

L'ANNÉE EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Ménopause, THS et ostéoporose post-ménopausique aujourd'hui : aspects pratiques



→ **A. TAMBORINI**
Hôpital Européen
Georges Pompidou,
PARIS.

Cette année, en l'absence d'études importantes ayant modifié l'appréhension de la ménopause, nous avons pris le parti de faire le point, une sorte d'état des lieux de l'hormonothérapie substitutive. Nous avons donc passé en revue les différentes recommandations actuelles concernant l'emploi des THS et envisagé à chaque fois leur application en pratique quotidienne. Certains commentaires, en particulier concernant l'information et la communication, pourront paraître d'ordre général, mais ils nous ont semblé revêtir une importance particulière lors de la consultation de ménopause. Enfin, cette année encore, nous avons conservé le terme THS alors que le terme THM, plus large, est de plus en plus souvent employé.

Ménopause et THS

1. Ménopause : les chiffres

• Nombre

Il y a en France 11 500 000 femmes ménopausées dont 5 500 000 ont entre 51 et 64 ans et près de 6 000 000 ont 65 ans et plus. C'est près de 430 000 nouvelles femmes qui atteignent chaque année l'âge de la ménopause. Une femme de 50 ans aujourd'hui va vivre aussi longtemps en état de ménopause que pendant sa période d'activité ovarienne. Avec l'allongement de l'espérance de vie, l'incidence de l'ostéoporose post-ménopausique va augmenter car le principal facteur de risque d'ostéoporose chez la femme n'est pas la ménopause, mais la longévité.

>>> **Les ménopauses chirurgicales :** on estime qu'il se pratique en France chaque année environ 70 000 hystérectomies dont la moitié avec annexectomie bilatérale.

>>> **Les femmes sous pilule :** de plus en plus de femmes poursuivent leur contraception orale estroprogestative après 40 ans et souvent jusqu'à 50 ans. Ce faisant, elles substituent une imprégnation hormonale artificielle étale aux fluctuations hormonales de la péri-ménopause et à la carence estrogénique de la ménopause. Un certain nombre de femmes de plus de 40 ans sous pilule sont donc en fait des péri-ménopausées ou des ménopausées "masquées".

2. THS : les chiffres

• Evolution de l'emploi du THS de 2002 à 2009

Depuis 2002, les études WHI et MWS, les polémiques et les recommandations des autorités de santé, les ventes des THS ont régulièrement décliné et cette diminution s'est encore poursuivie en 2009 (**fig. 1**). En 2002, 23 200 000 boîtes de traitements hormonaux de la méno-

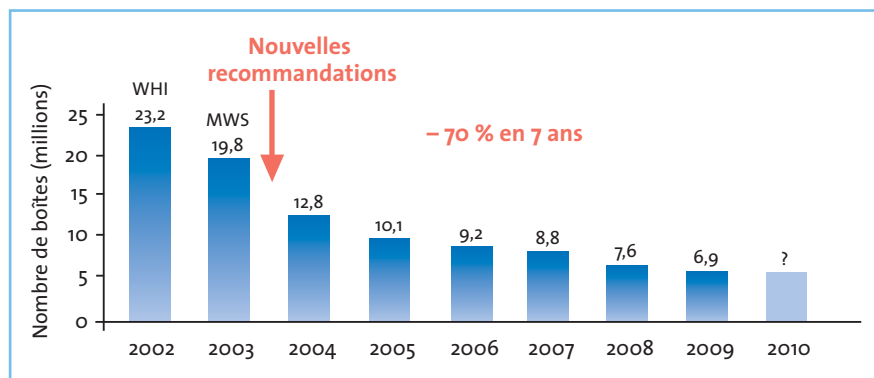


FIG. 1 : THS de 2002 à 2009 : les chiffres.

MÉNOPAUSE

pause ont été vendues, 19 800 000 en 2003, 12 800 000 en 2004, 10 100 000 en 2005, 9 200 000 en 2006, 8 800 000 en 2007, 7 600 000 en 2008 et 6 900 000 en 2009, soit une diminution de 70 % en 7 années. Cependant, si l'on considère les premiers mois de 2010, les ventes de THS semblent désormais arrêter leur diminution et devraient, au moins, rester stables en 2010.

La baisse des THS n'a pas été uniforme mais a surtout affecté les associations orales estroprogestatives et les patchs. 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 aussi un transfert de prescriptions des progestatifs de synthèse vers la progestérone naturelle micronisée ou son isomère, la dydrogesterone. Par ailleurs, les posologies estrogéniques modérées sont de plus en plus prescrites: si l'on considère le patch le plus vendu en France (Oesclim) les posologies 25 et 37,5 représentent 85 % des prescriptions.

● **Combien de femmes suivent aujourd'hui un THS ?**

Alors qu'il est aisé d'évaluer le nombre de femmes sous pilule (environ 5 000 000) car elles utilisent une plaquette par mois, il est plus difficile d'évaluer avec précision le nombre de femmes sous THS. La baisse des ventes de THS résulte de 3 phénomènes qui s'additionnent: la baisse du nombre de femmes traitées, la durée plus courte des traitements mais aussi la diminution des doses employées. En effet, en particulier avec le gel qui est la forme galénique la plus employée et avec la réduction des posologies employées, un flacon ou un tube de gel à l'estradiol dure souvent plus de 1 mois, voire 2 mois ou même plus longtemps. De même les femmes employant un patch l'utilisent sou-

vent 3 semaines sur 4 et pas en *non stop*, un conditionnement durant alors plus de 1 mois.

En effectuant des ajustements tenant compte de ces modes d'utilisation, nous estimons le nombre de femmes sous THS en France à environ 700 000 dont 300 000 emploient un gel, 250 000 la voie orale et 150 000 des patchs.

3. Produits disponibles

Si un certain nombre de THS ont été retirés du marché, il subsiste encore un très grand nombre de spécialités disponibles. Si l'on considère toutes les posologies et les différentes formes galéniques des estrogènes (gels, patchs, comprimés, produits estroprogestatifs combinés, ovules, crèmes) ainsi que tous les progestatifs, le praticien français a près de 80 spécialités à sa disposition. Ainsi, il existe près d'une trentaine de patchs de 7 posologies différentes délivrant de 25 mcg d'estradiol/24h à 100 mcg d'estradiol/24h.

4. Recommandations des autorités de santé

● **Pourquoi y a-t-il des recommandations encadrant l'emploi du THS ?**

Ce sont les publications en juillet 2002 puis en août 2003 de deux gran-

des 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 bénéfices-risques favorable du THS, qui ont conduit les autorités de santé à émettre le 3 décembre 2003 des recommandations encadrant et restreignant l'emploi du THS.

● **Qui a émis ces recommandations ?**

Il s'agit de recommandations européennes: le même jour, 3 décembre 2003, l'Emea, agence européenne du médicament de Londres et l'Afssaps ont émis les mêmes recommandations. Depuis, ces recommandations ont été rappelées à plusieurs reprises par l'Afssaps.

Cependant, en octobre 2004, avec une confirmation en janvier 2006, l'Afssaps a réaccordé une place au THS dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées de 50 à 60 ans présentant des troubles climatiques, un risque d'ostéoporose, mais non fracturées.

● **Quelles sont les recommandations actuelles ?**

Nous les avons exprimées de façon pratique en 8 points (**tableau I**).

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 climatiques 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 la plus courte possible et limitée à la durée des troubles gênants.
7. Il faut réévaluer régulièrement, au moins chaque année, l'intérêt de la poursuite du traitement.
8. Chez la femme ménopausée entre 50 et 60 ans, sans fracture et présentant des troubles climatiques, le THS peut être indiqué en prévention de la perte osseuse post-ménopausique quand l'ostéodensitométrie témoigne d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose.

TABLEAU I : THS : aspects pratiques des recommandations de l'Afssaps. D'après Alain Tamborini.

● **S'agit-il de "recommandations" ou de "règles"?**

Parler de recommandations en ce qui concerne les avis de l'Afssaps est un euphémisme. On devrait plutôt parler de nouvelles règles de bonne pratique clinique. En cas d'incident, d'accident et/ou de plainte, le praticien qui se serait affranchi de ces recommandations risque de se les voir opposer. Cependant, si les autorités de santé émettent des recommandations au niveau d'une population, un médecin va toujours prendre une décision individuelle et personnalisée ; s'il lui arrive de faire une prescription "hors normes", il doit pouvoir la justifier dans l'intérêt de sa patiente. Cela dit, les recommandations de l'Afssaps et celles des Sociétés savantes se retrouvent sur un très large socle commun et permettent de résoudre la grande majorité des problèmes posés par la ou plutôt les ménopauses. D'ailleurs, elles étaient déjà respectées depuis longtemps par de nombreux praticiens.

● **Quels sont les avantages de ces recommandations?**

Les recommandations officielles ont permis une certaine rationalisation des prescriptions de THS. Elles vont dans le sens de la prudence, de la vigilance, de l'emploi de faibles doses d'hormones, et de traitements personnalisés et justifiés chez des femmes informées et volontaires.

● **Ces recommandations ont-elles eu des inconvénients?**

Les polémiques et la médiatisation des résultats des études anglo-saxonnes et des nouvelles recommandations restreignant l'emploi du THS ont entraîné une certaine méfiance, voire une certaine défiance de nos patientes. Celles-ci ont pu avoir l'impression

d'une sorte de volte-face médicale passant sans transition d'un "THS bon pour tout et pour toutes les femmes" à une forme d'anathème radical.

La charge d'information et de pédagogie qui incombe au praticien s'est alourdie et a allongé une consultation déjà chronophage. Cela a fini par décourager et démotiver bon nombre de prescripteurs, désorientés par les nombreuses études aux résultats différemment interprétés ou contradictoires et lassés par les interrogations, doutes et même parfois reproches de certaines patientes.

Par ailleurs, de nombreuses femmes qui ont arrêté leur THS ne se font plus suivre du tout et ne bénéficient donc plus d'examen réguliers de dépistage donc d'un diagnostic précoce en cas de pathologie.

5. Les recommandations en pratique

● **Le THS ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique. Le THS n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes**

Le temps où le THS était proposé, voire préconisé, de façon quasi systématique à presque toutes les femmes est révolu. Le THS est un traitement et il faut donc une indication thérapeutique pour l'instaurer ou le poursuivre. A chaque renouvellement de prescription, le praticien doit s'interroger sur sa pertinence. Il doit se poser deux questions : "Est-il dans l'intérêt de la patiente de poursuivre le THS?" et "Le THS prescrit est-il conforme aux recommandations actuelles, en particulier en ce qui concerne l'emploi de la dose minimale efficace?".

● **Le THS peut être prescrit en cas de troubles climatériques gênants, en particulier les bouffées de chaleur, retentissant sur la qualité de vie**

Les troubles climatériques tiennent une place prépondérante et incontournable dans les indications du traitement hormonal : pas de THS sans troubles climatériques. Par ailleurs, la recommandation thérapeutique contient la notion de "gêne" qui est subjective et personnelle. C'est à la patiente d'apprécier sa gêne et de décider si celle-ci justifie l'instauration d'un THS. Il faut lui poser la question : "Considérez-vous que vous êtes suffisamment gênée pour suivre un traitement hormonal?".

Certaines femmes présentent une dizaine de bouffées de chaleur par jour, mais de faible intensité, et les considèrent ainsi comme supportables alors que d'autres n'ont qu'une seule bouffée par nuit mais qui les réveille et elles tiennent absolument à en être soulagées. Parfois, la patiente et le praticien s'interrogent sur l'opportunité d'un traitement : on peut alors prescrire un THS à l'essai sur 3 mois et faire le point à l'issue de cette période.

>>> **Fréquence des troubles vasomoteurs : rappel**

Les bouffées de chaleur concernent environ 75 % des femmes à la ménopause. Elles s'accompagnent le plus souvent de sueurs, volontiers nocturnes, source de réveils, d'insomnie et de fatigue. Le nombre, l'intensité des bouffées et des sueurs varient considérablement d'une femme à l'autre, jusqu'à 15, 20 par jour et par nuit avec des sueurs profuses pouvant contraindre à changer les draps.

Comme cela a été bien montré dans l'ancienne étude de Mac Kinlay [3] et comme nous le constatons tous les jours, les troubles vasomoteurs commencent avec les irrégularités menstruelles de la périménopause (**fig. 2**). Dans la moitié des cas, les bouffées de chaleur durent plus de 5 ans, et

MÉNOPAUSE

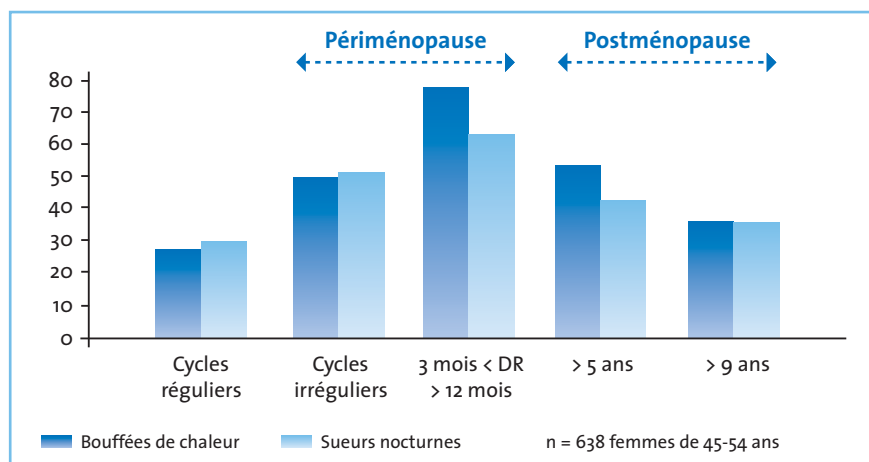


FIG. 2 : Fréquence des troubles vasomoteurs en fonction de l'aménorrhée de la ménopause [3].

plus de 10 ans dans encore environ 1/3 des cas.

>>> Le THS est-il efficace sur les bouffées de chaleur gênantes ?

En cas de troubles vasomoteurs gênants, le THS est le seul traitement permettant de les supprimer rapidement (dès le premier mois de traitement) et totalement chez la grande majorité des femmes. Aucun autre traitement ne peut prétendre à une efficacité semblable.

>>> Existe-t-il des alternatives au THS pour traiter les bouffées de chaleur gênantes ?

Depuis le retrait européen du véralipride (Agréal), il n'existe plus qu'un seul produit non hormonal ayant l'AMM pour le traitement des bouffées de chaleur : la bêta-alanine. La bêta-alanine (Abufène) est un acide aminé agissant sur les phénomènes de vasodilatation périphérique qui n'a ni contre-indications, ni effets secondaires et peut être employé sans limitation de durée. Cependant, son efficacité est inconstante, très variable et imprévisible d'une femme à l'autre. Si le seul objectif est le soulagement des bouffées de chaleur, en

particulier chez une femme réticente vis-à-vis des traitements hormonaux, on peut toujours l'essayer sans risque, mais surtout sans garantir un résultat comme on pourrait le faire avec un THS.

Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale qui ont une très faible action estrogénique car leur structure ressemble à celle des estrogènes. Les phytoestrogènes ont le statut de compléments alimentaires et sont mis sur le marché sans avoir à se soumettre à la très rigoureuse AMM des médicaments. Dans certaines études mais pas dans d'autres, chez certaines femmes mais pas chez d'autres, ils ont montré une certaine efficacité (toujours inférieure à celle du THS)

sur les bouffées de chaleur. Cependant, les phytoestrogènes, assez onéreux au long cours et non pris en charge par l'Assurance Maladie, ne peuvent certainement pas remplacer un THS dont ils n'ont pas toutes les vertus thérapeutiques.

● La patiente traitée doit être informée et volontaire

Il s'agit là d'une obligation inscrite dans le code de déontologie : "Nous devons à nos patientes une information loyale, claire et appropriée sur les soins que nous proposons" (article 35) et "Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas" (article 36). L'information de la patiente est la condition préalable de son consentement : il ne peut y avoir consentement éclairé sans information. Certains préconisent de ne pas prescrire le THS dès la première consultation afin de laisser un temps de réflexion après l'information. Une femme peut être gênée par des troubles climatiques et informée, mais refuser un THS. Pour cette information, on peut judicieusement s'aider de la remise de documents, mais la remise d'un document n'exonère cependant pas le praticien d'une information verbale personnalisée et intelligible par chacune (**tableau II**). Dans tous les cas : ne jamais prescrire un THS à une patiente réticente.

● Primauté de l'information orale

Le dialogue qu'implique l'information nécessite qu'elle soit transmise oralement, adaptée à chaque personne et chaque situation.

● L'information écrite : un complément possible à l'information orale

Elle ne saurait s'y substituer. Le document n'a pas vocation à recevoir la signature du patient.

● L'information doit être hiérarchisée et reposer sur des données validées.

● Elle doit présenter les bénéfices attendus avant les inconvénients et risques éventuels et préciser les risques graves, y compris exceptionnels.

● Elle doit être compréhensible.

TABLEAU II : Information : modalités (Anaes 2000).

Avant, le médecin parlait ; aujourd'hui, il communique

La relation médecin-patiente a beaucoup évolué et continuera encore à évoluer. Avant, la consultation était centrée sur le traitement, aujourd'hui, la prescription s'intègre dans un ensemble d'informations et de conseils d'hygiène de vie et de prévention. Une partie importante de la consultation, en particulier de la première consultation, est consacrée à l'information sur la ménopause et ses troubles (symptômes climatériques, difficultés sexuelles, risque osseux...) aux explications sur l'intérêt, les modalités, les bénéfices et les risques du traitement et sa surveillance.

Pour cela, la consultation de ménopause requiert un minimum d'écoute et de motivation et un peu de temps. Ce n'est pas toujours le cas : dans une étude américaine [4] où l'on a enregistré les consultations de médecins de différentes régions, on a constaté qu'en moyenne un médecin coupait la parole à ses patients au bout de 23 secondes... C'est insuffisant pour permettre une communication empathique pour ménopause (*tableau III*).

- Dans une écoute empathique, la patiente a le sentiment que son discours et ses émotions ont été compris par son interlocuteur.

- La communication empathique comprend donc nécessairement une reformulation du contenu et un commentaire sur l'expression émotionnelle.

Entendre, prendre en compte sans verser dans la participation émotionnelle ou le détachement complet.

TABLEAU III : La communication empathique.

>>> Y a-t-il des plaintes concernant la prescription de THS ?

Les plaintes concernant la prescription de THS sont rares. Renseignement pris auprès du SOU Médical, il y a eu 2 plaintes en 2004 au plus fort des polémiques, puis 0 ou 1 plainte par an. Le meilleur moyen d'éviter les plaintes est encore d'avoir une communication empathique. Rappelons cette phrase tirée du bulletin du conseil national de l'ordre de février 1999 : *"L'expérience montre que les personnes se plaignant d'un médecin le font le plus souvent parce qu'elles jugent qu'il s'est mal comporté en tant que personne plutôt que parce qu'il a mal soigné leur maladie"*.

- **Le THS doit être prescrit ou renouvelé à la dose minimale efficace**

Il y a un consensus des autorités de santé et de toutes les Sociétés savantes sur l'emploi de la dose minimale efficace. Aujourd'hui, dans la grande majorité des cas et dans l'intérêt de nos patientes, on peut utilement

réduire les doses d'estrogènes habituellement prescrites et considérées comme "standard" (2 mg/j d'estradiol par voie orale, 1,5 mg/j en gel et 0,050 mg/j en patch).

Lors de l'instauration d'un THS, les experts de l'*International Menopause Society* conseillent l'emploi des doses d'estradiol suivantes : pour la voie orale : 0,50 à 1 mg/j, pour les timbres : 0,025 à 0,0375 mg/j et pour les gels : 0,50 mg/j [5].

La *North American Menopause Society* (NAMS) préconise aussi l'emploi de doses inférieures aux doses dites standard, à savoir une posologie quotidienne de 0,3 mg d'estrogènes conjugués, 0,25-0,50 mg d'estradiol par voie orale ou encore 0,025 mg d'estradiol en patchs [6].

>>> Les minidoses sont-elles très efficaces sur les troubles vasomoteurs ?

D'après la NAMS et ce point de vue concorde avec notre pratique, les

minidoses sont aussi efficaces que les doses dites standard sur les troubles vasomoteurs [6, 7] et la sécheresse vaginale et peuvent préserver la densité minérale osseuse. Les faibles doses peuvent être mieux tolérées et avoir un meilleur rapport bénéfices-risques que les doses standard, même si elles n'ont pas fait l'objet d'études sur de longues durées [8].

Dans une étude française ouverte coordonnée par David Elia [9] et portant sur 1 465 femmes présentant des bouffées de chaleur, on a prescrit au départ à toutes les patientes un traitement par patch à 0,025 mg d'estradiol/j (Oesclim 25). Après 2 mois, 82 % des femmes ont été soulagées et ont souhaité rester à cette posologie. Il n'a fallu augmenter la posologie et employer le timbre à 0,050 mg/j que chez seulement 18 % des femmes. Dans cette étude, on a constaté que la symptomatologie de départ était semblable chez les femmes soulagées avec le patch 25 et chez celles qui avaient dû recourir au patch 50. Autrement dit, l'intensité de la symptomatologie de départ ne permet pas de préjuger de la posologie à employer et on peut toujours commencer avec une minidose : 4 femmes sur 5 avec de nombreuses bouffées de chaleur ont été soulagées avec le patch 25 autant que les femmes peu gênées.

En pratique, une posologie quotidienne d'estradiol de 1 mg par voie orale, 0,75 mg en gel ou 0,025 mg en patch supprime les bouffées de chaleur de 4 femmes sur 5, tout en préservant leur capital osseux.

>>> Qu'est-ce que les "ultra-faibles" doses ?

Bientôt, on pourra être amené à prescrire non plus des minidoses mais des "ultra-faibles" doses d'estradiol, en particulier à distance de la ménopause. Il existe déjà des études employant 0,25 mg d'estradiol oral par jour et montrant une préservation

MÉNOPAUSE

du capital osseux [10]. Aux Etats-Unis en 2004, la FDA a accordé le label "prévention de l'ostéoporose" à un patch (Ménostar) délivrant 14 microgrammes d'estradiol par jour. Cependant, son impact sur l'épargne fracturaire au long terme n'est pas connu.

Pour Ettinger, il existe de solides arguments en faveur des faibles doses d'estrogènes [8]. Face à ces faibles doses d'estrogènes, plusieurs études suggèrent qu'on pourrait espacer les séquences progestatives qui pourraient ainsi devenir trimestrielles, voire plus espacées, mais ces protocoles ne sont pas encore validés [11, 12].

● **La durée du traitement doit être la plus courte possible et limitée à la durée des troubles gênants**

L'Afsaps ne donne pas de durée limite alors que çà et là on entend parler de durée limitée à 10 ans, 5 ans, voire 2 ou 3 ans. Sur le site de l'Afsaps, on peut lire dans une liste de questions-réponses destinées au grand public à la question "Combien de temps puis-je prendre un THS?", la réponse suivante: "Dans le cadre du traitement des troubles climatériques, un THS peut être pris tant que durent les symptômes. Actuellement, il est recommandé d'utiliser la dose la plus faible possible compatible avec l'effet recherché".

Il n'y a pas de durée limite, "couperet", fixée arbitrairement et qui s'appliquerait à toutes les femmes quels que soient l'âge de leur ménopause, leurs symptômes, leurs facteurs de risque et aussi leurs desiderata. Un THS peut donc être poursuivi sans limitation de durée fixe, tant que persistent des troubles climatériques gênants et altérant la qualité de vie, chez une femme informée et volontaire. La majorité des gynécologues prescripteurs de THS ont des patientes qui suivent des traitements depuis plus

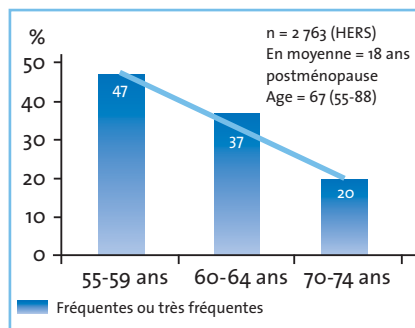


FIG. 3: Persistance des bouffées de chaleur selon l'âge [13].

de 10 ans. Cependant, avec le temps, on peut considérablement en réduire les doses tout en en conservant le bénéfice sur la qualité de vie.

Comme nous l'avons vu, les bouffées de chaleur, qui s'accompagnent souvent de sueurs nocturnes et d'insomnie, touchent 75 % des femmes, persistent plus de 5 années dans la moitié des cas et même plus de 10 ans chez près de 1 femme sur 3. Dans l'étude HERS, à 70 ans, environ 1 femme sur 5 présente encore régulièrement des bouffées de chaleur [13] (fig. 3).

● **Il faut réévaluer régulièrement, au moins chaque année, l'intérêt de la poursuite du traitement**

Comment réévaluer l'intérêt du traitement puisque sous THS, une patiente n'a pas de troubles. On peut, chaque année, suspendre le traitement pendant 1 ou 2 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 le consentement de la patiente. Aucune décision concernant l'emploi du THS n'est définitive. On peut aussi réduire progressivement les doses et/ou la durée d'administration du traitement au cours du mois afin d'obtenir une réduction progressive, évitant ainsi un sevrage brutal.

Ostéoporose post-ménopausique

1. Quelle place pour le gynécologue ?

Le gynécologue a un triple rôle à jouer dans l'information, le dépistage avec l'évaluation du risque fracturaire et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique [14]. Concernant le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, le gynécologue qui jouit habituellement d'une relation privilégiée avec ses patientes peut engager une femme à une prise en charge thérapeutique et contribuer à la bonne observance du traitement, même s'il n'en est pas le prescripteur.

2. Quels conseils donner ?

Les conseils d'hygiène de vie et alimentaires sont destinés lutter contre la sédentarité, favoriser un exercice physique régulier, combattre le tabagisme, assurer une ration calcique suffisante et éviter une carence en vitamine D. Lait, laitages et fromages (comté, emmental, cantal...) yaourts et fromages blancs (certains sont judicieusement enrichis en calcium et vitamine D) sont les aliments les plus riches en calcium. Les eaux minérales les plus riches en calcium sont Hépar et Contrex. La vitamine D est essentiellement synthétisée par la peau sous l'effet des rayons ultraviolets. Une heure par jour d'exposition au soleil, tête et bras nus, suffit habituellement pour prévenir une carence en vitamine D. Les taux de vitamine D sont les plus bas dans les villes et en hiver, mais une activité extérieure normale pendant les mois d'été suffit pour prévenir une carence. Si nécessaire, on peut prescrire 1 ou 2 gouttes de vitamine D par jour ou une ampoule buvable par trimestre.

3. Comment évaluer un risque fracturaire et identifier les patientes à risque élevé ?

L'évaluation du risque fracturaire repose sur la mesure de la densité

minérale osseuse (DMO), les facteurs de risque et l'âge.

● **Quelle est la définition de l'ostéoporose ?**

Elle repose sur la DMO. La définition densitométrique OMS de l'ostéoporose (T score $\leq -2,5$ DS) et de l'ostéopénie ($-2,5 < T \text{ score} \leq 1$ DS) remonte à 1994 et, seule, apparaît insuffisante pour évaluer le risque fracturaire. De nombreuses femmes seulement 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 [15].

Depuis le 1^{er} juillet 2006, l'ostéodensitométrie par DXA sur 2 sites peut être prise en charge par l'Assurance maladie dans des indications assez larges chez la femme ménopausée. Cependant, 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.

● **Quels sont les facteurs de risque fracturaire ?**

Un facteur de risque fracturaire est un paramètre caractérisé par un pouvoir prédictif indépendant de la DMO et de l'âge. Les facteurs cliniques de risque fracturaire sont : une fracture prévalente après un traumatisme mineur, une fracture de la hanche chez la mère, une corticothérapie au long cours, une consommation d'alcool régulière, un tabagisme, une polyarthrite rhumatoïde, un IMC inférieur à 20.

● **Le rôle de l'âge**

Dans toutes les enquêtes, le risque fracturaire augmente avec l'âge à densité minérale osseuse identique.

● **Qu'est-ce que le FRAX ?**

L'outil FRAX (*Fracture Risk Assessment tool*) a été développé pour éva-

luer 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 [16].

Le 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.

L'outil FRAX est informatisé et disponible sur internet en version française depuis le 21 février 2008 (**fig. 4**): http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_FR.htm

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

● **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. Le 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, le 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.

Le FRAX a été étudié à partir de données concernant surtout des femmes âgées. Il est moins performant pour les femmes de 50 à 65 ans qui sont celles que rencontre le gynécologue.

Le FRAX donne un risque, mais pas un seuil d'intervention. Le FRAX représente une aide à la décision thérapeutique mais celle-ci reste toujours individualisée. Le FRAX n'est pas utile

FIG. 4 : L'outil FRAX.

MÉNOPAUSE

quand une décision thérapeutique est évidente, en particulier chez les femmes ayant déjà présenté une fracture ("la fracture appelle la fracture") ou chez lesquelles la DMO est très basse avec un T-score inférieur à 3 DS.

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

Suivant les recommandations de l'Afssaps, le THS conserve sa place dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes de 50 à 60 ans non fracturées (fig. 5) et présentant des troubles climatiques. Le THS constitue ainsi le moyen le plus simple, le plus efficace et aussi le

moins coûteux de prévenir l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque osseux dans les années qui suivent la ménopause [14, 17].

Le THS est le seul traitement ayant démontré 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).

Les alternatives thérapeutiques (raloxifène, bisphosphonates, ranélate de strontium) proposées dans la prévention de l'ostéoporose n'ont pas été étudiées dans la décennie qui suit la ménopause et dans une population

rotiques pose un réel problème, comme d'ailleurs, en général, tous les traitements de maladies chroniques asymptomatiques [18, 19]. Près de la moitié des femmes traitées pour ostéoporose ont arrêté leur traitement avant la fin de la première année.

5. Comment choisir entre les différents traitements ?

D'un point de vue pratique, on peut considérer qu'il n'y a pas de véritable concurrence entre le THS et les traitements à visée exclusivement osseuse dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique mais plutôt une complémentarité dans le temps. Dans les années qui suivent la ménopause avec ses troubles climatiques, c'est plutôt la place du THS, puis la place des SERM, puis celle des bisphosphonates et du ranélate de strontium, tandis que calcium et vitamine D peuvent être indiqués à tous les âges, comme cela est schématisé dans la figure 6.

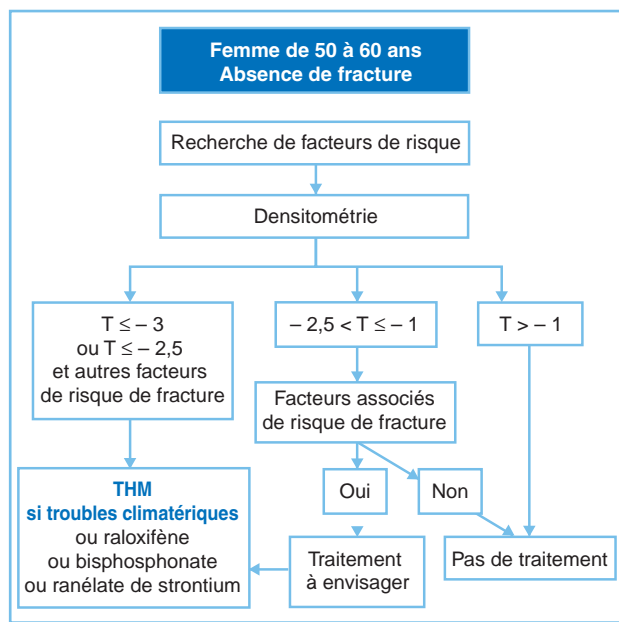


FIG. 5 : Place du THS dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique.

générale de femmes non ostéoporotiques. Chaque classe a ses indications (tableau IV). L'observation des traitements anti-ostéopo-

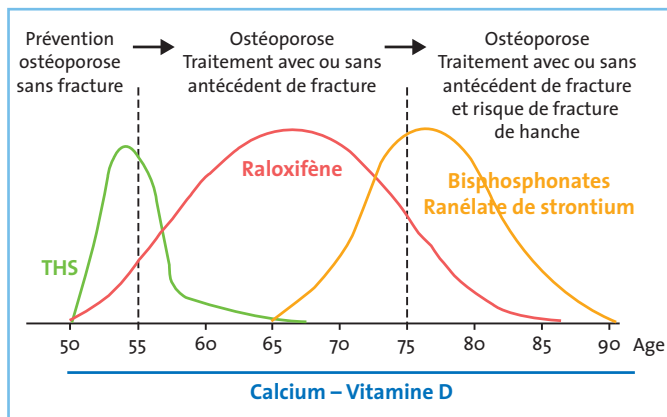


FIG. 6 : Vers une prise en charge séquentielle de l'ostéoporose post-ménopausique.

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

6. Un nouveau traitement : le denosumab

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 denosumab est un anticorps monoclonal qui neutralise spécifiquement le RANKL et l'empêche d'activer RANK et de stimuler les ostéoclastes. Le denosumab 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 et devrait être commercialisé dans les mois à venir.

Les premières études ont rapporté les effets du denosumab sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux [20]. 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 denosumab ou un placebo tous les 6 mois pendant 3 ans. Comparativement au placebo, le denosumab 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 % [21].

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: 3: 321-33.
2. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003; 362: 419-27.
3. MC KINLAY SM, BRAMBILLA DJ, POSTNER JG. The normal menopause transition. *Maturitas*, 1992; 14: 103-15.
4. MARVEL MK, EPSTEIN RM, FLOWERS K *et al*. Soliciting the patient's agenda: have we improved? *JAMA*, 1999; 281: 283-7.
5. BURGER H, ARCHER D, BARLOW D *et al*. Practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*, 2004; 7: 210-6.
6. NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2007; 2: 1-17.
7. NOTELOVITZ M, LENIHAN JP, McDERMOTT M *et al*. Initial 17 beta estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*, 2000; 5: 726-31.
8. ETTINGER B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*, 2007; 57: 81-4.
9. ELIA D, TAMBORINI A, LEOCMACH Y *et al*. Efficacy and tolerability of a low-dose of Oesclim (25mcg daily) in the management of symptomatic menopausal women: a French open-label study. *Curr Med Res Opin*, 2000; 16: 94-106.
10. PRESTWOOD KM, KENRY AM, KLEPPINGER A *et al*. Ultra-low dose micronized 17 beta estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290: 1042-8.
11. HIRVONEN E, CRONA N, WAHLSTROM T *et al*. Effect of an estradiol gel with monthly or quarterly progestogen on menopausal symptoms and bleeding. *Climacteric*, 2000; 3: 262-70.
12. ERKKOLA M, KUMENTO U, LEHMUSKOSKI S *et al*. No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle estrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc*, 2004; 10: 9-13.
13. BARNABEI VM, GRADY D, STOWALL DW *et al*. Menopausal symptoms in older women and effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 1209-18.
14. 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 Médecine Interne, numéro spécial Ostéoporose*, 2004; 25 (suppl. 5): s580-7.
15. DARGENT-MOLINA P, BENHAMOU CL, CORTET B *et al*. Vers une évaluation globale du risque fracturaire. *Revue du Rhumatisme*, 2007; 74: 455-60.
16. KANIS JA, JOHNNEL 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.
17. TORGERTSON DJ, BELL-SYER SE. Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001; 285: 2891-7.
18. SEEMAN E, COMPSTON J, ADACHI J *et al*. Non-compliance: the Achilles'heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int*, 2007; 18: 711-9.
19. WEYCKER D, MACARIOS D, EDELSBERG J *et al*. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006; 17: 1645-52.
20. MC KLUNG MR, LEWIECKI EM, COHEN SB *et al*. Denosumab on postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, 2008; 354: 821-31.
21. 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: 756-65.

Sites à consulter

Afssaps: afssaps.fr

Association Française pour l'Etude de la Ménopause: menopauseafem.com

International Menopause Society:

imssociety.org

North American Menopause Society:

menopause.org

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