



A. TAMBORINI
Service de Gynécologie,
Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

Ménopause, THS et ostéoporose post-ménopausique : quoi de neuf ?

MENOPAUSE ET THS

1. – Evolution de l'emploi du THS en France

● Jusqu'en 2002 : la progression régulière

Entre 1980 et 2002, le nombre de femmes traitées par THS a régulièrement augmenté et a été multiplié par 6 en 20 ans pour atteindre un maximum en 2001-2002. En 2002, un peu plus de 2 000 000 de Françaises suivaient un traitement hormonal substitutif. Elles représentaient alors environ 20 % de l'ensemble des femmes ménopausées ou plutôt près de 2 femmes sur 5 entre 50 et 65 ans car le nombre de femmes traitées après 65 ans restait très limité.

Conduite pratique du THS

1. Le THS ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique.
2. Le THS n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes.
3. Le THS peut être prescrit en cas de troubles climatériques gênants, en particulier les bouffées de chaleur, retentissant sur la qualité de vie.
4. La patiente traitée doit être informée et volontaire.
5. Le THS doit être prescrit ou renouvelé à la dose minimale efficace.
6. La durée du traitement doit être limitée à la durée des troubles gênants.
7. Il faut réévaluer régulièrement, au moins chaque année, l'intérêt de la poursuite du traitement.
8. En prévention de l'ostéoporose chez les femmes à haut risque fracturaire, le THS ne peut plus être prescrit en première intention, mais seulement si les autres traitements indiqués dans ce cas sont mal tolérés*.

* En octobre 2004, dans l'actualisation de ses recommandations concernant l'ostéoporose post-ménopausique, L'AFSSAPS a réaccordé une place au THS chez les femmes de 50 à 60 ans présentant des troubles climatériques, ostéopéniques ou ostéoporotiques à la DMO, mais sans fracture.

Tableau 1 : THS : aspects pratiques des recommandations de l'AFSSAPS (émises le 03/12/2003, d'après Alain Tamborini).

● 3 décembre 2003 : les nouvelles recommandations de l'AFSSAPS

Les publications en juillet 2002 puis en août 2003 de deux grandes études, l'une américaine, la Women's Health Initiative (WHI) [1], et l'autre britannique, la Million Women Study (MWS) [2], remettant en question le rapport bénéfice-risque favorable du THS, ont conduit L'EMEA, agence européenne du médicament et l'AFSSAPS à émettre le 3 décembre 2003 de nouvelles recommandations encadrant et restreignant l'emploi du THS (**tableau 1**). Ces recommandations sont toujours en vigueur aujourd'hui et régulièrement rappelées par l'AFSSAPS, la dernière fois en février 2008.

● 2003-2007 : la chute

En 2002, 23 200 000 boîtes de traitements hormonaux de la ménopause ont été vendues, 19 800 000 en 2003, 12 800 000 en 2004, 10 100 000 en 2005, 9 200 000 en 2006 et 8 800 000 en 2007, soit une diminution de 62 % en 5 années. La baisse a été particulièrement importante en 2004 (moins 35 %), l'année qui a suivi les nouvelles recommandations de l'AFSSAPS (**fig. 1**).

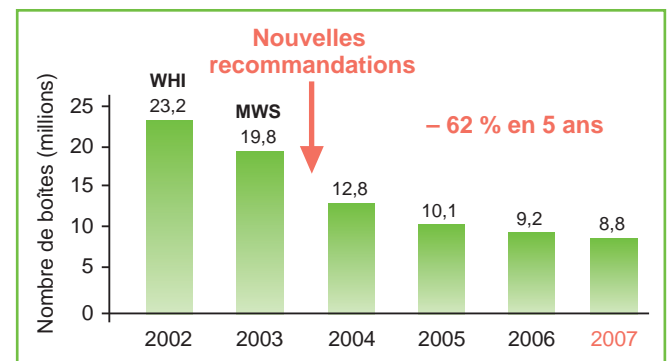


Fig.1 : Evolution des ventes de THS en France depuis 2002.

La baisse des ventes de THS ne signifie pas automatiquement qu'il y a la moitié de femmes qui ont été traitées. En effet, si autant de femmes se traitent mais moitié moins longtemps, on obtient le même résultat. La baisse des ventes de THS résulte de trois phénomènes qui s'additionnent : la baisse du nombre de femmes traitées, la durée plus courte des traitements, mais aussi la diminution des doses employées (le même tube d'estradiol pouvant durer 2 fois plus longtemps par exemple).

● **Aujourd'hui : vers une certaine stabilité et des transferts de prescriptions**

Le praticien français dispose d'une centaine de produits estrogéniques, estroprogestatifs et progestatifs pour traiter la ménopause dont une quarantaine de timbres de 7 tailles différentes. Le premier THS en gel date de 1974, le premier THS combiné estroprogestatif de 1982 et le premier timbre de 1987, ces trois produits étant toujours commercialisés.

La baisse des THS n'a pas été uniforme, mais a surtout affecté les associations orales estroprogestatives et les timbres. Il y a eu un certain déplacement des prescriptions vers les gels. Le spray nasal à l'estradiol qui était très peu prescrit n'est plus commercialisé depuis avril 2007.

A la suite des résultats de l'étude française E3N, il y a eu un transfert de prescriptions des progestatifs de synthèse vers la progestérone naturelle micronisée ou son isomère, la hydrogestérone, qui concernent maintenant environ 70 % des THS composés (hors préparations estroprogestatives) utilisés aujourd'hui en France. Par ailleurs, conformément aux recommandations de l'AFSSAPS et de toutes les Sociétés savantes, il y a eu un transfert de prescriptions vers les posologies estrogéniques modérées. Si l'on considère par exemple le timbre le plus vendu en France, les posologies à 25 et 37,5 microgrammes/24 h concernent 4 utilisatrices sur 5.

Aujourd'hui, on peut estimer le nombre de femmes ménopausées en France sous THS à environ 900 000.

2. – Etude WHI

Dans le monde de la ménopause et du THS, la première publication de la WHI en juillet 2002 [1] a créé un véritable séisme dont les secousses se poursuivent régulièrement jusqu'à ce jour. La médiatisation sans précédent et l'extrapolation hâtive et simpliste de ces premiers résultats défavorables à toutes les formes de THS et à toutes les populations a inquiété, voire affolé, les femmes et désorienté les prescripteurs.

En 2004, les résultats de la WHI concernant le bras des femmes hystérectomisées sous estrogènes seuls n'avaient pas retrouvé d'augmentation du risque cardiovasculaire et avaient même constaté une diminution (non significative) du risque de cancer du sein [3] (**tableau II**). Cette publication est passée quasi inaperçue auprès des femmes et même aussi des prescripteurs.

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.

Les propres auteurs de la WHI, J. Hsia en 2006 [4] et J. Rossouw en 2007 [5], ont procédé à des ré-analyses de leurs résultats par sous-groupes d'âge. Ces ré-analyses ont fait envisager la notion de "fenêtre d'intervention". 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.

Dans une très belle et récente revue sur la réévaluation des modalités et de la place du traitement hormonal de la ménopause, Philippe Bouchard écrit : "Ainsi, tout le bruit fait autour du risque cardiovasculaire accru est fondé sur une analyse imparfaite, reposant sur une étude comprenant surtout des femmes de plus de 63 ans, porteuses de facteurs de risque" et "On s'interroge pour comprendre pourquoi ces ré-analyses n'ont pas été faites plus tôt..." [6]. De même, dans la vaste étude de cohorte au long cours des infirmières de Bos-

	RR THS estroprogestatif	RR THS estrogènes seuls
Cancer du sein	1,26 (1,00-1,59)	0,77 (0,59-1,01)
Cancer 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 II : Health Women's Initiative (WHI) : risques relatifs suivant le type de traitement employé.

ton, 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 [7].

3. – Etude E3N

L'étude E3N (Etude Epidémiologique de l'Education Nationale) est une étude de cohorte prospective française de l'INSERM dirigée par Françoise Clavel-Chapelon et 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".

● E3N : emploi des progestatifs avant la ménopause et risque de cancer du sein

En France, les progestatifs sont largement employés en péri-ménopause. D'après l'enquête Propause, ils sont prescrits 10 jours par cycle dans 1/3 des cas, 11 à 15 jours dans 1/3 des cas et 20 jours par cycle pour le dernier 1/3 des prescriptions [8].

E3N a étudié les relations entre la prise de progestatifs après 40 ans et le risque de cancer du sein. Globalement, l'emploi de progestatifs avant la ménopause n'augmente pas le risque de cancer du sein. Cependant, il a été observé une augmentation significative du risque de cancer mammaire (RR = 1,44 ; IC : 1,03-2,00) chez les femmes en cours de traitement progestatif depuis plus de 4,5 années. A l'arrêt du traitement, l'augmentation du risque disparaît, quelle que soit la durée du traitement antérieur [9].

Comme le reconnaissent les auteurs, cette étude a des limites car elle ne précise pas les modalités des traitements progestatifs : durée en nombre de jours par cycle, dose, traitement suivi en continu ou par intermittence (près de la moitié des femmes interrompent temporairement leur traitement ou en changent). Par ailleurs, les indications des traitements ne sont pas connues.

● E3N : risque de cancer du sein en fonction du type de THS

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 [10] (*tableau III*).

Les dernières données de l'étude E3N confirment les résultats précédents et l'absence d'augmentation du risque de cancer

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)

Tableau III : E3N : risque relatif de cancer du sein en fonction du type de THS.

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).

Les derniers résultats confirment une élévation significative du risque de cancer du sein avec les THS employant les autres progestatifs avec une tendance à l'augmentation du risque en fonction de la durée.

Au vu des résultats de l'étude E3N, pourquoi l'emploi de la progestérone naturelle ou de la dydrogestérone ne fait-il pas l'objet d'une recommandation dans la prescription du THS ?

Les investigateurs de E3N eux-mêmes répondent à cette question dans leur dernière publication : "E3N est à notre connaissance la première étude épidémiologique à fournir des résultats indiquant que les associations estrogène-progestérone et estrogène-dydrogestérone pourraient être les THS estroprogestatifs les moins délétères du point de vue du risque de cancer du sein. Néanmoins, il est nécessaire d'obtenir davantage de preuves avant que ces résultats ne puissent donner lieu à des recommandations cliniques fermes pour le traitement des symptômes de la ménopause" [10].

● E3N et cancer du sein. Etude des formes histologiques et des récepteurs hormonaux en fonction du type de THS

L'étude a porté sur 2 265 analyses histologiques de cancers du sein invasifs, et dans 1 792 cas l'étude des récepteurs hormonaux était disponible [11].

L'association estrogènes + progestérone n'augmente pas significativement le risque d'une forme histologique particulière de cancer du sein avec cependant une tendance à l'augmentation des cancers lobulaires pour les traitements de

≥ 5 ans. Les THS associant estrogènes + dydrogestérone sont associés à une augmentation du risque de cancer lobulaire (RR = 1,7; IC : 1,1-2,6).

Les THS employant les autres progestatifs sont associés à une augmentation significative du risque de cancer canalaire (RR = 1,6; IC : 1,3-1,8) et lobulaire (RR = 2,0; IC : 1,5-2,8) avec des récepteurs positifs aux estrogènes, ER+/PR+ (RR = 1,8; IC : 1,5-2,1) et ER+/PR- (RR = 2,0; IC : 1,9-3,5). Il n'y a pas d'augmentation du risque des tumeurs ER-/PR+ et ER-/PR-.

Dans E3N, les cancers du sein découverts sous THS ont des récepteurs positifs aux estrogènes dans 81 % des cas (59,2 % ER+/PR+ et 21,8 % ER+/PR-).

• **E3N et risque thrombo-embolique veineux en fonction du type de THS. Premiers résultats**

Lors du dernier congrès de l'American Heart Association (Colorado Springs, 13-15 mars 2008), les équipes INSERM ERI20 de Françoise Clavel-Chapelon et INSERM U780 de Pierre-Yves Scarabin ont présenté les premiers résultats de E3N sur le risque thrombo-embolique veineux [12] (*tableau IV*).

Chez 85 943 femmes ménopausées suivies sur une durée moyenne de 10,4 années, 984 événements thrombo-emboliques veineux ont été recensés : 199 embolies pulmonaires et 785 thromboses veineuses profondes.

Chez les femmes employant des estrogènes par voie orale, le risque thrombo-embolique veineux est significativement augmenté, quel que soit le progestatif associé. Avec les estrogènes par voie cutanée employés seuls ou avec un progestatif

Traitement	Risque relatif thrombo-embolique veineux
Estrogènes par voie orale	1,6 (1,3-2,0)
Estrogènes par voie cutanée seuls	0,9 (0,6-1,3)
Estrogènes par voie cutanée + progestérone micronisée	0,9 (0,7-1,1)
Estrogènes par voie cutanée + dérivés prégnanes	1,0 (0,7-1,3)
Estrogènes par voie cutanée + dérivés norprégnanes	1,4 (1,1-1,8)
Estrogènes par voie cutanée + dérivés norstéroïdes	3,0 (1,7-7,3)

Tableau IV : E3N. Risque relatif thrombo-embolique veineux (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) en fonction du type de THS.

prégnane, le risque n'est pas augmenté alors qu'il est significativement augmenté si les estrogènes par voie cutanée sont associés à un progestatif norprégnane ou norstéroïde.

Ces résultats corroborent ceux de l'étude française cas-témoins multicentrique ESTHER (ESTrogen and THromboEmboliSM Risk) de l'équipe INSERM de Pierre-Yves Scarabin [13, 14]. **Les estrogènes par voie cutanée employés seuls ou associés à la progestérone naturelle ou à un dérivé prégnane peuvent être plus sûrs vis-à-vis du risque thrombo-embolique veineux.**

4. – Etude MISSION

Menée par la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale, l'étude MISSION (Ménopause : rISque de cancer du SeIn, mOrbidité et prévalence) est une étude française réalisée chez 6 755 femmes recrutées par tirage au sort par 800 gynécologues volontaires et bénévoles. MISSION a débuté en 2004 et fait l'objet d'un état des lieux régulier.

D'après les premiers résultats publiés en 2007, 4 949 patientes ont été revues (2 693 dans le groupe traité et 2 256 dans le groupe non traité). La moyenne de durée des THS était de 8,3 années avec dans 31 % des cas des traitements de plus de 10 ans. **La fréquence des nouveaux cas de cancers du sein a été de 0,64 % dans le groupe traité et de 0,70 % dans le groupe non traité, soit un risque relatif (traitées/non traitées) de 0,914 (IC : 0,449-1,858).** Il n'y a pas eu de différence significative suivant la voie d'administration de l'estrogène [15]. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant été traitées par progestatif entre l'âge de 40 ans et la ménopause.

MISSION a fait l'objet de critiques méthodologiques : nombre de femmes incluses trop faible pour mettre en évidence une augmentation du risque de cancer du sein et biais de sélection lié à la décision du prescripteur de traiter ou non sa patiente, en fonction notamment de ses facteurs de risque. Les investigateurs répondent que MISSION rend compte de ce qui se passe dans la réalité et que, justement, **ses résultats rassurants témoignent de la bonne gestion de l'emploi du THS par les gynécologues français.** Nous avions nous-mêmes été confrontés au même type de critiques lors de la présentation des résultats de l'enquête OCEANIDES qui témoignaient de la bonne observance des THS prescrits et suivis par les gynécologues français [16].

5. – La baisse de l'incidence des cancers du sein en France en 2005 et 2006 est-elle due à la baisse de l'emploi du THS ?

● *Le dépistage du cancer du sein*

En France, le programme national de dépistage organisé du cancer du sein s'est progressivement développé et est désormais étendu à tous les départements depuis 2004. La participation au dépistage organisé augmente régulièrement : 40 % en 2004, 44 % en 2005, 48 % en 2006 [17]. Entre 2000 et 2005, le taux de femmes qui ont déclaré avoir pratiqué une mammographie dans les deux années précédentes (dépistage organisé + dépistage individuel) a augmenté dans toutes les tranches d'âge : ce taux est passé de 62 à 72 % pour les 55-59 ans, de 50 à 75 % pour les 60-64 ans, de 45 à 75 % pour les 65-69 ans et de 30 à 58 % pour les 70-74 ans [18].

● *La baisse de l'incidence des cancers du sein*

Un article récent de 2008 du *Bulletin du Cancer* a mis en évidence en France une baisse de l'incidence du cancer du sein en France en 2005 et 2006, d'après les déclarations d'ALD faites auprès du régime général de l'Assurance Maladie. Entre 2000 et 2004, l'incidence des cancers du sein déclarés a augmenté en moyenne chaque année de 2,1 %, puis ce taux a diminué de -4,3 % entre 2004 et 2005 et -3,3 % entre 2005 et 2006. La diminution a été plus importante pour les femmes de plus de 50 ans : -6 % entre 2004 et 2005 et -5,3 % entre 2005 et 2006. Les auteurs concluent que cette baisse de l'incidence des cancers du sein en période de développement du dépistage organisé est paradoxale et que la diminution massive de l'emploi du THS pendant cette période semble la seule modification majeure pouvant expliquer cette évolution [18].

Aux Etats-Unis, depuis la publication des premiers résultats de la WHI en 2002, près de 75 % des femmes ont abandonné le THS. Entre 2002 et 2003, l'incidence des cancers du sein a diminué de 6,7 % et a plus particulièrement concerné les femmes de plus de 50 ans et les formes avec récepteurs aux estrogènes positifs [19]. En Californie, Robbins a retrouvé une baisse de l'incidence du cancer du sein entre 2001 et 2004, corrélée à des changements dans l'emploi du THS [20]. En Allemagne, deux années après la diminution de l'emploi du THS, l'incidence des cancers du sein a diminué et a concerné les femmes de plus de 50 ans, mais pas celles plus jeunes [21]. Ces données ont aussi fait incriminer la chute de l'emploi du THS dans la baisse inhabituelle de l'incidence des cancers du sein [22].

● *Eléments de réflexion et de réponse*

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+.

Cependant, un certain nombre d'éléments doivent faire pondérer une analyse univoque et trop simpliste [23, 24] :

- 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 [25].

- Les derniers résultats de la WHI ne montrant pas de diminution de l'incidence du cancer du sein 2,4 ans après l'arrêt du THS vont à l'encontre de ces résultats [26].

- 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 deux mammographies. En Italie, après la première vague de dépistage organisé, on a constaté une augmentation de 36 % du taux de cancers observés par rapport au taux normalement attendu avec l'augmentation la plus forte chez les femmes de 65-69 ans, tranche d'âge habituellement la moins bien suivie [27]. 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 [28].

- 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.

Dans les années à venir, l'évolution de l'incidence des cancers du sein et l'étude de leur stade au moment du diagnostic devraient permettre de mieux appréhender cette question.

Nous devons rester prudents et vigilants dans nos indications, la surveillance des patientes traitées et le choix des molécules employées. Dans la plupart des cas, on pourra judicieusement réduire les posologies estrogéniques prescrites sans compromettre l'efficacité des traitements [29, 30].

OSTÉOPOROSE POST-MENOPAUSIQUE

1. – Problèmes posés par la définition de l'ostéoporose et l'évaluation du risque fracturaire

● Définition de l'ostéoporose de l'OMS

Elle est basée uniquement sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) et date de 1994 (*tableau V*).

Depuis le 1^{er} juillet 2006, l'ostéodensitométrie par DXA sur deux sites peut être prise en charge par l'Assurance Maladie dans des indications assez larges chez la femme ménopausée (*tableau VI*). Cependant, pour chacune des indications, l'ostéodensitométrie n'est indiquée que si le résultat de l'examen peut, a priori, conduire à une modification de la prise en charge de la patiente.

A l'usage, on a constaté que la détection de l'ostéoporose basée sur la seule DMO ne permet d'identifier qu'un nombre limité de sujets qui, plus tard, vont présenter une fracture. Comme dans la cohorte américaine NORA [31], de nombreuses femmes, simplement ostéopéniques à la DMO, font une fracture et n'ont pas été traitées. A l'inverse, de nombreuses femmes dont le risque de fracture était faible ont suivi des traitements. Il était donc important d'aller vers une meilleure évaluation du risque fracturaire, comme cela est très

T score > - 1 DS = densitométrie normale
 - 2,5 < T ≤ 1 DS = ostéopénie
 T ≤ - 2,5 DS = ostéoporose
 T score ≤ - 2,5 DS + une ou plusieurs fractures :
 ostéoporose sévère

Tableau V : Définition OMS de l'ostéoporose basée sur la densitométrie.

REMBOURSEMENT DE LA DMO

POUR UN PREMIER EXAMEN

- Dans la population générale, sans distinction d'âge ou de sexe, si :
 - fracture vertébrale découverte et/ou confirmée par une radiographie en dehors d'un contexte traumatique majeur ou tumoral,
 - fracture périphérique en dehors d'un contexte traumatique majeur (à l'exclusion des fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical),
 - pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose.
- Chez la femme ménopausée (y compris chez la femme sous THS à des doses inférieures aux doses habituellement recommandées pour une protection osseuse), il existe des indications supplémentaires :
 - antécédent de fracture du col fémoral chez un parent du 1^{er} degré, en dehors d'un contexte traumatique majeur,
 - indice de masse corporelle ≤ 19 kg/m²,
 - ménopause précoce avant 40 ans,
 - antécédent d'une prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois à une dose > 7,5 mg d'équivalent prednisonne.

POUR UN SECOND EXAMEN

- Chez la femme ménopausée non traitée et sans fracture : après une première ostéodensitométrie normale ou ostéopénique, un second examen peut être proposé 3 à 5 ans plus tard en fonction de l'apparition de nouveaux facteurs de risque.
- Chez la femme ménopausée traitée : à l'arrêt d'un traitement anti-ostéoporotique (en dehors d'un arrêt précoce pour effet indésirable).

N.B. : c'est le médecin qui réalise l'examen et pas le médecin prescripteur qui est responsable de l'application du remboursement.

Tableau VI : Conditions de remboursement de l'ostéodensitométrie (Code PAQK007: 39,96 euros).

bien exposé dans une revue de Patricia Dargent, Claude Benhamou *et al.* [32].

● Les facteurs cliniques de risque fracturaire

Pour ces raisons, l'OMS et l'IOF (International Osteoporosis Foundation) ont recommandé d'incorporer au calcul du risque de fracture, en plus de la densité minérale osseuse, des facteurs de risque cliniques afin de mieux identifier les patientes à risque élevé (*tableau VII*).

- Fracture prévalente après un traumatisme mineur
- Fracture de la hanche chez la mère
- Corticothérapie au long cours
- Consommation d'alcool régulière
- Tabagisme
- Polyarthrite rhumatoïde
- IMC inférieur à 20

Tableau VII : Facteurs cliniques de risque fracturaire indépendants de la DMO et de l'âge.

● **Le rôle de l'âge**

L'âge est un facteur de risque essentiel : à densité minérale osseuse identique, le risque fracturaire augmente avec l'âge.

● **FRAX : un nouvel outil d'évaluation du risque fracturaire**

L'outil **FRAX** (Fracture Risk Assessment tool) a été développé pour évaluer les risques de fracture par l'équipe de John Kanis du centre de collaboration de l'OMS sur les maladies métaboliques osseuses de l'université de Sheffield au Royaume-Uni [33].

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 ont été développés à partir de cohortes de populations étudiées en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie. Ils existent pour la France, le Royaume-Uni, l'Italie, l'Espagne, la Suède, la Turquie, le Japon et la Chine. Pour les Etats-Unis, 4 modèles FRAX sont disponibles : un pour la population blanche, un pour la population noire, un pour les hispaniques et un pour la population d'origine asiatique.

>>> **Mode d'emploi**

L'outil FRAX est informatisé et disponible sur internet en version française depuis le 21 février 2008 (fig. 2) : http://www.shef.ac.uk/frax/index_fr.htm

Il suffit d'une minute pour remplir le questionnaire portant sur l'âge, le poids, la taille, la présence ou non de facteurs de risque cliniques et, quand on la possède, la mesure de la DMO au col fémoral.



Fig. 2 : Le FRAX : nouvel outil d'évaluation du risque fracturaire.

Il existe aussi des versions papier simplifiées, basées sur les facteurs de risque cliniques et qui peuvent être téléchargées pour une utilisation de bureau.

FRAX donne une probabilité de fracture ostéoporotique sur 10 ans (fracture de hanche, rachis, avant-bras ou épaule).

>>> **Comparaison de l'évaluation du risque fracturaire par FRAX et par la simple DMO**

Dans l'étude CaMos (Canadian Multicentre Osteoporosis Study) portant sur 6 646 sujets suivis depuis 1996, on a évalué l'incidence des patients à risque de fracture ostéoporotique avec une méthode type FRAX en fixant 3 niveaux de risque fracturaire élevé sur 10 ans : 15 %, 20 % et 25 %. On a ensuite comparé la fréquence des patients qui dépassent ces seuils à la fréquence des patients présentant une ostéoporose à la simple DMO. Il faut appliquer un seuil de risque de > 25 % sur 10 ans pour aboutir à une population équivalente à celle basée sur la seule DMO [34]. L'application d'une méthode d'évaluation, type FRAX, incluant les facteurs de risque cliniques augmente l'incidence des femmes les plus âgées présentant un risque élevé de fracture alors qu'elles ne présentent souvent qu'une ostéopénie à la DMO.

>>> **Contribution du FRAX à la décision thérapeutique. Problème du seuil d'intervention**

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 pourra éviter des décisions thérapeutiques injustifiées, souvent chez les femmes ménopausées les plus jeunes.

FRAX est d'un emploi simple et rapide pour tout praticien. Cependant, FRAX donne un risque mais pas un seuil d'intervention. La définition d'un risque fracturaire élevé reste à déterminer : Ostéoporose Canada a proposé $\geq 20\%$ sur 10 ans [35]. Pour d'autres, si l'on considère seulement les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, la plupart des traitements actuels seraient justifiés pour un risque $\geq 10\%$ [32].

FRAX représente une aide à la décision thérapeutique qui reste toujours individualisée. La décision de traiter et le choix du traitement dépendent du niveau de risque fracturaire, de

l'âge, de la balance bénéfices-risques et effets secondaires du traitement, de ses modalités et contraintes (mode d'emploi, durée), mais aussi de l'adhésion et de la motivation de la patiente. Par exemple, un traitement efficace, bien toléré, simple et peu onéreux pourrait être indiqué et acceptable même chez des sujets à faible risque. A l'inverse, un traitement efficace mais coûteux et pouvant entraîner des effets indésirables sera plutôt réservé à des sujets à risque élevé [32]. La prise en charge de l'ostéoporose pose aussi un problème de Santé publique : à partir de quel niveau de risque un pays est-il prêt à prendre en charge un traitement, et à l'inverse, en dessous de quel niveau de risque pourrait-on refuser une prise en charge thérapeutique ?

2. – Quelle place pour le THS dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ?

Le THS constitue le moyen le plus simple, le plus efficace et aussi le moins coûteux de prévenir l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque osseux, en particulier dans les années qui suivent la ménopause [36].

Le THS est le seul traitement ayant démontré de façon formelle dans une étude randomisée (WHI) son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans une population générale (sans mesure de la densité minérale osseuse). Dans l'ensemble de la population de l'étude WHI, l'épargne fracturaire chez les femmes sous THS est significative pour toutes les fractures classiquement liées à l'ostéoporose : poignet, hanche, vertèbre [1].

Une méta-analyse de 22 études randomisées a retrouvé une diminution significative du risque de fracture non vertébrale sous THS (RR = 0,73 ; IC : 0,56-0,94) comparable aux résultats de la WHI [37].

Les alternatives thérapeutiques (raloxifène, bisphosphonates, ranélate de strontium) proposées dans la prévention de l'ostéoporose (*tableau VIII*) n'ont pas été ou ont été peu étudiées dans la décennie qui suit la ménopause et dans une popu-

L'AFSSAPS réaccorde une place au THS dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique

Lors des recommandations des autorités de santé du 3 décembre 2003, le THS n'était plus recommandé en première intention en prévention de l'ostéoporose.

En octobre 2004, l'AFSSAPS a actualisé ses recommandations sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique en réaccordant une place au THS dans certains cas (*fig. 3*). Cette indication a été confirmée en janvier 2006.

Chez la femme ménopausée entre 50 et 60 ans, sans fracture et présentant des troubles climatiques, le THS (l'AFSSAPS parle de THM : traitement hormonal de la ménopause) peut être indiqué en prévention de la perte osseuse post-ménopausique quand l'ostéodensitométrie témoigne d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose.

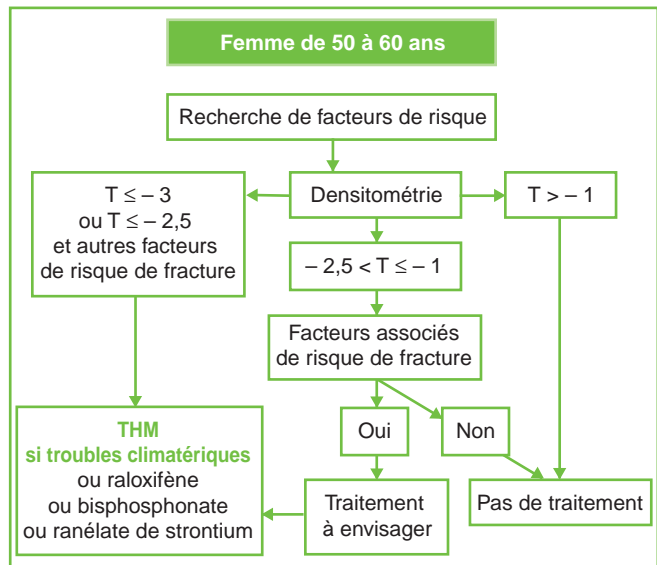


Fig. 3 : Ostéoporose, conduite à tenir en l'absence de fracture (AFSSAPS 2006).

lation générale de femmes non ostéoporotiques. Si elles sont efficaces sur l'épargne fracturaire, elles ne traitent pas les troubles climatiques et sont plutôt employées chez les femmes après 60-65 ans. Plutôt que d'opposer ces différents traitements, on se dirige plus vers une prise en charge séquentielle de l'ostéoporose post-ménopausique avec une certaine chronologie dans l'emploi des différentes thérapeutiques (*fig. 4*).

Traitements	Raloxifène	Alendronate risédronate	Ranélate de strontium	Tériparatide
1 fracture vertébrale (FV) et risque faible de fracture périphérique	Oui	Oui	Oui	Oui*
1 ou plusieurs FV et risque élevé de fracture périphérique (col du fémur)		Oui	Oui	Oui*
≥ 2 Fv	Oui	Oui	Oui	Oui*

* Prise en charge si au moins 2 FV.

Tableau VIII : Ostéoporose, traitements disponibles en cas de fracture (Afssaps 2006).

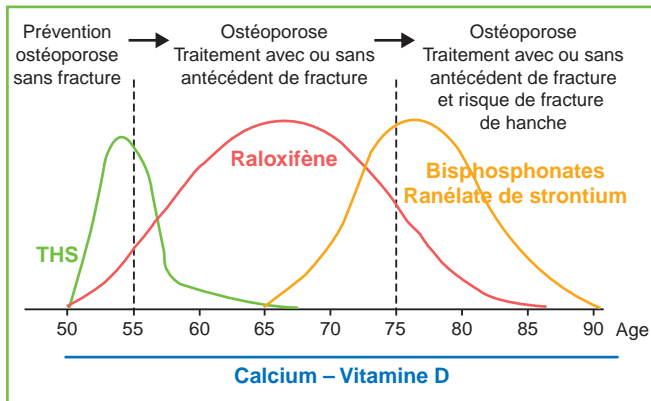


Fig. 4 : Vers une prise en charge séquentielle de l'ostéoporose post-ménopausique.

3. – Problèmes posés par l'observance des traitements anti-ostéoporotiques

En fait, comme l'expose très bien E. Lespessailles, c'est l'observance des traitements anti-ostéoporotiques qui pose un réel problème, même si, en général, tous les traitements de maladies chroniques asymptomatiques sont concernés par des problèmes d'adhésion au traitement [38, 39].

Près de la moitié des femmes traitées pour ostéoporose arrêtent leur traitement avant la fin de la première année [40]. En France, d'après l'étude THALES, après une année, 50,5 % des femmes poursuivent leur traitement avec les bisphosphonates en prise hebdomadaire et 43,6 % avec les bisphosphonates en prise quotidienne [41]. Les femmes qui suivent mal leur traitement sont plus exposées au risque de fracture [42]; comme le dit Seeman, la mauvaise observance des traitements est le talon d'Achille de l'efficacité anti-fracturaire [43].

La qualité de la relation médecin-patiente influence l'observance.

4. – Ostéoporose post-ménopausique: quel rôle pour le gynécologue ?

Dans tous les cas, le gynécologue, fréquemment seul interlocuteur médical régulier des femmes, a un triple rôle à jouer dans :

- l'information,
- le dépistage avec l'évaluation du risque fracturaire,
- la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

Concernant le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, s'il ne traite pas lui-même, le gynécologue peut intervenir

en concertation avec le médecin traitant et/ou le rhumatologue. Jouissant habituellement d'une relation privilégiée avec ses patientes, le gynécologue peut engager une femme à une prise en charge thérapeutique et contribuer à sa bonne observance du traitement, même s'il n'en est pas le prescripteur. ■

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: 321-33.
2. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003; 362: 419-27.
3. ANDERSON GL, LIMACHER M, ASSAF AR, BASSFORD T, BERESFORD SA, BLACK H *et al*. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 1 701-12.
4. HSIA J, LANGER RD, MANSON JE *et al*. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*, 2006; 166: 357-65.
5. 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: 1 465-77.
6. BOUCHARD P, ROUX C, SITRUK-WARE R. Réévaluation des modalités et de la place du traitement hormonal de la ménopause. In: Rapport de l'Académie des Sciences "Hormones, santé publique et environnement" EDP Edit. 2008, pp. 69-99.
7. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health*, 2006; 15: 35-44.
8. LOPES P, SCHATZ B. Enquête Propause: profil de patientes traitées par progestatif en pérимénopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2005; 34: 232-40.
9. FABRE A, FOURNIER A, MESRINE S *et al*. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer*, 2007; 96: 841-4.
10. FOURNIER A, BERRINO F, CLAVEL-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: 103-11.
11. FOURNIER A, FABRE A, MESRINE S *et al*. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology – and hormone receptor – defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 1 250-68.
12. CANONICO M, FOURNIER A, CARCAILLON L *et al*. Hormone therapy and venous thromboembolism: early results from the E3N prospective study. 48th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Annual Conference, March 13-15, 2008; poster P 375.
13. CANONICO M, OGER E, PLU-BUREAU G *et al*. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation*, 2007; 115: 840-45.
14. SCARABIN PY, OGER E, PLU-BUREAU G *et al*. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003; 362: 428-32.
15. ESPIE M, DAURES JP, CHEVALLIER T *et al*. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. *Gynecol Endocrinol*, 2007; 23: 391-7.
16. TAMBORINI A. Reality of menopausal hormone replacement therapy by French gynaecologists: OCEANIDES, a transversal and longitudinal national epidemiology study. *Gynecol Obstet Fertil*, 2003; 3111: 932-9.
17. Institut de veille sanitaire. Programme de dépistage organisé du cancer du sein en France. www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/default.htm
18. 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.

19. RAVDIN PM, CRONIN KA, HOWLADER N *et al.* The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1 670-4.
20. ROBBINS AS, CLARKE CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 3 437-9.
21. KATALINIC A, RAWAL R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 107: 427-30.
22. GLASS AG, LACEY JV, CARREON JD *et al.* Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99: 1 152-61.
23. JAMIN C, ESPIE M, MADELENAT P. L'arrêt des THM après WHI aux Etats-Unis a-t-il modifié l'incidence du cancer du sein? *La Lettre du Gynécologue*, 2008; 328-9: 23-4.
24. ROZENBAUM H. Comment expliquer la diminution de l'incidence du cancer du sein en France en 2005-2006? *Genesis*, 2008; 127: 30 & menopauseafem.com
25. JEMAL A, WARD E, THUN MJ. Recend trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among US women. *Beast Cancer Res*, 2007; 9: R28.
26. HEISS G, WALLACE R, ANDERSON G *et al.* Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*, 2008; 299: 1 036-45.
27. PACI E, MICCINESI G, PULITI D *et al.* Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res*, 2006; 8: R68.
28. ZAHL PH, STRAND BH, MAEHLER J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *Br Med J*, 2004; 328: 921-4.
29. ELIA D, TAMBORINI A, LEOCMACH Y *et al.* Efficacy and tolerability of a low-dose of Oesclim (25 mcg daily) in the management of symptomatic menopausal women: a French open-label study. *Curr Med Res Opin*, 2000; 16: 94-106.
30. ETTINGER B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*, 2007; 57: 81-4.
31. SIRIS ES, BRENNEMAN SK, BARRETT-CONNOR *et al.* The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess and relative risk of fracture in post-menopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int*, 2006; 17: 565-74.
32. DARGENT-MOLINA P, BENHAMOU CL, CORTET B *et al.* Vers une évaluation globale du risque fracturaire. *Revue du Rhumatisme*, 2007; 74: 455-60.
33. KANIS JA, JOHNNELL O, ODEN A *et al.* FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*, 2008; 19: 385-97.
34. RICHARDS JB, LESLIE WD, JOSEPH L *et al.* Changes to osteoporosis prevalence according to method of risk assessment. *J Bone Miner Res*, 2007; 22: 228-34.
35. Association Suisse Contre Ostéoporose (ASCO). mars 2008, newsletter n°3: page 4. www.svggo.ch
36. TAMBORINI A, RUIZ JC. Place actuelle du traitement hormonal substitutif dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique: le point de vue du gynécologue. *Revue de Medecine Interne*, numéro spécial Ostéoporose, 2004; 25 (suppl. 5): s580-7.
37. TORGERSON DJ, BELL-SYER SE. Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001; 285: 2 891-7.
38. LEKKERKERKER F, KANIS JA, ALSAYAED N *et al.* Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int*, 2007; 18: 1 311-7.
39. LESPESSAILLES E. L'observance aux traitements ostéoporotiques est-elle un problème? *Osteoporose Pratique*, 2007; 1: 1-4.
40. WEYCKER D, MACARIOS D, EDELSBERG J *et al.* Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006; 17: 1 645-52.
41. FARDELLONE P, GAUDIN AF, COTTE FE. Comparison of the persistence of daily and weekly bisphosphonates in female patients treated for osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2005; 20 (suppl. 1): S285-6.
42. COOPER C, JAKOB F, CHINN C *et al.* Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporos Int*, 2008; 19: 493-501.
43. SEEMAN E, COMPSTON J, ADACHI J *et al.* Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int*, 2007; 18: 711-9.

A consulter sur leurs sites, les recommandations et les communiqués de l'AFSSAPS, de l'AFEM et de l'International Menopause Society (IMS):

AFSSAPS: agmed.sante.fr

AFEM: menopauseafem.com

IMS: imsociety.org

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