



HAL
open science

Traitement hormonal substitutif et prévention de l'ostéoporose

Céline François

► **To cite this version:**

Céline François. Traitement hormonal substitutif et prévention de l'ostéoporose. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01472360

HAL Id: dumas-01472360

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01472360>

Submitted on 20 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2000

N° D'ordre **7051**

**TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF
ET
PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Mlle Céline FRANCOIS
[Données à caractère personnel]

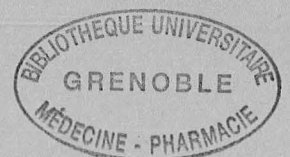
Thèse soutenue publiquement le 20 décembre 2000, à 17 H 30.

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur **Christophe RIBUOT**, Président de jury

Monsieur le Professeur **Robert JUVIN**

Madame le Docteur **Frédérique DEVESNE-ARMAND**



Année : 2000

N° D'ordre

**TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF
ET
PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Mlle Céline FRANCOIS
[Données à caractère personnel]

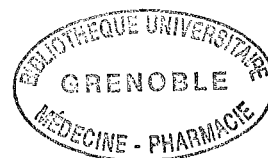
Thèse soutenue publiquement le 20 décembre 2000, à 17 H 30.

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur **Christophe RIBUOT**, Président de jury

Monsieur le Professeur **Robert JUVIN**

Madame le Docteur **Frédérique DEVESNE-ARMAND**



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco- toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio- technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
 Vice-Doyen
 Assesseurs

M. le Professeur J. L. DEBRU
 M. le Professeur J. P. CHIROSSEL
 M. le Professeur J. LEBEAU
 M. le Professeur J.P. ROMANET
 M. le Professeur B. SELE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMBLARD	Pierre	Dermato. Vénérologie	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie et Mycol.	JOUK	Pierre-Simon	Biologie du Dévelop.. et de la reproduction.
BACHELOT	Ivan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	JUVIN	Robert	Rhumatologie
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Méd.	LAVIEILLE	Jean-Pierre	O.R.L.
BARGE	Michel	Neurochirurgie	LE BAS	François	Biophys.et Trait. de l'Image.
BARRET	Luc	Médecine Légale	LEBEAU	Jacques	Stomat. et Chirurgie Maxillo-Faciale
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et Imag. Méd.	LEROUX	Dominique	Génétique
BEANI	J.-Claude	Dermatologie,Vénérologie	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BENABID	Al.-Louis	Biophys. et Trait. de l'image	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BENSA	J. Claude	Immunologie	LEVY	Patrick	Physiologie
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LUNARDI	Joël	Biochimie et Bio. Molécu.
BESSARD	Germain	Pharma. Fondamentale	MACHECOURT	Jacques	Cardio. et Maladie Vascul.
BLIN	Dominique	Chir. Thor.et Cardio Vascul.	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MALLION	J. Michel	Méd.du Trav. et Risques Prof.
BOST	Michel	Pédiatrie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
BOUCHARLAT	Jacques	Pédo Psychiatrie	MERLOZ	Philippe	Chir. Ortho. et Traumatol.
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes	MICOUD	Max	Maladies Infect. et Trop.
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MOREL	Françoise	Bioch. et Biol. Moléculaire
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et Cyto. Pathol.	MOUILLON	Michel	Ophtalmologie
BRICHON	P.Yves	Chir. Thor. et Cardio.Vasc.	MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique	MOUTET	François	Chir. Plast.Reconst. et Esth.
CARPENTIER	Patrick	Méd.Interne	PASQUIER	Basile	Anat. et Cyto.Patho
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie	PASSAGIA	J.-Guy	Anatomie.
CHAMBAZ	Edmond	Biologie Cellulaire	PAYEN de LA		
CHARACHON	Robert	O.R.L.	GARANDERIE	J. François	Anesthésiologie
CHIROSSEL	J. Paul	Anatomie	PELLAT	Jacques	Neurologie
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
COLONB	Maurice	Immunologie	PISON	Christophe	Pneumologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	POLACK	Benoît	Hématologie
COULOMB	Max	Radiologie et Imagerie Méd.	POLLAK	Pierre	Neurologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	PONS	Jean-Claude	Gynécologie et Obstétrique
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Trav. et des risques professionnels.	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistique et Inf. Med.	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie	RAPHAEL	Bernard	Stomato. et Chirurgie Maxillo-faciale
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	REYT	Emile	O.R.L.
DYON	J.François	Chirurgie Infantile	ROMANET	J. Paul	Ophtalmologie
FAGRET	Daniel	Bioph et Trait. Image	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
FAURE	Claude	Anatomie	SCHAERER	René	Cancérologie
FAVROT	Marie C.	Cancerologie CLB Lyon	SEIGNEURIN	Daniel	Histo.embryo.cytogénéti.
FERRETTI	Gilbert	Radiologie centrale	SEIGNEURIN	J. Marie	Reproduction
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	SELE	Bernard	Bactério-Viro - Hygiène.
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-Entéro.	SOTTO		Biologie du Développement et de la Reproduction
FRANCO	Alain	Médecine. Interne	STAHL	J. Jacques	Hématologie et Transfusion
FRANCOIS	Patrice	Épidém., Écon. de la Sant. et Prévention.	VANZEITTO	J. Paul	Maladies Infect. et Trop.
GARNIER	Philippe	Pédiatrie	VIALTEL	Gérald	Clin./Urgences Cardio.
GIRARDET	Pierre	Anesthé. et Réa. Chir.	VROUSOS	Paul	Néphrologie
GOULLIER-FLEURET	Andrée	Parasitologie et Mycologie	VUILLEZ	Constantin	Radiothérapie
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	ZARSKI	J.-Philippe	Biophys./Méd. Nucléaire
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale		J.Pierre	Hépto-Gastro-Entérol.
HADJIAN	A.-Jean	Biochimie et biol.Mol			
HALIMI	Serge	Nutrition			
HONMEL	Marc	Neurologie.			

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT,

Pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Robert JUVIN,

Pour avoir inspiré le sujet de cette thèse lors de mon stage hospitalier dans le service de rhumatologie.

Pour ses conseils et le temps qu'il m'a accordé pour la réalisation de ce travail.

A Madame Frédérique DEVESNE-ARMAND,

Pour avoir accepté de participer à ce jury.

Pour ces conseils et sa méthode de travail à l'officine.

A Madame Michèle BOITARD,

Pour ses conseils et le temps qu'elle m'a accordé.

REMERCIEMENTS

A ma mère,

Pour son soutien, son aide et sa patience tout au long de mes études.

A ma famille,

Pour leur écoute et leur soutien.

A mes amis de la faculté,

Pour les bons moments passés à leur côté.

Aux Pharmacies Miquel-Devesne (Grenoble), Barbier (La Côte Saint André) et la Pharmacie des Marches,

Pour m'avoir permis de distribuer mon questionnaire.

A tous ceux qui me sont chers, parents et amis.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
1^{ÈRE} PARTIE : RAPPELS ANATOMO PHYSIO PATHOLOGIQUES	8
I L'OS	9
I.1 COMPOSITION CHIMIQUE	9
I.1.1 La fraction organique.....	9
I.1.2 La fraction minérale.....	9
I.2 STRUCTURE DE L'OS.....	10
I.2.1 Texture de l'os.....	10
I.2.2 Architecture de l'os.....	10
I.3 LES CELLULES OSSEUSES.....	11
I.3.1 Les ostéoblastes.....	11
I.3.2 Les ostéoclastes.....	11
I.3.3 Les ostéocytes.....	11
I.3.4 Les cellules bordantes.....	12
I.4 PHYSIOLOGIE DE L'OS.....	12
I.4.1 L'unité multicellulaire du remodelage.....	12
I.4.2 Le cycle de remodelage.....	13
I.4.3 La régulation du remodelage osseux.....	14
I.5 VIEILLISSEMENT OSSEUX.....	18
I.6 LE CYCLE DE VIE DE L'OS.....	18
II L'OSTÉOPOROSE.....	20
II.1 DÉFINITION.....	20
II.2 EPIDÉMIOLOGIE DE L'OSTÉOPOROSE.....	21
II.2.1 Fracture de l'extrémité supérieure du fémur.....	21
II.2.2 Incidence des fractures ostéoporotiques en fonction du site touché.....	23
II.2.3 Progression des fractures.....	24
II.3 CONSÉQUENCES DES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES.....	24
II.3.1 Morbidité, mortalité.....	24
II.3.2 Retentissement économique de l'ostéoporose.....	25
II.4 SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE.....	26
II.4.1 Les douleurs.....	26
II.4.2 La cyphose dorsale.....	26
II.4.3 La réduction de la taille.....	27

II.5	LES FACTEURS DE RISQUES	27
II.5.1	<i>Génétique de l'ostéoporose</i>	27
II.5.2	<i>Facteurs de risque « acquis » de l'ostéoporose</i>	28
II.6	PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE	30
II.6.1	<i>Augmentation du pic de masse osseuse</i>	30
II.6.2	<i>Prévention de la perte osseuse post ménopausique</i>	30
2^{ÈME}	PARTIE : LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF	31
I	LES CHIFFRES DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF EN FRANCE EN L'AN 2000	32
II	LES PRINCIPES	33
III	LES SPÉCIALITÉS	34
III.1	LES ESTROGÈNES	34
III.2	LES PROGESTATIFS	34
III.3	LES ESTRO-PROGESTATIFS : « SPÉCIALITÉS TOUTES PRÊTES »	34
IV	INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	35
IV.1	LES INDICATIONS	35
IV.2	LES CONTRE-INDICATIONS	35
IV.2.1	<i>Les pathologies gynécologiques</i>	35
IV.2.2	<i>Les pathologies thrombo-emboliques</i>	37
IV.2.3	<i>Les autres pathologies</i>	38
V	THS ET FONCTION OSSEUSE	39
V.1	MÉCANISME D'ACTION DES ESTROGÈNES SUR LE TISSU OSSEUX	39
V.1.1	<i>Les récepteurs aux estrogènes</i>	39
V.1.2	<i>Les cibles cellulaires des estrogènes</i>	40
V.2	LES DOSES EFFICACES	42
V.2.1	<i>Estrogènes conjugués équins</i>	42
V.2.2	<i>17β-estradiol</i>	42
V.3	THS ET MARQUEURS BIOCHIMIQUES DU RENOUVELLEMENT OSSEUX	43
V.3.1	<i>Les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux</i>	43
V.3.2	<i>Evolution de ces marqueurs au cours d'un THS</i>	45
V.4	THS ET DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE	46
V.4.1	<i>Résultats des études récentes</i>	46
V.4.2	<i>Conclusion</i>	50
V.5	THS ET RISQUE FRACTURAIRE	50
V.5.1	<i>Les études</i>	50
V.5.2	<i>Conclusion</i>	51

V.6 THS ET TAILLE.....	52
VI AUTRES EFFETS DU THS.....	53
VI.1 THS ET MÉTABOLISME	53
VI.1.1 Métabolisme glucidique	53
VI.1.2 Métabolisme des lipides.....	53
VI.2 EFFETS VASCULAIRES ET SUR LA COAGULATION DU THS	54
VI.3 EFFETS DU THS SUR LE RISQUE VASCULAIRE.....	55
VI.3.1 Le risque artériel.....	55
VI.3.2 Le risque veineux.....	56
VI.4 ESTROGÈNES ET SYMPTÔMES CLINIQUES	56
VI.5 ESTROGÈNES ET FONCTION CÉRÉBRALE.....	57
VI.6 ESTROGÈNES ET PEAU.....	57
VI.7 THS ET CANCER DU COLON.....	57
VI.8 THS ET ESPÉRANCE DE VIE	58
VI.9 THS ET CONTRÔLE POSTURAL	58
VI.10 THS ET PRISE DE POIDS.....	58
VII LES MODES D'ADMINISTRATION.....	59
VIII LES PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES.....	60
VIII.1 PROTOCOLE SÉQUENTIEL DISCONTINU	60
VIII.2 PROTOCOLE SÉQUENTIEL CONTINU	60
VIII.3 TRAITEMENT COMBINÉ CONTINU	60
IX TOLÉRANCE AU THS	61
IX.1 LES EFFETS INDÉSIRABLES	61
IX.2 RISQUES DE CANCERS	62
IX.2.1 Cancer de l'endomètre.....	62
IX.2.2 Cancer du sein.....	62
IX.3 LA BALANCE BÉNÉFICES - RISQUES.....	64
X LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PER OS	64
X.1 ASSOCIATIONS DÉCONSEILLÉES.....	64
X.2 ASSOCIATION À PRENDRE EN COMPTE.....	64
XI LE SUIVI THÉRAPEUTIQUE	65
XI.1 L'INTERROGATOIRE ET L'EXAMEN CLINIQUE	65
XI.2 LE SUIVI RADIOGRAPHIQUE	65
XI.3 LE SUIVI OSTÉODENSITOMÉTRIQUE.....	65
XI.4 LE SUIVI BIOCHIMIQUE.....	66
XI.5 MAMMOGRAPHIE	66

3^{ÈME} PARTIE : STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....	67
I LES ACTEURS.....	68
I.1 LA PATIENTE.....	68
I.2 LE PRATICIEN.....	69
I.2.1 <i>Notions et principes de base : « les 10 commandements » du prescripteur</i>	69
I.2.2 <i>Les prescripteurs de THS en France</i>	71
I.3 LES ENQUÊTES RÉALISÉES AU SUJET DU THS.....	72
I.3.1 <i>Enquête de Schultz et al</i>	72
I.3.2 <i>Les résultats de mon enquête</i>	73
II LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE.....	75
II.1 LES DONNÉES	75
II.1.1 <i>Quand débiter un THS ?</i>	75
II.1.2 <i>Durée optimale du traitement</i>	76
II.1.3 <i>Etude de San Bernardo</i>	77
II.2 LES SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES PROPOSÉS	78
II.2.1 <i>Traitement précoce et à vie</i>	78
II.2.2 <i>Un THS tardif</i>	78
II.2.3 <i>Un THS en deux temps</i>	78
III L'OBSERVANCE.....	80
IV ASSOCIATION AVEC DES BIPHOSPHONATES.....	82
IV.1 ASSOCIATION THS-ÉTIDRONATE (DIDRONEL®).....	82
IV.2 ASSOCIATION THS – ALENDRONATE (FOSAMAX®).....	83
4^{ÈME} PARTIE : LES NOUVEAUX MEDICAMENTS APPARENTES AU THS.....	85
I LES PHYTO-ESTROGÈNES.....	86
I.1 DÉFINITION.....	86
I.2 LEUR ACTIVITÉ	87
I.3 PHYTO-ESTROGÈNES ET OS	88
II LA TIBOLONE.....	90
II.1 DÉFINITION	90
II.2 UTILISATION.....	91
II.3 EFFETS DE LA TIBOLONE SUR LE TISSU OSSEUX.....	91
II.3.1 <i>Utilisation au début de la ménopause</i>	91
II.3.2 <i>Utilisation tardive de la tibolone</i>	91
II.4 CONCLUSION	92

III LES SERMS (MODULATEURS SPÉCIFIQUES DES RÉCEPTEURS ESTROGÉNIQUES)	93
III.1 LE TAMOXIFÈNE	93
III.2 LE RALOXIFÈNE EVISTA®	94
III.2.1 Effets sur les os.....	94
III.2.2 Autres effets.....	94
III.2.3 Comparaison raloxifène / estrogènes	95
III.2.4 Conclusion	95
IV LE RISEDRONATE, ACTONEL®	96
IV.1 UTILISATION CHEZ LA FEMME RÉCEMMENT MÉNOPAUSÉE AVEC UNE MASSE OSSEUSE NORMALE.....	96
IV.2 UTILISATION CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE AVEC UNE FAIBLE MASSE OSSEUSE	97
IV.3 UTILISATION CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE OSTÉOPOROTIQUE	98
IV.4 CONCLUSION.....	98
5^{ÈME} PARTIE : CONSEILS A L'OFFICINE.....	99
I CONSEILS DE DÉLIVRANCE DU THS	100
I.1 THS PAR VOIE ORALE.....	100
I.2 THS PAR VOIE TRANSDERMIQUE	100
I.2.1 Dispositifs transdermiques.....	100
I.2.2 THS en gel.....	101
I.3 RAPPELS DES SIGNES D'HYPO ET HYPER ESTROGÉNIE	101
I.3.1 Les signes d'hypoestrogénie.....	101
I.3.2 Les signes d'hyperestrogénie	101
II LES CONSEILS NUTRITIONNELS	102
III LES CONSEILS PRATIQUES.....	103
III.1 L'EXERCICE PHYSIQUE.....	103
III.1.1 Chez la femme ménopausée.....	103
III.1.2 Chez le sujet âgé.....	105
III.2 LIMITATION DES CHUTES.....	106
IV CONCLUSION.....	107
CONCLUSION.....	108
BIBLIOGRAPHIE.....	110
ANNEXES	118

INTRODUCTION

L'ostéoporose est une des principales pathologies associées à la post-ménopause. Il s'agit d'une pathologie dégénérative du tissu osseux étroitement liée au cycle de vie du squelette. Elle est définie comme une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations micro-architecturales du tissu osseux conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et de la susceptibilité aux fractures. Ces fractures intéressent essentiellement l'extrémité inférieure du radius, les vertèbres dorsolombaires et l'extrémité supérieure du fémur.

L'importance épidémiologique de l'ostéoporose est considérable : environ 40% des femmes parvenant à l'âge de 50 ans font dans les 34 années qu'il leur reste en moyenne à vivre, au moins une fracture de type ostéoporotique.

La fréquence de ces fractures est en constante augmentation, essentiellement du fait du vieillissement continu de la population. L'ostéoporose est responsable chaque année, en France, de près de 50 000 fractures du col du fémur, 35 000 fractures de l'avant bras et 40 000 à 65 000 tassements vertébraux.

La mortalité et la morbidité sont majeures : 20 à 30% des patients souffrant d'une fracture du col du fémur décèdent dans l'année qui suit cette fracture. La moitié des survivants reste handicapée.

Le coût direct des fractures ostéoporotiques sur le budget de la santé publique a été estimé à environ 4 millions de francs.

Cela montre bien que l'ostéoporose est un problème majeur de santé publique. Sa prévention va devenir un objectif primordial du système de santé dans les décennies à venir.

Seul le traitement hormonal substitutif (THS) a montré son efficacité dans la prévention de la survenue des fractures. L'oestrogénothérapie substitutive est actuellement, en France, l'unique mesure thérapeutique ayant l'AMM dans le traitement préventif de l'ostéoporose.

Ce travail va donc faire le point sur les connaissances actuelles du THS.

Il évoquera également les nouvelles thérapeutiques dérivant du THS. Il s'agit de la tibolone, des phyto-estrogènes, des SERMs et du risedronate.

Il abordera enfin l'aspect du conseil officinal avec les conseils à la délivrance d'un THS et les conseils diététiques et pratiques que l'on peut donner à une personne ménopausée pour prévenir l'ostéoporose.

RAPPELS

ANATOMO

PHYSIO

PATHOLOGIQUES

I L'OS

L'os est un tissu conjonctif hautement spécialisé caractérisé par sa dureté.

Le tissu osseux est un tissu dynamique en perpétuel remaniement pour faire face aux contraintes mécaniques.

Il a trois fonctions essentielles.

1. une fonction mécanique qui assure le soutien de l'organisme et sa locomotion.
2. une fonction protectrice pour les organes vitaux et la moelle osseuse.
3. une fonction métabolique. En effet, le tissu osseux est le principal réservoir de calcium et de phosphate dans l'organisme.

I.1 Composition chimique. (103)(53)(3)

L'os est formé d'une fraction organique et d'une fraction minérale.

I.1.1 La fraction organique

Elle comporte :

- 90 à 95% de collagène de type I. Il contient deux acides aminés spécifiques, l'hydroxyproline et l'hydroxylysine.
- la substance fondamentale dans laquelle baignent les fibres de collagène. Cette substance fondamentale renferme des protéines non collagéniques qui ne sont pas spécifiques du tissu osseux hormis l'ostéocalcine.

I.1.2 La fraction minérale

Elle renferme des cristaux formés d'un sel complexe de calcium et de phosphate, l'hydroxyapatite. D'autres ions sont présents surtout dans les couches les plus superficielles.

La substance minérale osseuse forme initialement un dépôt étroitement lié aux fibrilles de collagène et situé spécifiquement dans les interstices du réseau de fibrilles de collagène.

L'architecture de cette double phase minérale et organique confère à ce matériau une résistance exceptionnelle vis à vis des contraintes mécaniques.

I.2 Structure de l'os. (103-80-3)

I.2.1 Texture de l'os

La majeure partie du squelette de l'embryon humain et une part du squelette de l'enfant sont constituées d'un os fibreux immature non lamellaire caractérisé par la disposition anarchique des fibres de collagènes de l'armature protéique. C'est l'os tissé ou « woven bone ».

Au contraire, le tissu osseux adulte est caractérisé par sa texture lamellaire où les fibres de collagène sont disposées en alternance régulière. Cette texture lamellaire garantit la résistance mécanique du tissu osseux. Lorsqu'elle disparaît, l'os est fragilisé. L'os tissé est normalement absent chez l'adulte sauf en cas de fracture ou de micro-fracture.

I.2.2 Architecture de l'os

Selon la forme et la disposition des lamelles, on définit l'os compact et l'os spongieux.

L'os compact ou os cortical occupe la périphérie de la diaphyse ou corps des os longs. Il est constitué par la juxtaposition et l'imbrication étroite d'un grand nombre d'ostéons qui sont des unités structurales élémentaires formées de lamelles osseuses concentriques, au centre desquelles se trouve le canal de Havers. Ce canal contient des capillaires sanguins et du tissu conjonctif.

L'os cortical limite un canal central de forme allongée dans le sens du grand axe de l'os, la cavité médullaire.

Il entre également dans la constitution des os courts et des os plats.

Il représente 80% de l'os squelettique total.

L'os spongieux ou os trabéculaire est présent dans les extrémités des os longs ou épiphyses, dans la zone de transition entre épiphyse et diaphyse, ainsi que dans les corps vertébraux.

Cet os spongieux est formé de travées osseuses anastomosées entre elles. Elles constituent un réseau tridimensionnel continu, criblé de cavités assez volumineuses pour être visibles à l'œil nu.

L'os trabéculaire ne représente que 20% de l'os squelettique total mais il se renouvelle 5 fois plus vite que l'os cortical.

Tous les os n'auront donc pas la même constitution :

Les vertèbres sont formées de 50% d'os trabéculaire et de 50% d'os cortical.

Alors que le col du fémur renferme 30% d'os trabéculaire et 70% d'os cortical.

I.3 Les cellules osseuses. (103)

On distingue des cellules osseuses impliquées dans le remodelage osseux - les ostéoblastes et les ostéoclastes - dont les activités sont étroitement liées, et des cellules participant aux transferts ioniques, les ostéocytes et les cellules bordantes.

I.3.1 Les ostéoblastes.

Ils couvrent environ 10% des surfaces osseuses.

Ce sont les cellules responsables de la synthèse de la matrice osseuse.

Elles sécrètent le tropocollagène (précurseur du collagène), les mucopolysaccharides de la substance fondamentale et les phosphatases alcalines.

Elles élaborent la substance pré-osseuse (ostéoïde) et en assurent la minéralisation.

I.3.2 Les ostéoclastes.

Ce sont des cellules géantes multinucléées, très mobiles, riches en phosphatases acides.

Elles résorbent à la fois le minéral et la trame protéique de l'os.

I.3.3 Les ostéocytes.

Ce sont des « ostéoblastes qui ont été emmurés vivants dans la matrice osseuse ». Ils demeurent dans cette matrice et développent autour d'eux des canalicules qui irriguent la matrice osseuse.

Ils ont pour rôle de mobiliser le calcium intra-osseux.

I.3.4 Les cellules bordantes.

Elles tapissent toutes les surfaces osseuses non couvertes par les cellules du remodelage osseux.

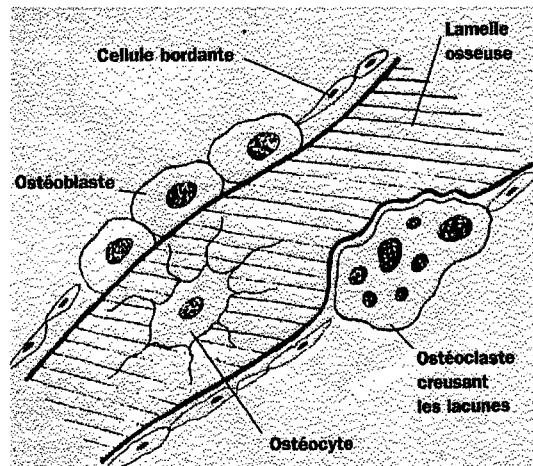


Fig 1. Les cellules osseuses (103)

I.4 Physiologie de l'os.

Le squelette n'est pas une charpente inerte, mais au contraire le siège d'un remodelage permanent tout au long de sa vie, pour faire face aux diverses sollicitations mécaniques.

De plus, par la réserve en minéraux et en particulier en calcium qu'il représente, le tissu osseux contribue (avec le rein et l'intestin) à la régulation de la calcémie.

L'os se forme pendant la vie embryonnaire par différenciation des cellules mésenchymateuses en cellules ostéoblastiques. Puis se déroulent, chez l'enfant, les phases de modelage et de croissance qui amènent le squelette jusqu'à sa taille définitive. Ensuite survient le remodelage de l'os adulte. (103)

I.4.1 L'unité multicellulaire du remodelage. (80)

Le remodelage osseux est assuré essentiellement par les ostéoclastes et les ostéoblastes.

Les ostéoclastes détruisent le minéral et la matrice protéique de l'os.

Les ostéoblastes assurent la synthèse des différents constituants de la matrice osseuse dont ils contrôlent la minéralisation.

L'ensemble des cellules assurant le remodelage osseux constitue une unité multicellulaire du remodelage.

Elle mesure environ 100µm de diamètre et est située aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire.

I.4.2 Le cycle de remodelage. (3)

Chez l'adulte, chaque cycle de remodelage comprend une phase de résorption osseuse d'une durée de 1 à 2 semaines suivie d'une phase de formation osseuse d'environ 3 mois.

Le principal déterminant du rythme de renouvellement osseux est la fréquence d'activation des sites de remodelage, c'est-à-dire la fréquence de survenue de nouveaux cycles de remodelage. Elle est beaucoup plus importante dans l'os trabéculaire qui est en relation étroite avec la moelle hématopoïétique d'où émergent les cellules.

En fait, le cycle de remodelage peut être divisé en 4 phases successives.

- une phase d'activation correspondant à la différenciation des ostéoclastes.
- une phase de résorption au cours de laquelle les ostéoclastes nouvellement formés vont dégrader de la moelle osseuse.
- puis, la phase d'inversion lorsque les ostéoblastes colonisent la lacune de résorption formée précédemment. Cette inversion est due au relargage, lors de la résorption, de facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse.
- enfin, la phase de formation pendant laquelle les ostéoblastes comblent la lacune de résorption avec de la matrice nouvellement formée.

La résultante entre la quantité d'os formé et d'os résorbé constitue la balance osseuse.

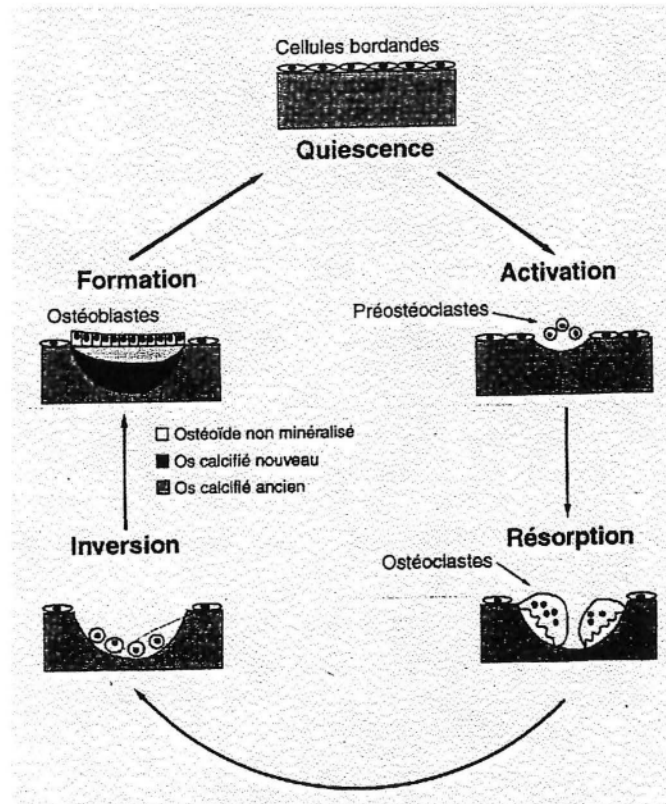


Fig 2. Le remodelage osseux (61)

I.4.3 La régulation du remodelage osseux.

Il s'agit d'un processus complexe qui fait intervenir une multitude de facteurs : les cellules osseuses elles-mêmes, des hormones circulantes, des facteurs de croissance locaux, des cytokines et des molécules support de la matrice.

I.4.3.1 La différenciation ostéoblastique (75-33)

Les cellules ostéogénétiques sont connues pour provenir de la prolifération clonale de cellules souches pluripotentes qui se différencient en cellules adipeuses, fibroblastiques, réticulaires, myoblastiques ou chondroblastiques.

- **Le facteur de transcription Cbfa1.**

Récemment, on a mis en évidence le rôle d'un facteur de transcription, Cbfa1, dans la différenciation ostéoblastique. Des données génétiques ont clairement mis en évidence que Cbfa1 est essentiel pour le développement normal de la différenciation ostéoblastique.

Ainsi, au cours du développement, Cbfa1 est fortement exprimé dans les cellules ostéogénitrices. De plus, la délétion du gène Cbfa1 chez la souris conduit à l'absence de tissu ossifié qui résulte d'un arrêt de la différenciation ostéoblastique.

Les mécanismes moléculaires du contrôle de la différenciation ostéoblastique ont été étudiés. Cbfa1 se lie à une séquence OSE2 dans le promoteur du gène 2 de l'ostéocalcine et d'autres gènes exprimés par les ostéoblastes. Cette liaison contrôle la transcription de ces gènes.

De plus, Cbfa1 active la transcription des gènes de la matrice osseuse et de la différenciation ostéoblastique au cours de la croissance postnatale. Ceci montre que Cbfa1 a également un rôle dans le maintien de la fonction ostéoblastique.

Il contrôle aussi la synthèse de la matrice osseuse par le TGF β .

Cbfa1 serait également impliqué dans l'ostéoclastogénèse. En effet, l'expression du ligand de l'ostéoprotégérine (ODF, osteoclast differentiating factor) et celle de l'ostéoprotégérine (OPG) sont diminuées dans l'os des souris Cbfa1^{-/-}. La formation d'ostéoclastes in vitro en coculture avec les ostéoblastes issus de ces mutants est réduite. Ceci suggère que le facteur Cbfa1 pourrait avoir une fonction plus générale dans le contrôle du métabolisme osseux.

• **Les facteurs de croissance**

On sait que les facteurs de croissance, en particulier ceux qui sont synthétisés localement ou qui sont présents dans la matrice extracellulaire osseuse, jouent un rôle essentiel dans la régulation locale de la fonction ostéoblastique et de la formation osseuse.

En effet, les ostéoblastes produisent des facteurs de croissance tels que :

- le FGF (fibroblast growth factor)
- le TGF β (transforming growth factor β)
- les BMP (bone matrix proteins)
- et les IGF (insulin like growth factors)

Ces facteurs de croissance sont incorporés dans la matrice et relargués sous forme active lors de la résorption. Ils permettent la différenciation des cellules stromales en ostéoblastes et la synthèse de matrice par les ostéoblastes lorsque la résorption osseuse est terminée, lors de la phase dite d' « inversion ».

I.4.3.2 La différenciation ostéoclastique (75-120)

On sait depuis longtemps que les ostéoblastes ou leurs précurseurs sont indispensables pour que les ostéoclastes se différencient à partir des précurseurs communs d'autres ostéoclastes et des macrophages.

On sait également que le facteur de croissance des monocytes, le M-CSF (macrophage-colony stimulating factor), est indispensable à la différenciation ostéoclastique et est sécrété par les ostéoblastes.

Cependant, le M-CSF n'est pas suffisant pour induire cette différenciation en l'absence d'ostéoblastes et la recherche d'un facteur ostéoblastique plus spécifique de l'ostéoclaste s'est poursuivie activement. On a alors découvert le facteur ostéoblastique qui régule la différenciation ostéoclastique. L'histoire de ce facteur débute en 1997 avec la découverte de l'ostéoprotégérine. L'hyperexpression de cette protéine conduit à une augmentation de la densité osseuse ou, plus exactement, à une ostéopétrose par manque d'ostéoclastes. L'ostéoprotégérine fait partie des formes solubles des récepteurs du TNF dont la fonction consiste généralement à capturer et, donc, à inhiber leur ligand.

Le ligand de l'ostéoprotégérine qui vient d'être cloné est un puissant inducteur de la résorption osseuse. C'est une cytokine de 317 acides aminés qui avait déjà été clonée et dénommée TRANCE / RANK ligand ou ODF. Cette protéine apparentée au TNF est transmembranaire. La forme soluble recombinante de cette protéine injectée à des souris entraîne une hypercalcémie et une hyper-résorption ostéoclastique. Les souris invalidées pour le gène d'ODF ont, comme attendu, non seulement une ostéopétrose mais aussi une différenciation incomplète des lymphocytes B et T.

In-vitro, associée au M-CSF, la protéine ODF induit la différenciation de monocytes en ostéoclastes en l'absence d'autres cellules. Elle agit également sur les ostéoclastes matures : elle multiplie par 7 la résorption d'ostéoclastes isolés de rats et se lie directement sur les ostéoclastes.

L'expression de l'ODF et de l'OPG par les cellules mésenchymateuses pré-ostéoblastiques et les ostéoblastes est modifiée par les facteurs qui modulent la résorption osseuse in vivo. Les glucocorticoïdes diminuent l'expression d'OPG par les ostéoblastes alors que le TGF β , qui diminue la résorption, l'augmente. La 1,25-dihydroxyvitamine D, la prostaglandine E2, la parathormone et l'interleukine 1, qui augmentent la résorption, augmentent également le rapport des ARNm de ODF / OPG par des ostéoblastes.

Ce nouveau système de l'ostéoprotégérine et de son ligand semble très important dans le contrôle de la résorption osseuse et pourrait avoir des implications majeures pour la physiopathologie et le traitement de l'ostéoporose et des autres pertes osseuses.

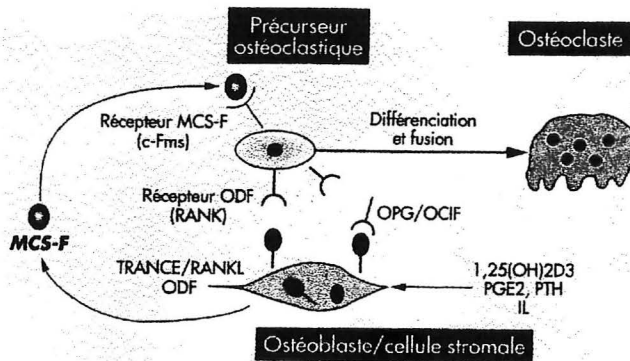


Fig 3. Différenciation ostéoclastique (75)

I.4.3.3 La régulation hormonale du remodelage osseux

Les hormones stéroïdes sexuelles, comme l'estradiol, contrôlent le remodelage osseux en agissant sur la différenciation ostéoclastique donc la résorption osseuse.

La parathormone, PTH, favorise également la résorption osseuse.

La leptine jouerait un rôle dans la formation osseuse. Elle est synthétisée par les adipocytes. Elle n'agit pas directement sur les ostéoblastes mais elle possède des récepteurs au niveau de l'hypothalamus.

Donc, le remodelage osseux serait régulé au niveau central.

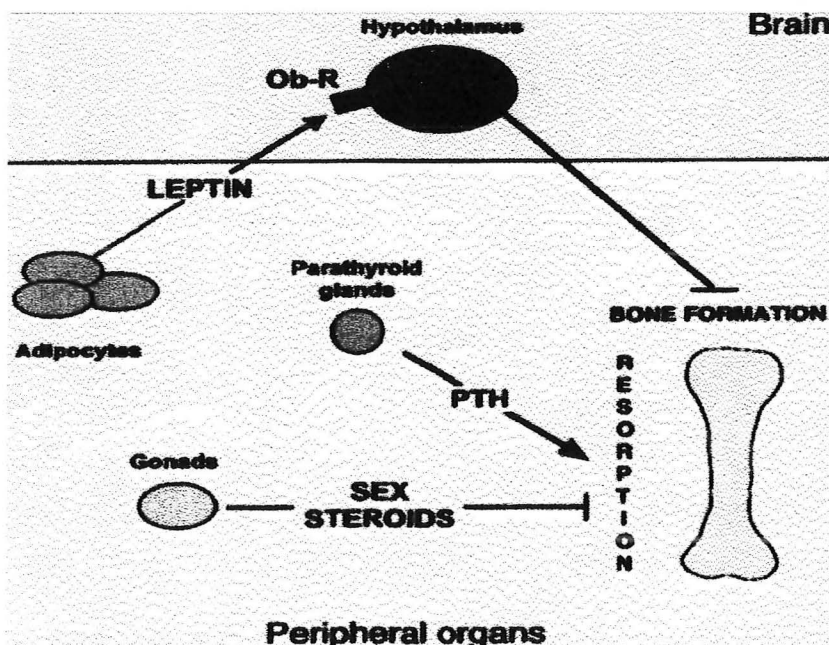


Fig 4. La régulation hormonale du remodelage osseux (33)

La calcitonine et les hormones calcitropes comme la vitamine D activent la formation osseuse en augmentant la différenciation des ostéoblastes ou en inhibant l'action des ostéoclastes. Le métabolite actif de la vitamine D (calcitriol) stimule la synthèse d'ostéocalcine, marqueur de l'ostéoformation en se fixant sur des récepteurs spécifiques présents sur les ostéoblastes.

I.5 Vieillesse osseuse.

Physiologiquement, le bilan tissulaire du remodelage osseux est légèrement négatif. En effet, dans tous les cas, les ostéoblastes n'arrivent pas à recomblent complètement la lacune que viennent de creuser les ostéoclastes.

Ainsi, après chaque séquence, il va y avoir un petit déficit du capital osseux au lieu où s'effectue le remodelage.

La multiplication au cours de la vie, de ces foyers de remodelage va entraîner le cumul de ces petits déficits, qui vont s'ajouter les uns aux autres, avec, pour conséquence, une perte osseuse au fil des ans.

La balance osseuse devient alors négative.

Mais, en plus de ce phénomène obligé de perte unitaire dans chaque site de remodelage, il y a, avec l'âge, une diminution des capacités des ostéoblastes à produire du tissu osseux nouveau et un écourtement de leur durée de vie. (103)

I.6 Le cycle de vie de l'os.

Le cycle de vie de l'os peut être divisé en 3 périodes.

- la période d'acquisition du capital osseux caractérisée par une augmentation rapide de la masse osseuse. Elle s'étend de la naissance au seuil de maturité (0 à 30 ans environ). C'est à la fin de cette période que le pic de masse osseuse est atteint.
- la période de stabilisation du capital osseux correspond à la période de la maturité, jusqu'à la survenue de la ménopause.
- la période suivant la ménopause est marquée par une perte osseuse significative tant au niveau de l'os cortical qu'au niveau de l'os trabéculaire.

Cette perte osseuse conduit à :

- la diminution de la densité osseuse
- l'augmentation de la porosité de l'os cortical

- la disparition des travées osseuses horizontales, aboutissant à la déstabilisation des travées osseuses verticales, à l'amincissement de ces travées et à la perforation osseuse. (3)

L'ostéoporose qui en résulte, s'accompagne non seulement d'une diminution de la masse osseuse mais aussi de modifications de la micro-architecture osseuse, pouvant conduire à la fracture.

Donc l'ostéoporose est une pathologie étroitement liée au cycle de vie de l'os.

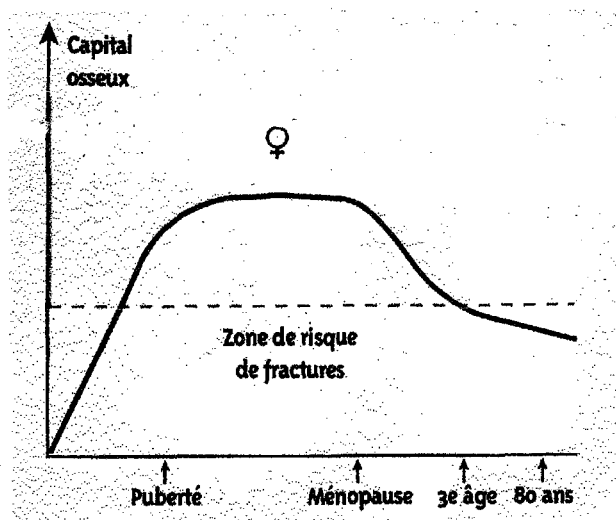


Fig 5. La perte osseuse. (103)

II L'OSTÉOPOROSE

II.1 Définition (103-129-80)

D'après la conférence de consensus qui s'est tenue à Hong-Kong en 1993, l'ostéoporose est définie comme « une maladie systémique du squelette caractérisée par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture osseuse ayant pour conséquence une fragilité osseuse accrue pouvant conduire à des fractures ».

Il est important de remarquer que le diagnostic d'ostéoporose n'était accepté qu'après la fracture, c'est-à-dire après le premier tassement vertébral.

Aujourd'hui, il existe un accord pour une définition pré-fracturaire de l'ostéoporose que l'on définit non plus par son effet, les fractures, mais par la cause de celles-ci : une diminution excessive de la masse osseuse.

Les valeurs de densité minérale osseuse (DMO) sont exprimées en Tscore. Le Tscore représente la différence entre la valeur observée et la DMO moyenne des femmes jeunes (au moment du pic de masse osseuse), rapportée à l'écart type. Il s'exprime en fraction de l'écart type et est indépendant de l'âge.

Définition de l'ostéoporose selon l'OMS :

DMO	Physiologie osseuse
- 1 < T score	Normale
-2,5 < T score < -1	Ostéopénie
T score < -2,5	Ostéoporose

On parle d'ostéoporose établie quand on a un Tscore inférieur à - 2,5 et une ou plusieurs fractures par fragilité osseuse.

L'ostéoporose est une affection qui touche principalement les femmes, mais les hommes n'en sont pas exempts. Son développement est lié à l'âge et commence plus souvent chez la femme après la ménopause. On parle donc d'ostéoporose post-ménopausique.

Les fractures ostéoporotiques représentent la principale complication clinique de la maladie et en font toute la gravité.

Les principaux sites de fractures sont :

- les vertèbres ⇨ on parle alors de tassement vertébral
- l'extrémité supérieure du fémur ⇨ on parle de fracture du col du fémur
- le poignet ⇨ on parle de fracture de Pouteau-Colles
- l'humérus.

De nombreux auteurs ont proposé de classer l'ostéoporose en deux types I et II :

	Ostéoporose de type I (surtout trabéculaire)	Ostéoporose de type II (trabéculaire et corticale)
Age de survenue	50-70 ans	> 70 ans
Sex-ratio femme/homme	6/1	2/1
Manifestations cliniques	Tassements vertébraux le plus souvent importants, douloureux, siégeant surtout au voisinage de la charnière dorsolumbaire	Fractures des membres (col fémoral), tassements dorsaux partiels antérieurs asymptomatiques
Type de fractures	Fractures liées à la ménopause	Fractures liées au vieillissement et à la ménopause

II.2 Epidémiologie de l'ostéoporose (3-21)

L'épidémiologie descriptive de l'ostéoporose repose sur son expression clinique la plus évidente : la fracture.

II.2.1 Fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

C'est le type de fractures le plus étudié.

II.2.1.1 Evolution de l'incidence en fonction de l'âge et du sexe

Deux faits universels caractérisent l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur :

- elle augmente exponentiellement avec l'âge
- elle domine chez les femmes

L'incidence annuelle des fractures de l'extrémité supérieure du fémur pour 100 000 personnes (âgées de 20 ans et plus) est de 170 pour les femmes et de 62 pour les hommes.

Il existe un sex-ratio femme / homme proche de 3.

Environ 87 % des femmes ont plus de 70 ans lors de la fracture.

L'âge moyen de sa survenue est de 81,3 ans chez les femmes et de 73,3 ans chez les hommes.

On estime qu'il y a eu en France, en 1990, environ 52 000 nouveaux cas de fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

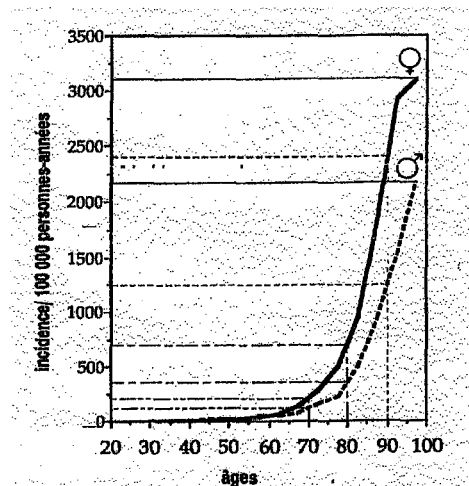


Fig 6. Incidence des fractures du col du fémur en fonction de l'âge, chez l'homme et la femme, en France (1980-1990)

II.2.1.2 Situation dans le monde

La race blanche est considérablement plus exposée aux fractures du col du fémur que la race jaune et la race noire. La race jaune se situe à l'intermédiaire entre ces extrêmes.

Au sein de la race blanche, il existe de grandes disparités dans les taux d'incidence, les taux les plus élevés étant toujours relevés chez les populations d'origine nordique.

Dans tous les pays, l'incidence est plus élevée chez les femmes.

Les sex-ratio femme / homme sont très variables d'un pays à l'autre.

L'incidence en France est parmi les plus basses d'Europe du Nord.

Enfin, des différences ont également été observées au sein d'une même région : le milieu urbain étant plus exposé que le milieu rural.

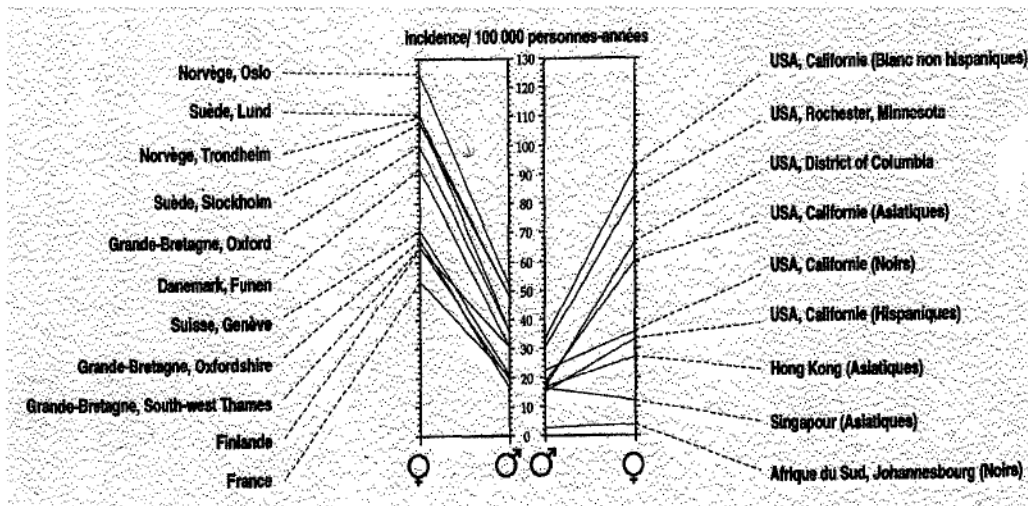


Fig 7. Comparaison de l'incidence des fractures du col du fémur dans le monde, chez de patients âgés de 60 ans et plus.

Les taux d'incidence pour les femmes et les hommes d'un même pays sont associés par un trait continu.

II.2.2 Incidence des fractures ostéoporotiques en fonction du site touché

En France :

- Le nombre annuel de nouveaux cas de tassements vertébraux est estimé entre 40 000 et 65 000 . L'âge moyen de survenue est de 68 ans.
- En ce qui concerne les fractures du poignet, l'estimation situe à 35 000 le nombre de nouveaux cas par an avec un âge moyen de survenue de 55 ans.

Aux Etas-Unis :

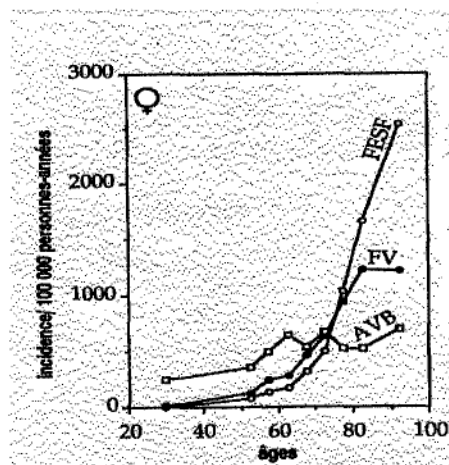


Fig 8. Incidence des fractures ostéoporotiques chez les femmes, aux Etats-Unis.

II.2.3 Progression des fractures

Compte tenu de l'augmentation attendue du nombre de personnes âgées, le problème de l'ostéoporose ne peut qu'augmenter dans les années à venir.

On estime ainsi que le nombre de nouveaux cas de fractures du col du fémur enregistré chaque année devrait tripler d'ici à 2050 en France et quadrupler dans le monde, passant de 1,66 millions à 6,26 millions par an.

Cette augmentation sera particulièrement importante dans les pays d'Asie où la population âgée croît très rapidement.

II.3 Conséquences des fractures ostéoporotiques

II.3.1 Morbidité, mortalité, (103)

Si les fractures ostéoporotiques sont fréquentes, elles sont également graves.

II.3.1.1 Conséquences d'une fracture du col du fémur

Environ 20 à 30 % des personnes atteintes d'une fracture du col du fémur décèdent dans l'année qui suit l'événement.

La mortalité de ces patients est de 12 à 20 % plus élevée que chez les personnes de même âge et du même sexe n'ayant pas eu de fracture.

L'autonomie et les capacités fonctionnelles des personnes qui survivent à la fracture sont lourdement altérées.

Selon les études, on considère que, au bout d'un an :

- 40 à 80 % des survivants ne marchent pas normalement
- environ la moitié d'entre eux n'a pas recouvré son autonomie domestique
- 2/3 d'entre eux ont perdu une partie de leur indépendance dans l'accomplissement des activités de la vie courante
- environ 1/3 des patients qui vivaient préalablement à domicile se trouve placé en institution de long séjour à la suite de la fracture.

II.3.1.2 Les conséquences des autres fractures ostéoporotiques

Les conséquences des tassements vertébraux sont moins sévères bien que les données américaines récentes laissent penser qu'un excès de mortalité d'environ 15 % est enregistré dans les 5 ans suivant la fracture.

Quand ces tassements vertébraux ont des manifestations cliniques, il s'agit, dans plus de 8 cas sur 10, de douleurs dorsales importantes nécessitant un repos alité de quelques semaines.

Ces douleurs peuvent durer de 2 semaines à 3 mois, entraînant de sévères limitations fonctionnelles.

Les fractures du poignet entraînent une gêne fonctionnelle et une altération de la qualité de vie pendant plusieurs mois. Outre le risque de déformation résiduelle, elles peuvent entraîner une incapacité fonctionnelle prolongée si elles se compliquent d'algodystrophie.

II.3.2 Retentissement économique de l'ostéoporose. (103-3-21)

D'un point de vue économique, le coût de l'ostéoporose est élevé.

La majorité des études économiques n'a calculé que les coûts de la prise en charge du traitement chirurgical et éventuellement les coûts d'hospitalisation en moyens séjours (rééducation) des fractures du col du fémur.

Concernant les fractures du col du fémur :

- le coût direct total annuel dans la population de femmes françaises de 45 ans et plus est estimé à 3,5 milliards de francs
- le coût médical direct moyen d'une fracture du col du fémur est évalué entre 39 500 francs en court séjour et 72 000 francs en moyen séjour.

Ces chiffres sous-estiment notablement le coût des fractures ostéoporotiques puisqu'ils ne tiennent pas compte ni du traitement et de la prise en charge médicale et sociale, à moyen et long terme, des patients ayant une fracture de hanche, ni des coûts associés aux traitements des fractures vertébrales et des fractures du poignet.

En 1995, une estimation de coût annuel de la prise en charge de l'ostéoporose, du diagnostic aux complications, est d'environ 6,7 milliards de francs en France.

Ce nombre se décompose de la façon suivante :

- 1,4 milliards pour les événements pré fracturaires (diagnostic et traitements)
- 3 milliards pour le traitement des complications fracturaires (hospitalisation en court séjour)
- 2,3 milliards pour le suivi des complications fracturaires.

Aux USA, le coût global des soins liés à l'ostéoporose serait de 7 à 10 milliards de dollars par an.

La part du traitement médicamenteux dans le coût de l'ostéoporose est inférieur à 5 %.

A ces estimations s'ajoutent des coûts sociaux indirects (perte de production pour les personnes en activité, atteinte de qualité de vie ...) qui sont très difficilement évaluables.

II.4 Symptomatologie clinique (103-53)

L'ostéoporose commune se manifeste surtout par des douleurs, une cyphose dorsale et une diminution de la taille.

II.4.1 Les douleurs

Ce sont des rachialgies de deux types :

- Vives et d'installation brusque (tassement vertébral) par exemple lors d'un effort de soulèvement ou d'une secousse en voiture, le plus souvent pour un traumatisme minime.
- Chroniques, dues aux troubles de la statique rachidienne, engendrés eux-mêmes par les tassement vertébraux.

Tous les tassements vertébraux ostéoporotiques ne sont pas douloureux.

II.4.2 La cyphose dorsale

Elle est due à la prédominance antérieure du tassement des vertèbres dorsales.

Selon certains auteurs, une cyphose dorsale supérieure, indolore en relation avec un léger tassement antérieur des vertèbres D4 à D7 est assez souvent la manifestation initiale de l'ostéoporose, précédant la survenue probable de tassements dorsaux et lombaires douloureux.

II.4.3 La réduction de la taille

C'est une conséquence des tassements vertébraux et, sans doute aussi, de l'affaissement des disques intervertébraux.

A l'état normal, la taille de la femme diminue avec l'âge de 1,2 à 1,3 mm / an à partir de la ménopause.

Chez les ostéoporotiques sans nouvelle fracture, cette diminution peut atteindre 1,8 mm / an.

II.5 Les facteurs de risques (90)

II.5.1 Génétique de l'ostéoporose

La génétique est un facteur de risque inévitable.

Les femmes noires ont une masse osseuse de 5 à 15 % supérieure à celle des femmes blanches. Cette différence de masse osseuse est constatée à tous les âges et serait essentiellement d'origine génétique. En revanche, la perte de masse osseuse post ménopausique ne semble pas différente dans les deux cas.

Plusieurs études ont été conduites chez des jumeaux.

Les comparaisons des paires de jumeaux homozygotes ou hétérozygotes montrent que les facteurs génétiques rendent compte de 80 à 90 % du pic de masse osseuse lombaire. Mais ils sont moins importants dans le déterminisme de la masse osseuse corticale périphérique mesurée au poignet. L'influence de l'hérédité sur la masse osseuse fémorale serait par contre nulle.

La comparaison de la masse osseuse chez les descendants directs de sujets ostéoporotiques fait apparaître que ces enfants ont une masse osseuse plus basse que des sujets témoins n'ayant pas un tel antécédent familial. Donc des antécédents d'ostéoporose familiale doivent être recherchés systématiquement.

Mais la base fondamentale des mécanismes génétiques de l'ostéoporose et la nature du ou des gènes responsables restent inconnues.

II.5.2 Facteurs de risque « acquis » de l'ostéoporose

II.5.2.1 Carence oestrogénique

Les altérations de la production d'estrogènes dominent le risque d'ostéoporose chez la femme. La carence en estrogènes est responsable d'une augmentation du remodelage osseux expliquant la perte osseuse.

La perte osseuse post-ménopausique est rapide pendant les 5 à 10 premières années suivant la ménopause, entamant le capital osseux d'environ 15 à 20 %. Puis, cette perte osseuse se ralentit. Elle touche d'abord et de façon prédominante le squelette axial, ce qui explique que les premières fractures soient les tassements vertébraux.

Les perturbations hormonales péripubertaires pourraient intervenir sur l'établissement du pic de masse osseuse.

L'obésité est considérée comme un facteur de protection contre la perte osseuse. Les adipocytes renferment une aromatasase permettant la conversion d'une fraction des androgènes surrénaliens en estrogènes. Ils joueraient ainsi le rôle de « 3^{ème} ovaire », minimisant les conséquences de la perte de sécrétion estrogénique ovarienne.

II.5.2.2 Facteurs nutritionnels

La nutrition, en particulier une alimentation pauvre en calcium, semble intervenir aux âges extrêmes de la vie.

Pendant la période de croissance, une diminution de l'apport alimentaire en calcium est responsable d'une diminution du pic de masse osseuse.

Le rôle du calcium dans les périodes pré- et post-ménopausiques semble moins important.

Chez les sujets âgés, il existe fréquemment une carence calcique, conséquence d'une diminution de l'apport alimentaire et d'un défaut d'absorption intestinale dû à une carence vitaminique D associée.

Cette double « insuffisance » est responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire et d'une perte osseuse corticale à l'origine des fractures du col fémoral.

II.5.2.3 Facteurs liés au mode de vie

L'immobilisation prolongée accélère le remodelage osseux et déprime l'activité des ostéoblastes, avec pour résultante une perte osseuse très rapide.

A l'inverse, une activité physique suffisante présente un effet bénéfique sur la masse osseuse.

L'intoxication tabagique et l'intoxication alcoolique sont des facteurs de risque classiques de l'ostéoporose. Elles interviennent probablement par une diminution de l'activité de formation ostéoblastique.

II.5.2.4 Facteurs médicamenteux

Il existe différents médicaments « ostéopéniants » qui doivent à ce titre figurer systématiquement dans l'enquête étiologique d'une ostéoporose en apparence primitive.

Les dérivés cortisoniques occupent la première place par leur fréquence de prescription et l'importance de risque. Ils induisent une perte osseuse très précoce et rapide qui se ralentit par la suite. Celle-ci dépend de la dose de corticoïdes, de l'âge des patients et d'un éventuel hypogonadisme induit. L'administration locale de corticoïdes (topiques bronchiques ou cutanés, infiltrations articulaires...) n'annule pas ce risque.

Les hormones thyroïdiennes administrées à doses excessives stimulent le remodelage osseux et entraînent une perte osseuse.

Le risque des analogues de la GnRH utilisés dans le traitement de l'endométriose est établi mais son impact reste inconnu, d'autant que la perte osseuse semble partiellement réversible.

Les traitements hépariniques prolongés sont capables de provoquer une ostéoporose.

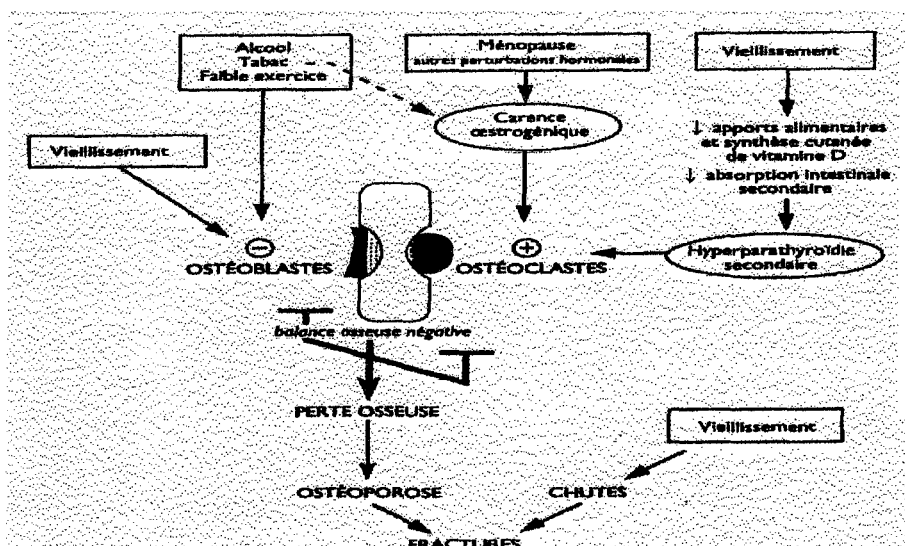


Fig 9. Actions tissulaires des différents facteurs de risque impliqués dans la pathogénie de la perte osseuse

II.6 Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique (90)

Les limites du traitement de l'ostéoporose constituée expliquent l'intérêt des traitements préventifs.

La prévention comporte actuellement différentes mesures capables d'augmenter le pic de masse osseuse ou de ralentir la perte osseuse post ménopausique.

II.6.1 Augmentation du pic de masse osseuse

Les interventions visant à augmenter le pic de masse osseuse sont :

- le dépistage et le traitement des troubles hormonaux à la puberté
- l'augmentation de l'apport alimentaire calcique
- et l'amélioration de l'activité physique.

On manque cependant de données prospectives pour valider leur efficacité et donc les inclure dans des programmes de prévention de l'ostéoporose.

II.6.2 Prévention de la perte osseuse post ménopausique

Actuellement, en France, seuls les estrogènes ont l'AMM pour la prévention de la perte de masse osseuse post ménopausique.

On voit arriver de nouvelles molécules aux propriétés estrogéniques. Il s'agit des phyto-estrogènes, des SERMs et du risédronate (un nouveau biphosphonate). Ces molécules vont certainement jouer un rôle important dans la prise en charge de l'ostéoporose.

LE

TRAITEMENT

HORMONAL

SUBSTITUTIF

I Les chiffres du traitement hormonal substitutif en France en l'an 2000

En France, il existe 10 millions de femmes ménopausées dont la moitié a plus de 65 ans. Chaque année, 400 000 femmes nouvellement ménopausées rejoignent cette catégorie.

Le traitement hormonal substitutif (THS), malgré ses avantages, est encore minoritaire en France : il est suivi par plus de 1.7 millions de françaises ce qui correspond au 1/3 des femmes entre 50 et 65 ans mais seulement 3% des femmes y ont encore recours après 65 ans.

Le nombre de femmes traitées a été multiplié par 6 en 20 ans et cela devrait continuer si l'on en croit un sondage IFOP réalisé en février 1999 auprès d'un échantillon de 1 200 personnes représentatif des 35 ans et plus.

D'après ce sondage :

- 72% des femmes non ménopausées envisagent d'y avoir recours le moment venu.
- Actuellement, 25% seulement des femmes ménopausées prennent un traitement
- 21% l'ont suivi un temps puis l'ont arrêté
- 60% des femmes qui l'ont arrêté expliquent qu'elles n'ont plus de troubles
- 73% des femmes non traitées invoquent le fait qu'elles se sentent bien sans traitement
- 80% des femmes traitées justifient la prise d'un THS par la suppression de troubles.

II Les principes (109-103-68-98-111)

« Mieux vaut prévenir que guérir ».

En effet, chacun s'accorde à penser que l'ostéoporose n'est pas curable. Si un individu présente un déficit substantiel de masse osseuse, en dessous du seuil fracturaire, un traitement quel qu'il soit ne l'empêchera pas de rester ostéoporotique.

A l'heure actuelle, le THS représente le seul traitement préventif de l'ostéoporose.

Le but de cette prévention primaire est de préserver la masse osseuse et la microarchitecture du tissu osseux afin de réduire le risque de fracture.

Ce traitement consiste à apporter à l'organisme les hormones qu'il produisait préalablement, dans les conditions les plus proches possibles de la physiologie.

Il est basé sur l'utilisation de 17β -estradiol, l'addition de progestérone ayant pour objet de compenser l'effet des estrogènes sur la prolifération endométriale et d'induire les activités enzymatiques nécessaires à un métabolisme normal de l'estrogène.

III Les spécialités (44-26)

III.1 Les estrogènes

17 β -estradiol par voie cutanée		17 β -estradiol par voie orale
<i>Gels</i>	<i>Patches</i>	
Estreva® Oestrodose® Oestrogel®	Estraderm® Menorest® Oesclim® Dermestril® System® Climara® Femsept®	Estrofem® Oromone® Provames® Progynova® Estreva®

III.2 Les progestatifs

- Progestérone naturelle : Utrogestan®
- Isomère de la progestérone : Duphaston®
- Autres : Luteran®
Colprone®
Lutionex®
Surgestone®
Lutenyl®

III.3 Les estro-progestatifs : « spécialités toutes prêtes »

Climène®
Divina®
Kliogest®
Trisequens®
Climaston®

IV Indications et contre-indications

IV.1 Les indications (117-26)

- Correction des carences estrogéniques et des symptômes de déficit en estrogènes notamment liés à la ménopause naturelle ou artificielle :
 - troubles vasomoteurs (bouffées vasomotrices)
 - troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspaneurie, incontinence urinaire)
 - troubles trophiques cutanés
 - troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie ...)
- Prévention de la perte de masse osseuse par carence estrogénique primitive ou secondaire

IV.2 Les contre-indications (96)

Le terme de contre-indication doit être précisé.

Les contre-indications absolues sont des situations où le traitement est susceptible d'avoir des effets délétères sur la santé de la femme ménopausée. Il ne doit alors pas être prescrit. Ces véritables contre-indications sont rares et en règle générale facilement identifiables.

Les contre-indications relatives sont des situations où la décision de traitement résulte d'une évaluation soigneuse entre les risques potentiels et les bénéfices réels qu'il est susceptible de procurer. Il s'agit d'une situation clinique plus fréquente et souvent plus délicate à apprécier.

IV.2.1 Les pathologies gynécologiques

IV.2.1.1 Le sein

- **Le cancer du sein** :

Un antécédent personnel ou l'existence d'un cancer du sein est une contre-indication absolue.

Des études épidémiologiques ont également constaté une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées ayant un antécédent familial direct (mère, sœur). L'amplitude de cette augmentation varie de 25 à 300% selon les populations étudiées. En dehors des formes familiales de cancer du sein, rares et justifiant une étude génétique si plus de trois membres de premier degré sont touchés, un antécédent familial ne doit pas être considéré comme une contre-indication absolue. La possibilité du traitement doit prendre en compte l'état mammaire de la femme avant traitement et sa capacité à se soumettre à une surveillance régulière (clinique, mammographique).

- **Les mastopathies**

Il s'agit de la situation clinique la plus délicate en pratique à gérer du fait de sa fréquence et de l'hétérogénéité des lésions regroupées sous le terme peu spécifique de « mastose », allant de la simple irrégularité à la palpation mammaire aux placards mastosiques bilatéraux et douloureux avec ou sans décalcifications.

Au plan anatomo-pathologique, la mastose proliférante épithéliale doit faire récuser la mise en route du THS surtout si elle s'accompagne d'atypies cellulaires.

En dehors de ces cas, un THS peut être envisagé sous réserve d'une surveillance clinique et mammographique rapprochée et d'un contrôle histologique en cas de tendance évolutive.

- **Le nodule mammaire**

Tout nodule mammaire nécessite une évaluation spécialisée et éventuellement un contrôle histologique avant tout THS.

IV.2.1.2 Utérus et ovaires

- Un **cancer de l'endomètre** doit être considéré comme une contre-indication absolue au THS.

- **Endométriose et fibromes utérins.**

On ne parle de contre-indication absolue qu'en cas d'endométriose sévère.

La conduite à tenir dépend de l'importance des lésions, de leur caractère symptomatique en péri-ménopause et de leur tendance évolutive sous traitement.

- **Cancer du col de l'utérus.**

Il ne constitue pas une contre-indication d'autant plus qu'il s'agit souvent de femmes jeunes dont le traitement complémentaire peut parfois provoquer une ménopause.

- **Cancers de l'ovaire.**

Les rares tumeurs endométrioïdes de l'ovaire sont les seules situations qui contre-indiquent le THS.

IV.2.2 Les pathologies thrombo-emboliques

IV.2.2.1 Les pathologies veineuses

Tout antécédent personnel de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire documentée et récente (inférieure à 5 ans) doit être considéré comme une contre-indication au THS.

Un antécédent familial isolé ou un antécédent personnel isolé, ancien et non spontané (grossesse, immobilisation, plâtre) de phlébite n'est pas une contre-indication.

Un certain nombre de pathologies veineuses fréquentes, telles les varices ou les paraplébitis ne doivent pas faire récuser de principe le THS. Elles peuvent éventuellement justifier une sanction chirurgicale avant traitement.

De plus, le THS sera arrêté un mois avant toute intervention chirurgicale programmée qui nécessite un alitement.

IV.2.2.2 Les pathologies artérielles

- **Les cardiopathies emboligènes.**

Les cardiopathies qui présentent un risque thrombotique artériel, qu'il s'agisse des maladies de l'oreillette, des pathologies valvulaires (notamment mitrale), des antécédents de remplacement valvulaire ou des cardiopathies avec troubles du rythme supraventriculaire sont des contre-indications au THS.

- **L'infarctus du myocarde.**

Le THS doit être interrompu et est contre-indiqué dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, c'est-à-dire dans les six mois qui suivent l'épisode ischémique du fait de la majoration du risque thrombotique.

IV.2.2.3 L'accident vasculaire cérébral

Tout antécédent d'accident vasculaire cérébral, quelle que soit sa nature (ischémique ou hémorragique) doit faire contre-indiquer le THS.

IV.2.3 Les autres pathologies

- **Les tumeurs hypophysaires.**

Le macro-adénome hypophysaire (taille supérieure à 1 cm) dont la croissance est en partie estrogéno-dépendante doit faire récuser le THS.

Par contre, les micro-adénomes, habituellement bien contrôlés par les agonistes dopaminergiques, sont compatibles avec le THS, de même que les autres adénomes hypophysaires.

- **Le méningiome.**

Du fait de leur forte teneur en récepteurs aux stéroïdes sexuels, ces tumeurs sont susceptibles de poussées évolutives lors d'un THS. Leur existence contre-indique donc un THS.

- **Les connectivites.**

Quelle que soit sa présentation clinique, le lupus érythémateux aigu disséminé est une contre-indication absolue, contrairement à la sclérodermie.

- **Les pathologies hépatiques.**

Une hépatite aiguë évolutive est une contre-indication à tout THS.

Par contre, toute pathologie hépatique chronique doit être à priori considérée comme une contre-indication à un traitement par voie orale du fait des effets de premier passage hépatique des stéroïdes administrés par voie digestive. La voie transcutanée est alors possible.

Parmi les tumeurs hépatiques, seuls l'adénome et l'hyperplasie nodulaire focale sont des contre-indications.

- **L'otospongiose.**

Les estrogènes seraient susceptibles, à concentrations supraphysiologiques, d'activer la production d'enzymes protéolytiques capables d'aggraver les lésions d'otospongiose. Il s'agit avant tout d'un effet dose-dépendant qui intéresse surtout les estrogènes synthétiques tels l'éthinylestradiol qui sera donc contre-indiqué dans cette indication.

Toutes les contre-indications au THS sont résumées dans l'ANNEXE 1.

V THS et fonction osseuse

V.1 Mécanisme d'action des estrogènes sur le tissu osseux

V.1.1 Les récepteurs aux estrogènes (75)

La présence de récepteurs aux estrogènes sur les ostéoclastes est encore débattue. Elle permettrait d'appuyer la théorie selon laquelle les ostéoclastes des femmes ménopausées ont une activité de résorption augmentée. Des récepteurs aux estrogènes ont été montrés dans une population cellulaire hautement enrichie en cellules dites « osteoclaste-like » qui sont présentes dans les tumeurs humaines à cellules géantes. Ces résultats sont cependant controversés par certaines équipes qui estiment que les estrogènes n'agissent pas directement sur les ostéoclastes.

En revanche, il a été montré que les ostéoblastes et, sans doute, leurs précurseurs, les cellules stromales, expriment le récepteur aux estrogènes. L'hypothèse de travail de nombreux groupes est donc que l'estradiol agit sur la résorption par l'intermédiaire des ostéoblastes.

On a également retrouvé ce récepteur aux estrogènes sur les lymphocytes B et T, les macrophages et les monocytes.

En 1996, on a découvert un deuxième récepteur aux estrogènes dans la prostate et l'ovaire de rat. Le récepteur connu de longue date a été dénommé α et celui nouvellement décrit, récepteur β . Il présente une structure à 90% identique à celle du récepteur α , il lie l'estradiol avec une affinité identique mais son activité de transactivation est un peu moindre.

Les ostéoblastes expriment les deux récepteurs, le récepteur β étant majoritaire. Son expression (mais pas celle du récepteur α) augmente avec la différenciation ostéoblastique, ce qui suggère que les deux types de récepteurs ont un rôle différent qui reste toutefois à établir.

V.1.2 Les cibles cellulaires des estrogènes (3-75)

Les estrogènes diminuent la production de plusieurs cytokines par les cellules stromales et / ou les monocytes et leurs précurseurs.

Ces cytokines (IL 1, IL 6, TNF α , prostaglandines, M-CSF) ont un rôle positif sur la différenciation ostéoclastique ainsi que sur le nombre d'ostéoclastes.

Ceci aboutit à une diminution du nombre d'ostéoclastes donc à une réduction de la résorption osseuse.

De plus, les estrogènes augmentent la production de TGF β et IGF 1. Ces facteurs de croissance stimulent la formation osseuse.

Par ailleurs, le TGF β induit également l'apoptose des ostéoclastes ce qui participe à la réduction de la résorption osseuse.

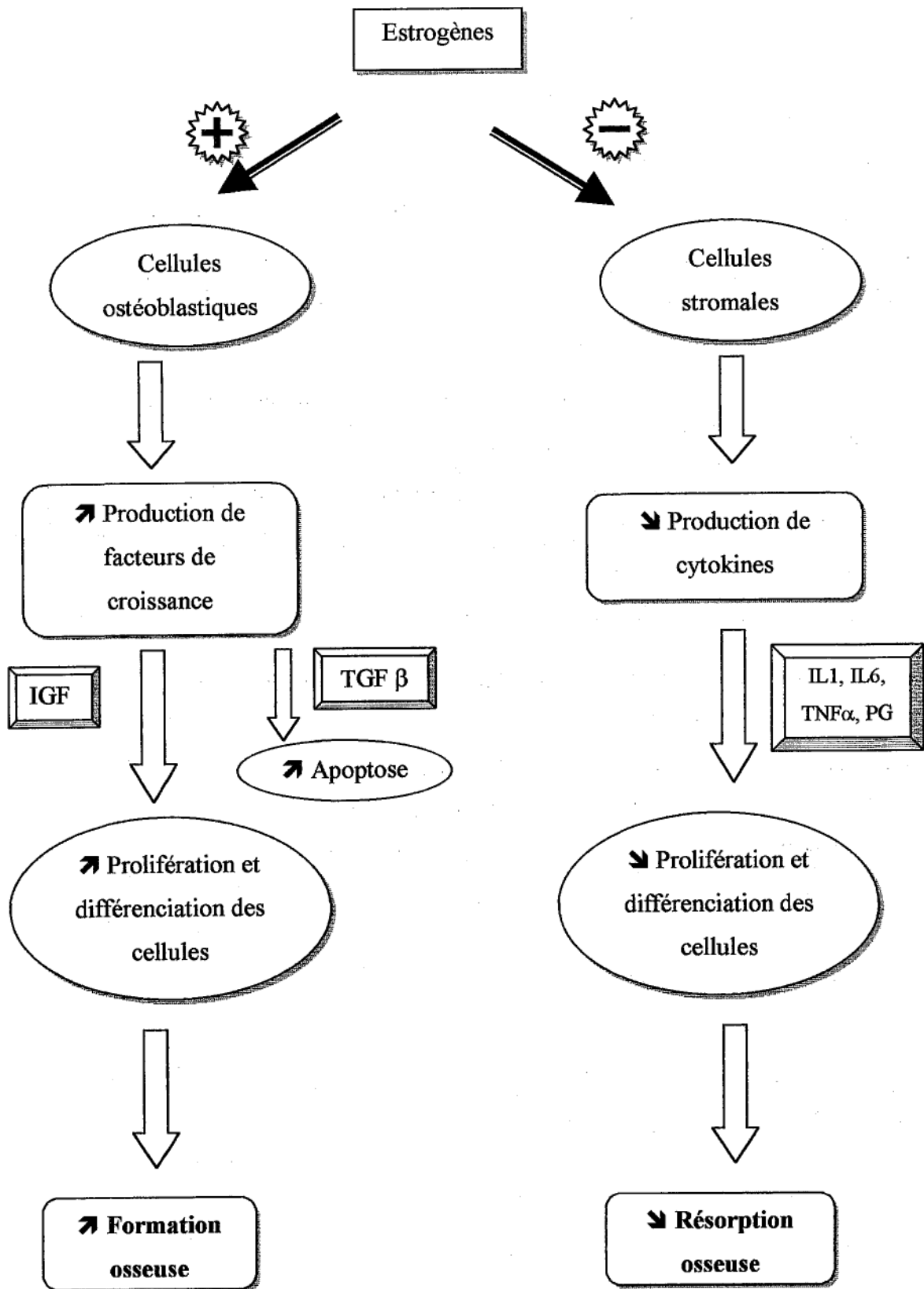


Fig 10. Action cellulaire des estrogènes

V.2 Les doses efficaces (123-124)

La question se pose de savoir si de « faibles doses » d'estrogènes seraient susceptibles d'avoir une même efficacité préventive pour l'ostéoporose. Ces faibles doses ayant l'avantage, tout au moins théorique, d'améliorer la tolérance et donc l'observance qui reste encore insuffisante.

Il existe une hiérarchisation tissulaire dans la réponse aux estrogènes.

De faibles doses permettent souvent de contrôler les symptômes climatiques.

En ce qui concerne la prévention de la perte osseuse, une quantité minimale d'estrogènes est nécessaire chez la majorité (plus de 90%) des femmes traitées.

V.2.1 Estrogènes conjugués équins

Ce sont les estrogènes les plus utilisés Outre-Atlantique.

Plusieurs travaux ont établi qu'une dose de 0.625 mg / j était nécessaire pour freiner la perte osseuse.

L'étude de Lindsay et al, réalisée chez 108 femmes recevant des doses variables d'estrogènes conjugués équins, 0.15 mg / j, 0.3 mg / j, 0.625 mg / j ou 1.25 mg / j, a montré que seules les doses de 0.625 mg / j et 1.25 mg / j étaient significativement associées à une inhibition de la perte osseuse.

Les courbes dose-réponse montraient que la dose minimale permettant une protection de 50% des cas était de 0.45 mg / j.

Il n'existait, par ailleurs, aucune différence dans la réponse osseuse des femmes recevant 0.625 mg / j et de celles recevant 1.25 mg / j, ce qui était plus en faveur d'un effet seuil que d'un effet dose.

V.2.2 17 β -estradiol

Le 17 β -estradiol constitue le seul apport hormonal réellement substitutif.

Une étude longitudinale de deux ans a étudié les relations entre la réponse osseuse au THS et les concentrations plasmatiques de l'estradiol chez 110 femmes en début de ménopause. Il a alors été démontré que seules des concentrations moyennes supérieures à 50 pg / ml étaient associées de manière significative à une réponse osseuse positive.

La valeur prédictive positive de ce paramètre était de 93% pour une sensibilité et une spécificité respectivement de 57% et de 70%.

Un taux plasmatique moyen de 50-60 pg / ml est donc nécessaire pour prévenir la masse osseuse.

Cela correspond à :

- 2 mg / j par voie orale
- 1.5 mg / j par voie percutanée
- 50 µg / j par voie transdermique.

Ces doses permettent de prévenir la perte osseuse chez plus de 95% des femmes traitées.

Type d'estrogènes	Dose minimale efficace
Estrogènes conjugués équins	0.625 mg / j
Estradiol par voie orale	2 mg / j
Estradiol par voie percutanée	1.5-2 mg / j
Estradiol par voie transdermique	50 µg / j

V.3 THS et marqueurs biochimiques du renouvellement osseux

V.3.1 Les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux (129)

V.3.1.1 Les marqueurs de la formation osseuse

- **Phosphatase alcaline sérique totale et son isoenzyme sérique**

L'activité phosphatase alcaline sérique est utilisée en pratique courante mais elle manque de sensibilité en raison de son manque de spécificité osseuse. La moitié de l'activité totale provient du tissu osseux et l'autre essentiellement du foie, mais également des intestins, ce qui explique son augmentation en période post-prandiale.

Le dosage de l'isoenzyme osseuse de la phosphatase alcaline sérique par des méthodes immunologiques est nettement plus sensible dans l'ostéoporose. Ce dosage radio-immunologique est disponible en routine clinique.

La phosphatase alcaline osseuse est une enzyme localisée dans la membrane des ostéoblastes. Elle est relarguée secondairement dans la circulation.

- **Ostéocalcine ou gla protéine osseuse**

Il s'agit d'une protéine non collagénique spécifique du tissu osseux. Sa libération dans le sérum reflète fidèlement l'activité ostéoblastique donc la formation osseuse. Elle est synthétisée par les ostéoblastes puis intégrée dans la matrice extra-cellulaire. La fraction relarguée dans la circulation peut être mesurée par des méthodes radio-immunologiques.

De plus, le dosage de ce marqueur n'est pas altéré même si le prélèvement sanguin est laissé plusieurs heures à température ambiante.

- **Peptide d'extension du procollagène I**

Le clivage extra-cellulaire du collagène libère une molécule de collagène (qui sera incorporée dans la matrice) et deux peptides d'extension (l'un aminoterminal, l'autre carboxyterminal).

Ces molécules sont le reflet de la synthèse du collagène osseux de type I.

V.3.1.2 Les marqueurs de la résorption osseuse

- **Calcium et hydroxyproline urinaires**

Le calcium urinaire dosé le matin à jeun et corrigé en fonction de l'excrétion de créatinine permet d'évaluer la résorption osseuse. C'est un moyen économique mais qui manque de sensibilité, notamment pour détecter les faibles variations du remodelage osseux au cours de l'ostéoporose.

L'hydroxyproline à jeun est un marqueur plus performant mais manque aussi de spécificité et de sensibilité. Elle n'est pas spécifique du collagène osseux ni de l'ensemble des collagènes.

- **Phosphatase acide plasmatique résistante à l'acide tartrique**

La phosphatase acide sécrétée par le tissu osseux conserve son activité après action de l'acide tartrique. Malgré cette particularité, ce marqueur manque de spécificité du fait d'une contribution plaquettaire.

La mise au point de dosages radio-immunologiques de l'isoenzyme osseuse permettra de valider son intérêt comme marqueur de la résorption osseuse de l'ostéoporose.

- **Pyridinoline urinaire**

La pyridinoline et la déoxypyridinoline sont des molécules de pontage stabilisant les chaînes de collagène dans la matrice osseuse extra-cellulaire.

La pyridinoline est retrouvée dans l'os et le cartilage alors que la déoxypyridinoline est uniquement retrouvée dans l'os.

Ces molécules sont libérées dans la circulation lors de la résorption osseuse et sont éliminées dans les urines soit sous forme libre (40%) soit sous forme peptidique (60%).

Les techniques immuno-enzymatiques moins complexes et plus fiables ont permis son utilisation en pratique clinique.

V.3.2 Evolution de ces marqueurs au cours d'un THS

V.3.2.1 Les études

- **Etude de Ribot et al, 1989** (101)

Etude prospective, versus placebo, de 0.05 mg/j d'estrogènes transdermiques, 3 semaines par mois associés à un progestatif oral, chez 44 femmes ménopausées pendant 24 mois.

	0	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	Tendance
Ostéocalcine (ng/ml)	8.04	6.62	6.5	6.17	6.6	↘
CaU / CrU (mg/mg)	0.13	0.07	0.07	0.07	0.05	↘

- **Etude de Delmas et al, 1999** (24)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de trois doses d'estradiol transdermique + dydrogestérone, chez 292 femmes ménopausées pendant 24 mois.

	Placebo	50 µg/j	75 µg/j	100 µg/j	Tendance
Ostéocalcine (ng/ml)	29.0	26.3	25.4	27.9	↘
Phosphatase alcaline osseuse (ng/ml)	14.3	12.4	12.0	13.4	↘
Peptide d'extension du procollagène I (µg/mmol)	298.0	332.6	314.0	322.1	↗

- **Etude de Cooper et al, 1999** (18)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de trois doses d'estradiol transdermique + progestatif oral, chez 35 femmes ménopausées, pendant 24 mois.

	Placebo	25µg/j	50 µg/j	75 µg/j	Tendance
Ostéocalcine	+ 3.92 %	- 9.01 %	- 34.90%	- 44.19%	↘
Phosphatase alcaline osseuse	- 2.86%	-24.51%	-30.73%	-38.71%	↘
Peptide d'extension osseuse	+ 11.35%	- 39.49%	- 43.46%	- 63.46%	↘

V.3.2.2 Conclusion

Dans toutes les études, on retrouve une réduction des marqueurs de la résorption osseuse au cours d'un THS.

En ce qui concerne l'évolution des marqueurs de la formation osseuse, les résultats sont plus controversés. Dans la plupart des études, on retrouve une diminution de ces marqueurs. Les marqueurs de la formation osseuse restant toujours supérieurs à ceux retrouvés chez les personnes non traitées.

⇒ L'utilisation des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux met en évidence l'efficacité du THS sur l'inhibition de la résorption osseuse.

V.4 THS et densité minérale osseuse

V.4.1 Résultats des études récentes

V.4.1.1 THS par voie orale

- **Etude de Eiken et al, 1996** (34)

Etude randomisée, versus placebo, d'un traitement combiné, en double aveugle les deux premières années puis ouverte les huit années suivantes, chez 151 femmes ménopausées, pendant une durée totale de 10 ans.

DMO lombaire		DMO fémorale
+ 13.1%	Groupe traité	- 0.7%
- 4.7%	Groupe placebo	- 17.6%
14.5% + importante dans le groupe traité		20.3% + importante dans le groupe traité

- **Etude de Lees et al, 1995** (64)

Etude d'une cohorte de 48 femmes chez qui on a comparé les effets d'un THS nouvellement instauré à un THS existant depuis en moyenne 2.2 ans. Le THS était constitué de 0.625 mg/j d'estrogènes conjugués équins + dydrogestérone.

	DMO lombaire		DMO fémorale
Après 12 mois	+ 5.3%	Instauration du THS	- 0.67%
	+ 2.1%	THS depuis 2.2 ans	
Après 24 mois	+ 6.4%	Instauration du THS	- 0.5%
	+ 2.3%	THS depuis 2.2 ans	

- **Etude PEPI, 1996** (121)

Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, de 0.625 mg/j d'estrogènes conjugués équins + progestérone micronisée, chez 875 femmes ménopausées pendant 36 mois.

	DMO hanche	DMO vertébrale
Groupe placebo	- 1.7%	- 1.8%
Groupe traité	+ 1.7%	+ 3.5-5 %

- **Etude de Eiken et al, 1997** (35)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de 2 mg/j d'estradiol + progestatif oral, chez 73 femmes ménopausées, pendant 8 ans.

	DMO lombaire	DMO avant-bras
Groupe traité	+ 14.8%	- 0.2%
Groupe placebo		-14.8%

Le groupe traité présentait une DMO lombaire supérieure de 14.8% par rapport au groupe placebo, et une DMO de l'avant-bras supérieure de 14.5%.

L'effet maximum du THS sur la DMO vertébrale est retrouvé au niveau de L3. Après 8 ans de traitement, la DMO de L3 est 18.7% plus importante dans le groupe traité.

Au niveau fémoral, seule la DMO du triangle de Ward est significativement plus élevée dans le groupe traité.

- **Etude de Komulainen et al, 1999** (59)

Etude randomisée, versus placebo de 2 mg/j d'estradiol et acétate de cyprotérone per os, chez 464 femmes, pendant 5 ans.

		DMO lombaire	DMO fémorale
A 2.5 ans	Groupe traité	+ 0.2%	- 1.4%
	Groupe placebo	- 4.5%	- 4.3%
A 5 ans	Groupe traité	+ 1.5%	- 0.4%
	Groupe placebo	- 4.6%	- 4.4%

V.4.1.2 Voie percutanée et transdermique

- **Etude de Ribot et al, 1989** (101)

Etude prospective de 44 femmes ménopausées, versus placebo, de 0.05 mg/j d'estrogènes transdermiques + progestatif oral, 3 semaines par mois, pendant 24 mois.

	DMO vertébrale			
	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Groupe traité	+ 1.91%	+ 5.09%	+ 5.64%	+ 5.49%
Groupe placebo		- 1.9%		- 4.3%

- **Etude de Devogelaer et al, 1998** (25)

Etude, en double aveugle, versus estradiol per os, de 1.5 mg/j d'estradiol percutané chez 43 femmes ménopausées hystérectomisées, pendant 24 mois.

	DMO lombaire	DMO fémorale
Groupe transdermique	+ 1.2%	Pas de modification significative
Groupe per os	- 1.2%	- 1.3%

- **Etude de Weiss et al, 1999** (132)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de quatre doses d'estradiol transdermique, chez 175 femmes ménopausées, pendant 24 mois.

	DMO lombaire	DMO fémorale
25 µg/j	+ 2.7%	+ 0.26%
50 µg/j	+ 4.09%	+ 2.85%
60 µg/j	+ 3.28%	+ 3.05%
100 µg/j	+ 4.7%	+ 2.03%
Placebo	- 2.49%	- 2.04%

- **Etude de Cooper et al, 1999** (18)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de trois doses d'estradiol transdermique + dydrogestérone orale, chez 35 femmes ménopausées, pendant 24 mois.

	DMO lombaire
25 µg/j	+ 4.7%
50 µg/j	+ 7.3%
75 µg/j	+ 8.7%
Placebo	- 2.5%

- **Etude de Delmas et al, 1999** (24)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de trois doses d'estradiol transdermique + dydrogestérone orale, chez 292 femmes ménopausées, pendant 24 mois.

	DMO lombaire	DMO fémorale	DMO totale
50 µg/j	+ 4%	+ 1.9%	+ 1.2%
75 µg/j	+ 5.4%	+ 2.2%	+ 1.1%
100 µg/j	+ 5.6%	+ 3.1%	+ 1.4%
Placebo	- 2.2%	- 1.4%	- 1.02%

V.4.2 Conclusion

Tous les types d'estrogènes, à l'exception des estrogènes faibles (estriol) sont efficaces.

Le THS permet un gain de masse osseuse au niveau lombaire et au niveau de l'avant bras.

Au niveau fémoral, on observe soit un gain faible soit une perte faible. Mais la DMO fémorale est toujours plus élevée dans le groupe des femmes traitées que dans le groupe placebo.

Donc le THS est efficace au niveau des sites cliniques importants quelle que soit la voie d'administration.

Cet effet favorable est durable dans le temps.

Il apparaît également que l'effet du THS est maximal en début de traitement mais que la DMO peut encore s'améliorer dans le temps.

V.5 THS et risque fracturaire

V.5.1 Les études

- Etude de Cauley et al, 1995 (14)

Etude longitudinale, prospective, d'observation, chez 9 704 patientes âgées de plus de 65 ans.

Les estrogènes réduisent :

- le risque de fracture du poignet (RR = 0.39)
- le risque de fracture des autres sites périphériques (RR = 0.66)
- le risque de fracture de la hanche (RR = 0.60)

Ils obtiennent des résultats similaires pour des personnes utilisant des estrogènes seuls ou des estroprogestatifs quelque soit leur âge (+/- 75 ans), qu'elles soient fumeuses ou non.

En ce qui concerne la fracture de la hanche, l'effet protecteur apparaît plus important chez les personnes de plus de 75 ans.

Le THS reste efficace sur le risque fracturaire même s'il est pris tardivement.

- **Etude de Maxim et al, 1995** (76)

Il s'agit d'une étude rétrospective.

Le traitement estrogénique réduit :

- le risque de fracture du poignet (RR = 0.55)
- le risque de fracture vertébrale (RR = 0.57)

- **Etude de Komulainen et al, 1998** (60)

Etude randomisée, versus placebo, de 2 mg/j de valérate d'estradiol + acétate de cyprotérone, chez 464 femmes ménopausées, pendant 5 ans.

Ils ont observé une réduction du risque de fractures vertébrales avec un risque relatif de 0.29.

V.5.2 Conclusion (40-120)

Depuis 1973, de nombreux travaux ont étudié la relation entre le THS et l'incidence fracturaire. Dans leur ensemble, ces études retrouvent une diminution de 50% de l'incidence de toutes les fractures ostéoporotiques.

L'effet protecteur du THS apparaît le plus marqué au niveau vertébral, riche en os trabéculaire, où le risque relatif varie de 0.3 à 0.6 chez les sujets traités.

Pour l'extrémité supérieure du fémur, plus riche en os cortical et où le facteur chute joue un rôle non négligeable, la réduction du risque relatif liée au traitement apparaît plus variable, mais significative.

Le bénéfice du THS est net quand le traitement dépasse 5 ans et il garde toute son efficacité lors de sa mise en route chez les femmes de plus de 65 ans.

Malheureusement, la méthodologie de ces études est discutable. Seules de nouvelles études à la méthodologie irréprochable (randomisée, en double aveugle, versus placebo, et sans biais de recrutement) permettront d'affirmer la réduction du risque fracturaire.

V.6 THS et taille (76)

Etude de Lafferty, 1994. Etude prospective, non randomisée, de l'effet d'un traitement comprenant de 0.625 mg/j d'estrogènes conjugués équins + médroxyprogestérone, chez 157 femmes ménopausées, entre 1964 et 1989.

Ils ont observé une perte de 0.08 cm / an chez les personnes traitées et ayant entre 56 et 80 ans. Alors que dans le groupe non traité, on constate :

- une perte de 0.19 cm / an chez les 66-70 ans
- une perte de 0.22 cm / an chez les 71-75 ans
- une perte de 0.30 cm / an chez les 76-80 ans.

⇒ En conclusion, on peut penser que le THS ralentit la perte de taille chez les femmes ménopausées.

VI Autres effets du THS

VI.1 THS et métabolisme (119-126-87)

VI.1.1 Métabolisme glucidique

On note une absence de retentissement notable des estrogènes sur la glycorégulation.

Cependant les estrogènes de synthèse semblent avoir un effet diabétogène alors que le 17 β estradiol provoque une amélioration de la tolérance au glucose et n'élève pas l'insulinémie, contrairement aux progestatifs de synthèse. Il pourrait s'y rapporter un effet particulièrement bénéfique en terme de prévention de l'athérosclérose.

Les progestatifs de synthèse pourraient générer une altération de la tolérance au glucose et une augmentation de l'insuline sérique avec une action variable en fonction de leur activité androgène.

VI.1.2 Métabolisme des lipides

De nombreuses études, dont un large essai randomisé, ont montré un effet favorable du 17 β estradiol sur le métabolisme lipidique avec une baisse du cholestérol total, du LDL-cholestérol et de la lipoprotéine a, une augmentation du HDL-cholestérol sans modification significative des triglycérides, contrairement aux estrogènes de synthèse, mais des effets dose-dépendants peuvent s'observer.

La voie d'administration des estrogènes est cependant importante pour déterminer les effets sur les graisses. Ainsi, l'action favorable des estrogènes sur le HDL-cholestérol est presque inexistante par voie transcutanée contrairement à la voie orale.

L'administration orale d'estrogènes (suivi d'un premier passage hépatique avec un effet sur la synthèse des lipoprotéines) pourrait donc être privilégiée en cas d'anomalies lipidiques pour obtenir une élévation du HDL-cholestérol, une baisse du LDL-cholestérol, ainsi qu'une augmentation du calibre des particules de LDL-cholestérol.

Celles-ci deviennent alors moins diffusibles dans la paroi artérielle et donc moins athérogènes. Ces modifications lipidiques interviendraient pour environ 25% dans l'effet protecteur vasculaire des estrogènes.

L'effet des progestatifs varie selon la nature des dérivés. Les progestatifs purs, sans activité androgène, semblent dépourvus d'effets significatifs sur les triglycérides. De même, l'effet sur le HDL-cholestérol semble dépendre du potentiel androgène de la molécule.

VI.2 Effets vasculaires et sur la coagulation du THS (122-119-87)

Les données expérimentales et cliniques montrent que les estrogènes ont des effets vasculaires bénéfiques visant à diminuer l'athérosclérose et à restaurer la fonction endothéliale.

Cet effet passe par une sécrétion accrue d'oxyde nitrique (NO), dont l'action vasodilatatrice et anti-agrégante est bien établie.

On observe aussi une inhibition de l'agrégation plaquettaire, de la prolifération des cellules musculaires lisses, de la production de collagène et d'élastine avec une sécrétion accrue de prostacyclines aux effets vasodilatateurs et anti-agrégants.

Parallèlement aux effets favorables sur la fonction paracrine de l'endothélium sont notés des effets particulièrement intéressants sur le tonus artériel : l'administration expérimentale de 17 β -estradiol augmente le débit cardiaque et la vélocité du flux sanguin tout en diminuant les résistances périphériques et la pression artérielle.

Il pourrait s'y rapporter des effets favorables, en synergie avec les médicaments anti-hypertenseurs, permettant un meilleur contrôle de la pression pulsée particulièrement délétère pour le réseau artériel.

Par ailleurs, les propriétés alpha-bloquantes des estrogènes ont été démontrées tant sur les artères utérines que sur les cellules myocardiques et les cellules musculaires lisses vasculaires. Ainsi, le 17 β -estradiol induit une vasorelaxation des coronaires de façon indépendante de l'endothélium, et cet effet pourrait jouer un rôle important dans la régulation du tonus coronaire in vivo.

Aux effets vasculaires proprement dits des estrogènes s'associent des effets sur la coagulation et la fibrinolyse. L'estrogénothérapie diminue le fibrinogène plasmatique de même que l'antithrombine III, la protéine S et le facteur VII. Le 17 β -estradiol présente en outre des effets anti-oxydants in vitro.

Le progestatif le plus utilisé a longtemps été un dérivé synthétique de la progestérone. Mais actuellement, existe une tendance, du moins en Europe, à utiliser plutôt la progestérone naturelle elle-même. Ceci pourrait donc avoir une importance toute particulière dès lors que les progestatifs de synthèse peuvent entraver les effets vasodilatateurs en diminuant l'expression des récepteurs aux estrogènes. Les progestatifs induisent des spasmes artériels, et ceci pourrait être impliqué dans la migraine et le syndrome de Reynaud. Des études expérimentales montrent que la progestérone, contrairement aux progestatifs de synthèse, ne s'oppose pas à l'effet préventif des estrogènes sur le développement des plaques d'athérome. Il pourrait en être de même quant aux effets sur la stase sanguine et la glycorégulation.

VI.3 Effets du THS sur le risque vasculaire. (87)

VI.3.1 Le risque artériel

Même si les résultats globaux des premières études cliniques, en particulier la Nurse's Health Study, faisaient état d'une réduction du risque de l'ordre de 50%, aucune étude méthodologiquement irréprochable n'a pu mettre en évidence une protection du THS envers les coronaropathies. Ainsi, parmi la trentaine d'études publiées, près de la moitié sont rétrospectives. Au sein des études prospectives, l'étude de Framingham avait même montré une augmentation significative des manifestations d'insuffisance coronaire.

Pour ce qui est du risque d'accident vasculaire cérébral, les effets du THS n'ont pas pu être déterminés par des études méthodologiquement satisfaisantes.

D'une façon générale, plusieurs auteurs ont insisté sur le fait qu'une partie des effets bénéfiques attribués au THS serait en réalité due à une sélection initiale de la population traitée. En d'autres termes, ces études auraient préférentiellement concerné des femmes issues de niveaux socio-économiques favorisés et donc à moindre risque vasculaire.

Plus récemment, l'étude HERS, de janvier 1993 à septembre 1994, a inclus dans les suites d'un infarctus du myocarde 2 763 femmes ménopausées d'âge moyen 67ans, traitées par estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone ou placebo. La durée moyenne du suivi a été de 4.1 ans. Il n'a pas été mis en évidence de réduction de la survenue d'événements cardio-vasculaires malgré la baisse significative de 11% du LDL-cholestérol avec une augmentation concomitante et dans les mêmes proportions du HDL-cholestérol. On constate même une augmentation de l'ordre de 25% du risque précoce (à 1 an), et une baisse à

plus long terme (4 ans). Les mécanismes de cette augmentation précoce du risque restent hypothétiques sans exclure un biais de sélection lié à l'exclusion des patientes à haut risque lors de la première année.

Dans une étude récente menée par la Duke university est apparu un taux élevé d'hospitalisation pour angor instable après un infarctus du myocarde chez les femmes prenant un THS avant et après l'accident cardiaque, contrairement à celles ne prenant pas de traitement hormonal.

En pratique, il semble licite de poursuivre une hormonothérapie précédemment prescrite, mais il n'est pas actuellement recommandé, sous réserve des études cliniques en cours, d'instituer un THS après un accident coronaire chez une femme n'en prenant pas au préalable.

VI.3.2 Le risque veineux

L'estradiol et la progestérone peuvent modifier la vasomotricité veineuse dans le sens d'une vasorelaxation prédisposant à l'insuffisance veineuse, à la stase variqueuse et aux thromboses. Le développement variqueux lors de la grossesse illustre le fait que les veines sont soumises à des influences hormonales. Il pourrait en être de même en cas d'hormonothérapie substitutive. En pratique, le risque de thrombose veineuse profonde est augmenté sous THS, ce risque est multiplié par 3 dans l'étude HERS mais reste bas : 3 cas pour 10 000 femmes traitées par an.

⇒ L'utilisation d'estrogènes en prévention des affections cardio-vasculaires est beaucoup plus complexe qu'on n'aurait pu le penser. Il reste à démontrer, par des études cliniques irréprochables et évitant tout biais de recrutement, que l'hormonothérapie substitutive post-ménopausique peut permettre de diminuer le morbi-mortalité cardio-vasculaire, en particulier au-delà de 5 ans, sans qu'il ne s'y rapporte un risque accru de cancers.

VI.4 Estrogènes et symptômes cliniques (117-43)

Les estrogènes sont extrêmement efficaces sur les bouffées de chaleur et sur les symptômes dépressifs qui accompagnent la ménopause.

Ils sont également actifs sur le système génito-urinaire. En effet, ils peuvent corriger la sécheresse vaginale, l'incontinence urinaire et les infections urinaires récurrentes. Ces symptômes étant fréquents au moment de la ménopause.

VI.5 Estrogènes et fonction cérébrale (117-43-119-10)

Les données épidémiologiques concernant l'estrogénothérapie et la survenue de la maladie d'Alzheimer sont encore limitées, même si plusieurs études de cohorte témoignent d'une association entre THS et réduction du risque de démence.

Les études concernant le THS chez les personnes déjà atteintes de la maladie d'Alzheimer sont plus démonstratives : les femmes traitées sont significativement améliorées par rapport aux autres. Les bénéfices sont patents sur les tests de mémoire, d'orientation, de calcul ainsi que sur l'adaptation à la vie quotidienne.

Les estrogènes limitent la formation des plaques amyloïdes et réduisent l'ApoE. Par ailleurs, ils favorisent la croissance neuronale et les connexions synaptiques. Ils ont un effet antioxydant et améliorent la circulation cérébrale.

VI.6 Estrogènes et peau (117-119)

Il existe des récepteurs aux estrogènes et à la testostérone au niveau des fibroblastes cutanés.

Les femmes sous THS présentent une teneur en collagène qui augmente pour revenir à son niveau préménopausique.

On observe également une augmentation de l'hydratation et de la teneur en acide hyaluronique ainsi que de l'épaisseur de la peau.

VI.7 THS et cancer du colon (85-117)

L'utilisation du THS est associée à une réduction de 33% du risque de cancer du colon (RR = 0.67).

VI.8 THS et espérance de vie (10)

Selon les études et les facteurs pris en compte, la prolongation de l'espérance de vie varie de 0.8 à 3.4 ans avec une moyenne de 1.7 ans.

VI.9 THS et contrôle postural (49)

Cette étude évoque la possibilité d'une influence positive du THS sur la stabilité des patients minimisant ainsi le risque de chute et expliquant en partie la réduction de l'incidence des fractures sous traitement.

VI.10 THS et prise de poids (59-88)

A la quarantaine, il existe une accélération du vieillissement avec pour conséquence le fait que 44% des femmes prennent 10 kilos entre quarante et cinquante ans.

Cette prise de poids n'est pas due, alors, à des problèmes hormonaux, mais plutôt à des problèmes énergétiques. On note en effet une réduction de la dépense calorique de base d'environ 20% chez la femme de quarante ans par rapport à une adolescente.

Au moment de la ménopause, on note une androgénisation du morphotype avec une prise de poids abdominale et thoracique.

On s'attachera donc, à cette période de la vie, à corriger les erreurs alimentaires qui sont, plus souvent que les patientes ne le croient, à l'origine de ces fameuses prises de poids lors de l'instauration d'un THS.

VII Les modes d'administration (98-107-126)

Le développement des voies d'administration non orales, transdermique ou percutanée a contribué à améliorer la tolérance métabolique aux estrogènes.

L'administration parentérale permet d'éviter le catabolisme digestif et l'effet de premier passage hépatique des estrogènes administrés par voie orale.

L'utilisation non orale des estrogènes n'entraîne pas de modification de la synthèse des protéines hépatiques impliquées dans le contrôle de la pression sanguine artérielle, le transport des lipoprotéines ou la coagulation sanguine.

En particulier, et contrairement à la voie orale, l'administration parentérale n'augmente pas les triglycérides ce qui autorise le THS en cas d'hypertriglycémie. Les voies parentérales ont cependant un effet moins marqué sur la réduction du HDL.

Sur le plan osseux, comme nous l'avons vu précédemment, les estrogènes apparaissent efficaces quelle que soit leur voie d'administration à partir du moment où les concentrations estrogéniques sont suffisantes pour bloquer la résorption osseuse.

VIII Les protocoles thérapeutiques (10-98)

VIII.1 Protocole séquentiel discontinu

Les protocoles thérapeutiques séquentiels avec règles sont les plus employés. Ils associent un œstrogène à un progestatif prescrit au moins 10 jours par cycle, le plus souvent 12 jours.

On réalise une fenêtre thérapeutique au cours de laquelle ont lieu les menstruations.

Par souci de simplicité, on calque le protocole sur le mois du calendrier.

Œstrogène	1 ^{er} j	—————	24 ^{ème} j
Progestatif		13 ^{ème} j	————— 24 ^{ème} j
Fenêtre thérapeutique			24 ^{ème} j ————— 30-31 ^{ème} j
Règles			—————

VIII.2 Protocole séquentiel continu

On peut également prescrire les œstrogènes en continu et le progestatif deux semaines par mois. Il existe alors habituellement des saignements de privation à la fin de la séquence progestative.

Œstrogène	1 ^{er} j	—————	30-31 ^{ème} j
Progestatif		16 ^{ème} j	————— 30-31 ^{ème} j
Règles		—————	

VIII.3 Traitement combiné continu

Il existe également un traitement combiné continu sans hémorragie de privation.

On administre tous les jours de façon concomitante œstrogène et progestatif.

Ce protocole étant mieux accepté par les personnes âgées.

Œstrogène	1 ^{er} j	—————	30-31 ^{ème} j
Progestatif	1 ^{er} j	—————	30-31 ^{ème} j

IX Tolérance au THS

IX.1 Les effets indésirables (26)

La plupart des effets indésirables sévères suivants ont été essentiellement observés, bien que rarement, avec les estrogènes artificiels. Par mesure de prudence, il serait souhaitable d'interrompre le traitement si l'un des phénomènes suivants apparaissait :

- accident cardiovasculaire et thromboembolique
- ictère cholestatique
- mastopathie bénigne, tumeur utérine (par exemple, augmentation d'un fibrome)
- adénome hépatique : il peut donner lieu à des accidents hémorragiques intra-abdominaux
- galactorrhée : son apparition doit faire rechercher l'existence d'un adénome hypophysaire.

Effets indésirables plus fréquents mais mineurs, pouvant éventuellement entraîner l'arrêt du traitement. Ils conduisent généralement à l'adaptation de la posologie en fonction des signes de surdosage ou de sous dosage :

- signes d'hypoestrogénie :
 - bouffées de chaleur persistantes
 - céphalées banales, migraines
 - sécheresse vaginale persistante
 - irritation oculaire par les lentilles de contact.
- signes d'hyperestrogénie :
 - nausées, vomissements, crampes abdominales, flatulences
 - tension mammaire
 - irritabilité
 - oedèmes, jambes lourdes.

Pour les formes parentérales, des érythèmes modérés et transitoires ont été observés après le retrait du dispositif. Des démangeaisons et des rashes légers ont également été décrits autour du site d'application.

IX.2 Risques de cancers (45-117-68-112-71-43-46)

IX.2.1 Cancer de l'endomètre

Il est actuellement reconnu que si un estrogène seul multiplie par cinq le risque de développer un cancer de l'endomètre, l'adjonction d'un progestatif divise ce risque par deux.

On peut donc conclure à un effet protecteur du THS sur le cancer de l'endomètre .

IX.2.2 Cancer du sein

L'incidence élevée du cancer du sein après 50 ans, dans les pays industrialisés est une véritable « épée de Damocles » pour toute femme.

A ce jour, on ne peut ni affirmer, ni nier, que le THS augmente les risques de cancer du sein.

Il existe de nombreuses études contradictoires.

L'étude de Schairer et al est une étude de cohorte réalisée entre 1980 et 1995. Elle a regroupé 46 355 femmes ménopausées. Au cours de cette période, 2 082 cas de cancers du sein ont été diagnostiqués. Au cours des quatre premières années d'utilisation du THS, le risque relatif d'apparition d'un cancer du sein chez une femme traitée par estrogènes est de 1.2 alors qu'il passe à 1.4 pour un traitement estro-progestatif.

Ce risque relatif augmente de 0.01 chaque année pour un traitement estrogénique, et de 0.08 pour un traitement estro-progestatif.

⇒ ces résultats suggèrent une augmentation plus importante du cancer du sein au cours d'un traitement estro-progestatif qu'au cours d'un traitement estrogénique seul.

Il semble donc qu'il pourrait exister une faible augmentation du risque relatif à la limite de la significativité au bout de 5 à 10 ans de THS

C'est ce qui ressort notamment du travail de la NURSES's Health Study de Boston effectué par Colditz. En effet, il a constaté une augmentation du risque relatif à 1.7 chez la femme de 60 à 64 ans après un THS de 5 ans ou plus.

La dernière méta-analyse effectuée par Beral va dans le même sens, avec une discrète augmentation par un facteur de 1.023 pour chaque année d'utilisation pour les femmes ayant pris ce traitement depuis 5 ans ou plus.

Cette augmentation est tout à fait comparable à celle observée lors d'une ménopause tardive. En effet sans THS, l'augmentation du risque est de 1.028 par an pour chaque année de ménopause différée. Le THS ne ferait donc qu'annuler le rôle protecteur d'une ménopause précoce, mais pendant ces 10 ans, le THS aura entraîné des effets bénéfiques autres (os, cœur, colon ...).

Il est important de noter que dans toutes les études, l'augmentation du risque cessait dans les années qui suivaient l'arrêt du THS.

De plus, le poids et l'index de masse corporelle ont joué un rôle. Le risque relatif de cancer du sein, associé à de longues durées de traitement, s'est avéré plus grand pour les femmes de faible poids que pour celles de poids ou d'index plus élevés.

En admettant que l'incidence cumulative de cancer du sein entre 45 et 70 ans est d'environ 45 / 1 000, il a été calculé pour les femmes ayant débuté le THS à 50 ans :

- pour 5 ans d'utilisation, l'augmentation du risque est de 2 cas (soit 47 cancers pour 1000 femmes)
- pour 10 ans d'utilisation, l'augmentation du risque est de 6 cas (soit 51 cancers pour 1000 femmes)
- pour 15 ans d'utilisation, l'augmentation du risque est de 12 cas (soit 60 cancers pour 1000 femmes).

En fait, tous ces travaux sont critiquables en raison de biais :

- avant tout l'hypersurveillance dont bénéficient les femmes sous THS par rapport aux témoins (plus d'examens cliniques et de mammographies notamment)
- mais aussi des résultats trompeurs.

Il est en effet possible qu'il y ait eu un effet de promotion (et non d'initiation) révélant de façon plus précoce un cancer préexistant, jusque-là latent, avançant sa date diagnostique.

En ce sens, on hâterait le moment de découverte du cancer, mais il n'y aurait pas d'augmentation véritable de l'incidence du risque. L'argumentation que les cancers ainsi découverts sont de plus petite taille avec moins d'envahissement ganglionnaire renforce ce point de vue. Certains pensent qu'ils sont de meilleur pronostic.

Il est également plausible que le THS accroisse légèrement le risque de développer des tumeurs in situ ou non agressives, réduisant en même temps les chances de se développer une tumeur agressive.

Enfin, la majorité des travaux montre que dans deux circonstances, le risque relatif augmenté au départ, n'est pas majoré par le THS.

Il s'agit :

- des femmes présentant des cancers du sein familiaux en ligne directe
- des femmes ayant des antécédents personnels de mastopathie bénigne.

IX.3 La balance bénéfiques - risques

La prise en compte globale de cette balance bénéfices-risques est en faveur du THS en termes de qualité de vie et de nombre de vies sauvées.

X Les interactions médicamenteuses per os

X.1 Associations déconseillées (26)

Il est déconseillé d'associer un THS avec des inducteurs enzymatiques. En effet, la prise simultanée de rifampicine, barbituriques, certains anticonvulsivants, risque de compromettre l'efficacité du traitement par voie orale par induction enzymatique et accélération de la dégradation hépatique.

X.2 Association à prendre en compte (26)

Avec la ciclosporine. Les estrogènes étant eux-mêmes inducteurs enzymatiques, ils peuvent augmenter les taux circulants de ciclosporine, la créatininémie et les transaminases.

XI Le suivi thérapeutique (129-126-78-56-80)

XI.1 L'interrogatoire et l'examen clinique

Il précise la consommation d'alcool, de tabac, la prise de médicaments agissant sur le tissu osseux (corticothérapie, traitement thyroïdien, héparinothérapie, anticonvulsivants).

Il recherche également des épisodes de douleurs rachidiennes aiguës témoignant d'un tassement vertébral.

Une fracture vertébrale est plus difficile à mettre en évidence. C'est pourquoi il est important de mesurer la taille du patient à chaque consultation. Une réduction de un centimètre ou plus fait évoquer une nouvelle fracture et justifie des radiographies du rachis.

Enfin, l'interrogatoire va rechercher d'éventuels effets indésirables, évaluer la compliance et le respect des règles d'administration.

XI.2 Le suivi radiographique

Il est basé sur la réalisation de clichés de la colonne lombaire et dorsale de face et de profil.

XI.3 Le suivi ostéodensitométrique

L'ostéodensitométrie est l'examen le plus employé pour le suivi thérapeutique. Il permet d'évaluer l'évolution de la densité minérale osseuse et d'identifier les patients dont l'absorption digestive ou la compliance est faible ainsi que les sujets ne répondant pas au traitement.

En pratique, on réalise un contrôle ostéodensitométrique après un an de traitement puis tous les deux ans.

Malheureusement, cet examen n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Il coûte 390 F. Actuellement, certaines mutuelles commencent à le prendre en charge.

XI.4 Le suivi biochimique

La comparaison du niveau des marqueurs à 3 ou 6 mois de traitement permet de distinguer précocement les malades efficacement traités de ceux qui ne le sont pas, avec un très faible taux de faux positifs et de faux négatifs.

XI.5 Mammographie

Une mammographie doit être réalisée avant toute instauration de THS. Puis une surveillance tous les 2 à 3 ans est recommandée. La fréquence de cette surveillance mammographique est fonction des facteurs de risque, de la clinique et de la mammographie de départ.

STRATEGIE
THERAPEUTIQUE

I Les acteurs (105-78-109-118-11)

I.1 La patiente

Avec ses troubles, bruyants ou discrets, ses préjugés, voire ses convictions vis-à-vis des traitements hormonaux et de la ménopause, sa personnalité, son aptitude ou non à suivre correctement un traitement de longue durée, la patiente constitue la principale actrice de l'observance.

La motivation et l'observance des patientes sont souvent proportionnelles à la gêne occasionnée par les troubles climatériques, surtout vasomoteurs. A distance de la période troublée, quand les bouffées de chaleur ont disparu, les patientes perçoivent moins l'intérêt du traitement et davantage ses contraintes.

Même si chaque femme est un cas particulier, on retrouve une certaine typologie des attitudes négatives vis-à-vis du THS. Ainsi on peut distinguer :

- **les oubliées du THS** ; par manque d'information ou difficulté d'accès à un médecin prescripteur, elles n'ont pas pu, lors de la ménopause, bénéficier du THS.
- **les passives** ; comme leurs aînées, elles subissent ou acceptent les troubles de la ménopause avec fatalisme ou résignation.
- **les déçues du THS** ; elles ont rapidement abandonné un traitement mal toléré ou qu'elles incriminaient dans leur prise de poids. Elles influencent défavorablement toutes les autres catégories.
- **les réticentes** ; anxieuses et influencées par les « déçues », elles craignent d'éventuels effets indésirables et/ou une prise de poids.
- **les abstentionnistes** ; elles ne craignent pas le traitement mais perçoivent mal son utilité car elles ont peu ou pas de troubles climatériques. Elles sont souvent insuffisamment informées des bénéfices osseux et cardio-vasculaires. Une densitométrie osseuse témoignant d'un capital médiocre peut faire ainsi basculer une « abstentionniste » hésitante dans le camp du THS.

Avec une meilleure information et les traitements sur mesure, on peut espérer que ces catégories vont se restreindre au profit des satisfaites du THS.

D'autre part, l'arrivée à l'âge de la ménopause, des « générations pilule », nées dans les années 40, laisse augurer une meilleure observance chez des femmes habituées à un suivi gynécologique et à la prise quotidienne de la contraception orale.

I.2 Le praticien

Avec son attitude face à la ménopause et ses propres convictions vis-à-vis de l'hormonothérapie substitutive, le praticien joue un rôle déterminant dans l'observance de ses patientes. S'il est convaincu de l'intérêt et des bénéfices du THS, sa prescription sera franche et perçue avec confiance par cette dernière. S'il s'interroge, hésite, le praticien transmettra, consciemment ou non, ses doutes et ses hésitations à sa patiente, parfois déjà réticente à priori vis-à-vis des traitements hormonaux.

On ne peut espérer une bonne observance de longue durée sans une bonne relation médecin-patiente, basée sur la confiance et le dialogue. Pour instaurer cette relation, le médecin doit rester à l'écoute, disponible et prendre son temps. Il doit connaître et respecter un certain nombre de principes de base.

Le traitement doit être bien accepté, bien compris, efficace sur les troubles climatiques et bien toléré.

La démarche du praticien est résumée dans l'ANNEXE II.

I.2.1 Notions et principes de base : « les 10 commandements » du prescripteur

- **Accorder du temps et une importance particulière à la première consultation**

La première consultation est d'une importance capitale car c'est au cours de celle-ci que doit s'instaurer une bonne relation médecin-patiente, fondée sur la confiance et le dialogue. Si le premier contact n'est pas bon, il n'y en aura sans doute pas de second.

Une écoute attentive permet de recenser et d'évaluer les plaintes et les désirs, d'apprécier la personnalité de la patiente, sa motivation, ses éventuels préjugés ou craintes vis-à-vis du THS.

On comprend bien qu'il faut s'investir dans cette première consultation et que cela requiert du temps, une demi-heure semblerait nécessaire.

- **Informer, expliquer, le traitement doit être bien compris**

Il faut donner des informations sur l'intérêt et les modalités de l'hormonothérapie substitutive. Le praticien doit s'apprêter à répondre inlassablement aux mêmes questions. Ses explications doivent être claires, franches et rassurantes. La lecture de brochures éditées par les laboratoires pharmaceutiques peut étayer, relayer le discours du praticien. Ces documents peuvent représenter un appoint, un adjuvant aux explications du praticien mais ne sauraient s'y substituer.

- **Ne jamais imposer un THS : « mieux vaut convaincre que contraindre »**

Le THS n'est pas une obligation mais plutôt un choix, une opportunité qui est offerte aux femmes qui le désirent ou en ont besoin. Nous devons militer pour qu'à l'approche de la ménopause, chacune puisse exercer ce choix, en toute connaissance de cause, afin qu'elle ne rejoigne pas, faute d'information, l'imposante cohorte des « oubliées » du THS.

Si la patiente est réticente, mieux vaut différer le moment d'instauration du THS et laisser mûrir sa réflexion.

Un traitement imposé est un traitement qui ne sera pas suivi.

- **Il n'est jamais trop tard pour instaurer un THS**

On peut toujours instaurer un THS, même à distance lointaine de la ménopause et en recueillir des bénéfices, notamment osseux comme nous allons le voir.

- **Il n'y a pas de THS standard**

Aucun traitement ne peut résoudre tous les problèmes, de toutes les ménopauses, chez toutes les femmes.

- **Personnaliser la prescription pour un THS « sur mesure »**

A la ménopause, antécédents, symptômes, facteurs de risques, terrain et désirs sont considérablement différents d'une femme à l'autre.

D'autre part, les THS font appel à des estrogènes naturels dont la biodisponibilité varie sensiblement en fonction de la patiente. Enfin la réceptivité, les réactions et la tolérance aux traitements varient également selon les utilisatrices.

La conjonction de tous ces facteurs constitue une multitude de cas différents auxquels le praticien sera confronté. Il sera fréquemment amené à aménager, à personnaliser ses prescriptions, pour aboutir à un THS « sur mesure ».

- **Des incidents sont toujours possibles**

Des incidents sont toujours possibles avec toutes les formules thérapeutiques. La patiente doit être prévenue de l'éventualité de ces incidents qui surviennent lors des premiers cycles. Ses incidents conduiront à une adaptation, une personnalisation de la prescription.

- **Un THS doit être bien toléré**

Une bonne tolérance doit être la première qualité que l'on demande à un THS. Un traitement mal toléré est un traitement qui ne convient pas à la patiente considérée. Il doit être réaménagé.

Une bonne tolérance est indispensable pour une bonne observance, caractéristique essentielle pour une thérapeutique qui se veut de longue durée.

- **Aucune décision concernant le THS n'est irréversible**

Un THS peut toujours être modifié, suspendu ou repris.

- **Dépister**

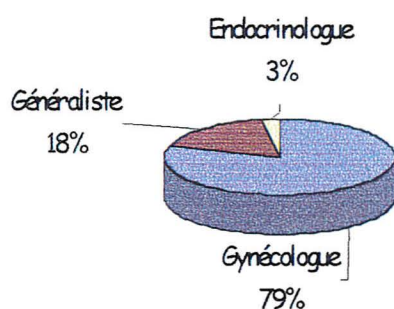
Qu'un THS soit instauré ou non, il est indispensable d'effectuer des examens de dépistage à un âge où la pathologie gynécologique, mammaire et osseuse est fréquente.

I.2.2 Les prescripteurs de THS en France

Aux XX^e journées de l'association française pour l'étude de la ménopause, on retrouve les prescripteurs habituels du THS, en France, à l'aube de l'an 2000 :

- 52% des THS prescrits par des gynécologues
- 46 % des THS prescrits par des généralistes
- 2% des THS prescrits par d'autres spécialistes.

En ce qui concerne l'enquête que j'ai réalisée, au début de l'année 2000, dans la région grenobloise (voir modalités dans l'ANNEXE III), à la question « qui vous a proposé ce traitement ? », la réponse était :



I.3 Les enquêtes réalisées au sujet du THS

I.3.1 Enquête de Schultz et al

Cette enquête a été effectuée en Allemagne, auprès de 1038 femmes, âgées de 50 à 70 ans, à l'aide de questionnaires.

• **Les résultats :**

- 26% des femmes interrogées sont utilisatrices courantes du THS.
- Les auteurs constatent que les gynécologues femmes prescrivent plus facilement un THS que les gynécologues hommes.
- Les principales peurs face à la prise d'hormones sont la prise de poids (2/3 des femmes), les hémorragies de privation (1/4) et la peur du cancer du sein (17%).
- Les motifs d'interruption du THS au bout de 2 ans sont la disparition des bouffées de chaleur et la survenue d'effets indésirables.
- A coté de cela, 1/3 des femmes non traitées pensent que c'est « contre nature ».

- **Conclusion**

En conclusion, on peut répéter que la relation médecin – patiente est primordiale.

En effet, les peurs pourraient être surmontées si le médecin proposait un traitement combiné continu ; il n’y aurait alors plus d’hémorragie de privation.

Le praticien pourrait également expliquer que la prise de poids n’est pas forcément à imputer au THS comme nous l’avons vu précédemment.

En ce qui concerne la peur du cancer du sein, sachant que rien n’est acquis avec certitude, il faudrait évoquer la balance bénéfices – risques du traitement.

Ceci favoriserait également une meilleure observance puisque les bénéfices osseux, cardio-vasculaires seraient alors pris en compte par la patiente.

Pour les effets indésirables, une adaptation posologique ou une modification des schémas thérapeutiques suffirait à les estomper.

Bien sûr, tout ceci reste théorique et dépend également de la faculté de compréhension de chaque patiente.

I.3.2 Les résultats de mon enquête

Un questionnaire a été déposé dans trois pharmacies pendant un mois :

- une pharmacie de ville : la Pharmacie Miquel-Devesne à Grenoble
- deux pharmacies de campagne : la Pharmacie Barbier à la Côte Saint André
et la Pharmacie des Marches (73).

Il a été distribué par le personnel de la pharmacie à toutes les femmes prenant un THS. Ces personnes l’ont rempli sur place ou rapporté lors du renouvellement suivant. Il a été entièrement anonyme. Toutes les personnes sollicitées ont accepté d’y répondre.

I.3.2.1 Les patientes

Cette enquête a été réalisée auprès de 40 femmes âgées de 37 à 68 ans avec une moyenne d’âge de 54.5 ans.

Toutes ces femmes suivaient un THS depuis en moyenne 5.4 ans avec un cas qui était sous THS depuis 15 ans.

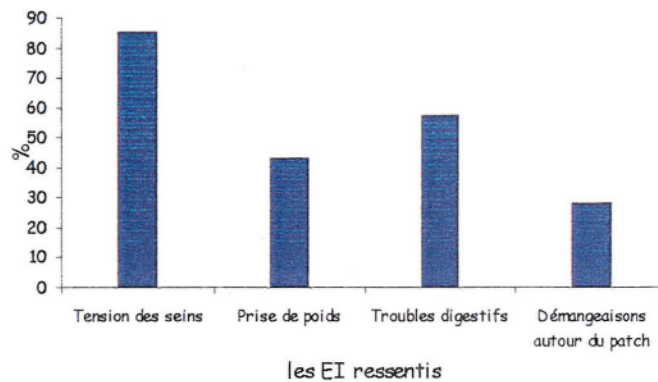
La ménopause était survenue en moyenne à 46.6 ans.

I.3.2.2 Le THS

Le THS a été instauré en majeure partie au début de la ménopause (47.5%). En moyenne, cette instauration se situe à 2 ans du début de la ménopause, et au maximum, il est instauré 15 ans après celle-ci.

Le traitement est bien supporté dans 82% des cas.

- Les **effets indésirables** ressentis sont :

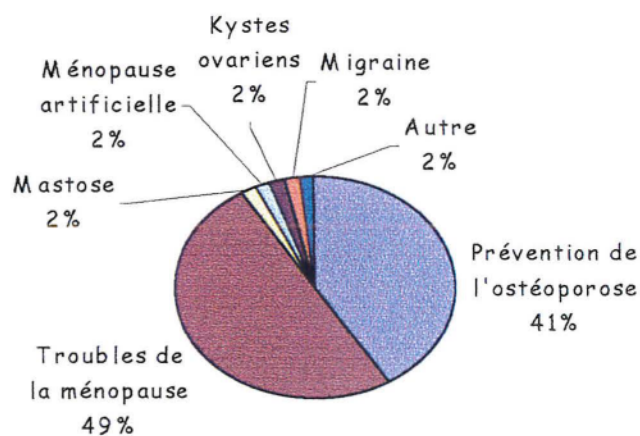


Ces effets indésirables sont responsables d'une modification du traitement.

Comme nous l'avons vu, le THS est en majorité proposé par un gynécologue (79%, ce qui est plus élevé que la moyenne nationale).

- **Les causes de l'instauration du traitement :**

Les raisons qu'invoque le praticien quand il propose ce traitement sont :



On voit donc bien que l'ostéoporose devient une préoccupation majeure dans l'esprit des médecins et des femmes ménopausées sur la région grenobloise.

Malheureusement, il existe toujours des peurs face au THS.

18% des personnes reconnaissent avoir peur et 23% ne se prononcent pas.

En ce qui concerne la prise d'un THS à vie, 45% des personnes interrogées sont prêtes à le faire. Un traitement au long cours pour la prévention de la fracture du col du fémur peut donc être envisagé.

⇒ Sur la région grenobloise, le THS apparaît bien installé et accepté par les femmes ménopausées.

II La stratégie thérapeutique

II.1 Les données

II.1.1 Quand débiter un THS ?

II.1.1.1 Début à la ménopause (98-99-125-107)

Il est logique de proposer un THS lors de l'installation de la ménopause. En effet, il a été montré qu'il existe, dans les années qui suivent la ménopause, une perte osseuse plus importante que pendant le reste de la vie.

Par ailleurs, il est probable que cette perte osseuse rapide s'accompagne de perturbations de la micro-architecture trabéculaire, définitives.

Néanmoins, la perte osseuse est continue tout au long de la vie, il faudrait donc continuer le THS à vie.

II.1.1.2 Début à distance de la ménopause (99-20)

Plusieurs études montrent l'efficacité d'un THS commencé tardivement, après 60 ans. Celui-ci réduit l'incidence de nouveaux tassements vertébraux dès la première année. Il diminue également de manière significative les marqueurs biochimiques du remodelage osseux et augmente la masse osseuse.

Il réduit probablement l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur mais des études complémentaires sont nécessaires pour l'affirmer.

La densité minérale la plus haute est toujours obtenue chez des femmes qui sont utilisatrices actuelles du THS.

De plus, le bénéfice osseux est identique, que le THS ait été pris 20 ans à partir de 50 ans ou seulement 10 ans mais à partir de 60 ans.

Les travaux actuels permettent de conclure que l'effet du THS sur la perte osseuse est indépendant de l'âge ou de l'ancienneté de la ménopause et qu'il est d'autant plus net que la valeur de la masse osseuse est basse et que le remodelage osseux est accéléré.

Mais il existe des précautions nécessaires en cas de THS mis en place tardivement. Il convient de privilégier le THS sans règles et d'augmenter progressivement les doses d'estrogènes, de prévenir les femmes de la possibilité de mastodynies et de métrorragies.

II.1.2 Durée optimale du traitement (89-99-98)

Cette question prend tout son intérêt dans le contexte de la prévention de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, fracture la plus grave de l'ostéoporose.

Cette fracture survient à un âge avancé et son incidence s'accroît dramatiquement à partir de 70 ans.

La totalité des études, qui ont analysé spécifiquement l'efficacité d'un THS donné en début de ménopause, trouve une réduction du risque relatif de fracture d'autant plus importante que le traitement était prolongé.

Par ailleurs, l'augmentation rapide du risque relatif chez les sujets ayant interrompu le traitement plaiderait en faveur d'un traitement poursuivi le plus longtemps possible.

II.1.3 Etude de San Bernardo, 1997 (114)

Cette étude a été réalisée sur 740 femmes, âgées de 60 à 98 ans.

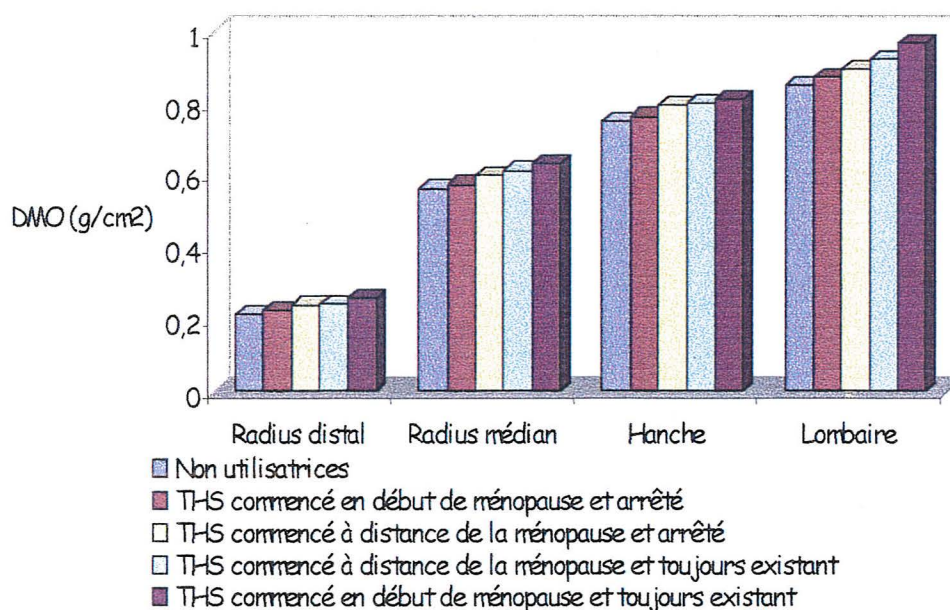
Dans cette étude, plus des 2/3 des femmes avaient utilisé un THS et seulement 1/3 était encore utilisatrice au moment de l'étude.

Les femmes ayant débuté le THS au début de la ménopause et étant encore utilisatrices (avec une moyenne de 20 ans de traitement) présentent les meilleures valeurs de densité minérale osseuse.

Les utilisatrices actuelles du THS ayant commencé après 60 ans (avec une moyenne de traitement de 9 ans) présentent des DMO quasi similaires.

Les femmes de 70 ans qui ont débuté un THS deux ans après la ménopause mais qui l'ont arrêté après 10 ans de traitement ont la même densité osseuse que les femmes n'ayant jamais pris de THS.

Resultats de l'étude de San Bernardo



Les auteurs en concluent que le THS doit être continué tard dans la vie pour obtenir la densité osseuse la plus haute.

Les anciennes utilisatrices n'ont conservé que peu ou pas de bénéfice osseux à cause de l'accélération de la perte osseuse à l'arrêt du traitement.

De plus, le THS débuté après 60 ans semble offrir les mêmes avantages osseux que le THS débuté au moment de la ménopause.

⇒ Le THS le plus efficace est donc celui qui est encore pris à l'âge où la pathologie apparaît.

II.2 Les schémas thérapeutiques proposés (29-126-31-98-97)

II.2.1 Traitement précoce et à vie

L'idéal, sur le plan osseux, serait un THS débuté à la ménopause et poursuivi « à vie ». En effet, un THS débuté au moment de la ménopause freine les altérations osseuses.

Cette solution semble cependant irréaliste, tout au moins pour l'instant, puisque l'observance actuelle quel que soit le pays est en moyenne de 2 à 3 ans.

Par ailleurs, plane l'ombre d'une augmentation du risque de cancer du sein après une prise prolongée au-delà de 10 ans.

II.2.2 Un THS tardif

Un THS débuté tardivement après 65 ans, même après 70 ans, reste efficace pour la fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Il sera alors proposé devant une réduction significative de la densité minérale osseuse.

II.2.3 Un THS en deux temps

- **Un traitement initial**, fait immédiatement après la ménopause dans le but de prévenir les altérations de la micro-architecture et la perte osseuse, rapides et importantes durant cette période.

Cette première séquence, d'une durée de 5 à 7 ans, outre son effet bénéfique sur les autres conséquences de la ménopause, aurait l'avantage de ne pas majorer un risque éventuel de pathologie mammaire et d'être mieux acceptée, du fait de sa durée limitée.

- **Un traitement tardif** qui devrait répondre à trois conditions essentielles :

⇒ Etre ciblé sur les femmes à risque fémoral, identifiables sur des données cliniques et une mesure de la densité osseuse fémorale.

- ⇒ Utiliser un schéma thérapeutique adapté à l'âge et précédé d'une évaluation gynécologique d'autant plus soignée que la surveillance a été le plus souvent interrompue depuis plusieurs années.
- ⇒ Ne pas être débuté trop tôt (pas avant 70 ans), pour avoir un maximum d'efficacité dans la période de plus grande incidence des fractures.

La finalité de cette seconde séquence étant d'obtenir un effet rapide grâce à un traitement de courte durée permettant d'avoir la meilleure observance et l'absence d'effet sur le risque de cancer du sein dont l'incidence augmente avec l'âge.

Ce dernier schéma thérapeutique semble être le mieux approprié à la prévention de la fracture du col du fémur tout en prenant en compte le risque de cancer du sein. Il devrait bientôt correspondre à une grande partie des THS proposés en France.

III L'observance (58-72-29)

Comme nous l'avons déjà évoqué, améliorer l'observance est un objectif majeur si l'on veut traiter au moins dix ans les femmes ménopausées.

Il existe plusieurs raisons à la non observance :

- Celles liées à l'affection : asymptomatique et de longue durée.
- Celles liées aux médicaments : complexité du traitement, difficulté pratique des prises, effets indésirables. Le changement de traitement étant fréquent, il est utile de disposer de plusieurs voies d'administration et de plusieurs schémas.
- Celles liées aux médecins : relation insuffisante avec le malade, méconnaissance du problème de l'observance.
- Celles liées aux patientes : niveau d'éducation (utilité des brochures explicatives), catégorie socio-professionnelle, perception de l'état de santé. La motivation et l'observance des patientes sont souvent proportionnelles à la gêne occasionnée par les troubles climatiques. A distance de la période troublée, quand les bouffées de chaleur ont disparu, les patientes perçoivent moins l'intérêt du traitement et davantage ses contraintes.

D'après les études : 25% des femmes stoppent le traitement dans les neuf mois
10% l'utilisent de façon périodique (oubli fréquent)
20 à 30% n'ont jamais pris les médicaments prescrits ou achetés.

Actuellement, la durée moyenne du THS serait de trois ans, ce qui est insuffisant pour assurer une protection contre l'ostéoporose.

Différents facteurs sont à l'origine de l'arrêt du THS :

- La peur du cancer.
- La survenue de règles surtout chez les femmes ménopausées depuis plus de trois ans.
- La mauvaise tolérance clinique (mastodynies, métrorragies, prise de poids très souvent attribuée à tort au THS, gonflements).
- La durée du traitement sur plus de dix ans génère un effet de « ras le bol ».

La praticien doit être convaincu de l'intérêt du traitement.

Les patientes doivent tirer un bénéfice certain du traitement et accepter les quelques incertitudes persistantes.

Les schémas thérapeutiques doivent être explicités et le plus simple utilisé en première intention. Un suivi régulier permet une meilleure adhésion de la femme ménopausée à son traitement.

Le développement de la voie parentérale a permis l'apparition de patchs que l'on ne change qu'une ou deux fois par semaine ce qui améliore l'observance.

Par ailleurs, plusieurs études récentes permettent d'espérer une observance de dix ans. D'après un sondage, 31% des 414 femmes interrogées prennent un THS depuis 2 à 5 ans, 26% depuis 5 à 10 ans et 12% depuis plus de 10 ans.

De plus, l'arrivée à l'âge de la ménopause des « générations pilule » laisse augurer une meilleure observance chez les femmes habituées à un suivi gynécologique et à la prise quotidienne de la contraception orale.

IV Association avec des biphosphonates

IV.1 Association THS-étidronate (DIDRONEL®)

IV.1.1 Etude de Wimalawansa et al, 1999 (133)

28 femmes récemment ménopausées sont randomisées en quatre groupes :

Groupe 1 : THS percutané + calcium.

Groupe 2 : Etidronate + calcium.

Groupe 3 : THS + étidronate + calcium.

Groupe 4 : Calcium.

Groupe 5 : Aucun traitement.

Cette étude a duré 4 ans.

Les résultats sont les suivants :

	DMO lombaire		DMO fémorale	
	2 ans	4 ans	2ans	4 ans
Groupe 1	+ 3.67%	+ 6.78%	+ 2.35%	+ 4.01%
Groupe 2	+ 4.22%	+ 6.79%	+ 1.54%	+ 1.20%
Groupe 3	+ 6.36%	+ 10.9%	+ 4.51%	+ 7.25%
Groupe 4	- 2.25%	- 3.81%	- 3.1%	- 4.96%
Groupe 5	- 5.9%	- 8.58%	- 4.95%	- 7.83%

Conclusion :

L'association THS – étidronate entraîne une addition des effets bénéfiques de ces deux classes sur le métabolisme osseux.

En effet on observe une augmentation significative de la densité minérale osseuse vertébrale mais également fémorale.

L'association THS – étidronate est efficace sur la prévention de la perte osseuse post-ménopausique.

IV.1.2 Etude de Wimalawansa, 1998 (134)

Etude réalisée chez 72 femmes ménopausées ostéoporotiques âgées en moyenne de 64.9 ans.
Cette étude a duré 4 ans.

La population a été randomisée en quatre groupes :

Groupe 1 : groupe contrôle Calcium / Vitamine D

Groupe 2 : THS + Calcium / Vitamine D

Groupe 3 : Etidronate + Calcium / Vitamine D

Groupe 4 : Etidronate + THS + Calcium / Vitamine D.

Résultats :

	DMO lombaire	DMO hanche
Groupe 1	- 2.5%	- 4.4%
Groupe 2	+ 7.0%	+ 4.8%
Groupe 3	+ 7.3%	+ 0.8%
Groupe 4	+10.4%	+ 7.0%

Conclusion : Les effets bénéfiques du THS et de l'étidronate s'additionnent au niveau vertébral et fémoral chez la femme ménopausée ostéoporotique.

⇒ *L'association THS-étidronate est donc efficace sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.*

IV.2 Association THS - Alendronate (FOSAMAX®)

Etude de Lindsay et al, 1999 (67)

Etude de 428 femmes ménopausées ostéoporotiques, sous THS depuis au moins un an.

Cette cohorte a été randomisée pour recevoir soit de l'alendronate (10 mg/j), soit un placebo.

Le THS étant poursuivi dans chaque groupe.

A 12 mois, les **résultats** sont les suivants :

. DMO :

	DMO lombaire	DMO hanche	DMO col fémoral
THS	+ 1%	+ 0.5%	+ 0.8%
THS + alendronate	+ 3.6%	+ 2.7%	+ 1.7%

- Marqueurs biochimiques :

	THS + Alendronate		THS	
	6 mois	12 mois	6 mois	12 mois
NTX urinaire	- 41.1	- 45.5	3.5	0.7
PAL sérique	- 21.7	- 20.8	5.5	4.1

Conclusion :

L'addition d'alendronate à un THS en cours chez la femme ménopausée ostéoporotique provoque à un an :

- une réduction des marqueurs du turn-over osseux
- une augmentation significativement plus importante de la DMO vertébrale et lombaire que pour un THS seul.

L'association THS – Alendronate est donc efficace sur la perte osseuse post-ménopausique.

**LES NOUVEAUX
MEDICAMENTS
APPARENTES
AU THS**

I Les phyto-estrogènes

I.1 Définition (32-127-95)

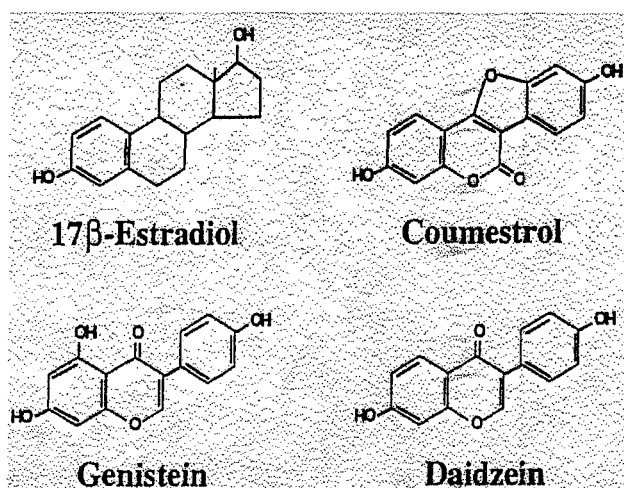
Egalement appelés phytohormones, les phyto-estrogènes sont des composés chimiques non stéroïdiens d'origine végétale. Doués d'activité agoniste ou antagoniste des estrogènes, ils se lient de façon compétitive aux récepteurs estrogènes. Leur pouvoir estrogène est cent à mille fois plus faible que l'estradiol. Trois classes principales sont reconnues : les isoflavones, les plus utilisées et les plus étudiées, les lignanes et les coumestanes.

- Les isoflavones

Les isoflavones sont des polyphénols. Le soja (graines, farine, lait) en est la principale source ainsi que les produits dérivés (tofu...). D'autres plantes renferment des isoflavones en quantité moindre comme le trèfle, les pois chiches, les lentilles ou le thé.

Dans les graines de soja, les isoflavones se présentent essentiellement sous forme glycosylée. Elles sont hydrolysées ensuite dans l'intestin en génistéine et en daidzéine et sous forme de précurseurs, la biochanine A et la formononétine. Les isoflavones inhibent l'aromatase, la 5- α -pharéductase et la 17-OH-déshydrogénase, diminuant ainsi la sécrétion des estrogènes et des androgènes.

La génistéine, exclusivement présente dans le soja, est l'isoflavone la plus prometteuse. Elle a une affinité pour le récepteur aux estrogènes proche de celle de l'estradiol.



- **Les lignanes**

Les lignanes sont des diphénols métabolisés dans l'intestin en entérolactone et entérodiol. Ils sont surtout présents dans les graines de lin mais également dans les céréales, les fruits et les légumes.

- **Les coumestanes**

D'activité proche des isoflavones, les coumestanes se trouvent dans les pousses de soja. Le coumestrol a une affinité supérieure à celle de la génistéine pour les récepteurs estrogènes.

Les phyto-estrogènes sont des compléments alimentaires et non des médicaments. Ils sont donc dépourvus d'autorisation de mise sur le marché et n'ont à prouver ni leur efficacité, ni leur innocuité. On voit actuellement se multiplier les spécialités renfermant des phyto-estrogènes. Les plus importantes, en nombre de boîtes vendues, sont Phyto Soya®, Evestrel® et Biopause®.

I.2 Leur activité (36-19-95)

Les phyto-strogènes, et notamment les isoflavones, intriguent les spécialistes depuis une vingtaine d'années. Il existe maintenant des certitudes concernant leurs actions. De multiples études ont en effet permis de fournir des preuves de leur efficacité dans deux domaines essentiellement : les bouffées de chaleur inhérentes à la ménopause et le taux de cholestérol. Une étude montre que la prise quotidienne de 50 à 70 mg d'isoflavones réduit de 45 à 50% les bouffées de chaleur. Il faut noter que cet effet ne se manifeste qu'après deux à trois semaines d'absorption et devient optimal après trois mois de traitement.

Le second avantage du soja est d'être hypocholestérolémiant. Ainsi, une méta-analyse prouve que la prise quotidienne de 47 grammes de protéines de soja diminue de 20% le taux de cholestérol, de 24% le LDL-cholestérol et de 13% les triglycérides chez l'homme. Cette action n'est pas forcément attribuée aux isoflavones de soja mais plus généralement à ces protéines. De plus, comme pour le THS, l'effet bénéfique des protéines de soja sur le lipidogramme ne veut pas dire qu'elles aient un retentissement sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires.

Quant à leur action protectrice contre le cancer, des études suggèrent leur intérêt dans le cancer du sein chez la femme préménopausée et dans le cancer de l'endomètre. In vitro, de fortes concentrations de génistéine inhibent la multiplication des cellules tumorales, porteuses

ou non des récepteurs aux estrogènes. Mais de nombreuses interrogations persistent comme la détermination du composé actif dans le cancer, la dose préventive, la durée d'administration ou l'âge préférentiel pour débiter l'absorption de phyto-estrogènes. Récemment, l'institut national contre le cancer américain a déconseillé la prise quotidienne de phyto-estrogènes à des doses supérieures à 90 mg ainsi que leur emploi chez les femmes ayant eu un cancer du sein. En France, l'utilisation de phyto-estrogènes dans cette dernière situation ne suit pas de consensus médical. Il semble que cela se fasse au cas par cas selon les convictions de chaque médecin.

I.3 Phyto-estrogènes et os

- **Mécanisme d'action** (32)

Au niveau des cellules osseuses, les phyto-estrogènes auraient la même action que les estrogènes en se fixant sur les récepteurs β aux estrogènes.

Mais ils pourraient également inhiber la topoisomérase II ce qui stoppe la mitose donc la multiplication cellulaire.

De plus, ils se fixeraient à un récepteur aux cytokines ce qui inhiberait la tyrosine kinase d'où une altération de l'activité des cellules osseuses.

- **Etude de Gambacciani et al, 1997** (40)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de 600 mg/j d'ipriflavone chez 100 patientes traitées par l'hormone gonadotrophique (3.75 mg/mois) pendant 6 mois. Tous les groupes recevaient également 500 mg de calcium par jour.

Dans le groupe placebo, on observe une augmentation de l'hydroxyproline urinaire et de l'ostéocalcine plasmatique alors que la DMO vertébrale diminue significativement.

Dans le groupe traité par ipriflavone, on n'observe aucune modification significative des marqueurs biochimiques ni de la densité minérale osseuse.

⇒ L'ipriflavone limite le remodelage osseux et prévient la perte osseuse rapide engendrée par l'hypogonadisme.

- **Chez des rats ovariectomisés** (28)

L'utilisation de coumestrol et zearalanol réduit significativement la perte osseuse au niveau de tous les sites. Mais l'utilisation d'estrogènes permet d'obtenir une meilleure densité minérale osseuse qu'avec les phyto-estrogènes.

- **Chez la femme ménopausée**

On obtient un gain de masse osseuse au niveau de la colonne lombaire par rapport au placebo.

Etude de Wangen et al, 2000 (131)

Il s'agit de deux études croisées, randomisées, chez 14 femmes en préménopause et 17 femmes déjà ménopausées.

Ces femmes étaient randomisées en trois groupes :

- le groupe contrôle recevait 0.13 mg/kg/j d'isoflavone (moyenne = 8 mg/j)
- le groupe avec de faibles doses, 1 mg/kg/j (moyenne = 65 mg/j)
- le groupe avec de fortes doses, 2 mg/kg/j (moyenne = 130 mg/j).

Cette étude a duré 3 mois au cours desquels des prélèvements sanguins ont été effectués et les urines collectées.

Résultats :

Chez les femmes préménopausées, les concentrations en IGF1 et IGFBP3 (insulin growth factor binding protein 3) ont augmenté dans le groupe recevant de faibles doses d'isoflavone. La déoxyypyridinoline a augmenté dans les deux groupes traités au cours de certaines phases du cycle menstruel.

Chez les femmes ménopausées, la phosphatase alcaline osseuse diminue dans les deux groupes traités alors que les concentrations en ostéocalcine, IGF1 et IGFBP3 ont tendance à diminuer quand l'apport en isoflavone augmente.

Conclusion :

Les isoflavones modifient les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux mais ces changements sont de faible amplitude et ne sont pas suffisants pour avoir des conséquences cliniques.

Conclusion (81-4-95)

Toutes les études concernant l'action des phyto-estrogènes sur les cellules osseuses montrent de faibles effets bénéfiques limités au niveau de la colonne lombaire. De nouvelles études humaines seront nécessaires avant de conclure sur leur efficacité osseuse et leur innocuité. De plus, aucune étude n'a été réalisée concernant les effets des phyto-estrogènes sur le risque fracturaire. Il est important de rappeler que les phyto-estrogènes sont des compléments alimentaires et non des médicaments.

II La tibolone

II.1 Définition (69-51)

La tibolone est un stéroïde de synthèse dérivé de la 19-nortestostérone.

Il s'agit d'une pro-drogue.

Deux de ses métabolites ont une affinité pour les récepteurs estrogéniques ; mais, libérés par le foie sous forme de sulfates inactifs, ils ne sont activés qu'au niveau de certains tissus.

Le troisième catabolite, l'isomère D4, terme ultime du catabolisme de la tibolone, se lie aux récepteurs à la progestérone et aux androgènes. Cependant, sa demi-vie est brève et son action demeure localisée aux tissus où il est formé.

La tibolone est donc un **stéroïde d'action sélective**.

L'activation des deux métabolites estrogènes est réalisée dans le cerveau, le tissu osseux et la sphère urogénitale basse.

L'action du troisième métabolite est conditionnée par la présence d'une enzyme, capable de transformer la tibolone en isomère actif sur les récepteurs à la progestérone (au niveau de l'endomètre et du sein) ou aux androgènes (au niveau du foie et des muscles).

Cette activité complexe explique que la tibolone développe un effet estrogénique sur la symptomatologie climatérique et réduit la perte osseuse post-ménopausique.

La conversion endométriale en isomère D4 explique l'absence de stimulation locale de nature estrogénique : inutile d'associer un progestatif et absence d'hémorragie de privation.

Les manifestations secondaires hormonales liées à l'utilisation de la tibolone demeurent discrètes du fait de la sélectivité des tissus concernés par l'activité de la molécule : absence de virilisation, absence de prise de poids, activité analogue à celle des estrogènes sur les vaisseaux sanguins, faible modification du profil lipidique.

II.2 Utilisation

La tibolone n'est pas une nouvelle molécule. Dans certains pays européens, elle est utilisée depuis 15 ans. Aux Etats-Unis, elle est commercialisée depuis 1999 où elle a obtenu l'AMM pour la prévention de l'ostéoporose (25). En France, on la trouve depuis l'été 2000 avec comme indication, la correction des symptômes liés à la ménopause.

II.3 Effets de la tibolone sur le tissu osseux

II.3.1 Utilisation au début de la ménopause

Etude de Beardsworth et al, 1999 (9)

Etude de 47 femmes ménopausées, âgées de 50 à 57 ans.

Cette population a été randomisée pour recevoir soit de la tibolone (2.5 mg/j) soit un placebo.

Résultats :

	DMO lombaire		DMO tête fémorale	
	Tibolone	Placebo	Tibolone	Placebo
24 sem	+ 2.34%	- 1.31%	+ 0.32%	- 0.19%
48 sem	+ 2.09%	- 1.46%	+ 0.89%	- 1.12%
72 sem	+ 2.89%	- 1.46%	+ 1.66%	- 0.11%
96 sem	+ 3.67%	- 0.94%	+ 0.78%	- 3.94%

Conclusion :

Comme d'autres études, celle-ci permet d'observer une augmentation de la DMO du même ordre que celle obtenue avec l'estradiol.

II.3.2 Utilisation tardive de la tibolone

Etude de Bjarnason et al, 1996 (51)

Etude de 91 femmes ménopausées depuis au moins dix ans.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo de 1.5 mg/j et 2.5 mg/j de tibolone, pendant 2 ans.

Ils ont contrôlé la DMO de l'avant bras, la DMO vertébrale et les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux.

Résultats :

	Placebo	Tibolone	
		1.25 mg/j	2.5 mg/j
DMO vertébrale	+ 0.4%	+ 5.87%	+ 5.09%
DMO avant-bras	- 2.09%	+ 2.16%	+ 1.88%
Télopeptide C urinaire	+ 15.9%	- 55.5%	- 46.3%
Hydroxyproline urinaire	+ 29.6%	- 20.8%	- 9.8%

Conclusion :

Au cours des deux ans de traitement, la tibolone augmente la DMO vertébrale et prévient la perte osseuse au niveau de l'avant-bras.

Les deux dosages ont des effets similaires.

On peut donc utiliser des doses plus faibles de tibolone chez les femmes plus âgées.

II.4 Conclusion (130-102)

La tibolone est efficace sur la prévention précoce et tardive de la perte osseuse post-ménopausique.

Comme avantages par rapport au THS, elle n'entraîne ni hémorragie de privation, ni mastodynies, ni syndrome pré-menstruel et elle présente une action antagoniste au niveau mammaire.

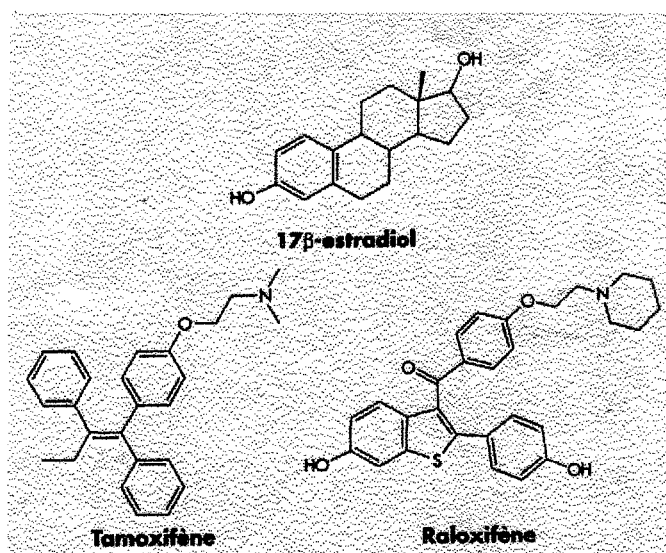
Malheureusement, aucune étude n'a encore évalué ses effets sur le risque fracturaire.

En France, la tibolone ne possède, pour l'instant, que l'AMM pour la prévention des signes climatiques.

III Les SERMs (modulateurs spécifiques des récepteurs estrogéniques) (7-108-23)

Ce sont des composés agissant au niveau des récepteurs de l'estradiol, mais ayant une activité tissu spécifique. En tant que modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs de l'estradiol, ils possèdent des activités agonistes et antagonistes sur les tissus sensibles aux estrogènes.

Les deux plus importants sont le tamoxifène et le raloxifène synthétisés initialement dans le but d'obtenir une hormonothérapie adjuvante dans le cancer du sein. Ils se comportent en effet comme des antagonistes au niveau de la glande mammaire ; ils diminuent de 50% la survenue de cancer du sein. Leurs effets agonistes sur l'os et le métabolisme lipidique expliquent qu'ils puissent être proposés comme hormonothérapie substitutive de la ménopause chez les femmes présentant un risque tumoral mammaire.



III.1 Le tamoxifène

Il est utilisé depuis les années 1970 dans le traitement du cancer du sein. Il s'agit d'un composé triphényléthylène. Mais son action agoniste au niveau de l'utérus est à l'origine d'une hyperplasie de l'endomètre et risque d'augmenter l'incidence du cancer de l'endomètre. Il ne peut être utilisé qu'en association avec un progestatif ou chez des femmes hystérectomisées.

III.2 Le raloxifène EVISTA®

Il s'agit d'un composé benzothiophène. Il est certainement plus intéressant puisqu'il présente un double effet antagoniste, sur le sein et sur l'endomètre. Il peut donc être utilisé seul. L'estradiol et le raloxifène se lient au même domaine de liaison sur le récepteur des estrogènes. Mais l'affinité du raloxifène pour ce récepteur, son mécanisme de liaison et les modifications structurelles du récepteur qu'il entraîne sont différents de ceux de l'estradiol. Les mécanismes par lesquels les SERMs exercent leurs actions agonistes et antagonistes sont encore mal connus.

III.2.1 Effets sur les os

Sur l'os, le raloxifène agit comme un agoniste des estrogènes. Il ralentit la perte osseuse en diminuant la résorption osseuse par le même mécanisme que l'estradiol. Il diminue également les marqueurs de la résorption osseuse ainsi que l'excrétion urinaire de calcium.

Au cours de l'étude MORE regroupant plus de 7 700 femmes ménopausées, on a conclu que :

- chez les femmes ménopausées ostéopéniques, le raloxifène, associé à un apport calcique, réduit les marqueurs du turn-over osseux et augmente significativement la densité osseuse
- chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, il réduit de 30 à 50% l'incidence de nouvelles fractures vertébrales après 2 à 3 ans de traitement, sans effet significatif sur les fractures non vertébrales.

III.2.2 Autres effets

Sur le métabolisme lipidique, le raloxifène entraîne une réduction du cholestérol total d'environ 6%, des LDL de 10 à 12% et la lipoprotéine a d'environ 7%. En revanche, les HDL ou les triglycérides ne sont pas modifiés.

Au niveau du sein, le raloxifène inhibe la prolifération et l'invasion des cellules cancéreuses mammaires in vitro. Il inhibe la croissance tumorale mammaire chez l'animal. Il semble réduire le risque de développement d'un cancer du sein après deux ans de traitement chez la femme ménopausée.

Au niveau utérin, le raloxifène se conduit comme un antagoniste de l'estradiol. Il n'a pas d'effet stimulant sur l'endomètre.

Un des inconvénients du traitement est le risque de thromboses veineuses augmenté de 2.5 sous traitement (2 à 3 cas supplémentaires pour 10 000 femmes par an).

III.2.3 Comparaison raloxifène / estrogènes (94)

Etude randomisée, en double aveugle, des effets du raloxifène (60 mg/j) ou des estrogènes conjugués équinés (0.625 mg/j) sur la micro-architecture osseuse, le turn-over osseux et la densité minérale osseuse.

Résultats :

La minéralisation osseuse n'est modifiée dans aucun des deux groupes. Les marqueurs de formation et de résorption osseuses diminuent dans les deux groupes mais avec une plus grande amplitude dans le groupe des estrogènes. La DMO totale et lombaire augmente dans les deux groupes, la meilleure augmentation étant observée dans le groupe des estrogènes. La DMO de la hanche est significativement augmentée dans les deux groupes et dans les mêmes proportions.

Conclusion :

Le raloxifène réduit le turn-over osseux et augmente la densité osseuse mais de manière moindre que les estrogènes.

III.2.4 Conclusion

Les SERMs représentent une alternative pour les femmes ménopausées chez qui le THS est écarté. Leur efficacité est cependant moindre que celle des estrogènes. Les études en cours devront confirmer leur innocuité au long cours, leur efficacité antifracturaire ainsi que leur effet sur la morbidité cardiovasculaire.

IV Le risedronate, ACTONEL®

Le risedronate est un nouveau biphosphonate bientôt commercialisé en France. Il s'agit d'un biphosphonate pyridinyle déjà utilisé dans le traitement de la maladie de Paget. Il possède une activité anti-ostéoclastique.

IV.1 Utilisation chez la femme récemment ménopausée avec une masse osseuse normale.(83)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, de 5 mg de risedronate quotidien ou 5 mg 15 jours par mois, chez 111 femmes récemment ménopausées, pendant 2 ans.

Résultats :

	Placebo	Risedronate cyclique	Risedronate quotidien
DMO lombaire	- 4.3%	- 1.6%	- 1.4%
DMO tête fémorale	- 2.4%	Pas de modification significative	+ 1.3%
DMO trochanter fémoral	- 2.8%	Pas de modification significative	+ 2.6%
DMO triangle de Ward		+ 7%	- 1.2%

Conclusion :

Le risedronate est efficace dans la prévention de la perte osseuse post-ménopausique chez les femmes à densité osseuse normale. Les deux groupes traités présentent des effets bénéfiques. Mais on obtient de meilleurs résultats dans le groupe recevant du risedronate quotidiennement. De plus, il est bien toléré. On n'observe aucune différence dans l'incidence des effets indésirables dans les groupes traités et le groupe placebo.

IV.2 Utilisation chez la femme ménopausée avec une faible masse osseuse (37)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, chez 543 femmes ménopausées présentant un Tscore lombaire maximum de -2. Toutes recevaient 1 gramme de calcium par jour.

Résultats :

Marqueurs biochimiques

	Risedronate 5 mg	Placebo
Phosphatase alcaline osseuse	- 22%	+ 8%
N telopeptide / créatinine	- 44%	- 11%

Densité minérale osseuse

		Placebo	Risedronate 2.5 mg	Risedronate 5 mg
12 mois	DMO lombaire	+ 0.2%	+ 2.2%	+ 3.5%
	DMO tête fémorale	- 0.2%	+ 0.7%	+ 1.2%
	DMO trochanter fémoral	- 0.5%	+ 1.0%	+ 2.4%
24 mois	DMO lombaire	+ 0.0%	+ 1.4%	+ 4.1%
	DMO tête fémorale	- 1.0%	+ 0.9%	+ 1.3%
	DMO trochanter fémoral	- 0.6%	+ 1.7%	+ 2.7%

Effets indésirables : On n'a pas observé de différence notable dans les deux groupes en ce qui concerne la survenue d'effets indésirables.

Conclusion

Le risedronate augmente la DMO, diminue les marqueurs de résorption osseuse et est bien toléré. Il est donc efficace pour prévenir la perte osseuse chez les femmes ménopausées avec une faible masse osseuse.

IV.3 Utilisation chez la femme ménopausée ostéoporotique (52)

Etude randomisée, en double aveugle, versus placebo, pendant 3 ans, chez 2 458 femmes ménopausées de moins de 85 ans ayant déjà présenté au moins une fracture vertébrale. Toutes ces femmes prenaient également du calcium et de la vitamine D.

Résultats :

	Risedronate 5 mg	Placebo
DMO lombaire	+ 5.4%	+ 1.1%
DMO tête fémorale	+ 1.6%	- 1.2%
DMO trochanter fémoral	+ 3.3%	- 0.7%
Phosphatase alcaline osseuse	- 33%	- 7%
Déoxypyridinoline / créatinine	- 22%	- 1%

	RR de nouvelle fracture vertébrale	RR de fracture non vertébrale
12 mois de Risedronate 5 mg	0.35	
24 mois de Risedronate 5 mg	0.59	0.6

Conclusion :

Le risedronate est efficace dans le traitement de l'ostéoporose, il augmente la densité minérale osseuse, réduit le risque de fracture et la résorption osseuse.

IV.4 Conclusion

Le risedronate représente une autre alternative au THS chez la femme ménopausée. Il est efficace dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Il est bien toléré. Son utilisation cyclique ne prévient pas complètement la perte osseuse mais elle permet tout de même l'obtention de meilleurs résultats qu'avec le placebo. Il peut donc être utilisé chez les femmes à la compliance douteuse. Malheureusement, comme pour le THS, le turn-over osseux s'accélère à l'interruption du traitement.

CONSEILS
A
L'OFFICINE

I Conseils de délivrance du THS (26)

I.1 THS par voie orale

Pour les « spécialités toutes prêtes », la posologie est de un comprimé par jour, à prendre à heure régulière. En cas d'oubli, le comprimé oublié devra être pris dans un délai de douze heures pour éviter la survenue d'hémorragie de privation. En cas de saignement intercurrent, continuer la prise des comprimés afin d'éviter un saignement plus important.

I.2 THS par voie parentérale

I.2.1 Dispositifs transdermiques

Une fois la feuille de protection détachée, le patch doit immédiatement être appliqué sur le tronc, à un endroit où la peau est propre, sèche et indemne. Il faut choisir un emplacement où les mouvements ne déterminent pas d'importants plis, par exemple sur l'abdomen, les fesses, la région lombaire ou la partie supérieure des cuisses.

La peau ne doit pas être irritée ou traitée par des produits gras ou huileux.

Le patch ne doit pas être appliqué sur les seins. Il ne doit pas non plus être appliqué deux fois de suite au même endroit.

Si le dispositif transdermique se détache (activité physique importante, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il faut alors utiliser un nouveau dispositif, l'appliquer à un nouvel endroit et le retirer à la date initialement prévue. Reprendre ensuite le rythme de changement du dispositif conformément au schéma thérapeutique initialement prévu.

L'estradiol étant dégradé par les rayons ultraviolets, le patch ne doit pas être exposé directement au soleil.

Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique.

I.2.2 THS en gel

L'application du gel sera faite par la patiente elle-même sur une peau propre, de préférence après la toilette, le matin ou le soir, au niveau de l'abdomen, des cuisses, des bras, des épaules ... à l'exception des seins.

Le gel ne doit pas être appliqué sur les muqueuses.

Le massage est inutile mais il est conseillé de laisser sécher environ deux minutes avant de remettre un vêtement.

Le gel ne tâche pas.

I.3 Rappels des signes d'hypo et hyper estrogénie

I.3.1 Les signes d'hypoestrogénie

- bouffées de chaleur persistantes
- céphalées banales, migraines
- sécheresse vaginale persistante
- irritation oculaire par les lentilles de contact.

⇒ La posologie en estrogènes est insuffisante, il faut recontacter le médecin afin d'optimiser le traitement.

I.3.2 Les signes d'hyperestrogénie

- tension mammaire
- nausées, vomissements, crampes abdominales, flatulences
- irritabilité
- oedèmes, jambes lourdes.

⇒ Les doses d'estrogènes sont trop fortes, on peut proposer de prendre le traitement un jour sur deux ou de réduire le dosage.

II Les conseils nutritionnels (44)

L'alimentation, et notamment le calcium, joue un rôle important dans l'acquisition et le maintien de la masse osseuse. Il est donc nécessaire de veiller à avoir un apport calcique suffisant.

Les principales sources de calcium sont les produits laitiers (yaourts, fromages blancs, fromages, entremets, etc...) et certaines eaux minérales (Hépar, Contrex, Vittel, etc...).

Une alimentation peu salée, un apport suffisant en vitamine D et pas d'excès en protéines animales sont nécessaires.

La vitamine D est surtout synthétisée par la peau sous l'effet des rayons ultraviolets. Elle subit ensuite des transformations dans le foie et dans les reins, pour assurer ses fonctions : augmenter l'absorption intestinale du calcium par l'intestin et favoriser la minéralisation osseuse.

Afin de prévenir la carence en vitamine D, une exposition au soleil d'une heure par jour, tête et bras nus est nécessaire. Il est inutile de s'exposer des heures au soleil. En revanche, l'excès de protection (chapeau, manches longues...) est certainement une cause de carence en vitamine D.

Les aliments renfermant de la vitamine D sont peu nombreux. On retrouve cette vitamine surtout dans les huiles de foies de poissons et en quantité moindre dans certains poissons gras, le jaune d'œuf, les foies d'animaux...

Les besoins et les sources en calcium et vitamine D sont résumés dans l' ANNEXE IV.

III Les conseils pratiques (44-77)

III.1 L'exercice physique

Le maintien d'une bonne activité physique permet de prévenir la perte osseuse et le risque de chute. L'activité physique doit être adaptée aux goûts et aux capacités de chacun.

III.1.1 Chez la femme ménopausée

III.1.1.1 Os des avant-bras



Contraction des muscles de l'avant-bras pour agir sur les os des avant-bras. (50 mouvements par jour de chaque côté)

Position : Assise en face d'une table, tenir en serrant bien dans chaque main une bouteille pleine d'eau. Choisir une bouteille dont le goulot est facile à prendre. Les mains reposent sur la table par leur bord cubital (côté du 5^{ème} doigt)

Exercice : Au départ, les deux bouteilles tenues par les deux mains sont verticales. Faire basculer les bouteilles de chaque côté avec des mouvements lents. Quand les bouteilles sont presque couchées sur le plan de la table, il faut à nouveau les mettre à la verticale pour revenir à la position de départ.

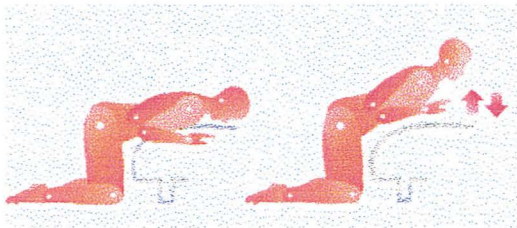
III.1.1.2 Colonne vertébrale, niveau lombaire



Flexions des hanches contre une résistance pour agir sur la colonne vertébrale au niveau lombaire. (50 mouvements par jour de chaque côté)

Position : Position assise sur une chaise, le tronc bien droit contre le dossier. Les deux haltères (3kg) sont fixés aux chevilles.

Exercice : Effectuer des mouvements répétés de flexion de hanche, le genou étant fléchi à 90°. Cela signifie qu'il faut décoller la cuisse de la chaise sans faire un mouvement trop ample (angle cuisse-chaise voisin de 30°).



Extensions du tronc pour solliciter les muscles spinaux insérés sur la colonne vertébrale au niveau dorso-lombaire. (30 mouvements par jour)

Position : A genoux devant son lit, le tronc reposant sur le lit et les bras légèrement écartés du tronc.

Exercice : Soulever le tronc du lit. Les mouvements sont de faible amplitude et le tronc est maintenu soulevé à chaque extension pendant deux à trois secondes. Si cet exercice est douloureux, il faut cesser de le faire et demander conseil.

III.1.1.3 Col du fémur



Contraction des muscles fessiers. (30 mouvements par jour de chaque côté)

Position : Couchée sur le côté, un haltère de 1.5kg fixé à la cheville du côté opposé. Rehausser la tête en s'accoudant et en reposant la tête sur la main. Se stabiliser en fléchissant un peu la jambe qui repose sur le sol (ou le lit) et en s'aidant de la main du côté opposé.

Exercice : Elever (écarter de l'axe du corps) le membre inférieur maintenu en rectitude, puis le reposer sur le plan d'appui et recommencer.

Remarques : Il faut s'entraîner progressivement. Les poids préconisés sont peut-être trop lourds au début. Si les exercices sont responsables de douleurs, consulter un médecin.

III.2 Limitation des chutes

Pour éviter les chutes, il faut identifier et dans la mesure du possible, corriger tous les facteurs susceptibles de faire tomber.

Il est nécessaire de distinguer les défaillances corporelles, les imprudences et les causes de chutes dans l'environnement.

Il est conseillé de :

- Avoir une activité physique régulière pour entretenir sa forme physique.
- Connaître ses limites pour ne pas prendre de risques excessifs. Faire du sport, sans oublier les années, même si les personnes se sentent toujours aussi jeunes.
- Faire éventuellement de la kinésithérapie pour corriger ses défaillances (perte de souplesse d'une cheville, manque d'équilibre, etc).
- Faire surveiller ses yeux régulièrement : une baisse de l'acuité visuelle peut faire rater une marche...
- Eviter les médicaments qui altèrent la vigilance. Il ne s'agit pas seulement des somnifères, mais aussi de certains médicaments qui calment la douleur.
- Eviter de se lever brusquement de son lit, surtout si un traitement anti-hypertenseur est suivi. Si des vertiges existent au changement de position, il faut contacter un médecin.
- Eviter de trop boire le soir avant de se coucher et en cas de traitement diurétique, éviter de le prendre en fin de journée. Sinon, le risque est grand d'avoir besoin d'aller aux toilettes la nuit.
- A la maison, supprimer tout ce qui peut faire tomber (tapis glissants, fils électriques, etc) et installer un bon éclairage (en particulier, une lampe de chevet, ou une veilleuse, qui peut même être à allumage automatique, etc). On tombe souvent quand on se lève la nuit. Attention dans la salle de bains : le sol est souvent glissant, la baignoire difficile à enjamber et les tapis de douche dérapent souvent.
- A l'extérieur, faire attention, en particulier dans les escaliers, s'il y a des travaux, s'il n'y a pas beaucoup de lumière, s'il a plu et que le sol est glissant, etc.
- Bien se chausser (chaussures avec une semelle antidérapante, talons pas trop hauts, bon maintien du pied).

IV Conclusion

Le pharmacien a également un rôle important à jouer dans la prévention de l'ostéoporose.

Il faut insister à chaque délivrance sur l'intérêt d'une bonne observance, expliquer les modes d'administration de chaque forme pharmaceutique.

Il peut également jouer un rôle dans la prévention non médicamenteuse de l'ostéoporose en rappelant l'importance de la nutrition et de l'activité physique.

CONCLUSION

Actuellement, on ne sait pas guérir l'ostéoporose. En effet, si un individu présente un déficit substantiel de masse osseuse, en dessous du seuil fracturaire, un traitement quel qu'il soit ne l'empêchera pas de rester ostéoporotique.

L'ostéoporose est une maladie fréquente dont la morbi-mortalité ainsi que le retentissement économique sont élevés.

D'où l'importance d'une stratégie préventive. Tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer. La relation patient-médecin est primordiale. De son côté, le pharmacien joue un rôle de conseiller dans la prévention médicamenteuse et non médicamenteuse de l'ostéoporose.

Jusqu'à aujourd'hui, le seul traitement préventif médicamenteux de l'ostéoporose était constitué par l'hormonothérapie substitutive. Elle a prouvé son efficacité dans le traitement des signes climatiques liés à la ménopause mais ses effets bénéfiques au niveau cardiovasculaire semblent moins évidents.

L'hormonothérapie est efficace au niveau osseux. Elle entraîne une augmentation de la densité minérale osseuse, une réduction de la résorption osseuse et une probable diminution du risque fracturaire qui reste à valider par une méthodologie irréprochable. Ces effets bénéfiques sont durables dans le temps, tant que le traitement est poursuivi. En effet, dès l'arrêt du traitement, la perte osseuse reprend.

Donc, pour prévenir la fracture du col du fémur, fracture la plus grave, qui survient en moyenne à 80 ans, il faudrait prendre le THS pendant plus de 15 ans. Mais assure-t-il toute la sécurité nécessaire à un traitement d'une telle durée ? A ce jour, on ne peut ni affirmer, ni nier, que le THS augmente le risque de cancer du sein. Peut-on, dans ces conditions, demander à quelqu'un de prendre un traitement de quinze ans sans être sûr de son innocuité ? Certains proposent un traitement en deux temps afin de minimiser ce risque mais le risque, s'il existe, serait toujours présent.

De nouveaux traitements apparaissent. On trouve maintenant les phyto-estrogènes, les SERMs, les biphosphonates et la tibolone. Tous ont montré une efficacité plus ou moins importante au niveau osseux et une absence de toxicité mammaire.

Alors, quelle place occupera encore le THS dans la prévention de l'ostéoporose dans dix ans ?

TITRE : **TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF
ET PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE**

CONCLUSION

Actuellement, on ne sait pas guérir l'ostéoporose. En effet, si un individu présente un déficit substantiel de masse osseuse, en dessous du seuil fracturaire, un traitement quel qu'il soit ne l'empêchera pas de rester ostéoporotique.

L'ostéoporose est une maladie fréquente dont la morbi-mortalité ainsi que le retentissement économique sont élevés.

D'où l'importance d'une stratégie préventive. Tous les professionnels de santé ont un rôle à jouer. La relation patient-médecin est primordiale. De son côté, le pharmacien joue un rôle de conseiller dans la prévention médicamenteuse et non médicamenteuse de l'ostéoporose.

Jusqu'à aujourd'hui, le seul traitement préventif médicamenteux de l'ostéoporose était constitué par l'hormonothérapie substitutive. Elle a prouvé son efficacité dans le traitement des signes climatériques liés à la ménopause mais ses effets bénéfiques au niveau cardio-vasculaire semblent moins évidents.

L'hormonothérapie est efficace au niveau osseux. Elle entraîne une augmentation de la densité minérale osseuse, une réduction de la résorption osseuse et une probable diminution du risque fracturaire qui reste à valider par une méthodologie irréprochable. Ces effets bénéfiques sont durables dans le temps, tant que le traitement est poursuivi. En effet, dès l'arrêt du traitement, la perte osseuse reprend.

Donc, pour prévenir la fracture du col du fémur, fracture la plus grave, qui survient en moyenne à 80 ans, il faudrait prendre le THS pendant plus de 15 ans. Mais assure-t-il toute la sécurité nécessaire à un traitement d'une telle durée ? A ce jour, on ne peut ni affirmer, ni nier, que le THS augmente le risque de cancer du sein. Peut-on, dans ces conditions, demander à quelqu'un de prendre un traitement de quinze ans sans être sûr de son innocuité ? Certains proposent un traitement en deux temps afin de minimiser ce risque mais le risque, s'il existe, serait toujours présent.

De nouveaux traitements apparaissent. On trouve maintenant les phyto-estrogènes, les SERMs, les biphosphonates et la tibolone. Tous ont montré une efficacité plus ou moins importante au niveau osseux et une absence de toxicité mammaire.

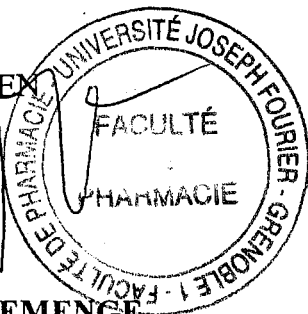
Alors, quelle place occupera encore le THS dans la prévention de l'ostéoporose dans dix ans ?

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

Pr. Pierre DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

Pr. Christophe RIBUOT

BIBLIOGRAPHIE

1. **Al Azzawi F, Wahab M.** Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol*, 1999, **93** (2) : 258-264
2. **Alexandre C.** Ostéoporose primitive : que faire vers l'âge de 65ans, 75 ans ? *Rev Rhum*, 1997, **64** (3) : S102-S110
3. **Alexandre C, Baudoin C, Breart G, Constans T, et al.** *Ostéoporose. Stratégie de prévention et de traitement.* Ed INSERM, Paris, 1996
4. **Anderson JJ, Garner SC.** Phytoestrogens and bone. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1998, **12** (4) : 543-557
5. **Anderson JJ, Garner SC.** The effects of phytoestrogens on bone, 1997
6. **Arjmandi BH, Birnbaum RS, Juma S, Barendolts E, Kukreja SC.** The synthetic phytestrogen, iproflavone, and estrogen prevent bone loss by different mechanisms. *Calcif Tissue Int*, 2000, **66** (1) : 61-65
7. **Bachelot A, Schaison G.** Traitement hormonal substitutif de la ménopause. *Médecine Thérapeutique*, 2000, **6** (3) : 184-209
8. **Belaisch J.** Quand commencer et quand arrêter le traitement de la ménopause ? *Concours Médical*, 1998, **120** (13) : 931-932
9. **Beardworth SA, Kearney CE, Purdie DW.** Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone : a two-year randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, **106** : 678-683
10. **Bertreux E.** Pérимénopause, ménopause et traitements hormonaux. *Actualités Pharmaceutiques*, 1999, **380** : 27-39
11. **Brooke-Wavell K, Prelevic GM, Bartram C, Ginsburg J.** The influence of physical activity on the response of bone mineral density to 5 years tibolone. *Maturitas*, 2000, **35** (3) : 229-235
12. **Burger HG.** Selective oestrogen receptor modulators. *Horm Res*, 2000, **53** (suppl 3) : 25-29
13. **Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba MJ, et al.** Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas*, 2000, **34** (2) : 161-168
14. **Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K.** Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Annals of international medicine*, 1995, **122** (1) : 9-16
15. **Christiansen C.** Prevention and treatment of osteoporosis : a review of current modalities. *Bone*, 1992, **13** : S35-S39
16. **Christiansen C.** Consensus development conference : diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1994, **94** : 646-650
17. **Compston JE.** HRT and osteoporosis. *British Medical Bulletin*, 1992, **48** (2) : 309-344
18. **Cooper C, Stakkestad JA, Radowicki S, Hardy P, Pilate C.** Matrix delivery transdermal 17 β -estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 1999, **9** : 358-366
19. **Coxam V, Picherit C, Davicco MJ.** Phyto-oestrogènes et ostéoporose. Non daté
20. **Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, et al.** Endogenous hormones and the risks of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med*, 1998, **339** : 733-738
21. **Dargent-Molina P.** Epidémiologie de l'ostéoporose. *Médecine Thérapeutique*, 1997, **3** (1) : 5-12
22. **De Vernejoul MC, Marie P.** Biologie cellulaire de l'ostéoporose. *Médecine Thérapeutique*, 1997, **3** (1) : 13-18
23. **Delmas PD.** Os et hormones : estrogènes et anti-estrogènes : action sur l'ostéoporose. *Press Med*, 1999, **28** (10) : 555-558

24. **Delmas PD, Pornel B, Felsenberg D, Garnero P, Hardy P.** A dose ranging trial of a matrix transdermal 17 β -estradiol for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. *Bone*, 1999, **5** (24) : 517-523
25. **Devogelaer JP, Iecart C, Dupret P, Denayer P.** Long-term effects of percutaneous estradiol on bone loss and bone metabolism in postmenopausal hysterectomised women. *Maturitas*, 1998, **28** : 243-249
26. **Dictionnaire Vidal**, édition 2000
27. **Doren M.** An assessment of hormone replacement therapy to prevent postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1999, suppl II : S53-S61
28. **Draper CR, Edel MJ.** Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. *American society for nutritional sciences*, 1997 : 1795-1799
29. **Drapier-Faure E.** Pour ou contre le THS « non-stop » ? *Contracept Fertil Sex*, **27** (3) : 183-186
30. **Drapier-Faure E.** Doit-on préconiser un arrêt du traitement hormonal substitutif de la ménopause au bout de 10 ans d'utilisation. *Concours Médical*, 1997, **119** (41) : 3129-3130
31. **Drapier-Faure E, Limousin-Lamothe MA, Lopez P.** La masse osseuse après l'arrêt du THS. *Gyn Obs*, 1995, **338** : 16-19
32. **Drapier-Faure E.** Les phyto-estrogènes. *Genesis*, nov 1998
33. **Ducy P, Thorsten S, Karsenty.** The osteoblast : a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, **289** (5484) : 1501-1504
34. **Eiken P, Kolthoff N, Nielsen SP.** Effects of 10 years' hormone replacement therapy on bone mineral content in postmenopausal women. *Bone*, 1996, **19** (suppl 5) : S191-S193
35. **Eiken P, Porsnielsen S.** Effects on bone mass after eight years of hormone replacement therapy. *Br J Obst Gynaecol*, 1997, **104** : 702-707
36. **Elia D.** Les phyto-oestrogènes, de la recherche à la pratique clinique. *Genesis*, n° spécial, avril 1998
37. **Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E et al.** Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass : results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85** : 1895-1900
38. **Fontana A, Delmas PD.** Estrogènes et antiestrogènes : actions sur l'ostéoporose. *Presse Med*, 1999, **28** (10) : 555-558
39. **Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B.** Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal woman. *Maturitas*, 1997, **28** : 75-81
40. **Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M.** Ipriflavone prevents the loss of bone mass in pharmacological menopause induced by GnRH-agonists. *Calcified Tissue International*, 1997, **61** : S15-S18
41. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD.** Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years : the OFELY study. *J Bone Miner Res*, 1999, **14** (9) : 1614-1621
42. **George GH, MacGregor AJ, Spector TD.** Influence of current and past hormone replacement therapy on bone mineral density : a study of discordant postmenopausal twins. *Osteoporos Int*, 1999, **9** (2) : 158-162
43. **Genazzani AR, Gambacciani M.** Hormone replacement therapy : the perspectives for the 21st century. *Maturitas*, 1999, **32** : 11-17
44. **Giraudet-Le Quintrec JS, Mayoux-Benhamou MA, Cormier C, Laveissière MN, Roux C, et al.** *Ostéoporose en 100 questions*. Assistance publique des hôpitaux de Paris, 1999

45. **Gompel A, Plu-Bureau G, Thalabard JC.** Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque mammaire. *Médecine Thérapeutique*, 2000, 6 (3) : 190-196
46. **Gorins A.** Traitement hormonal substitutif prolongé ou tardif, le risque mammaire. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 1999, 94 (2) : 125-128
47. **Grant C, Gray A, Paoletti R.** Hormone replacement therapy. *Lancet*, 1999, 354 : 152-155
48. **Grey AB, Cundy TF, Reid IR.** Continuous combined oestrogen / progestin therapy is well tolerated and increases bone density et the hip and spine in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol*, 1994, 40 (5) : 671-677
49. **Hammar ML, Lindgren R, Berg GE, Moller CG, Niklasson MK.** Effects of hormonal replacement therapy on the postural balance among postmenopausal women. *Obst Gyn*, 1996, 88 (6) : 955-960
50. **Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R.** Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy : impact of biological variability. *J Bone Miner Res*, 1998, 13 (7) : 1124-1133
51. **Hannover-Bjarnason N, Bjarnason K, Haarbo J.** Tibolone : prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (7) : 2419-2422
52. **Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T et al.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*, 1999, 282 (14) : 1344-1352
53. **Harrison.** *Médecine interne*. 13^{ème} édition, Ed Arnette, 1995 : 2137-2139, 2172-2177
54. **Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, Ellerington MC, Lees B.** Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on post-menopausal bone loss. *Osteoporos Int*, 1994, 4 : 341-348
55. **Jamin C.** Après combien de temps doit-on interrompre le THS ? *Contracept Fertil Sex*, 1999, 27 (3) : 187-190
56. **Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Togerson D.** Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1997, 7 : 390-406
57. **Kanis JA.** Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose. *Médecine thérapeutique*, 1997, 3 (1) : 35-42
58. **Karakoc B, Erenus M.** Compliance considerations with hormone replacement therapy. *Menopause*, 1998, 5 (2) : 102-106
59. **Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, et al.** Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women : a population-based 5-year randomized trial. *Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (2) : 546-552
60. **Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, et al.** HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in post-menopausal women ; a 5-year randomized trial. *Maturitas*, 1998, 31 (1) : 45-54
61. **Kuntz D.** *Maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Ed Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1996
62. **Lafferty FW, Fiske ME.** Postmenopausal estrogen replacement : a long-term cohort study. *Am J Med*, 1994, 97 (1) : 66-77
63. **Lambert L, Rebstock M, Mosnier A.** Le traitement hormonal substitutif est-il proposé à toutes les femmes ménopausées ? *Rev Prat*, 1998, 12 (423) : 31-34
64. **Lees B, Pugh M, Siddlen N, Stevenson JC.** Modifications de la densité osseuse chez les femmes commençant une hormonothérapie de substitution par rapport aux femmes déjà sous traitement. *Osteoporos Int*, 1995, 5 (5) : 344-348
65. **Lefebvre P, Bringer J, Hedon B, Laffargue F.** La prévention et le traitement par estrogènes et anti-estrogènes. *Impact Medecin Hebdo*, 1999, 456 : 7-12

66. **Lindsay R.** Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, 1993, 95 (suppl 5A) : S37-S39
67. **Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST.** Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis : a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (9) : 3076-3081
68. **Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L.** Therapeutic controversy : estrogen replacement therapy in menopause. *J Clin Endocr Metab*, 1996, 81 (11) : 3829-3838
69. **Livial.** Plaque de *Laboratoires Organon*. 1999
70. **Lopes P.** Progestatifs et ostéoporose. Le progestatif contribue-t-il à l'efficacité du THS de la ménopause ? *Rev Fr Gynecol Obstet*, 1995, 90 : 5-6
71. **Lopes P.** Actualités concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause et le risque de cancer du sein. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1998, 27 (suppl 1) : 12-16
72. **Lopes P.** Traitement hormonal substitutif de la ménopause. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 1993, 88 (2) : 55-62
73. **Lundstrom E, Wilczek B, Von Palffy Z.** Mammographic breast density during hormone replacement therapy : differences according to treatment. *Am J of Obstet and Gynecol*, 1999, 18 (2) : 348-352
74. **Marcus R, Holloway L, Wells B.** The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women : results from the postmenopausal estrogen / progestin interventions trial. *J Bone Miner Res*, 1999, 14 (9) : 1583-1595
75. **Marie P, De Vernejoul MC.** Biologie cellulaire de l'ostéoporose. *Médecine thérapeutique*, 2000, 6 (3) : 204-209
76. **Maxim P, Ettinger B, Spiltany GM.** Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int*, 1995, 5 (1) : 23-29
77. **MémentOrocal.** Plaque de *laboratoires Theramex*, 1999
78. **Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, Mc Clung MR, Papapoulos SP.** Diagnosis and management of osteoporosis in post menopausal women : clinical guideline. *Clinical Therapeutics*, 1999, 21 (6) : 1025-1044
79. **Meunier PJ, Brantus JF.** *L'ostéoporose*. Fiche Technique, CESSPF, 1998
80. **Meunier PJ, Brantus JF, Chapurlat R ; Chevrel G, Fontanges E.** *Guide pratique de l'ostéoporose*. Collection Mediguides, Paris, 1999
81. **Messina M, Messina V.** Soyfoods, soybean isoflavones, and bone health : a brief overview. *J Ren Nutr*, 2000, 10 (2) : 63-68
82. **Moline P, Chaumerliac P, Guilhaume B, Luton JP.** La place du traitement hormonal substitutif dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. *J Med Prat*, 1990, 2 : 2-7
83. **Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Jonhson CC.** Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population : two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 : 396-402
84. **Mouton-Gensburger A.** Nutrition et traitement hormonal substitutif. *Rev Fr Gynecol Obstet*, 1999, 94 (2) : 129-132
85. **Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL.** Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer : a meta-analysis. *Obs Gyn*, 1999, 93 (5) : 880-888
86. **Noel G, Feuvret L, Gasowski M, Bernard A, Cappelaere P.** Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cancer du sein. *Bull Cancer*, 1998, 85 (12) : 997-1014
87. **Oger E, Plu-Bureau G, Scarabin PY.** Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risques cardiovasculaires. *Médecine Thérapeutique*, 2000, 6 (3) : 198-202
88. **Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chansirikkanjana S, Puavilai G, et al.** Change in body weight after hormone replacement therapy in

- postmenoapusal women is dependent on basal circulating leptin. *Maturitas*, 1998, **30** (3) : 283-288
89. **Orcel P.** 21^o congrès de l'American Society for Bone and Mineral Research. *La Lettre du Rhumatologue*, 1999, 256 : 10-15
 90. **Orcel P.** Facteurs de risque et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. *Rev Prat*, 1995, 45 : 1107-1113
 91. **Orcel P.** Les dossiers de médecine générale : l'ostéoporose. *Rev Prat*, 1997, **391** (11) : 33-45
 92. **Orwoll ES, Nelson HD.** Does estrogen adequately protect postmenopausal women against osteoporosis : an iconoclastic perspective. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84** (6) : 1872-1874
 93. **Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Vargas JC.** Effects of percutaneous oestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Maturitas*, 1995, 20 : 209-213
 94. **Pestwood KM, Guinness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M et al.** A comparison of the effects of raloxifène and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 : 2197-2202
 95. **Pungier V.** Phyto-estrogènes : Mise au point. *Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires*, 2000, 2373 : 22-26
 96. **Ribot C.** Que reste-t-il des contre-indications au traitement hormonal substitutif? *Rev Prat*, 1999, **13** (472) : 1489-1492
 97. **Ribot C.** Quand prescrire le traitement hormonal pour assurer une meilleure prévention de l'ostéoporose ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1998, 27 (suppl 1) : 5-7
 98. **Ribot C.** Ostéoporose post-ménopausique : aspect épidémiologique et thérapeutique. *Médecine Thérapeutique*, 1997, **3** (1) : 27-34
 99. **Ribot C, Tremollières F, Pouilles JM.** Traitement hormonal substitutif et prévention précoce et tardive de l'ostéoporose post-ménopausique. *Press Med*, 1995, **24** (21) : 999-1002
 100. **Ribot C, Tremollières F.** Estrogènes et ostéoporose. *Rev Rhum*, 1998, **65** (11) : 709-717
 101. **Ribot C, Tremollières F, Pouilles JM, Louvet JP.** Traitement hormonal et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : comparaison de l'efficacité des voies percutanée et transdermique. *Rev Franc Endocrinol Clin*, 1990, **31** (33) : 261-268
 102. **Riggs BL.** Editorial : Tibolone as an alternative to estrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81** (7) : 2417-2418
 103. **Roquier-Charles D.** L'ostéoporose. *Actualités Pharmaceutiques*, 1997, 354 : 35-47
 104. **Roux C.** Dépistage et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. *Reproduction humaine et hormones*, 1996, **9** (5) : 5-7
 105. **Roux C.** Estrogénothérapie et ostéoporose post-ménopausique : les certitudes et les problèmes. *Rev. Rhum. [Ed. Fr.]*, 1997, **64** (6) : 473-480
 106. **Roux C.** Traitement de l'ostéoporose. *Rev Prat*, 1999, **13** (453) : 473-482
 107. **Roux C.** Estrogénothérapie et ostéoporose post-ménopausique : les certitudes et les problèmes. *Rev Rhum*, 1997, **64** (6) : 473-480
 108. **Roux S.** Données récentes sur l'ostéoporose et ses traitements. *La Lettre du Rhumatologue*, 1999, 252 : 8-13
 109. **Sahota O, Parker CR, Hosking DJ.** Strategy for the management of osteoporosis. *Dis Manage Health Outcomes*, 1997, **1** (5) : 241-253
 110. **Samuels A, Perry MJ, Tobias JH.** High-dose estrogen induces de novo medullary bone formation in female mice. *J Bone Miner Res*, 1999, **14** (2) : 178-184

111. Santoro NF, Col NF, Eckman MH. Therapeutic controversy : hormone replacement therapy. Where are we going ? *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84** (6) : 1798-1812
112. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 2000, **283** (4) 485-491
113. Scheider MD, Rebar RW. Isoflavones and postmenopausal bone health : a viable alternative to estrogen therapy ? *Menopause*, 1999, **6** (3) : 233-241
114. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. *JAMA*, 1997, **277** (7) : 543-547
115. Schultz-Zehden B. Hormone replacement therapy—women's expectations and fears. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 2000, **94** (3) : 180-188
116. Shoupe D. Androgens and bone : clinical implications for menopausal women. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **180** (3) : S329-S332
117. Stuenkel C, Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy : where are we now ? *WJM*, 1999, **171** : 27-30
118. Suarez-Almazor M, Homik JE, Messina D, Davis P. Attitudes and beliefs of family physicians and gynecologists in relation to the prevention and treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 1997, **12** (7) : 1100-1107
119. Taurelle R, Tamborini A. *La ménopause*. 2^{ème} édition, Ed Masson, Paris, 1997
120. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 2000, **289** (5484) : 1504-1508
121. The writing group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA*, 1996, **276** (17) : 1389-1395
122. Thomas DJ. Benefits and risks of hormone / estrogen replacement. *Endocrine disorders*, 1996, **31** (4) : 815-825
123. Tremollières F. Traitement hormonal substitutif et prévention de l'ostéoporose : doses efficaces. *Réflexions Rhumatologiques*, 1998, **2** (10) : 19-22
124. Tremollières F. La lettre du CERAM. Peut-on prévenir l'ostéoporose avec de faibles doses d'estrogènes ? *J Gynecol Obstet Bio Reprod*, 1998, **27** (suppl 1) : 8-11
125. Tremollières F, Pouilles JM, Ribot C. L'hormonothérapie tardive en post-ménopause est-elle efficace sur le plan osseux ? *Gynécologie*, 1989, **40** (2) : S27-S29
126. Tremollières F, Ribot C. Traitement hormonal substitutif pour la prévention de l'ostéoporose, évolution des schémas thérapeutiques. *Press Med*, 1999, **28** (22) : 1188-1193
127. Trevous R. Phyto-hormones : quel avenir ? *Genesis*, 1998, n° spécial : 2-5
128. Vedi S, Compston JE. The effects of long-term hormone replacement therapy on bone remodeling in postmenopausal women. *Bone*, 1996, **19** (5) : 535-539
129. Vignot E, Garnerio P, Delmas PD. Evaluation de l'ostéoporose : mesure de la masse osseuse et marqueurs biologiques. *Médecine Thérapeutique*, 1997, **3** (1) : 19-24
130. Von Holst T. Alternatives to hormone replacement therapy : raloxifene and tibolone. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 2000, **94** (3) : 205-209
131. Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Marcus R et al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85** : 3043-3048
132. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Obst Gyn*, 1999, **94** (3) : 330-336
133. Wimalawansa SJ. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae : four-year randomised study. *Am J Med*, 1999, **99** : 36-42

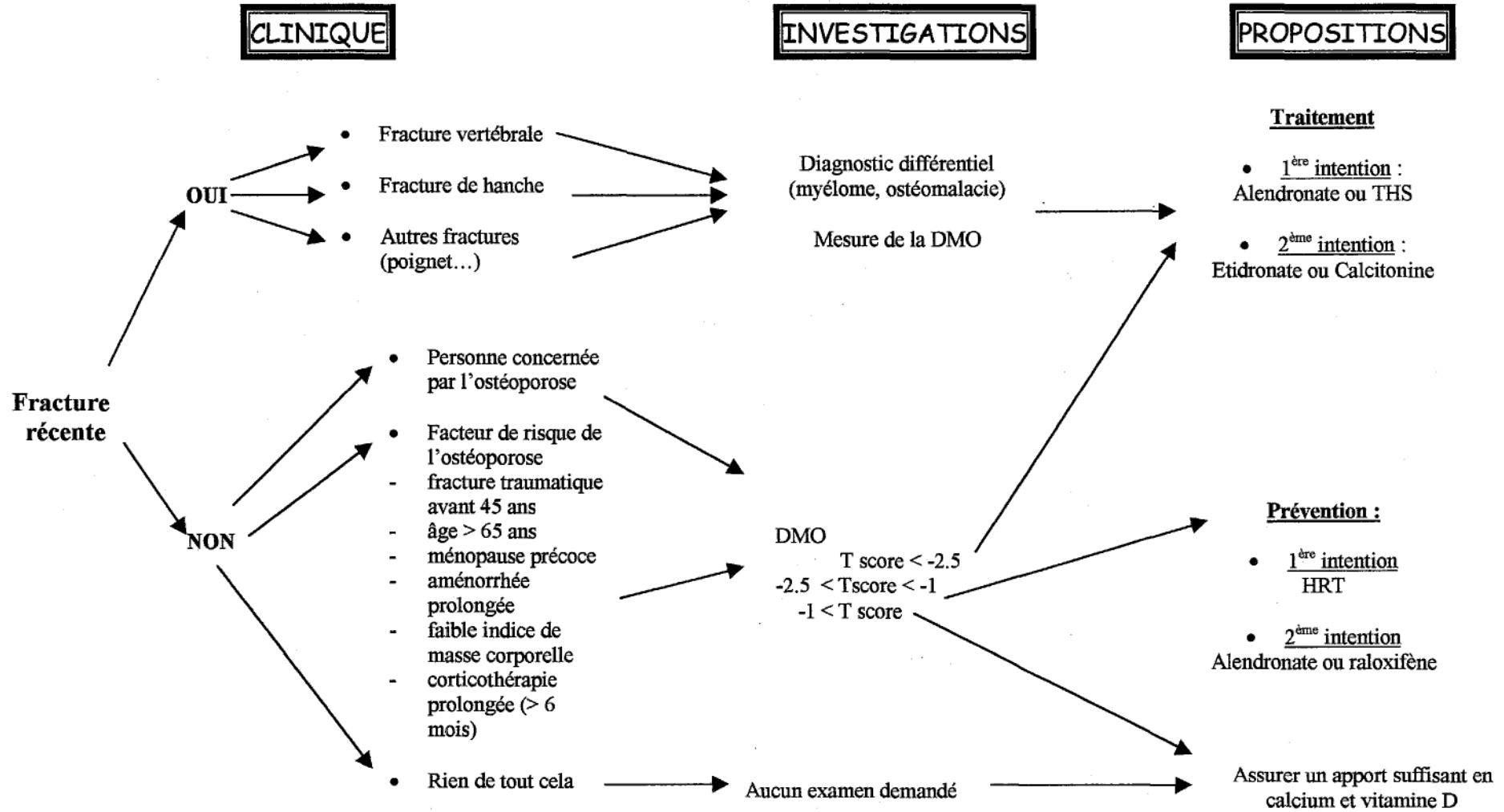
134. **Wimalawansa SJ.** A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and biphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*, 1998, **104** (3) : 219-226
135. **Wimalawansa SJ.** Prevention and treatment of osteoporosis : efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents. *J Clin Densitom*, 2000, **3** (2) : 187-201

ANNEXES

ANNEXE I

	Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Pathologies Gynécologiques	<p style="text-align: center;">Cancer du sein Mastose proliférante avec atypies Nodule mammaire non évolué Cancer de l'endomètre Tumeur endométrioïde de l'ovaire</p>	<p style="text-align: center;">Antécédent familial de cancer du sein Mastopathie évolutive, microcalcifications groupées Endométriose Fibrome symptomatique</p>
Pathologies Cardio-vasculaires	<p style="text-align: center;">Thrombose veineuse profonde documentée, récente (< 5 ans) Thrombose veineuse spontanée Embolie pulmonaire Infarctus du myocarde en phase aiguë Accident vasculaire cérébral Cardiopathies thrombogènes</p>	<p style="text-align: center;">Alitement, immobilisation Pathologie vasculaire oculaire</p>
Autres Pathologies	<p style="text-align: center;">Macroadénome à prolactine Méningiome Lupus érythémateux aigu disséminé Hépatite en phase aiguë Adénome hépatique et hyperplasie nodulaire focale Porphyries</p>	<p style="text-align: center;">Hépatopathies chroniques Otospongiose</p>

ANNEXE II (78)



ANNEXE III

LA PLACE DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DANS LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE

Je me permets de vous soumettre ce questionnaire dans le cadre de la préparation d'une thèse de pharmacie.

Il me permettra de faire le point sur l'utilisation actuelle des hormones et les réticences qui peuvent exister face à ces traitements.

Je précise que ce questionnaire sera distribué dans 3 pharmacies pendant 1 mois.
et qu'il est entièrement anonyme.

En vous remerciant pour votre aide,

Céline FRANCOIS

1. Etes-vous d'accord pour répondre à ce questionnaire ?

OUI NON

2. Quel âge avez-vous ?

3. Depuis quand êtes-vous ménopausée ?

4. Quel traitement prenez-vous ? (entourez les réponses choisies)

• Traitement hormonal

Estreva cp	Estrofem(1-2)	Oromone	Physiogine	Prémarin	Progynova(1-2)
Provames(1-2)	Dermestril	Estreva gel	Femsept	Menorest	Estraderm(25-50-100)
Oesclim	Oestrodose	Oestrogel	System	Climaston	Climéne
Divina	Kliogest	Trisequens	Duphaston	Utrogestan	Gestoral
Lutéran	Colprone	Lutionex	Lutényl	Surgestone	Orgamétril
Phytoya	Sajyam	Biopause	Evestrel		

• Calcium

• Calcium + Vitamine D

• Autre :

5. Depuis quand ?

6. Supportez-vous ce traitement ?

OUI NON

Si NON, quel(s) effet(s) indésirable(s) ressentez-vous ?

tension des seins

céphalées

prise de poids

troubles digestifs (constipation, nausées, vomissements, flatulences)

autre

7. Est-ce le premier traitement que vous prenez ?
 OUI NON Ne sait pas

Si NON, quel traitement preniez-vous auparavant ?
.....

Pourquoi avez-vous changé ?

- effets indésirables
- absence d'efficacité
- oublis fréquents
- autres.....

8. Qui vous a proposé ce type de traitement ?

- gynécologue
- médecin généraliste
- amis
- médias
- autres

9. Pour quelle raison vous a-t-on proposé ce traitement ?

- prévention de l'ostéoporose
- troubles de la ménopause (bouffées de chaleur, dessèchement cutané ...)
- autre

10. Pour les personnes ne prenant pas d'hormones :

pour quelle(s) raison(s) n'en prenez-vous pas ?

- vous ne voulez pas en prendre
- on ne vous l'a pas proposé
- vous ne pouvez pas en prendre, il existe une contre-indication
Laquelle ? :
- autre :

10. Est-ce que prendre des hormones vous fait peur ?

OUI NON Ne se prononce pas

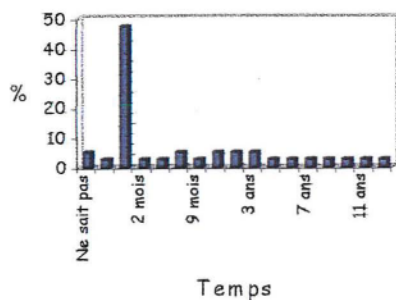
Pourquoi ?.....
.....

11. Seriez-vous prête à prendre ce traitement à vie ?

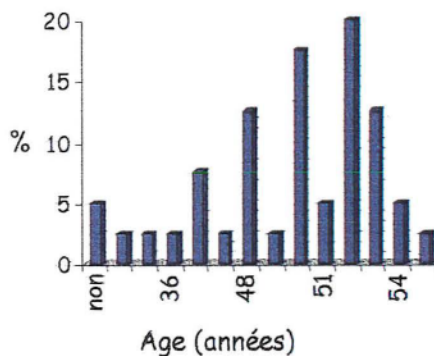
OUI NON Ne se prononce pas

Pourquoi ?.....
.....

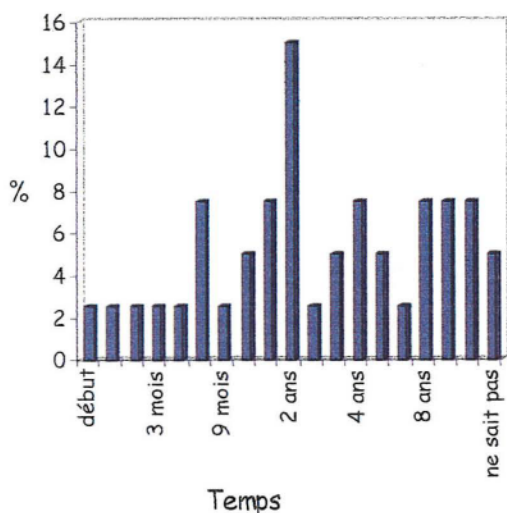
Quand avez-vous commencé le THS par rapport au début de votre ménopause ?



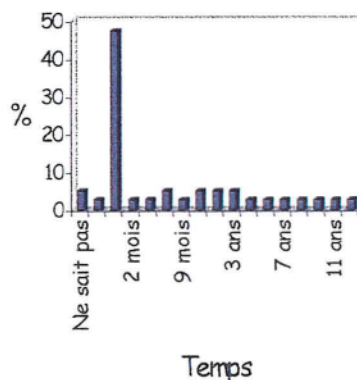
Age de survenue de la ménopause



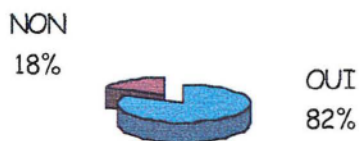
Depuis quand prenez vous un THS ?



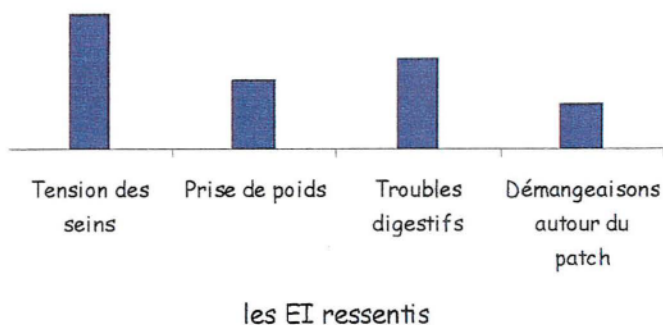
Quand avez-vous commencé le THS par rapport au début de votre ménopause ?



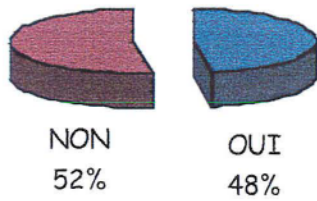
Supportez-vous bien le THS ?



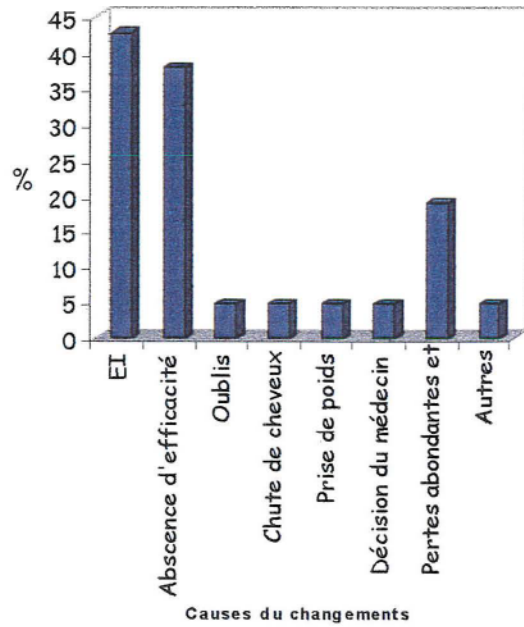
Quels EI ressentez-vous ?



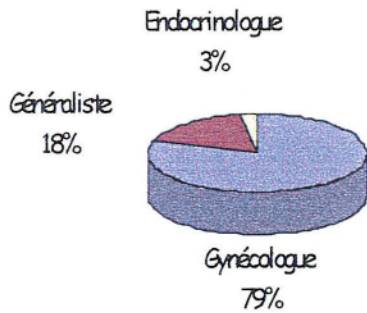
Est-ce le 1er THS que vous prenez ?



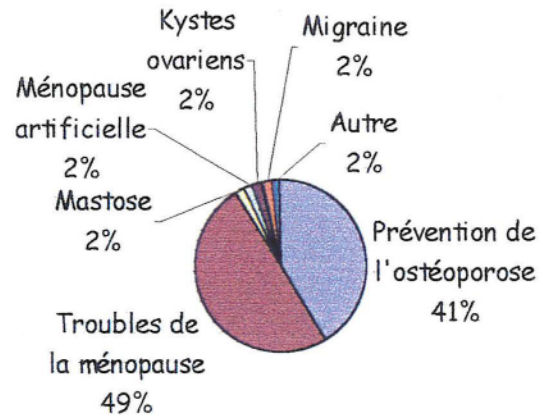
Si NON, pourquoi avez-vous changé ?



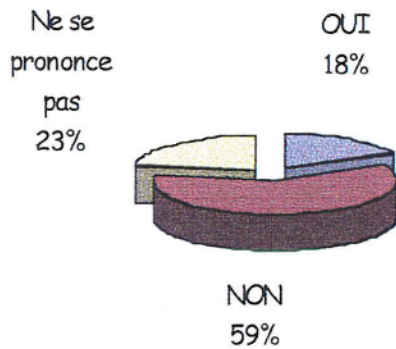
Qui vous a proposé le THS ?



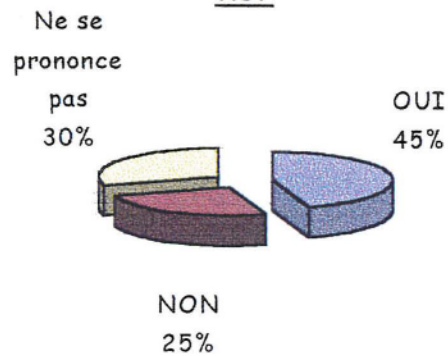
Pour quelle raison ?



Prendre des hormones vous fait-il peur ?



Seriez-vous prête à le prendre à vie ?



ANNEXE IV

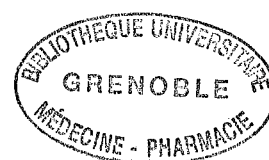
Population		Apport en calcium quotidien optimum (mg)
Nourrissons	naissance à 6 mois	400
	6 mois à 1 an	600
Enfants	1 à 5 ans	800
	6 à 10 ans	800 à 1 200
Adolescents - adultes	11 à 24 ans	1 200 à 1 500
Femmes	25 à 50 ans	1 000
	grossesse - allaitement	1 200 - 1 500
	50 à 60 ans (ménopause) avec THS	1 000
	sans THS	1 500
Hommes	25 à 65 ans	1 000
	après 65 ans	1 500

Composition moyenne des principaux aliments apportant au moins 20 mg Valeurs en mg de calcium par 100 g de partie comestible

<i>Poisson</i> (moyenne)	20	<i>Légumes verts</i> :	
<i>Œufs</i> (la pièce)	27	- carottes, betteraves rouges,	
<i>Produits laitiers</i> :		... céleri, salsifis...	40
- gruyère	1 000	- choux, haricots verts, poireaux	45
- camembert	400	- tomates, concombres, endives,	
- yaourt	140	laitues	30
- lait écrémé	130	<i>Fruits</i> :	
- lait ½ écrémé	125	- fruits oléagineux	140
- petits suisses	110	- fruits secs	80
- glace	110	- agrumes	30
- fromage blanc	100	- banane	26
<i>Céréales et dérivés</i> :		<i>Produits sucrés</i> :	
- entremet	100	- chocolat noir	60
- pâtisserie	50	<i>Matières grasses</i> :	
- biscottes	40	- crème	90
- biscuits secs	40	<i>Eaux</i> (par litre) :	
- pâtes crues	22	- Contrex	450
- pain	20	- Vittel	200
<i>Légumes secs</i> (moyenne)	115	- Badoit	175
		- Perrier	100
		- Evian	78

Apport moyen en vitamine D en unités internationales recalculées
Pour 100g

Aliment	mg	UI
Anguille	0.11	4 400
Beurre	0.002	80
Cacao	0.0025	100
Coquillages	0.0001	4
Crème	0.001	40
Flétan	0.001	40
Foie de veau	0.0005	20
Foie de poulet	0.002	80
Fromage pâte molle	0.001	40
Fromage pâte cuite	0.001	40
Germe de blé	0.0007	28
Huile de foie de carpe	25	1 000 000
Huile de foie de flétan	50	2 000 000
Huile de foie de morue	0.60	24 000
Jaune d'œuf	0.005	200
Lait de femme	0.0001	4
Lait de vache	0.0002	8
Maquereau	0.015	600
Sardine	0.036	1 440
Thon	0.025	1 000





Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



