



La Lettre du **GRIO** – N°16 - décembre 2003 - janvier 2004

1. Les recommandations de l'AFSSAPS à propos du THS

2. Quelques notes de lecture

- 2.1. effets osseux du letrozole
- 2.2. nouvelles normes pour le dosage de la PTH 1-84
- 2.3. THS & PR
- 2.4. BMJ du 20/12/2003
- 2.5. Dernière minute : évolution de la prescription du THS aux Etats-Unis

N° préparé par G. WERYHA & B. SUTTER

1. Que penser des recommandations de l'AFSSAPS à propos du THS

Ce dernier N° de l'année 2003 ne pourra s'affranchir d'une mise au point à propos des recommandations de l'AFSSAPS concernant le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause (THS), publiée en décembre 2003, et dont l'essentiel peut être résumé comme suit :

- pas de THS s'il n'y a ni signes climatiques, ni "*facteurs de risque d'ostéoporose*"
- si symptômes climatiques, THS "*à la dose minimale efficace*", en interrompant le traitement régulièrement afin de vérifier s'il est indispensable
- pas de THS de première intention dans la prévention de l'ostéoporose chez les "*femmes ayant un risque fracturaire élevé*". Traitement à envisager s'il existe une "*intolérance à un autre traitement indiqué dans cette situation*"

En somme, les possibilités d'utilisation du THS se réduisent comme peau de chagrin. Ceci a inspiré à l'un d'entre nous ces quelques lignes :

Le THS est devenu, en un peu plus d'un an, le champ clos médiéval où s'affrontent de puissants belligérants. Dans ce combat, la femme et son mystère sont tout à la fois le prétexte, l'objet, le moyen et la victime. Vingt ans d'efforts déployés pour construire une stratégie de prévention et d'accompagnement de la femme à la ménopause risquent d'être jetés bas dans un climat de suspicion. Les traitements hormonaux substitutifs ont été arrêtés avec une précipitation qui n'a d'égal que la hâte avec laquelle ils ont été instaurés. Les femmes se sentent abandonnées et flouées. Il est évident qu'elles n'acceptent pas aisément un nouveau discours de prévention où le THS sera présenté comme une erreur du passé. Les deux grandes études cliniques qui ébranlent le THS apportent des réponses pour lesquelles la presse grand public et la presse médicale tentent d'identifier correctement les questions. L'analyse de ces travaux, imposants par leur taille, montre des failles méthodologiques troublantes (en particulier pour la Million Women Study), et une inadéquation entre les femmes de ces cohortes et les femmes que nous traitons quotidiennement (Women's Health Initiative). La publication du bras oestrogène plus progestatif de la WHI en 2002 a été suivie d'un premier communiqué de l'AFSSAPS dont l'interprétation de nombreux praticiens a été particulièrement discutable. Dans un mouvement de panique, de nombreux traitements hormonaux substitutifs ont été arrêtés brutalement avec des explications hâtives, souvent incomplètes. La suspicion légitime qui en a résulté dans le grand public n'a cessé d'enfler jusqu'à la publication de la Million Women Study au cours de l'été 2003. Ce nouveau communiqué ne fera qu'accentuer ce malaise. La compréhension raisonnée de l'histoire de la recherche clinique permet de replacer le THS au sein de la démarche de prévention médicale au début de la ménopause. L'utilisation outrancière du principe de

précaution protège (?) le décideur politique et les hauts fonctionnaires de santé, inquiète le consommateur et paralyse le scientifique. L'obscurantisme tenterait-il de prendre le contrôle de la décision médicale ?

En pratique, nous pensons :

- Qu'il est sans aucun doute prématuré en l'état actuel des connaissances, de limiter de façon aussi drastique l'utilisation du THS, en particulier chez les femmes ostéoporotiques;
- Que la publication de telles recommandations - outre le malaise profond produit auprès des patientes - risque d'induire un nombre important de recours judiciaires injustifiés;
- Que la politique de prévention de l'ostéoporose doit être mieux définie et promue, en commençant par exemple par l'inscription de la densitométrie à la nomenclature;
- Que les recommandations de l'ANAES concernant les indications de la densitométrie doivent être revues à la lumière de ces éléments nouveaux.

à lire / à consulter en ligne

L'étude **WHI**, dont l'analyse a été faite dans la lettre du GRIO N°8. Cette étude contrôlée a pour inconvénient majeur (outre la multiplicité des items étudiés) une **extrapolabilité** très limitée à notre pratique européenne.
Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 288(3):321-333
([résumé](#) , [texte](#), [fac-simile](#))

La **Million Women Study** est très intéressante par l'ampleur de la cohorte, mais entachée d'incertitude liées aux modalités de recueil des informations
Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. V. Beral and Million Women Study Collaborators. Lancet, 362:9382;419-427 ([résumé](#))

Sur le site de l'**AFSSAPS** :

Mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)

- [Lettre du directeur général de l'Afssaps](#)

- [Mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause](#)

Sur le site de l'**AFEM** (Association Française pour l'Etude de la Ménopause):
[Communiqué de presse de l'AFEM du 8.12.2003 à propos des nouvelles recommandations de l'AFSSAPS sur le THS.](#)

Sur le site de **Femmes pour toujours** : une [lettre ouverte à M Mattéi](#)

Du côté des pharmaciens : [MÉNOPAUSE, Bouffées de chaleur sur le THS.](#)
Le Moniteur des Pharmacies N°2514 du 13/12/2003

2. Quelques notes de lecture

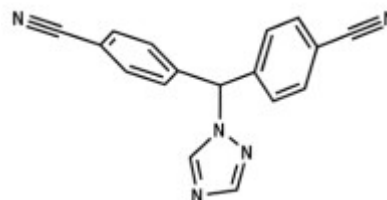
2.1. Effets osseux du Létrozole

Nous avons abordé dans le N°13 de la lettre du GRIO les effets osseux d'un inhibiteur de l'aromatase,

l'*anastrozole*. Le *létrozole* (FEMARA®, NOVARTIS) est également un inhibiteur non stéroïdien. L'AMM de ce médicament :

- traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée
- traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée après rechute ou progression de la maladie, chez les femmes antérieurement traitées par anti-oestrogène (l'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs)

Le but de l'étude de Goss et al. a été d'évaluer l'intérêt du *létrozole* dans la prévention des récurrences des cancers du sein à l'arrêt du tamoxifène. En effet, l'efficacité du tamoxifène s'estompe après 5 ans de traitement. Cette étude contrôlée de phase 3 multicentrique en double aveugle contre placebo a inclus 5187 femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein hormono-dépendant puis un traitement par tamoxifène durant 4.5 à 6 ans. Le critère principal est la survie sans récurrence.



létrozole (FEMARA®).

Les résultats publiés démontrent qu'après un suivi moyen de 2,4 années (le titre de l'article crée une confusion : l'étude doit durer 5 ans, mais des analyses intermédiaires avaient été prévues), le *létrozole* réduit sensiblement le risque de récurrence [RR de 0.57 (0.43-0.75)].

Comme pour l'*anastrozole*, on constate dans le groupe traité une augmentation du nombre de fractures et de diagnostics d'ostéoporose, augmentation non significative, mais il s'agit d'une analyse intermédiaire, et les modalités de diagnostic de fractures et d'ostéoporose ne sont pas détaillées. Les auteurs signalent qu'un sous-groupe bénéficie actuellement d'investigations spécifiquement focalisées sur l'os (probablement marqueurs du remodelage et DXA), et que des études sont en cours, associant au *létrozole* un bisphosphonate.

Enfin – élément à connaître en particulier pour le rhumatologue – arthralgies, myalgies, voire arthrites sont significativement plus fréquentes dans le groupe traité, mais ces symptômes ne nécessitent que rarement l'interruption du traitement.

En attendant, on peut conseiller lorsque l'on débute un traitement par FEMARA® ou ARIMIDEX® :

- d'évaluer l'os à la mise en route du traitement (DXA), et de traiter conjointement une éventuelle ostéoporose par un bisphosphonate ;
- de proposer un apport vitamino-calcique approprié ;
- de surveiller l'évolution de la densité osseuse.

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ et al. A Randomized Trial of letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2003; 349:1793-1802 [résumé]

2.2. Comment utiliser les nouvelles normes de dosage de la parathormone

Vous l'avez sans doute noté : les références des normales des dosages de PTH 1-84 ont changé : la limite supérieure n'est plus de 65 pg/ml, mais de 45 voire 40 pg/ml. A interpréter bien entendu en fonction du bilan phospho-calcique et du dosage de la 25OH D3, en respectant les conditions techniques indispensables (prélèvement conservé à 4°C, etc...). Le travail de Souberveille et coll. a validé ces nouvelles normes chez les patient(e)s ostéopéniques. 708 patients consécutifs ont été étudiés, classés en 2 catégories : 360 normaux & 348 ayant une bonne raison d'avoir une PTH augmentée. Le nombre de PTH élevées dans le 1er groupe (4.2%) est proche de celui attendu (3%) . Dans le second, seules 12 % des hyperparathyroïdismes prouvés ont un dosage < 45 pg/ml.

Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Baulieu EE. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):3086-90 (résumé)

Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3501-4 ([résumé](#))

2.3. THS & PR

Le but de cette étude est d'évaluer les effets du THS chez les femmes ménopausées ayant une polyarthrite rhumatoïde avérée. 88 femmes ont été incluses : on leur a administré calcium et vit. D3 avec ou sans THS. A deux ans, les effets du THS sont bénéfiques à la fois sur la densité osseuse (avant-bras, fémur, & rachis) et sur les indices d'évolutivité de la PR (VS, DAS 28 et même progression des lésions radiologiques).

D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Jul;30(7):1456-63 ([résumé](#))

2.4. A ne pas manquer : le [N° spécial de Noël du BMJ](#)

Où l'on apprend - étude cas-témoins néozélandaise menée d'avril 1998 à juin 1999 - que les accidents corporels et décès concernent deux fois moins souvent les voitures gris argent... Qu'attends l'Agence Européenne pour en tirer des recommandations...

Car colour and risk of car crash injury: population based case control study. S Furness, J Connor, E Robinson, R Norton, S Ameratunga, and R Jackson. *BMJ* 2003;327:1455-1456 ([lire l'article](#))([fac-simile](#))



A noter également un Christmas Quiz, qui vaut bien certains Christmas pudding ([consulter le quiz](#))

2.5. Dernière minute : évolution de la prescription du THS aux Etats-Unis

Le but de cette étude est d'évaluer les répercussions des études récentes (HERS, et surtout WHI) sur la prescription du THS aux Etats-Unis. L'analyse concerne la période janvier 1995 - juillet 2003. Le tableau et la figure ci dessous résumant les résultats principaux : la prescription diminue de 37.5% de 2001 à 2003, et cette diminution concerne surtout les associations oestro-progestatives. La prescription d'oestrogènes administrés par voie transcutanée est moins affectée.

Prescriptions en Millions/an	2001	2003	évolution
Prémarin®	38,1	23,0	- 39,6%
autres oestrogènes per os	18,7	14,2	- 24,1%
Total oestrogènes seuls per os	56,8	37,2	- 34,5%
Prempro®	18,8	5,3	- 71,8%
autres associations	5,2	5,0	- 3,8%
Total associations per os	24,0	10,3	- 57,1%
oestrogènes transdermiques	7,4	6,1	- 17,6%
ovules gynécologiques	2,8	3,3	+ 17,9%
Total oestrogènes "locaux"	10,2	9,4	- 7,8%

TOTAL	91,0	56,9	- 37,5%

Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS.
 National Use of Postmenopausal Hormone
 Therapy: Annual Trends and Response to
 Recent Evidence JAMA 2004;291:47-53
 (résumé) (fac-simile)

