractures ostéoporotiques persistait quand le THS a été suivi pendant au moins 5 années** avec, comparé au risque des non-utilisatrices, un risque de 0,68 (IC : 0,50-0,92) alors qu'il était de 0,83 (IC : 0,69-0,99) quand le THS a été suivi moins de 5 années. Il n'a pas été retrouvé de différence entre les femmes ayant suivi un THS par voie orale et celles ayant suivi un traitement par voie cutanée. Chez les femmes sous THS, les auteurs confirment le rôle protecteur du traitement [19].

### 2. FRAX : rappel

L'outil FRAX (Fracture Risk Assessment tool) a été développé pour évaluer les risques de fracture. FRAX est basé sur des modèles individuels de patients qui intègrent les risques des facteurs de risque cliniques et ceux de la densité minérale osseuse au col fémoral. Les modèles FRAX sont spécifiques

à chaque pays et ont été développés à partir de cohortes de populations étudiées en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie. En France, le FRAX a été calculé à partir des données d'une douzaine de cohortes représentant plus de 60 000 sujets suivis plusieurs années.

#### Mode d'emploi

L'outil FRAX est informatisé et disponible sur internet en version française depuis le 21 février 2008 (**fig. 1**) : [http://www.shef.ac.uk/FRAX/index\\_FR.htm](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_FR.htm)

D'un emploi simple et rapide pour tout praticien, FRAX donne immédiatement une probabilité de fracture ostéoporotique sur 10 ans (fracture de hanche, rachis, avant-bras ou épaule).

### 3. Intérêt et limites du FRAX

Le but des traitements de l'ostéoporose est d'éviter la survenue de fractures en traitant les sujets les plus à risque et en évitant de traiter les sujets à faible risque. FRAX peut contribuer à une certaine cohérence et homogénéité dans les attitudes thérapeutiques. Certaines femmes, souvent les plus âgées, peuvent

bénéficier d'un traitement alors qu'elles ne sont qu'ostéopéniques. A l'inverse, FRAX peut éviter des décisions thérapeutiques à visée exclusivement osseuses intempestives et injustifiées chez les femmes ménopausées les plus jeunes, et plutôt les orienter vers l'instauration ou la poursuite d'un THS, en particulier entre 50 et 60 ans.

FRAX n'est pas utile quand une décision thérapeutique est évidente, en particulier chez les femmes ayant déjà présenté une fracture. FRAX représente une aide à la décision thérapeutique mais celle-ci reste toujours individualisée.

**[ACTUALITÉ]** *The National Osteoporosis Foundation* a mis à jour ses recommandations en y incorporant FRAX : toutes les femmes ménopausées âgées de plus de 50 ans et présentant une fracture du fémur ou vertébrale, un T score inférieure à 2,5 DS au col fémoral ou au rachis, une masse osseuse basse (entre -1 et -2,5 DS) et, **dans les 10 années qui viennent par FRAX, une probabilité supérieure ou égale à 3 % de présenter une fracture du fémur ou une probabilité supérieure ou égale à 20 % de présenter une fracture ostéoporotique**

Fig. 1: L'outil FRAX.

# MÉNOPAUSE ET THS

doivent être considérées comme des candidates à un traitement [20].

## 4. Dénosumab

Au cours du remodelage osseux, l'ostéoblaste active l'ostéoclaste en sécrétant une protéine: le RANK Ligand (RANKL). Le RANKL se fixe sur un récepteur membranaire spécifique, RANK, situé sur l'ostéoclaste. Cette liaison entraîne des réactions cellulaires aboutissant à l'activation et la différenciation des ostéoclastes et ainsi à la résorption osseuse.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal qui neutralise spécifiquement le RANKL et l'empêche d'activer RANK et de stimuler les ostéoclastes. Le dénosumab agit de façon rapide, durable et importante sur le remodelage osseux. Il s'utilise de façon pratique par une injection sous-cutanée semestrielle de 60 mg.

Les premières études ont rapporté les effets du dénosumab sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux [21]. Il fallait en démontrer les bénéfices cliniques sur l'épargne fracturaire, ce qui a été fait avec l'étude FREEDOM (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*). Cette étude a enrôlé 7868 femmes de 60 à 90 ans, ostéoporotiques avec une DMO inférieure à -2,5 au rachis ou au fémur. Les sujets ont reçu 60 mg de dénosumab ou un placebo tous les 6 mois pendant 3 ans. Comparativement au placebo, le dénosumab a réduit le risque de fractures vertébrales de 68 %, le risque de fracture du fémur de 40 % et le risque de fractures non vertébrales de 20 % [22].

**[ACTUALITÉ]** Dans l'étude FREEDOM, on a analysé les résultats concernant les femmes à haut risque fracturaire ayant présenté des fractures vertébrales prévalentes: dénosumab réduit le risque de nouvelle fracture à 7,5 % contre 16,6 % dans le groupe placebo. De même, le risque fracturaire est réduit chez les femmes de plus de 75 ans et chez celles

présentant un T score au col fémoral inférieur à 2,5 DS. **Les auteurs concluent que le dénosumab possède une efficacité anti-fracturaire chez les patientes présentant des degrés variés de risque de fracture [23].**

## Les gynécologues et le THS

**[ACTUALITÉ]** Suite aux études WHI et Million, les recommandations des autorités de santé de décembre 2003 restreignant l'emploi du THS ont souvent désorienté les prescripteurs de THS et inquiété voire affolé leurs patientes, abondamment informées par les médias.

En 2004 lors du congrès de l'AFEM, afin d'analyser le retentissement de ces événements, avait été réalisée une enquête "*Le THS et le gynécologue : ce qui a changé*" sous forme d'un questionnaire à remplir de façon anonyme: 413 réponses ont été recueillies (tous les résultats sur [menopauseafem.com](http://menopauseafem.com)). Six années plus tard, sous l'égide de la Fédération des Collèges de Gynécologie Médicale, il est apparu intéressant de refaire le point sur l'attitude des gynécologues vis-à-vis du THS et de voir s'il y avait eu une évolution. 696 gynécologues dont 89 % de femmes ont répondu aux mêmes questions qu'en 2004 et les résultats ont été présentés par Brigitte Letombe lors des dernières journées de l'AFEM.

### 1. Durée du traitement

En 2010, comme en 2004, la grande majorité des gynécologues prescrivent très souvent, souvent ou parfois des traitements de longue durée de plus de 5 ans et même de plus de 10 ans. Seuls 8 % des gynécos ne prescrivent jamais des THS de plus de 10 ans. On peut le comprendre quand on sait que dans la moitié des cas les bouffées de chaleur durent plus de 5 ans et même plus de 10 ans chez une femme sur 4. A distance

de la ménopause, ces troubles vasomoteurs sont souvent soulagés par des ultra-faibles doses d'estrogènes.

### 2. Réduction des doses

Dans leur grande majorité (89 %), les gynécologues emploient souvent ou très souvent des faibles doses d'estrogènes. Le message de l'emploi de la plus faible dose efficace qui fait partie des recommandations de l'Afssaps est bien passé, tous les praticiens ayant constaté l'efficacité des minidoses sur les troubles vasomoteurs.

### 3. Réévaluation du traitement

En 2010 comme en 2004, les gynécologues réévaluent régulièrement l'intérêt du THS pour leurs patientes en leur demandant de le suspendre provisoirement: souvent et très souvent pour 58 % des gynécologues, parfois pour 32 % et seulement 8 % ne le font jamais. On peut ainsi, chaque année, suspendre le traitement pendant un ou deux mois, sans autre inconvénient que la réapparition éventuelle des bouffées de chaleur. Si les symptômes redeviennent gênants, on pourra reprendre le traitement si on le juge opportun et avec l'agrément de la patiente.

### 4. Les femmes gynécologues sont-elles utilisatrices du THS pour elles-mêmes?

>>> Si vous êtes une femme et êtes ménopausée, suivez-vous un THS ou avez-vous déjà suivi un THS? Oui: 80 % (85 % en 2004) Non: 20 % (15 % en 2004).

>>> Si vous êtes une femme et n'êtes pas ménopausée, seriez-vous prête à suivre un THS en ménopause? Oui: 87 % (84 % en 2004) Non: 2 % (3 % en 2004) Je ne sais pas: 12 % (13 % en 2004).

>>> Si vous êtes un homme, conseillez-vous actuellement le THS aux femmes de votre entourage? Oui: 89 % (96 % en 2004).

Dans les différentes réponses, on peut constater la remarquable confiance des femmes gynécologues françaises dans le THS pour elles-mêmes. Ces résultats corroborent les résultats d'enquêtes antérieures dans des populations médicales suédoises et britanniques.

**Au total, malgré les séismes et les tempêtes médiatiques qui ont suivi les études WHI et Million, l'attitude positive des gynécologues français en faveur des THS a persisté entre 2004 et 2010.**

### Bibliographie

1. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results for the Women's Health Initiative. Randomized control trial. *JAMA*, 2002; 228: 321-333.
2. 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: 1701-1712.
3. ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama*, 2007; 297: 1465-1477.
4. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ *et al*. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*, 2008; 168: 861-866.
5. LACROIX AZ, CHLEBOWSKI RT, MANSON JE *et al*. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2011; 305: 1305-1314.
6. RENOUX C, DELL'ANIELLO S, GARBE E *et al*. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *Bmj*, 2010; 340: c2519.
7. CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G *et al*. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 2007; 115: 840-845.
8. CANONICO M, FOURNIER A, CARCAILLON L *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010; 30: 340-345.
9. OLLIE V, CANONICO M, SCARABIN PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol*, 2010; 17: 457-463.
10. RENOUX C, DELL'ANIELLO S, SUISSA S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 979-986.
11. FOURNIER A, BERRINO F, CLAVAL-CHAPELON F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 107: 103-111.
12. LYYTINEN H, PUKKALA E, YLIKORKALA O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009; 113: 65-73.
13. BAKKEN K, FOURNIER A, LUND E *et al*. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*, 2011; 128: 144-156.
14. ALLEMAND H, SERADOUR B, WEILL A *et al*. Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France: un phénomène paradoxal. *Bull Cancer*, 2008; 95: 1-5.
15. JEMAL A, WARD E, THUN MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among US women. *Beast Cancer Res*, 2007; 9: R28.
16. HEISS A, WALLACE R, ANDERSON G *et al*. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*, 2008; 299: 1036-1045.
17. ZAHL PH, STRAND BH, MAEHLLEN J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *Br Med J*, 2004; 328: 921-924.
18. GOMPEL A, PLU-BUREAU G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 2010; 1205: 268-276.
19. ENGEL P, FABRE A, FOURNIER A *et al*. Risk of osteoporotic fracture after discontinuation of menopausal hormonal therapy: results from the E3N cohort. *Am J Epidemiol*, 2011; in press.
20. WATTS NB. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): applications in clinical practice. *J Womens Health*, 2011; 20: 525-531.
21. MC KLUNG MR, LEWIECKI EM, COHEN SB *et al*. Denosumab on postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, 2008; 354: 821-831.
22. CUMMINGS SR, SAN MARTIN J, MC KLUNG MR *et al*. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009; 361.
23. BOONEN S, ADACHI JD, MAN Z *et al*. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; in press.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.