

THM et prévention de l'ostéoporose : état des lieux depuis la WHI

GRIO

www.grio.org

Florence Trémollières
Centre de Ménopause
Hôpital Paule de Viguier
Toulouse

29^e JOURNÉE
SCIENTIFIQUE DU **GRIO**
VENDREDI 15 JANVIER 2016
Salons de l'Aveyron - Paris

Estrogènes et tissu osseux : les pionniers

THE METABOLIC EFFECTS OF STEROID HORMONES IN OSTEOPOROSIS

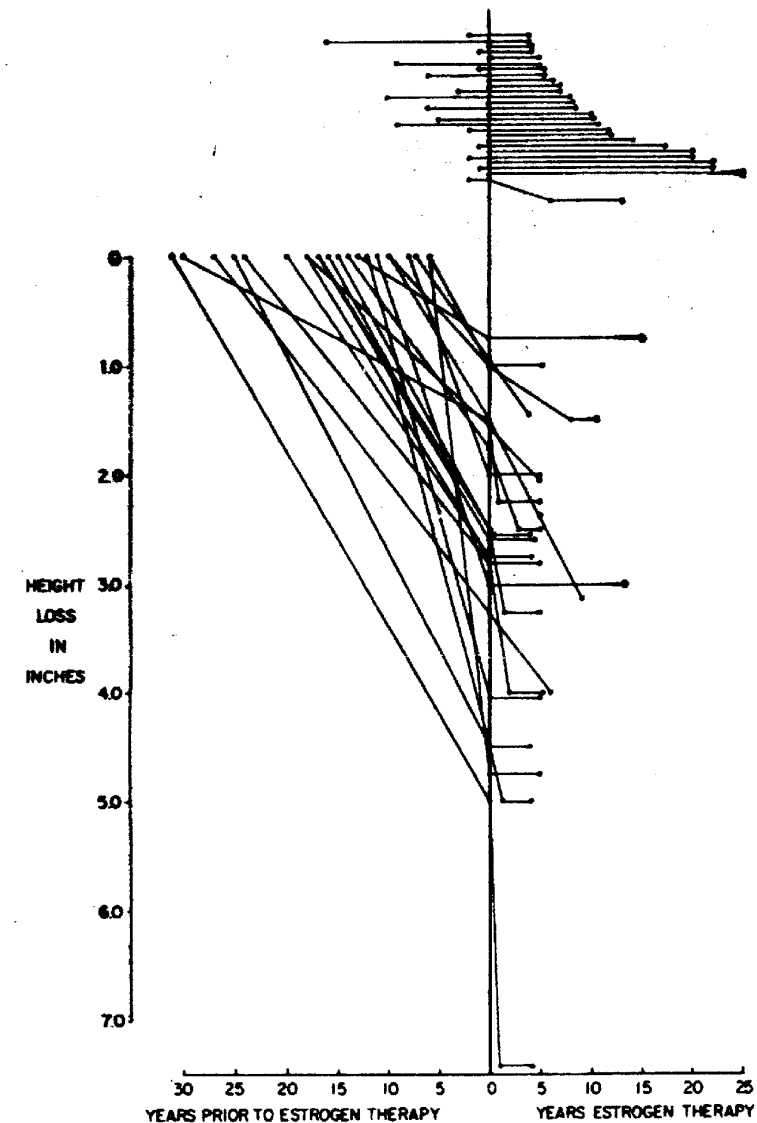
By EDWARD C. REIFENSTEIN, JR., AND FULLER ALBRIGHT^{1, 2, 8}

(From the Medical Service of the Massachusetts General Hospital and the Department of
Medicine of the Harvard Medical School, Boston)

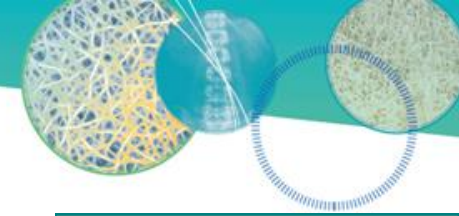
(Received for publication May 7, 1946)



Fuller Albright
1900-1969



D'après Wallach S, Henneman Ph. JAMA 1959



Etude WHI (625 M\$)



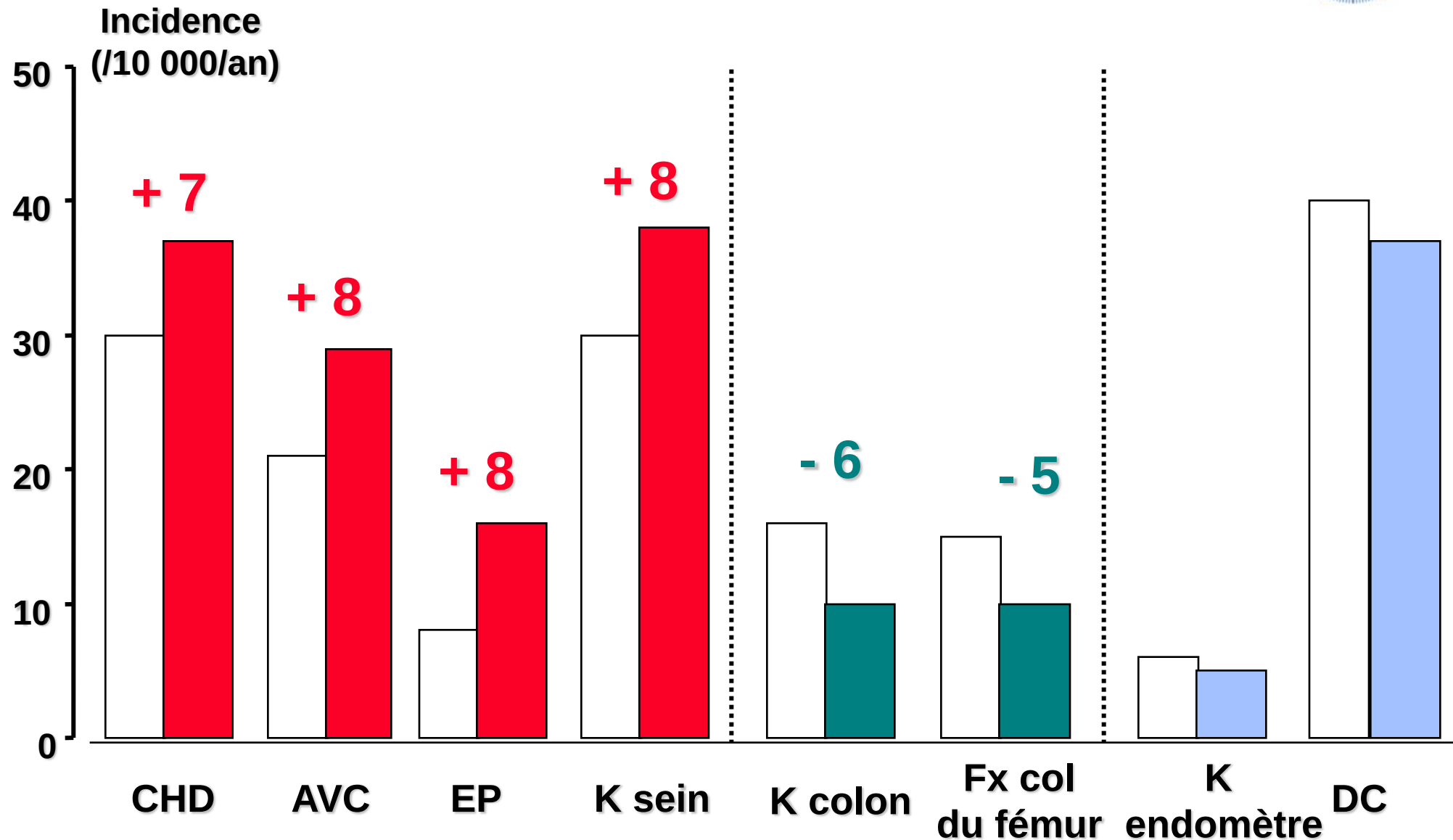
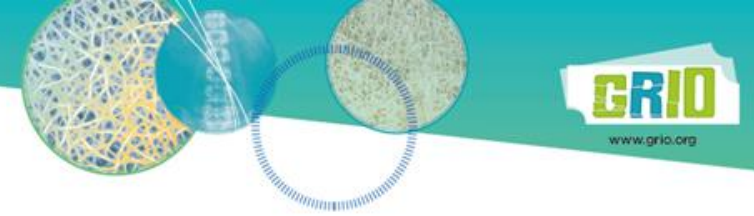
16 608 femmes (63 ans [50 - 79 ans])

Suivi moyen : **5,2 ans** (*prévu : 8,5 ans*)

Randomisées en 2 groupes :

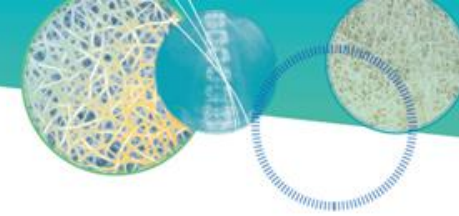
- 1 - ECE (0,625 mg/j) + MPA (2,5 mg/j) en continu
- 2 - Placebo

Balance bénéfices/risques du THM



The WHI trial, JAMA 2002

Efficacité anti-fracturaire du THM

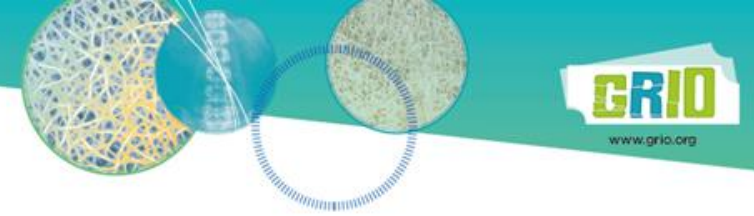


Fractures	WHI I		WHI II	
	Taux / 10 000 F/an	HR [IC 95%]	Taux / 10 000 F/an	HR [IC 95%]
Poignet	- 18	0,67 [0,54 - 0,87]	ND	ND
Vertèbres *	- 6	0,66 [0,45 - 0,98]	- 6	0,62 [0,42 - 0,93]
Col du fémur	- 5	0,67 [0,47 - 0,96]	- 6	0,61 [0,41 - 0,91]
Toutes fractures	- 47	0,76 [0,69 - 0,83]	- 56	0,70 [0,63 - 0,79]

D'après JAMA 2003 et JAMA 2004

** Fractures symptomatiques*

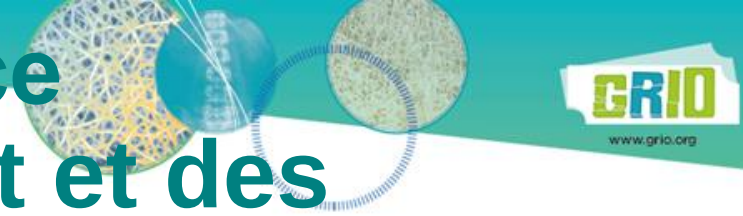
Statut osseux de la population WHI



- Mesure DXA dans 3/40 centres (n=1 024)
- DMO à 0, 1 et 3 ans de l'étude

	Placebo (478)	E+P (546)
T-score :		
Vert.	- 0,91	- 0,94
Fémur	- 1,26	- 1,30
T-score < -2,5	12%	10%
T-score -1/-2,5	53%	58%
T-score > -1	35%	32%
Fractures prévalentes	14%	

THM – Recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé



- **12/2/2008 : mise au point sur le THM**

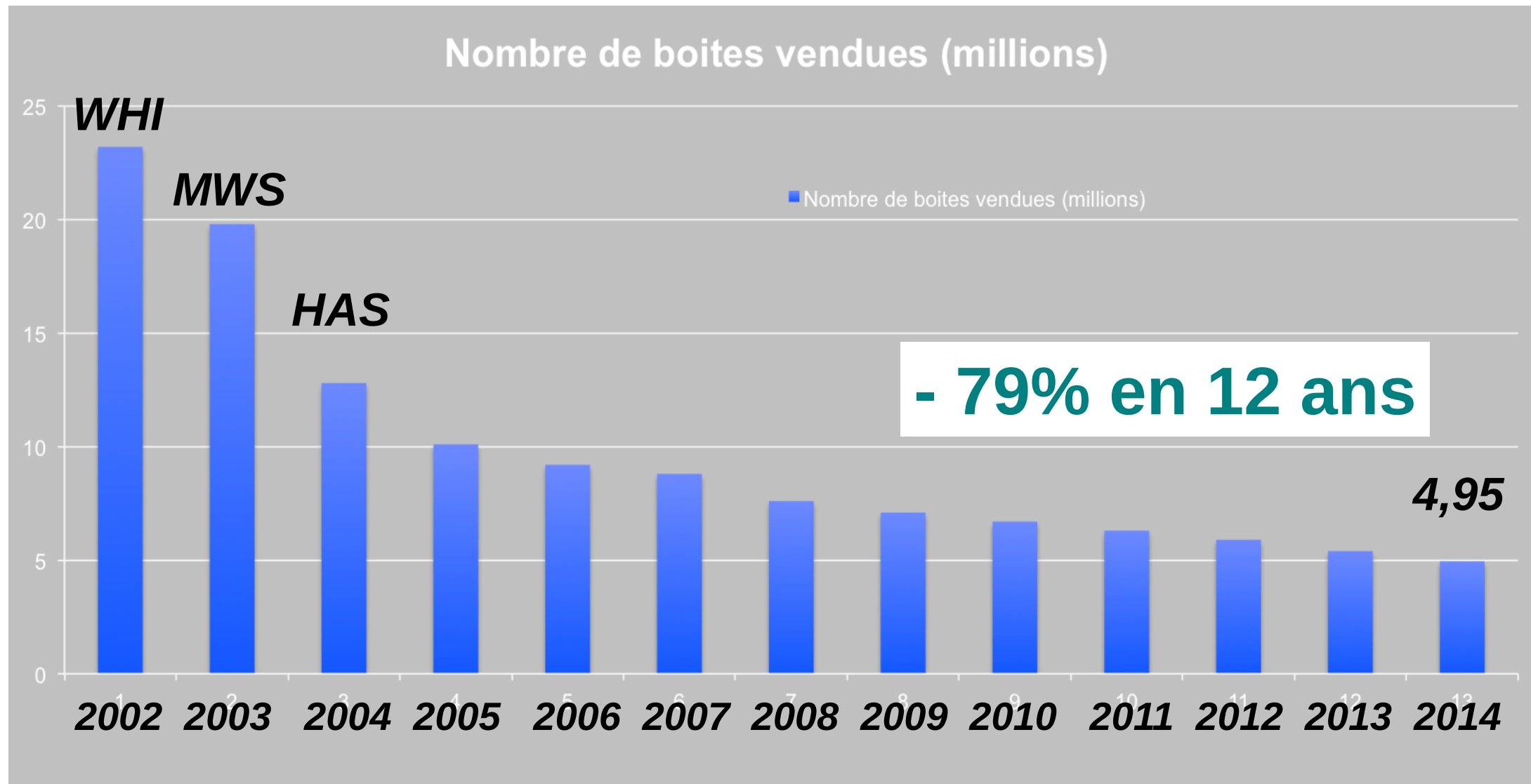
→ Pas de modification des recommandations de juin 2006

Chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause, un THM peut être instauré si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace, et ce tant que durent les symptômes

Ré-évaluation régulière de la balance B/R au moins une fois par an

- **Ostéoporose chez la femme ménopausée** : à envisager si syndrome climatérique gênant et/ou intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose

Evolution du marché du THM depuis 2002



Evolution des indications du THM après 2002

Cohorte GAZEL

	New HT users		<i>P</i>
	Pre-WHI (n = 652)	Post-WHI (n = 72)	
Self-rated health			0.008
Basically good	499 (76.5)	65 (90.3)	
Basically not good	153 (23.5)	7 (9.7)	
Simple hot flushes			0.03
No	417 (67.6)	38 (54.3)	
Yes	200 (32.4)	32 (45.7)	
Troublesome hot flushes			0.02
No	587 (94.2)	61 (87.1)	
Yes	36 (5.8)	9 (12.9)	
Vaginal dryness			NS
No	444 (75.3)	49 (74.2)	
Yes	146 (24.7)	17 (25.8)	
Number of general symptoms			NS
≤1	369 (56.7)	40 (55.6)	
>1	282 (43.3)	32 (44.4)	
Number of psychological symptoms			0.01
≤2	469 (72.3)	42 (58.3)	
>2	180 (27.7)	30 (41.7)	
Number of osteoarticular symptoms			NS
None	170 (26.2)	17 (23.6)	
≥1	479 (73.8)	55 (76.4)	

Data are presented as n (%).

HT, hormone therapy; WHI, Women's Health Initiative; NS, nonsignificant (*P* > 0.05).

^aLast measurement before menopause.

Avant 2002 : THM : 53%, 1 an après le début de la ménopause

Après 2002 : THM 13%, 1 an après le début de la ménopause

	New HT users		<i>P^a</i>
	Pre-WHI (n = 652)	Post-WHI (n = 72)	
Hot flushes	345 (52.9)	49 (68.1)	0.02
General prevention	157 (24.1)	4 (5.6)	0.001
Osteoporosis prevention	286 (43.9)	9 (12.5)	<0.001
Sleep disorders	18 (2.8)	8 (11.1)	0.001
Vaginal dryness	42 (6.4)	6 (8.3)	0.49
Lack of energy	25 (3.8)	4 (5.6)	0.34
Aches/stiffness in joints	11 (1.7)	1 (1.4)	0.85

Data are presented as n (%).

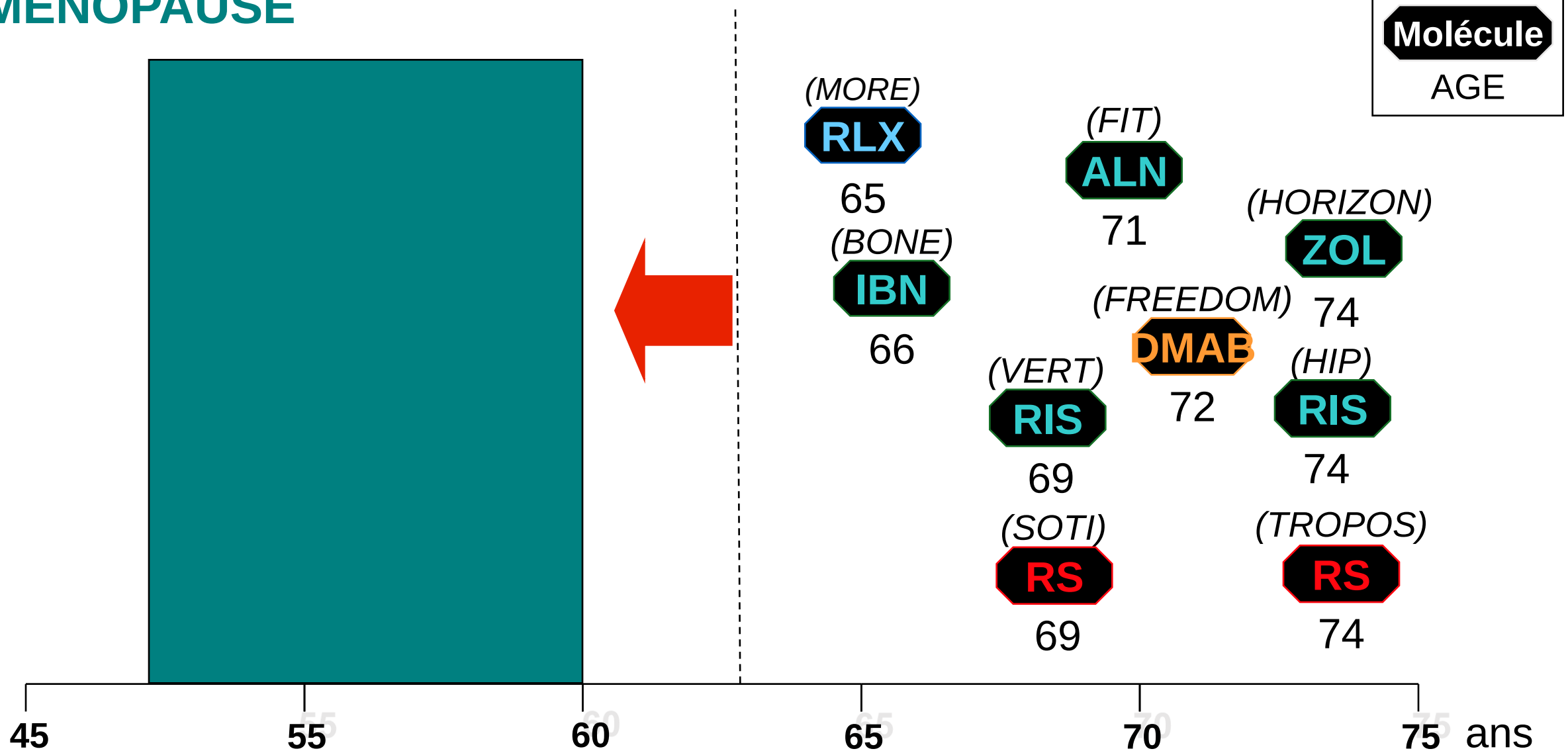
HT, hormone therapy; WHI, Women's Health Initiative.

^aAge-adjusted.

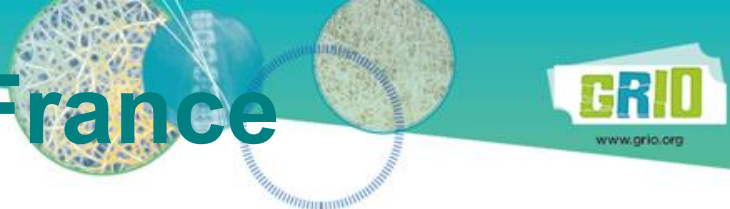
D'après Fournier A et al, Menopause 2013

Conséquences pratiques pour l'ostéoporose

MENOPAUSE



Prise en charge de l'ostéoporose en France

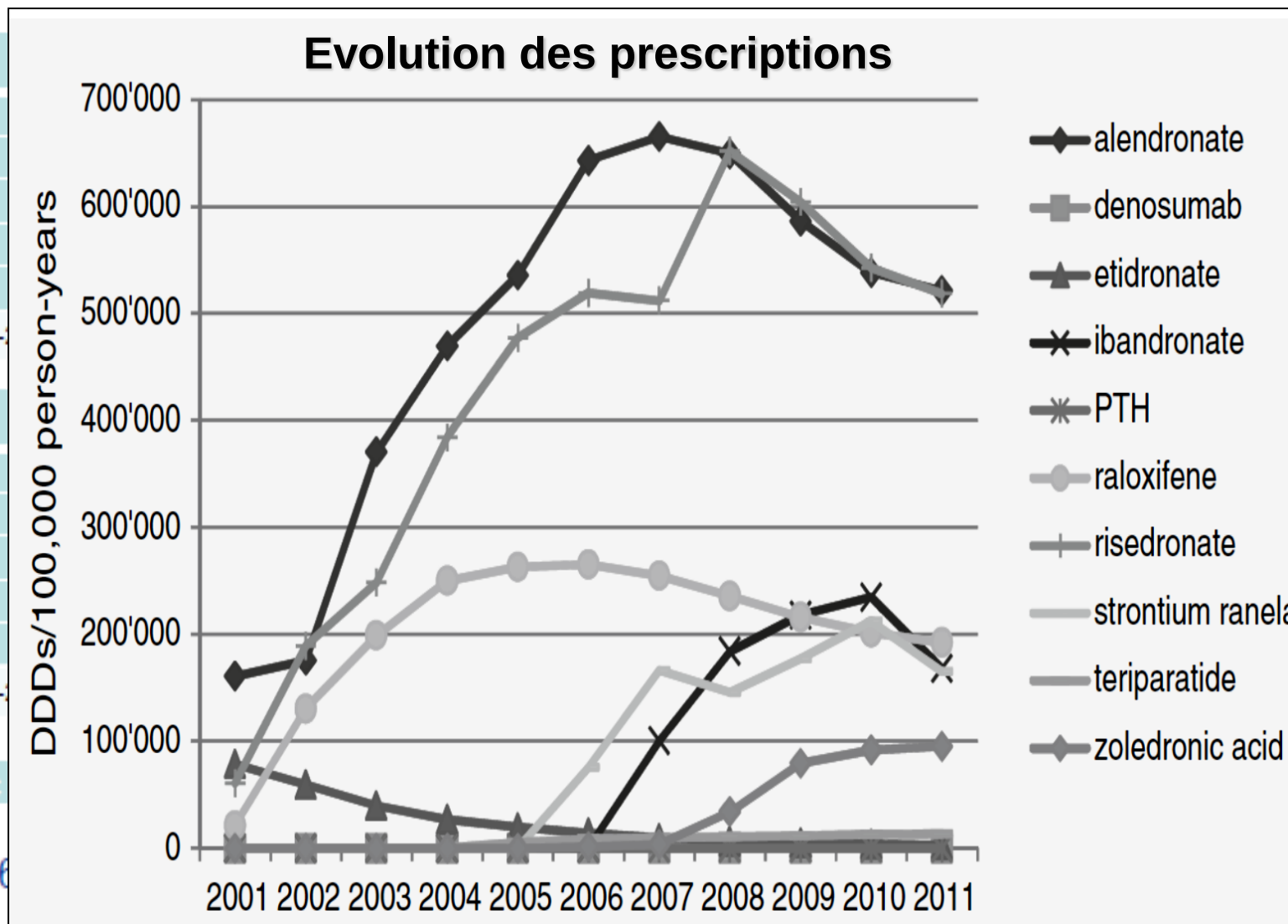


Sexe
Masculin
Féminin
Mal renseigné
Total
Source : DCIR, 2011-

Sexe
Masculin
Féminin
Mal renseigné
Total
Source : PMSI, 2011-

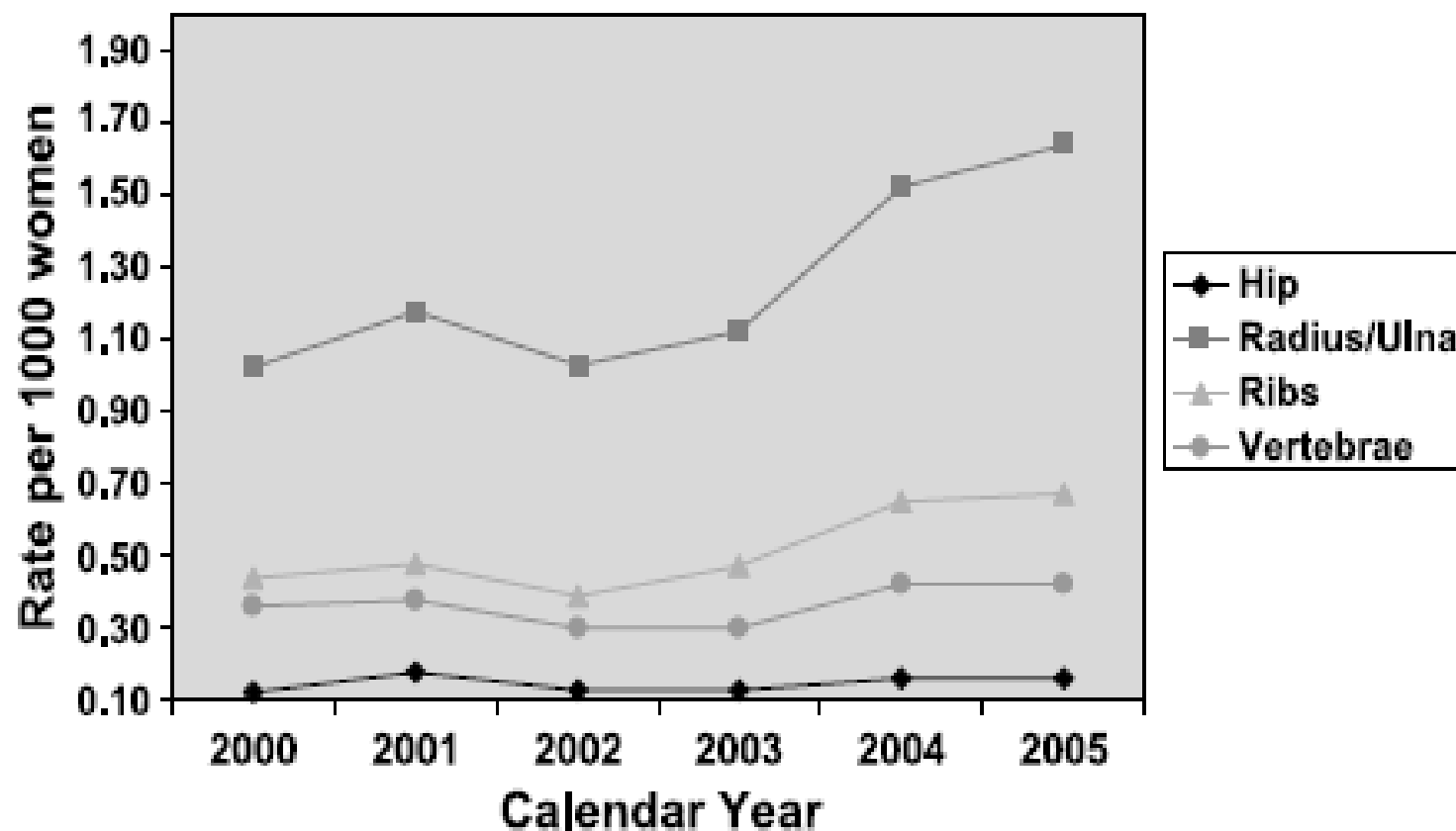
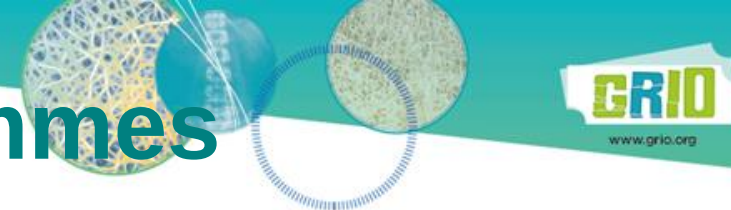
Total privé/public

Baisse de 6



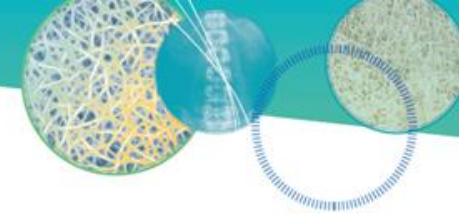
Population cible de la HAS* : entre 3,7 et 4,2 millions de personnes

Incidence des fractures chez les femmes de 40-69 ans entre 2000 et 2005



% Change in rate,
004-2005 vs 2000-2001 P value for change

43.6	<0.0001
10.8	<0.0001
46.7	<0.0001
10.0	0.038
50.0	<0.0001
-15.6	0.1452
210.0	<0.0001
130.0	<0.0001
26.3	<0.0001
-5.0	<0.0024

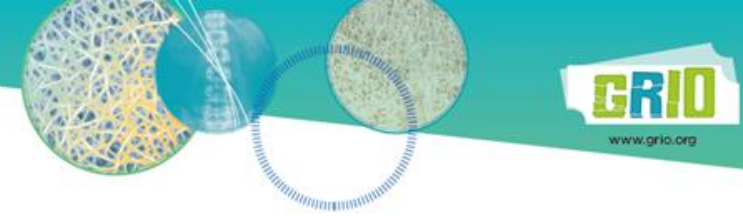


THM

Balance bénéfices/risques

en 2016

Facteurs d'influence de la balance bénéfiques/risques du THM



Risque coronarien :

- concept de fenêtre thérapeutique
 - pas de THM si ancienneté > 10 ans
- Impact du progestatif

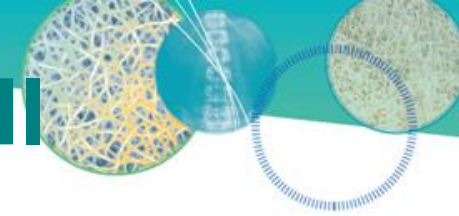
Risque thrombo-embolique veineux :

- Impact de la voie d'administration des estrogènes
- Impact du progestatif

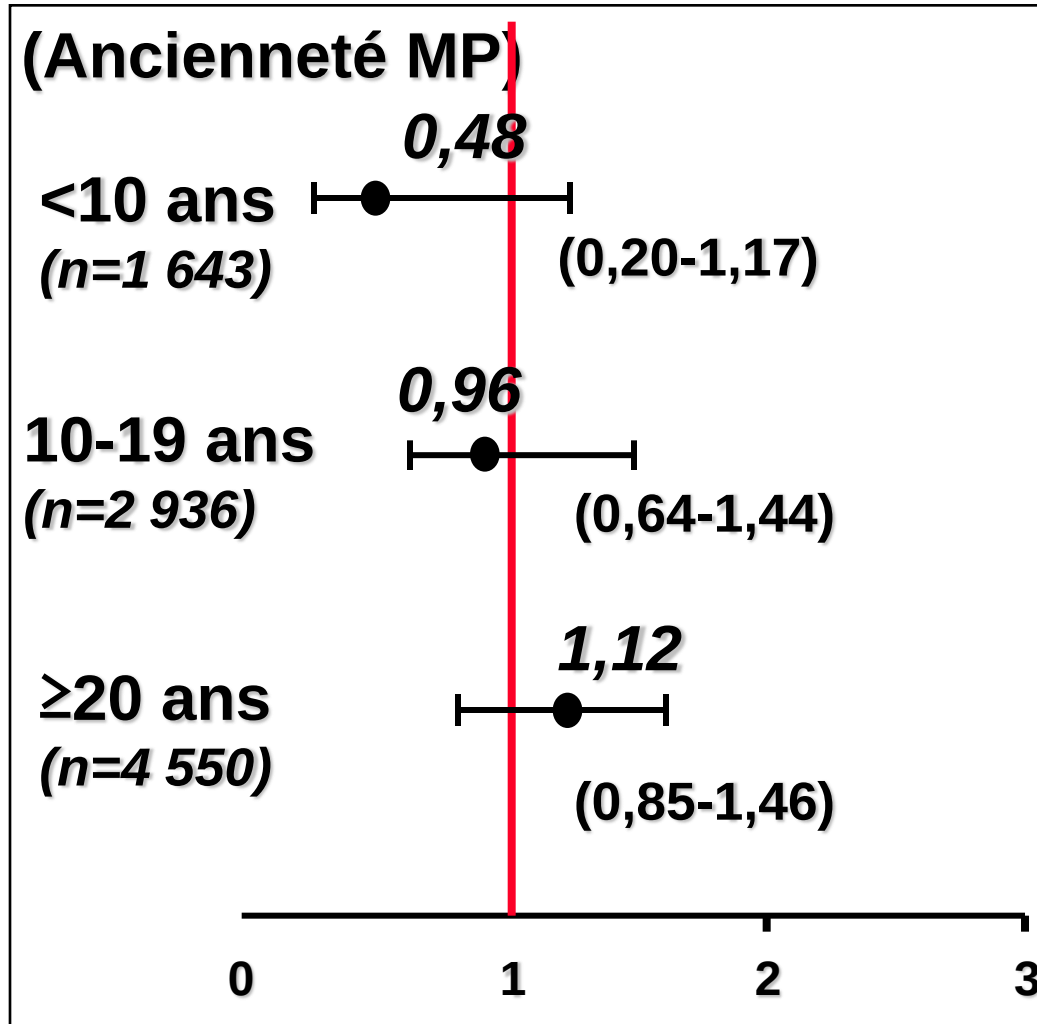
Risque de cancer du sein :

- Impact du progestatif
- Durée du THM

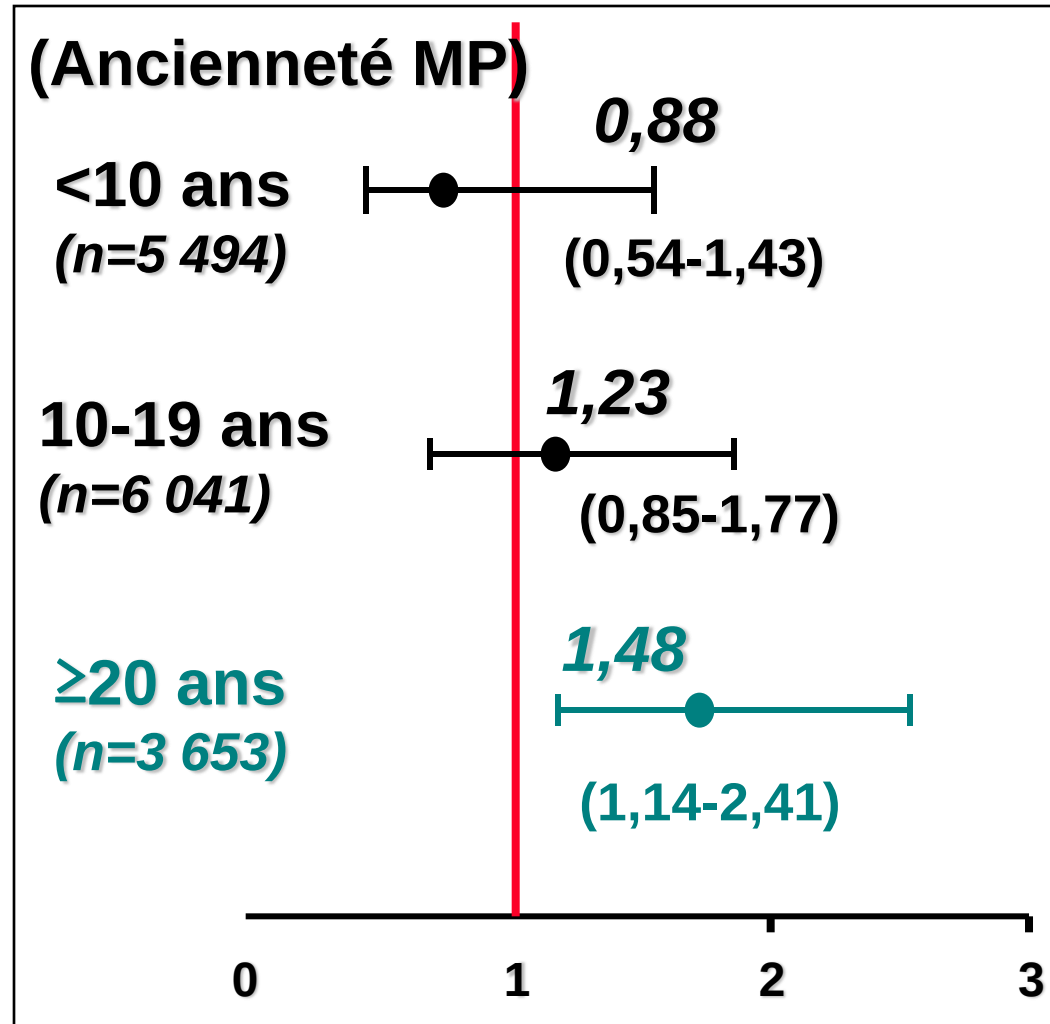
THM et risque coronarien dans la WHI

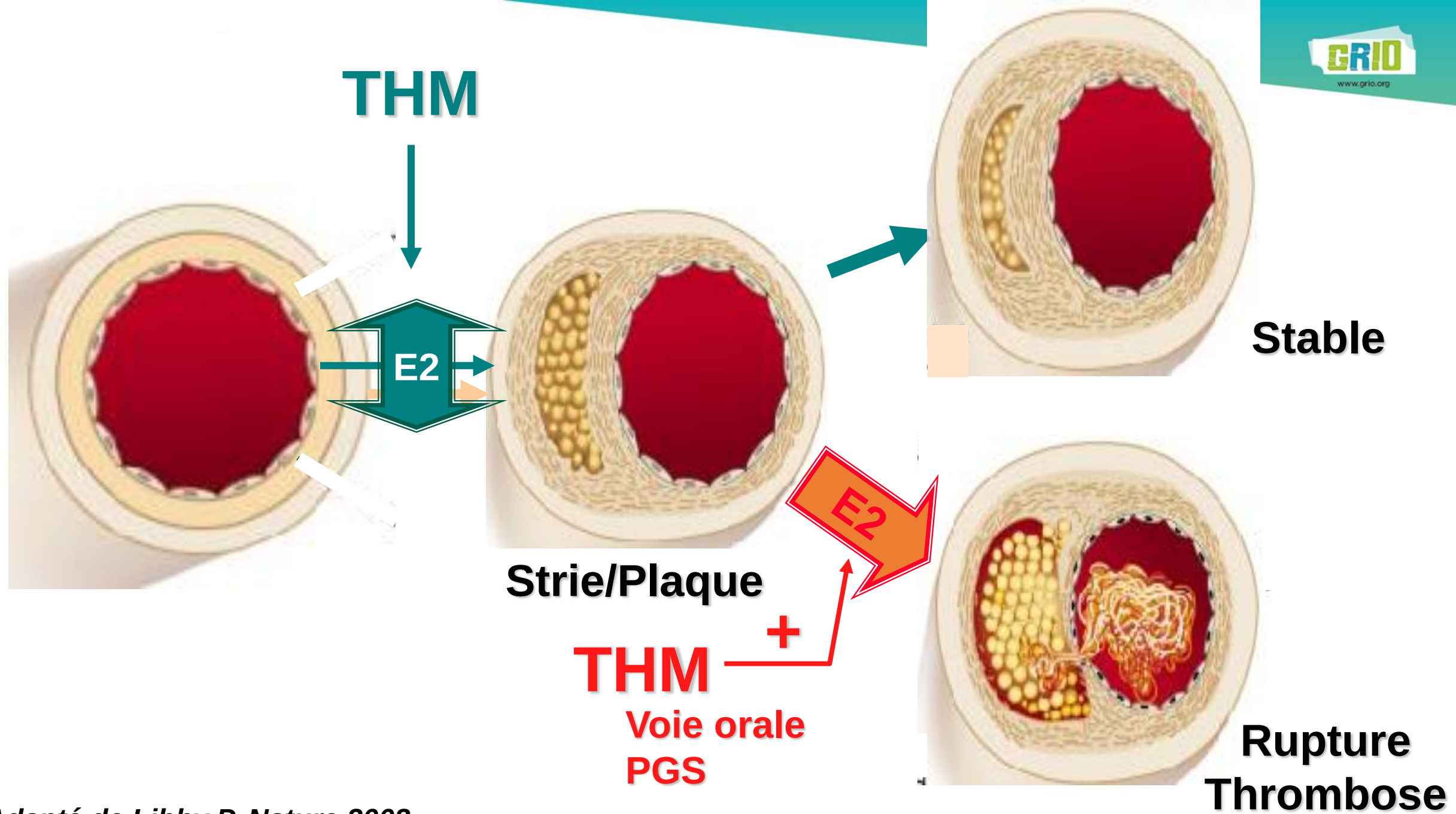


CEE

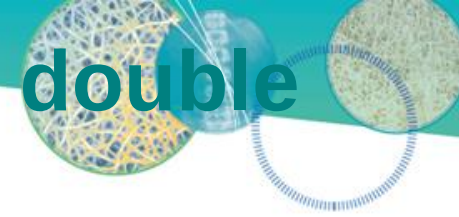


CEE + MPA





ELITE : Étude randomisée, contrôlée, en double aveugle vs placebo



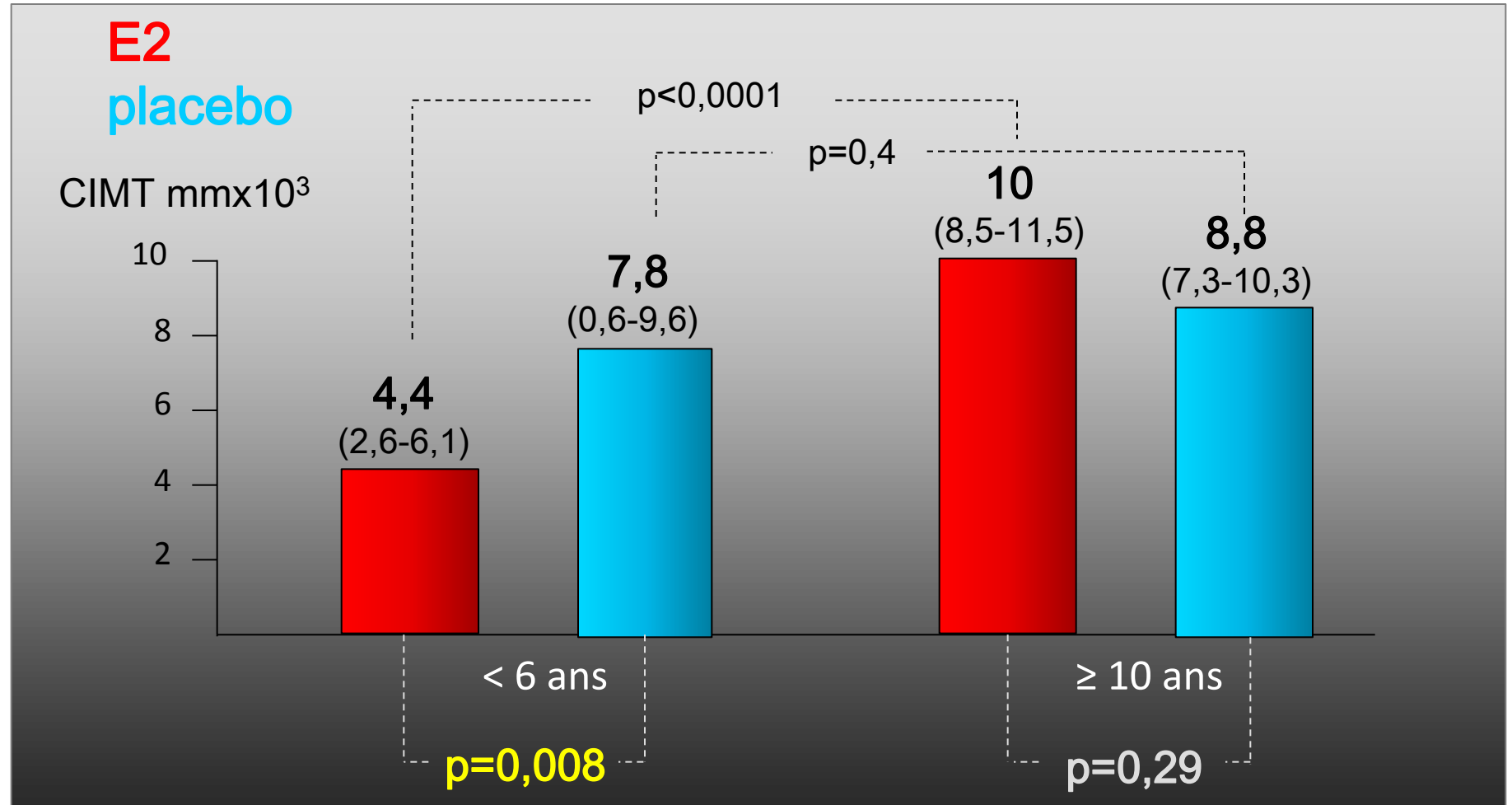
Variation de l'épaisseur intima-média de la carotide

643 femmes

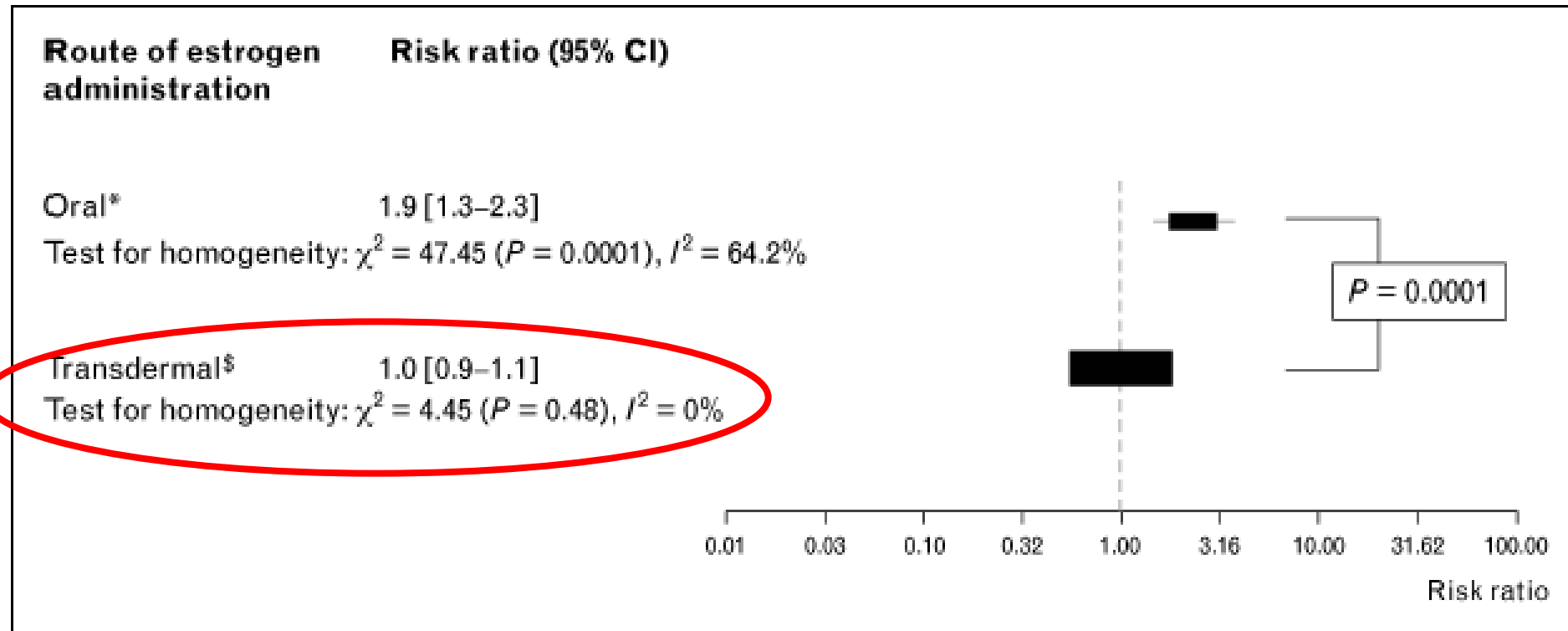
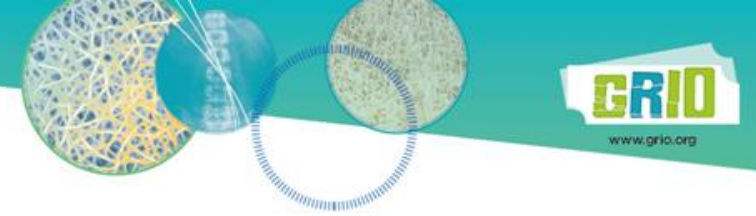
- Anc MP < 6 ans
- Anc MP ≥ 10 ans

E2 oral micronisé
per os 1mg/j + Pg

4 ans



THM et risque d'accident thrombo-embolique veineux



RCT, randomised controlled trial. *Risk assessed from 7 case-control studies, 5 cohort studies and 6 RCTs. §Risk assessed from 4 case-control studies and 2 cohort studies.

Influence de la voie d'administration et de la posologie estrogénique sur le risque d'AVC

Type of HRT	Cases* (n=15 710)	Controls* (n=59 958)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
None	92.27 (14 496)	93.12 (55 834)	1.00‡	1.00‡
Transdermal route:				
Low dose (≤50 µg)	0.66 (103)	0.74 (44 1)	0.92 (0.74 to 1.14)	0.95 (0.75 to 1.20)
High dose (>50 µg)	0.48 (76)	0.64 (38 4)	0.78 (0.61 to 1.00)	0.81 (0.62 to 1.05)
Oral route:				
Low dose §	0.17 (27)	0.10 (57)	1.87 (1.17 to 2.98)	1.89 (1.15 to 3.11)
High dose §	3.93 (618)	3.38 (202 5)	1.20 (1.09 to 1.33)	1.28 (1.15 to 1.42)
Low dose §	3.28 (515)	2.92 (175 3)	1.16 (1.04 to 1.29)	1.25 (1.12 to 1.40)
High dose §	0.66 (103)	0.45 (27 2)	1.51 (1.20 to 1.90)	1.48 (1.16 to 1.90)

*The model also included current users of tibolone, tibolone in combination with oestrogen-progestogen, and progestogen as well as former users of HRT (see table 2 for details).

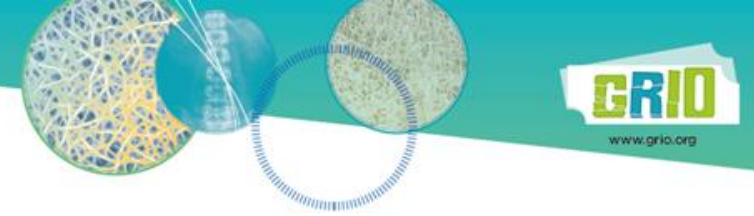
†Adjusted for age, body mass index, smoking status, alcohol misuse, diabetes, hyperlipidaemia, hypertension, atrial fibrillation, cardiovascular disease, transient ischaemic attack, aspirin or other NSAID use, and history of hysterectomy or oophorectomy.

‡Reference category, defined as no prescription of HRT in the 12 months before index date.

§ Low dose of oral HRT defined by ≤0.625 mg of equine oestrogen or ≤2 mg of estradiol and high dose of oral HRT defined by >0.625 mg of equine oestrogen or >2 mg of estradiol.

General Practice Research Database

THM et risque de cancer du sein

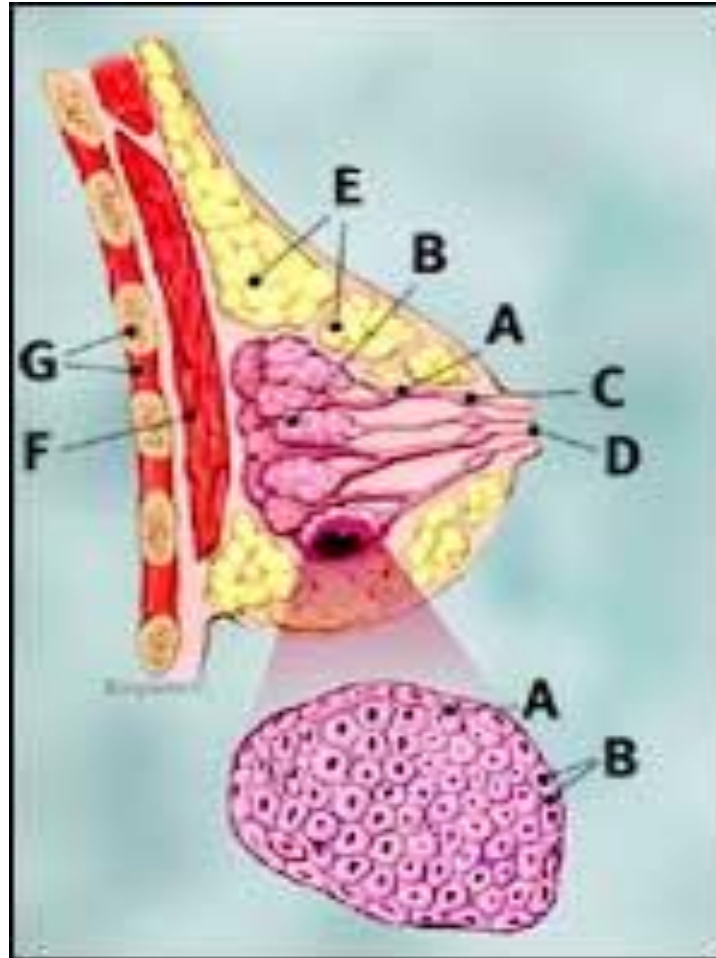


ETUDES

WHI

MWS

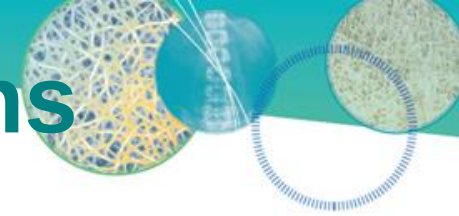
E3N



→ Impact du type de THM

→ Impact de la durée du THM

Risque de cancer du sein et THM dans l'étude de la MGEN (E3N)



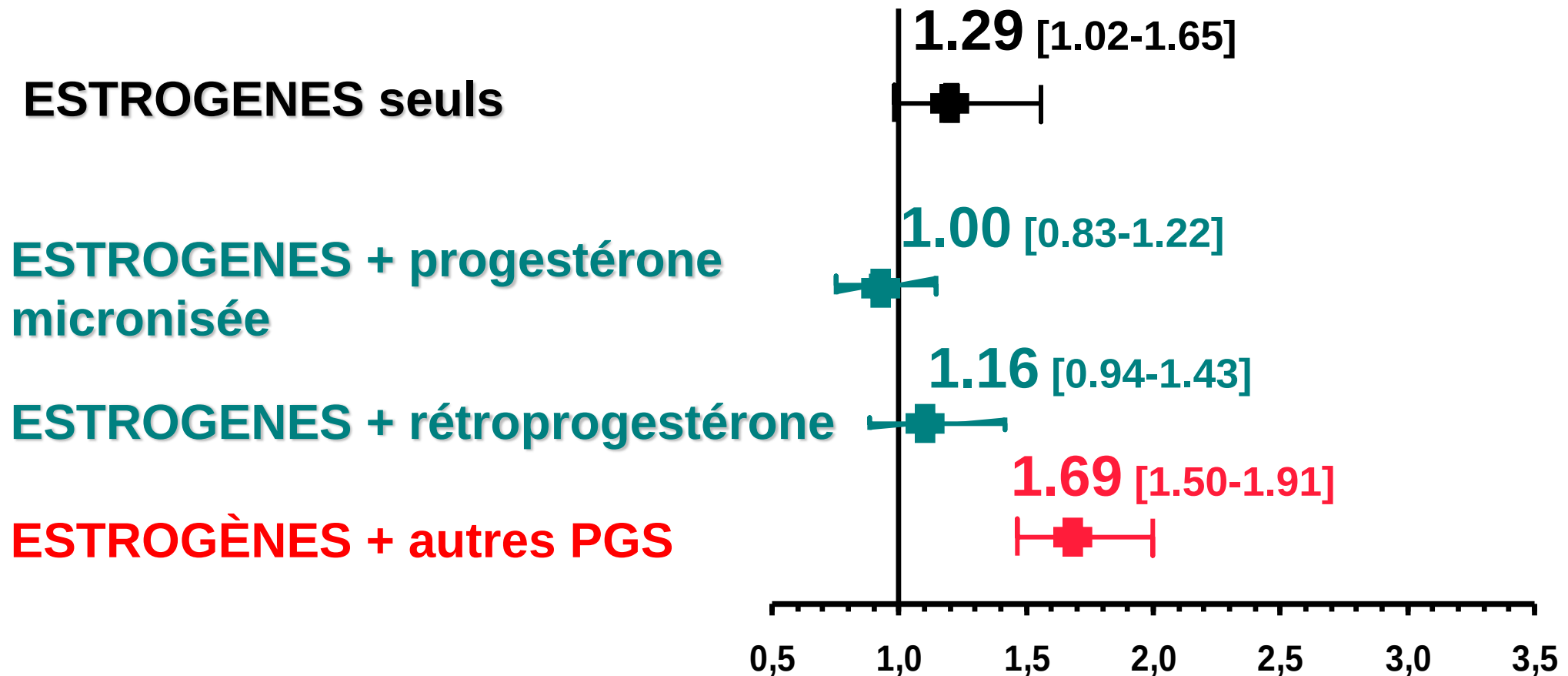
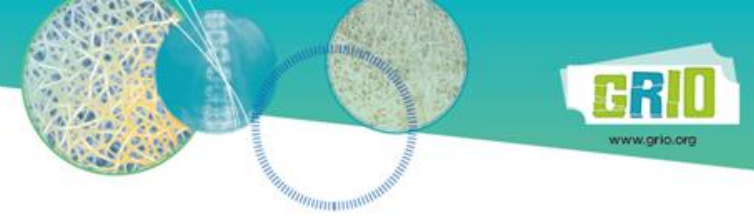
Etude Française d'observation débuté en 1990
Femmes ménopausées appartenant à la MGEN

→ **Analyse 1990-1997** : *Fournié A et al, J Int Cancer 2005*

→ **Analyse 1990-2002** : *Fournié A et al, Breast Cancer Res Treat 2007*

- n = 80 377 femmes ménopausées
- Suivi moyen : 7,7 ans (**sous THM : 5,5 ans**)
 - 652 972 personnes/années
- **2 354 cas de cancer du sein**

Risque de cancer du sein fonction du type de THM dans l'étude E3N



D'après Fournier A et al, Breast Cancer Res Treat 2007

THM et cancer du sein : rôle des molécules et de la durée du THM



	Toutes durées				Durée THM > 4 ans			
	Cas	Témoins	OR	95%IC	Cas	Témoins	OR	95%IC
Pas de THM	311	357	1	Ref	311	357	1	Ref
E+P4	25	34	0,80	0,44-1,43	14	17	0,79	0,37-1,71
E+P Synth	67	48	1,72	1,11-2,65	55	34	2,07	1,26-3,39
E+P (Pg)	55	43	1,57	0,99-2,49	45	30	1,92	1,13-3,27
E+P (T)	11	5	3,35	1,07-10,4	7	1	9,47	1,09-82,6

OR des cancers du sein parmi les utilisateurs en cours de THM combinés
par type de THM et durée d'utilisation



International Menopause Society

promoting education and research on all aspects of adult women's health

www.imsociety.org



**AMERICAN SOCIETY FOR
REPRODUCTIVE MEDICINE**



Consensus Statement on MHT



Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers, M. L. S. Gass^{}, C. J. Haines[†], J. E. Hall[‡], R. A. Lobo^{**}, D. D. Pierroz^{††} and M. Rees^{‡‡}*

- MHT is the most effective treatment for vasomotor symptoms associated with menopause at any age, but benefits are more likely to outweigh risks for symptomatic women before the age of 60 years or within 10 years after menopause.
- MHT is effective and appropriate for the prevention of osteoporosis-related fractures in at-risk women before age 60 years or within 10 years after menopause.

Maintien du remboursement du THM

- **Commission de transparence :**
 - 1/ Bien peser l'intérêt du THM eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente**
 - 2/ De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.**

Pas de modifications de ces recommandations en fonction des molécules et des voies d'administration

La position du GEMVi

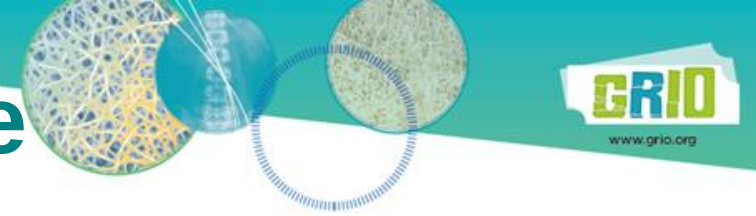
4 points importants pour le THM



- **Respect de la fenêtre d'intervention**
 - **Eviter de débuter le THM après 10 ans de ménopause**
- **Utiliser de préférence les hormones bio-identiques**
 - **Estradiol 17 β**
 - **Progestérone ou dydrogestérone**
- **Privilégier la voie parentérale pour les estrogènes**
- **Adapter les posologies et la durée du traitement à l'objectif recherché (qualité de vie, ostéoporose)**

@ lettre d'information patiente (www.gemvi.org)

Relais du THM par les traitements de l'ostéoporose chez les femmes à risque



Risque fracturaire
FESF +++

Risque fracturaire
Risque de cancer du sein

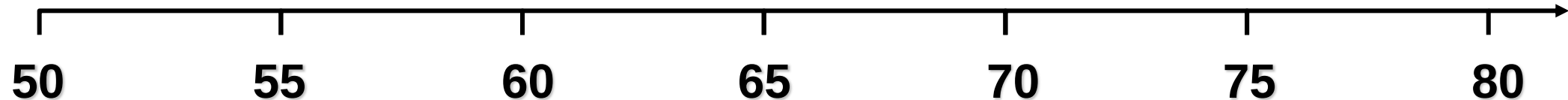
Signes du climatère
Risque osseux

Bisphosphonates

Raloxifène

Dénosumab

THM



Calcium et vitamine D