

## Mise au point

On sait maintenant que les femmes qui ont une ménopause symptomatique avec bouffées vasomotrices ont en règle une accélération importante de leur perte osseuse au moment de la ménopause, mais aussi que chez ces femmes symptomatiques des doses relativement faibles (50 µg de  $\beta$ -estradiol) sont efficaces [1, 2] et considérées par les patientes comme « suffisantes » dans plus de 75 % des cas [3].

# Le traitement hormonal de la ménopause en 2010

## Le traitement estrogénique doit être reconsidéré

La perte osseuse rapide entraîne chez les femmes une modification de l'architecture osseuse [4]. Les femmes chez qui le taux d'estradiol baisse rapidement et profondément ont un risque plus élevé de fracture vertébrale [5]. Or, chez les femmes ménopausées symptomatiques, le taux d'estradiol qui est avant la ménopause de l'ordre de 100 pg/mL passe à 15 pg/mL, voire devient non dosable. Ce sont donc ces patientes qui justifient en priorité une thérapeutique substitutive (*encadré 1*). Le traitement estrogénique peut freiner ou abolir la destruction osseuse de la post-ménopause. En pratique, il n'est pas nécessaire de faire un choix par sélection densitométrique : la sélection des patientes à traiter est effectuée en fonction de l'existence des troubles symptomatiques du climatère.

### Encadré 1.

#### En pratique, qui traiter ?

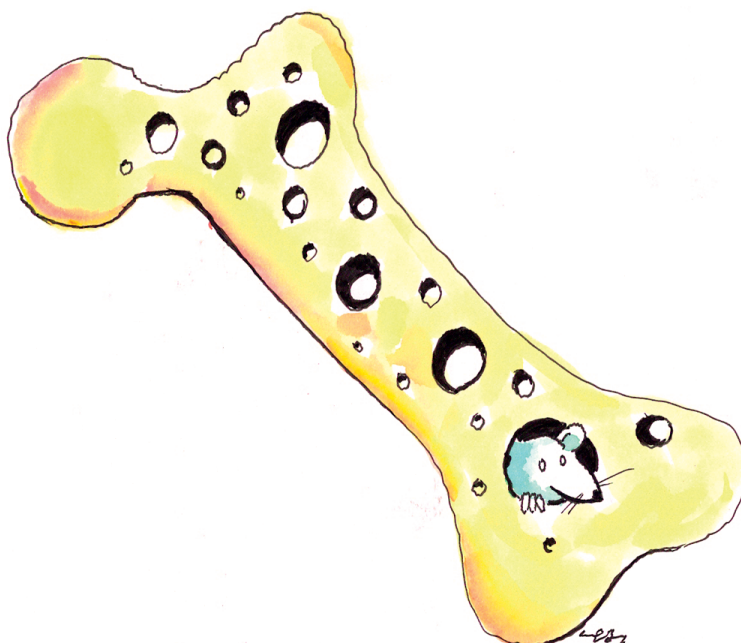
- Les femmes ayant des symptômes intenses de ménopause : par exemple plus de 6 ou 8 flushes clairement ressentis par nycthémère.
- Les femmes maigres (indice de masse corporelle inférieur à 18).
- Les femmes ayant une ménopause précoce (spontanée ou thérapeutique).
- Les « femmes à risque » (carence de calcium, carence de vitamine D ou de soleil, faible activité physique)

La prévention estrogénique diminue et retarde l'apparition des premières fractures de Pouteaux-Colles et des fractures vertébrales. Le bénéfice thérapeutique

est donc double, sur les symptômes et sur la solidité osseuse. Les posologies antérieurement recommandées (100 µg par jour d'estradiol transdermique) ne sont pas nécessaires : il a été montré que des posologies de patch débutant à 50 µg par jour et se poursuivant éventuellement suivant les choix de la patientes à 35 µg par jour étaient suffisantes pour traiter les troubles climatériques chez la majorité des patientes [3]. Ces posologies sont suffisantes pour prévenir la perte osseuse, puisqu'un traitement de 3 ans conduit à une différence avec le placebo d'environ 5 % de masse osseuse [6, 7]. La durée du traitement a également été modifiée. Il a été montré que l'accrétion post-ménopausique de la perte osseuse est relativement courte, 2 ou 3 ans dans la majorité des cas [4]. L'instauration d'un traitement estrogénique à ces doses et pendant cette période peut être proposée, d'autant plus que le risque d'augmentation du cancer du sein à cet âge et pendant des périodes courtes n'est pas significatif. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement estrogénique court de la post-ménopause devient alors très positif.

L'arrêt du traitement doit être bien conduit. L'arrêt brutal, même à ces posologies faibles, entraîne parfois la réapparition de symptômes ménopausiques. Il est donc souhaitable de diminuer très progressivement les posologies. Souvent, des doses très faibles d'estrogène sont très bien acceptées.

La question de l'effet du traitement court (3 ans) par estrogène au moment de la ménopause sur le risque de fractures à long terme est évidemment majeure. Il est clairement établi que l'arrêt du traitement estrogénique ne s'accompagne pas de rebond de la perte osseuse lorsque la diminution des posologies est très progressive [8-11]. Il a d'autre part été montré qu'un traitement relativement court d'estrogène peut diminuer le risque de survenue de la première fracture à long terme. Nous l'avons dit, cet effet est observé sur les fractures du poignet et des vertèbres [8, 12, 13].



## Comment traiter ?

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) (auparavant traitement hormonal substitutif THS) associe chez les femmes non hystérectomisées un estrogène et un progestatif :

### L'estrogène

Les présentations optimales pour ces posologies modérées sont par voie orale les comprimés à 1 mg d'estradiol (par exemple Estrofem® ou Oromone® ou Provames®). La posologie initiale peut être de 1 cp par jour, chaque jour, ou 5 jours par semaine (soit 7 ou 5 mg par semaine).

La voie transdermique semble avoir l'avantage, en diminuant le métabolisme hépatique, de réduire un risque éventuel de thrombose. Le  $\beta$ -estradiol est présenté en gel (par exemple Oestrodose® ou Oestrogel®) ou en patchs délivrant 25 ou 37,5 ou 50 ou 75  $\mu$ g de  $\beta$ -estradiol par jour (par exemple Dermestril®, Femsept®, Oesclim®, Thais®, Vivelledot®). La posologie initiale doit être modérée : débiter avec des patchs de 50  $\mu$ g par jour ou des doses faibles de gel, sachant qu'environ 10 % de la dose appliquée est absorbée.

### Le progestatif

Il doit être administré au moins 12 jours par mois afin de limiter la prolifération endométriale. De nombreux principes actifs sont disponibles, mais il a été suggéré pour certains un rôle dans l'augmentation de la fréquence de survenue de cancer du sein. En fonction des données actuelles [14], la progestérone micronisée ne paraît pas associée à un surrisque de cancer du sein et représente donc la prescription de première intention (Utrogestan® et génériques) : une capsule de 100 mg par jour, 5 ou 7 jours par semaine.

De nombreuses associations d'estradiol et de progestatifs divers sont disponibles par voie orale et transdermiques. Elles peuvent être prescrites en fonction de la dose

d'estradiol qu'elles contiennent. Cependant le rôle inducteur de cancers du sein par certains dérivés progestatifs est encore mal défini et, nous l'avons dit, les données rassurantes concernant la progestérone sont un facteur de choix.

### Comment adapter le traitement ?

La posologie de l'estradiol peut être adaptée après 1 à 3 mois, en fonction de l'intensité des symptômes résiduels : très rarement, élévation de la dose quotidienne à 75  $\mu$ g de  $\beta$ -estradiol, le plus souvent diminution à 37,5  $\mu$ g. Une adaptation des posologies de la voie orale peut être effectuée de même (en se fondant sur une posologie totale par semaine).

### Quand arrêter le traitement ?

Après deux ou au maximum trois ans, il est conseillé de réduire très lentement la posologie (en passant à une administration un jour sur deux, puis un jour sur trois par exemple) de manière à interrompre le traitement en 6 mois.

## Conclusion

Les thérapeutiques de prévention des périodes de destruction osseuse rapide comme la perte osseuse post ménopausique ont un rapport bénéfice/risque important. Un traitement de 3 ans au moment de la ménopause, particulièrement chez les femmes symptomatiques, sans qu'il soit nécessaire de mesurer la masse osseuse, entraîne un bénéfice sur le risque de survenue de fractures vertébrales et systémiques (Pouteaux-Colles).

Il reste toujours important de prévenir les facteurs de risque de fractures, notamment : apport suffisant de calcium alimentaire (ou un apport supplétif), de vitamine D par exposition solaire (ou un apport supplétif), activité physique régulière, éviter, dans la mesure du possible les périodes d'immobilisation complète...

### Références :

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. Principal results from the Women's health Initiative randomized Controlled Trial. JAMA. 2002;288:321-33.
2. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 1995;332:1589-93.
3. Serfaty D, Caulin F. Efficacy and tolerability of transdermal 17 beta estradiol in patients with climacteric symptoms/dose titration according to individual choice. Current therapeutic research. 1996;57(7):506-15.
4. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, van Ginkel FC, van der Stelt PF. Accelerated vertebral bone loss in relation to the menopause: a cross sectional study on lumbar bone density in 286 women. Bone and Mineral. 1988;5(1):11-9.
5. Bauer DC, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Stone K, Cummings SR. Women with low serum estradiol have an increase risk of hip and vertebral fractures. A prospective study. Osteoporos Int. 1996;6:S36.
6. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density results of the PEPI trial. JAMA. 1996;27:1389-96.
7. Delmas PD, Porne B, Felsenberg D, Stakkestad JA, Radowicki S, Garnero P, et al. International Study group. Three-year follow-up of the use of transdermal 17beta-estradiol matrix patches for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:32-40.
8. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long term effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone. 2004;34:728-35.
9. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Redlund-Johnell I, Hasserius R, Sernbo I, Caulin F. Targeting of hormone replacement therapy immediately after menopause. Bone. 2001;28:440-5.
10. Bjarnason NH, Byrjalsen I, Hassager C, Haarbo J, Christiansen C. Low dose of estradiol in combination with gestodene to prevent early post-menopausal bone loss. Amer J Obstet Gynecol. 2000;183:550-60.
11. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E ; PEPI Safety Follow-Up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of hormone replacement Therapy. Results from the PEPI trial. Safety follow up study. Arch. Intern. Med. 2002;162:665-72.
12. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women. Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. Maturitas. 2000;36:181-93.
13. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of Estrogen Plus progestin on risk of fracture and bone mineral density : the Women Health Initiative Randomised Trial. JAMA. 2003;290:1729-38.
14. Afssaps. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM). Dossier. Actualisation du 12-02-2008.

## En résumé, le THM en 2010

- ▶ **Le traitement estrogénique peut freiner ou abolir la destruction osseuse de la post-ménopause.** En pratique, ce n'est pas l'ostéodensitométrie qui guide la décision, mais l'existence des troubles symptomatiques du climatère.
- ▶ Il est clairement établi que l'arrêt du traitement estrogénique ne s'accompagne pas de rebond de la perte osseuse lorsque **la diminution des posologies est très progressive.**
- ▶ **Un traitement relativement court d'estrogène** peut diminuer le risque de survenue de la première fracture à long terme.
- ▶ Le THM associe chez les femmes non hystérectomisées **un estrogène et un progestatif**, durant 2 à 3 ans avant son arrêt progressif.