

THS ET TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE POSTMENOPAUSIQUE

Un retour à la raison ?

Professeur Claude RIBOT

UF Ménopause et Maladies Osseuse Métaboliques

Hôpital Paule de Viguier

Toulouse. France

Fax : 33 (0) 5 61 77 71 11

E-mail : ribot.c@chu-toulouse.fr

La polémique entretenue autour du traitement hormonal de la ménopause depuis 3 ans et les limitations très restrictives à son utilisation ont semé le trouble chez beaucoup de femmes et de médecins habitués à prescrire, adapter et surveiller un traitement hormonal dont ils connaissent bien les bénéfices et les risques. C'est bien sûr dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique que les limitations imposées au THS soulèvent le plus de difficultés, puisque le traitement hormonal a constitué pendant plus de 30 ans la thérapeutique de référence, plus du reste pour la prévention de la perte osseuse que pour le traitement des fractures ostéoporotiques. L'ostéoporose reste la complication la plus caractéristique de la carence estrogénique et il est clair que la substitution estrogénique constitue, chaque fois qu'elle est possible, la réponse la plus adaptée, notamment en début de ménopause du fait des ses effets osseux et extra-osseux.

Il était bien sûr important que les autorités sanitaires responsables (DGS, ANAES, AFSSAPS) prennent position sur l'utilisation de traitements hormonaux chez la femme ménopausée, après les publications des études anglo-saxonnes récentes concluant à un effet globalement négatif du THS en raison d'un risque accru de cancers du sein et d'accidents cardio-vasculaires. Cependant, la condamnation en pratique de l'utilisation du traitement hormonal dans la prévention de l'ostéoporose qui découle de ces recommandations apparaît injustifiée. De fait, ces recommandations sont critiquables car elles sont excessives, elles placent les médecins dans une situation d'impasse thérapeutique et elles ne tiennent pas compte des possibilités nouvelles d'une prise en charge rationnelle de l'ostéoporose grâce aux progrès thérapeutiques.

1-Recommandations excessives :

Parce que la lecture qui a été faite des données des études anglo-saxonnes (HERS, WHI) attribue au traitement hormonal une dangerosité de principe qui ne veut pas tenir compte qu'il s'agissait dans ces études d'un schéma thérapeutique uniforme, "lourd" : 0.625 mg d'estrogènes combinés équins (ECE) et 5 mg d'acétate de médroxy-progestérone (MPA) administré de façon quotidienne, par voie orale, dans une population à risque cardiovasculaire et surtout âgée. Rappelons que la population étudiée était constituée de femmes âgées en moyenne de 63 ans et ménopausées depuis plus de 10 ans.

Plus de 66 % des femmes présentaient une surcharge pondérale (dont 30 % d'obèse) et plus de 35 % une hypertension artérielle, facteurs de nature à majorer leur risque cardio-vasculaire.

Ainsi, l'argumentation conduisant à proscrire le THS en début de ménopause au prétexte que les risques seraient trop élevés pour un bénéfice anti-fracturaire limité est manifestement inappropriée. On sait en effet que les premières années de la ménopause sont cruciales pour le squelette car la carence estrogénique provoque très rapidement des altérations de la micro architecture osseuse et une perte minérale irréversibles qui feront le lit de l'ostéoporose chez les femmes déjà fragiles. **Il est donc important chez elles d'agir tôt.**

Certes l'incidence des fractures ostéoporotiques est faible entre 50 et 65 ans, mais même dans cette situation le THS, comme le rappelle ce rapport est le seul traitement " dont le bénéfice en termes d'épargne fracturaire est démontré pour des femmes de 50 à 60 ans ". L'étude WHI a confirmé de manière irréfutable cette efficacité et ceci pour tous les types de fractures par fragilité avec le même niveau de réduction du risque dans les bras "estro-progestatifs " et le bras " estrogènes seuls " plus récemment publié. Par ailleurs, il est important de souligner que cette population était à faible risque d'ostéoporose puisque les femmes qui avaient des antécédents fracturaire récents et/ou la notion d'un niveau de densité minérale osseuse (DMO) déjà abaissée ont été exclues de l'essai WHI. Un faible pourcentage de femmes avait des valeurs de DMO abaissées ce qu'il faut avant tout rapprocher du fort pourcentage de surcharge pondérale et d'obésité.

C'est aussi à cet âge, que le THS est susceptible d'entraîner **moins de risques** tant sur le sein, que l'appareil cardiovasculaire :

- Au plan cardio-vasculaire, le THS n'a pas été associé à une majoration du risque de ces affections chez les femmes de 50 à 60 ans, récemment ménopausées et traitées moins de 5 ans.
- En ce qui concerne le risque de cancer du sein, largement médiatisé et élément décisif dans la prise de position de l'AFSSAPS et de l'ANAES, il est important de souligner 3 points :
 - Une augmentation du risque ne serait retrouvée que chez les femmes recevant l'association CEE -MPA et non chez celles traitées par CEE seuls, où le risque de cancer du sein est plutôt diminué [RR : 0,77 (0,59-1,01)].
 - L'augmentation de 26 % du risque, rapportée dans le bras estro-progestatif n'est pas statistiquement significative, que ce risque soit nominal ou ajusté.
 - Enfin, un tel risque n'apparaîtrait qu'au-delà de 4 ans d'utilisation d'un THS. Ainsi, lorsque seules les femmes qui n'avaient jamais reçu de THS avant leur inclusion étaient prises en compte, l'augmentation du risque mammaire au terme des 5,8 ans de suivi n'est plus retrouvé (risque relatif de 1,06 IC 95 % [0,81 - 1,38]).

2-L'impasse thérapeutique :

Que nous propose-t-on en échange du THS ? De donner la préférence à des traitements tels " *les bisphosphonates et le raloxifène, certes sans effets indésirables majeurs, tout au moins le recul actuel (5-10 ans) mais dont le bénéfice en termes d'épargne, fracturaire n'est démontré que chez des femmes âgées et ostéoporotiques (T score < -2,5)* ". Et il faut bien admettre que nous ne disposons pas de données d'efficacité antifracturaire de ces traitements chez des femmes plus jeunes en prévention primaire comme nous en disposons avec le THS.

De plus, le THS est le seul traitement de prévention de l'ostéoporose qui est remboursé. Ne plus pouvoir l'utiliser crée de toute évidence une injustice, puisque seules les femmes ayant des ressources suffisantes pourront bénéficier des autres traitements disponibles, plus chers (13 Euros/par mois pour THS combiné-continu contre 38 Euros/mois pour bisphosphonates ou raloxifène non remboursés avant la fracture). Ajoutons de plus que ces recommandations ne tiennent pas compte du fait que l'ostéodensitométrie indispensable à l'évaluation du risque d'ostéoporose et qui sous-tend l'utilisation de ces traitements n'est pas non plus remboursée, ce qui contribue encore à l'inégalité de la prise en charge. L'incohérence de cette situation n'a pas manqué du reste d'être relevée dans ce rapport d'orientation où l'on peut lire (p.10) : " *la commission note cependant que les alternatives thérapeutiques ne sont pas remboursées par l'assurance maladie et qu'il serait pertinent d'en envisager le remboursement* ". On en arrive ainsi à cette situation aberrante où après avoir recommandé aux médecins de prescrire des " alternatives thérapeutiques ", il faut maintenant envisager leur remboursement tout en reconnaissant l'absence de données d'efficacité dans cette situation de prévention primaire. Il est donc à craindre, comme cela été le cas avec les statines, par exemple, un large dérapage des indications.

3-- Une stratégie rationnelle incluant le THS :

L'utilisation d'un THS, administré tôt et pour une durée limitée peut parfaitement être intégrée de nos jours dans une stratégie de prévention à long terme de l'ostéoporose. En effet, le THS ne constitue plus la seule arme efficace pour lutter contre l'ostéoporose, comme c'était le cas, il y a encore 10 ans où son utilisation nécessairement prolongée n'était pas exempte de risque carcinologique. La disponibilité de nouvelles molécules (SERMs, bisphosphonates et bientôt les anaboliques osseux), ayant démontré une efficacité anti-fracturaire chez des femmes plus âgées et à haut risque fracturaire nous donne la possibilité d'une prise de relais du traitement hormonal. La stratégie actuelle de prévention de l'ostéoporose ne doit plus être basée sur une monothérapie, mais sur un choix de différentes molécules adaptées à l'âge et à la situation clinique. Un THS prescrit à bon escient et avec les précautions usuelles garde toute sa place, en début de ménopause, chez les femmes à risque d'ostéoporose qui peuvent et souhaitent le recevoir.

[consulter le RAPPORT D'ORIENTATION ANAES, AFSSAPS du 11 Mai 2004. Traitements hormonaux, substitutifs de la ménopause](#)

mise à jour : 8 février 2005