

LE DOSSIER

Le THM : nécessité d'une révision

Prise en charge du risque fracturaire en début de ménopause : une génération sacrifiée ?

RÉSUMÉ : Depuis la publication et la médiatisation importante des résultats de l'étude WHI, il y a plus de 10 ans, les prescriptions du traitement hormonal de la ménopause (THM) ont chuté de manière importante dans tous les pays occidentaux et notamment en France. La carence estrogénique de la ménopause représente un des facteurs physiopathologiques majeurs de l'ostéoporose post-ménopausique, ce qui soulève la question des conséquences osseuses potentielles de la moindre utilisation du THM. Nous ne disposons pas de données épidémiologiques pour la France, mais des études récentes réalisées aux États-Unis montrent une augmentation significative de l'incidence fracturaire, en particulier des sites osseux riches en os trabéculaire (poignet, côtes, vertèbres) associée à la baisse des THM. Ces résultats ne sont pas surprenants compte tenu de l'estrogéno-dépendance majeure du tissu osseux étayée notamment par l'efficacité du THM à réduire l'incidence fracturaire de femmes même à faible risque osseux. L'évaluation du risque fracturaire doit donc représenter un élément important de la prise en charge des femmes en début de ménopause et nécessite d'être prise en compte dans la balance bénéfices/risques du THM, en particulier chez celles qui abordent leur ménopause avec déjà une augmentation de leur risque fracturaire



→ F. TRÉMOLLIERES
Centre de Ménopause,
Hôpital Paule-de-Viguier,
TOULOUSE.

La publication il y a plus de 10 ans, de l'étude randomisée WHI [1] a représenté un tournant majeur pour la prise en charge hormonale de la phase post-ménopausique. La balance bénéfices/risques des THM et leurs conditions de prescription ont été remises en cause par les autorités de santé. Les dernières recommandations de l'Afssaps de janvier 2006 pour la prévention de l'ostéoporose [2] soulignent ainsi que le THM ne peut être indiqué que s'il existe des troubles climatériques, la durée de la prescription étant fonction de ces troubles ou chez une femme non symptomatique, en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements de l'ostéoporose.

De fait, l'utilisation des THM a chuté dans tous les pays industrialisés avec en France, une baisse de plus de 70 %

des prescriptions depuis 2002. De plus, et au-delà d'une moindre utilisation, les modalités des THM ont été modifiées avec une baisse des posologies estrogéniques et une durée de traitement plus courte.

On peut donc s'interroger sur les conséquences de telles modifications pour la prise en charge des femmes après la ménopause et, en particulier, pour la prévention de l'ostéoporose.

Perte osseuse et THM

Rappelons, en effet, que la carence estrogénique est le déterminant physiopathologique majeur de l'ostéoporose post-ménopausique. Elle entraîne une activation du recrutement des ostéoclastes et de leur activité, ce qui a pour

LE DOSSIER

Le THM : nécessité d'une révision

conséquence une augmentation de la résorption osseuse. Il en résulte une accélération de la perte osseuse et des altérations de la micro-architecture avec désorganisation des travées osseuses qui vont contribuer à fragiliser le tissu osseux et augmenter le risque de fracture [3-5]. Ces modifications sont plus particulièrement présentes en début de ménopause au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres, extrémité inférieure du radius) qui est le plus sensible aux variations hormonales.

Par ailleurs, les estrogènes ont largement fait la preuve de leur efficacité pour prévenir la perte osseuse et les anomalies micro-architecturales liées à la ménopause. L'étude WHI a confirmé sans ambiguïté, l'efficacité du THM pour diminuer l'incidence des fractures ostéoporotiques à tous les sites osseux [6]. Enfin, il est important de souligner que le THM est, à ce jour, le seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité dans une population à faible risque de fracture, comme en témoigne une incidence 10 à 15 fois plus faible dans l'étude WHI que dans les grands essais thérapeutiques de l'ostéopore. Seules 10 à 12 % des femmes présentaient un T-score < -2,5, malgré un âge moyen de 63 ans, ce qu'il faut avant tout rapprocher du fort pourcentage de surcharge pondérale et d'obésité de la population.

Il était donc logique de supposer qu'une moindre utilisation du THM en début de ménopause pourrait avoir pour conséquence une augmentation de l'incidence des fractures ostéoporotiques.

Toutes les études densitométriques avaient déjà montré que l'arrêt du traitement était associé à une reprise évolutive de la perte osseuse avec une cinétique de perte variable selon l'âge des patientes, le site osseux considéré, la durée antérieure de prise du traitement et les doses utilisées. Globalement, le bénéfice densitométrique disparaît dans les 3 à 5 ans suivant l'arrêt d'un THM en particulier

sur les sites osseux riches en os trabéculaire (vertèbres, poignet). Plusieurs études d'observations déjà anciennes avaient également souligné la perte de l'effet anti-fracturaire après 5 ans d'arrêt du THM. Plus récemment, une analyse complémentaire de l'étude E3N [7] a mis en évidence que la perte de l'effet protecteur osseux du THM n'était observée qu'au-delà de 5 ans de traitement sous réserve que celui-ci ait été poursuivi au préalable pendant au moins 5 ans (HR = 0,83 ; IC 95 % [0,69-0,99]). Le risque fracturaire apparaissait néanmoins plus élevé que celui observé pour des périodes d'arrêt de moins de 5 ans (HR = 0,68 [0,50-0,92]) et surtout, que celui des femmes toujours traitées (HR = 0,65 [0,57-0,75]).

Risque fracturaire ostéoporotique

De manière plus intéressante, nous disposons actuellement des données issues de plusieurs études sur l'évolution du risque fracturaire, réalisées aux États-Unis dans les années post-WHI.

Dans une étude longitudinale [8] réalisée en Californie chez 80 955 femmes de plus de 60 ans (moyenne : 68,8 ans), l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) a été évaluée entre 2002 et 2008. Au cours de cette période, l'utilisation du THM a diminué de 85 % à 18 %. Parallèlement, on retrouve une augmentation significative de l'incidence annuelle standardisée pour l'âge des FESF de 3,9 à 5,67 pour 1 000 femmes. Le risque fracturaire était corrélé positivement à l'âge et négativement à l'IMC avec une augmentation du risque associée à la durée d'arrêt du traitement. En comparaison aux femmes qui ont poursuivi le THM, celles qui l'avaient interrompu avaient une augmentation du risque de FESF de 52 % après 2 ans d'arrêt, de 64 % après 3 ans et de 77 % après 5 ans d'arrêt. Cette augmenta-

tion du risque était fonction du statut osseux avec, en comparaison au risque des femmes ayant un T-score > -1 à l'arrêt, un risque 7,6 fois plus élevé en cas de T-score < -2,5 (HR = 7,59 ; IC 95 % [4,53-12,7]) et 2,5 fois plus, en cas de T-score compris entre -1 et -2,5 (HR = 2,54 [1,51-4,27]). Ces résultats n'ont pas été modifiés après ajustement pour la prise de bisphosphonates dont la prévalence a augmenté de 8 % à 23 % dans le même temps.

Ils confirment les résultats d'une étude épidémiologique antérieure [9] réalisée à partir d'une importante base de données aux États-Unis qui avait comparé l'incidence des fractures entre la période pré-WHI (2000-2002) et post-WHI (2003-2005) chez des femmes de 40 à 69 ans. 919 389 femmes ont ainsi été étudiées à partir de 2000, ce nombre augmentant jusqu'à 2 872 372 en 2005. Plus de 43 000 fractures ont été colligées avec une augmentation significative de leur fréquence dans la période 2003-2005 par rapport à la période 2000-2002 où l'incidence fracturaire était restée stable. L'augmentation la plus importante concernait les fractures du poignet avec une majoration de 44 % de leur incidence ajustée pour l'âge entre 2004 et 2005 par rapport à la période de référence initiale. Même si cette étude n'est pas exempte de biais, il est logique de penser que l'augmentation du nombre des fractures observées peut être rapprochée de la baisse importante du nombre de femmes recevant un THM dans les années post-WHI. Et d'autant que, dans le même temps, le dépistage de l'ostéopore a progressé tout comme la disponibilité des autres traitements, facteurs de nature en principe, à diminuer l'incidence fracturaire.

Au total, ces résultats apportent un éclairage supplémentaire sur la balance bénéfiques/risques du THM en confirmant une fois de plus la relation étroite existant entre ménopause et risque fracturaire.

Conclusion

Il apparaît très probable que la faible utilisation actuelle du THM va s'accompagner rapidement d'une augmentation importante de l'incidence des fractures ostéoporotiques, en particulier de celles des sites osseux riches en os trabéculaire (poignet, vertèbres, côtes) et chez des femmes relativement jeunes, de moins de 65 ans, dans un 1^{er} temps. C'est ce que nous voyons tous les jours en pratique quotidienne et il est à craindre que le nombre de femmes jeunes présentant déjà une fragilité osseuse ne fasse qu'augmenter dans les années à venir.

Lors de la publication des résultats de l'étude WHI, seuls les risques associés au THM ont été soulignés et médiatisés, les bénéfices étant totalement occultés. Beaucoup de médecins ont incité leurs patientes à interrompre leur THM ou à ne pas le débiter, comme beaucoup de femmes continuent de refuser ce traitement, même en cas de troubles climatiques gênants. La problématique de l'ostéoporose a été complètement laissée de côté et peu de femmes ont bénéficié d'une évaluation de leur risque fracturaire. Or, il est actuellement clair que non seulement les analyses successives de l'étude WHI ont conduit à relativiser les risques associés au THM, en particulier en début de ménopause, mais les déter-

minants de la balance bénéfiques/risques en sont de mieux en mieux connus.

Nous disposons des outils permettant de dépister les femmes qui abordent leur ménopause avec déjà une diminution de leur capital osseux et/ou une perte osseuse évolutive et qui sont les plus à mêmes de bénéficier avec le THM d'une véritable démarche de prévention primaire. De plus, la disponibilité d'autres traitements de l'ostéoporose permet d'envisager ultérieurement, chez les femmes à risque osseux et dont la balance bénéfiques/risques du THM ne serait plus jugée aussi favorable qu'en début de ménopause, un relais thérapeutique efficace et plus adapté [10].

Bibliographie

1. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL *et al.* Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288:321-333.
2. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Afssaps Actualisation janvier 2006. <http://agmed.sante.gouv.fr>
3. POUILLES JM, TRÉMOLLIÈRES F, RIBOT C. Étude longitudinale des effets de la ménopause sur la perte osseuse en début de ménopause. *Press Med*, 1994; 23:1069-1073.
4. AKHTER MP, LAPPE JM, DAVIES KM, RECKER RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone*, 2007;41:111-118.
5. WEHRLI FW, LADINSKY GA, JONES C *et al.* In vivo magnetic resonance detects rapid remodeling changes in the topology of the trabecular bone network after menopause and the protective effect of estradiol. *J Bone Miner Res*, 2008;23:730-740.
6. CAULEY JA, ROBBINS J, CHEN Z *et al.* Effects of estrogen plus progestin on the risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003;290:1729-1738.
7. ENGEL P, FABRE A, FOURNIER A *et al.* Risk of osteoporotic fractures after discontinuation of menopausal hormone therapy: results from the E3N cohort. *Am J Epidemiol*, 2011;174:12-21.
8. KARIM R, DELL RM, GREENE DF *et al.* Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause*, 2011;18:1172-1177.
9. ISLAM S, LIU Q, CHINES A, HELZNER E. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause*, 2009;16:77-83.
10. TRÉMOLLIÈRES F, POUILLES JM, RIBOT C. Proposition d'une stratégie de prévention du risque fracturaire en début de ménopause. *Gyn Obstet Reprod*, 2009;37:50-56.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article: interventions ponctuelles (Laboratoires Amgen, Bayer Schering France, Daiichi Sankyo France, Ipsen, Lilly France, MSD, Rottapharm, TEVA/Théramex), intérêts indirects (partenaires industriels du GEMVi et du GRIO). L'auteur n'a ni intérêts financiers ni de liens durables ou permanents avec des laboratoires.