

LES ALTERNATIVES AU THS



ALTERNATIVES AU THS

- Contre-indication au THS
- Balance bénéfique /risque défavorable
- Refus
- Peur des conséquences à long terme

LES ALTERNATIVES AU THS

- Prise en charge non hormonale
- La tibolone (Livial®)
- Les SERM : Raloxifène (Evista®, Optruma®)
- Les Biphosphonates
- Phyto-estrogènes
- DHEA
- Androgènes ?? (pas d'AMM en France)

RÈGLES GÉNÉRALES

- Eviter les situations déclenchant les BVM
 - Café, OH, aliments épicés, ventilation
- Tabac : baisse de la DMO
- Exercice physique
- Calcium, Vit D
- Eviter les sodas (phosphore)
- Traitements locaux vaginaux

APPORTS EN CALCIUM ET VIT D

- 1000 mg/j de Ca sous THS
- 1500 mg si pas de THS ou après 65 ans

- Vitamine D 800 à 1000 ui/j

TRAITEMENT NON HORMONAL DES BOUFFÉES DE CHALEUR

| | DCI | Spécialité |
|------------|--------------------|---------------|
| AMM : | Bêta alanine | Abufène ® |
| Hors AMM : | Alpha méthyl dopa | Aldomet ® |
| | Clonidine | Catapressan ® |
| | Mirtazapine (IMAO) | Norset ® |
| | Sulpiride | Dogmatil ® |
| | Venlafaxine | Effexor ® |

TRAITEMENT NON HORMONAL DE LA SÉCHERESSE VAGINAL

Colpotrophine®

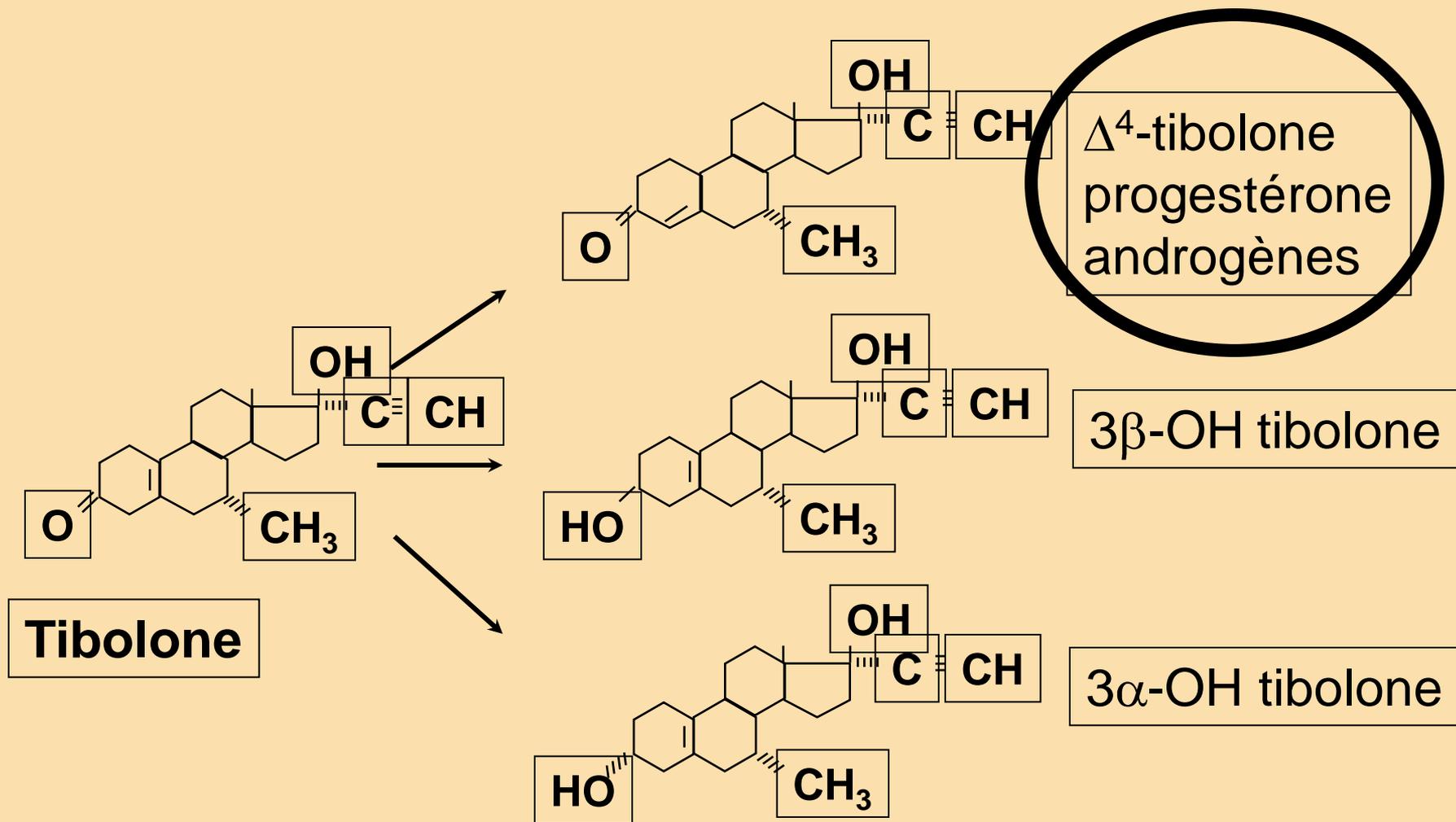
Trophicrème®

Trophigil®

Sensilub®

monasens®

LA TIBOLONE ET SES MÉTABOLITES



EFFETS BÉNÉFIQUES DE LA TIBOLONE

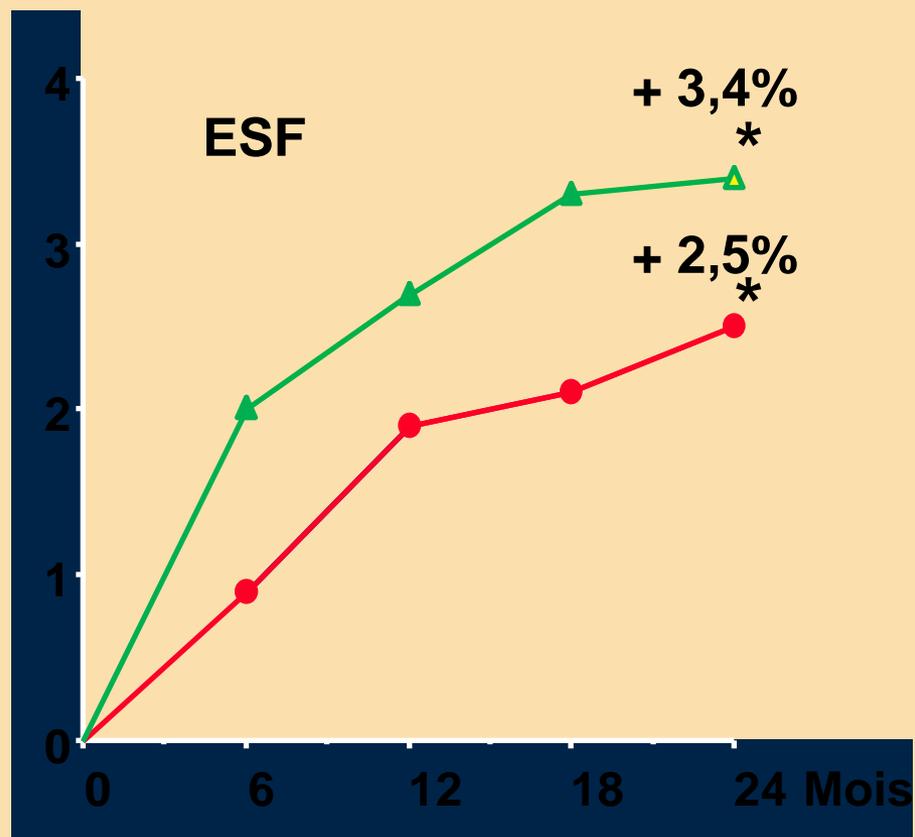
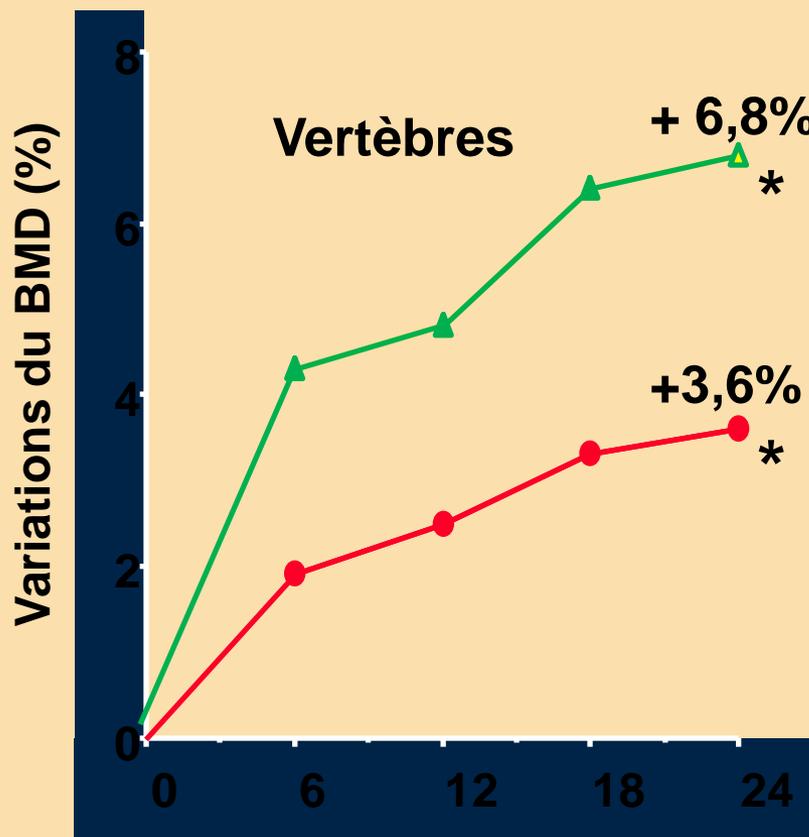
- Efficacité sensiblement équivalente à celle du THS sur les **symptômes vasomoteurs**
- Effet positif sur la **trophicité vaginale**
- Pas de prolifération endométriale
 - ttt sans règles
 - inutile de rajouter un progestatif
 - peu de saignements intercurrents

TIBOLONE : LES INCERTITUDES

- Effet sur la libido, humeur, troubles psychiques ?
- Effet positif sur la densité osseuse (prévention fractures?)
- Tolérance mammaire ?
Peu de mastodynies
Densité peu modifiée
- Effets vasculaires
Activité fibrinolytique sanguine (! AVK)
Baisse du Cholesterol total (HDL), TG, Lp(a)
- Expérience limitée chez > 65 ans

TIBOLONE ET PERTE OSSEUSE

▲ — 2 mg E2 + 1 mg NETA ● — tibolone 2,5 mg



* p<0,0001 vs baseline

D'après Roux C., *Osteoporosis Int* 2002; 13(3): 241-8

Quels sont les arguments pour penser qu'il n'y a pas de relation certaine entre THS et cancer du sein ?

- Effet de saturation du système de dépistage mammo?
- Autres changements comportementaux de société alimentation, mode de vie, environnement... intervenant dans les facteurs de risque
- augmentation de l'incidence des cancers de la femme jeune
- Au total, il faudra attendre qq années pour conclure

CRITIQUES DE L'ÉTUDE WHI

- Ne correspond pas au profil patient habituel
- Âge moyen élevé : 63.3 ans bras OP
- 63.6 ans bras O
- Délai moyen entre ménopause et trt =13 ans
- Absence de symptômes dans 90 %
- Risque global cardio-vasc élevé
- 35% en surpoids, 34 % obésité, 4.4 % diabétiques, 36% trt anti-hta,
- 6.9% sous statines, 19.1 % sous aspirine

CONCLUSION E3N

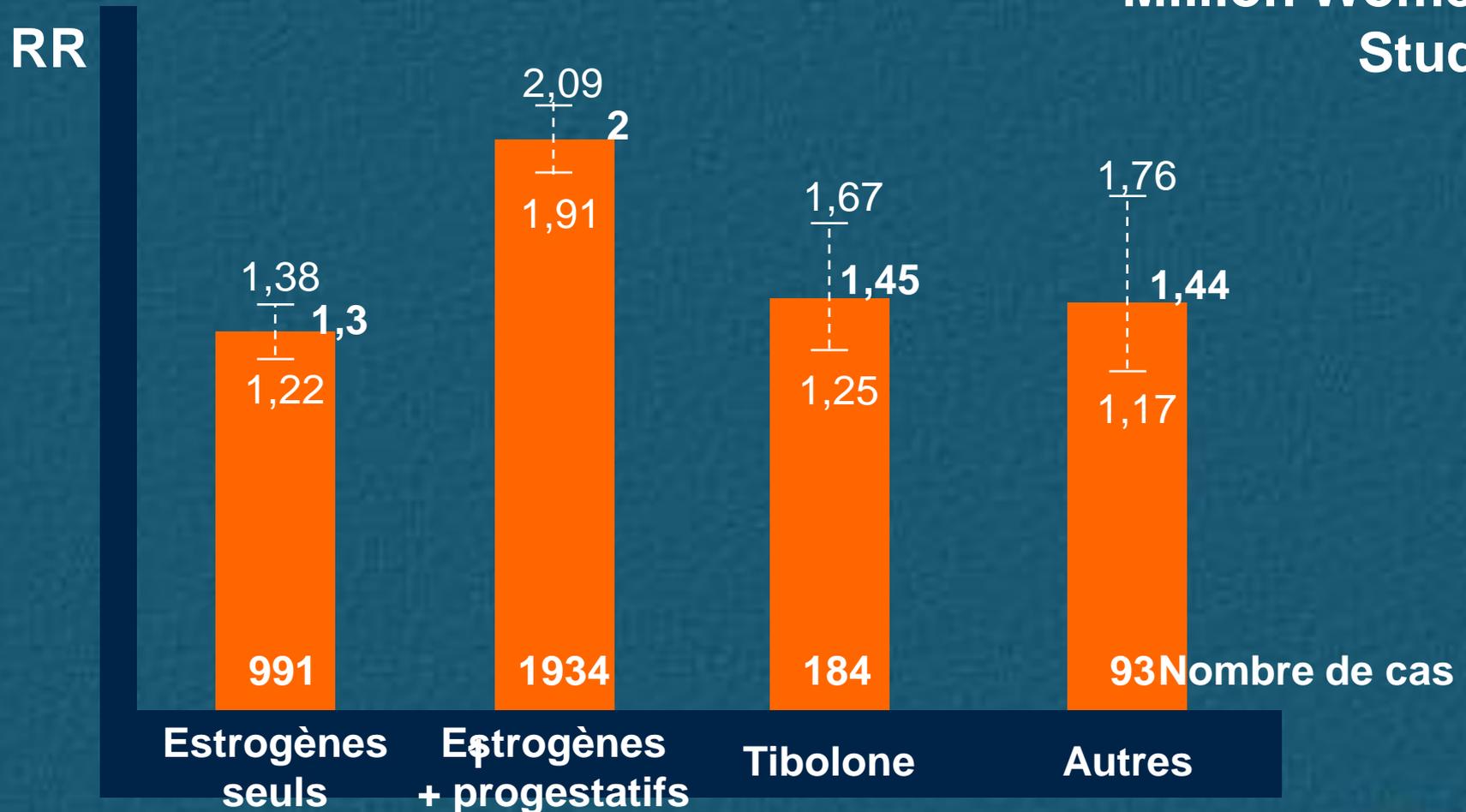
- THM entraîne globalement une augmentation du risque de cancer du sein d'autant +importante que le trt est long
- Que les F sont +âgées
- **MAIS O² + P NATURELLE N'AUGMENTE PAS LE RISQUE DE RISQUE DE CANCER DU SEIN**

PARTICULARITÉS HISTOLOGIQUES DES TYPES DE CANCER RETROUVÉS SOUS THM

- Sous O seuls ou O+Prog. naturelle il y a un % conservé de cancers avec RH+ par rapport aux cancers RH-
- Sous les autres THM (Prog art) on retrouve une augmentation des cancers RH+
- Et une augmentation des cancers lobulaires par rapport aux cancers canaux
- Avec P naturelle pas d'augmentation des cancers lobulaires

RR DE CANCER DU SEIN EN FONCTION DU TYPE DE TRAITEMENT

Million Women Study



PRONOSTIC DES CANCERS DU SEIN

APPARUS SOUSTHM

- Meilleurs facteurs pronostic pour la plupart des études
- La mortalité par cancer du sein n'est pas augmentée (y compris dans l'étude WHI)
- Pour certains même, diminution de la mortalité (dépistage mammo accru)
- Risque de métastases est divisé par 2

LA TIBOLONE EN PRATIQUE

- Indiqué dans la correction des symptômes climatiques
- Même contre indications que le THS
- Activité fibrinolytique (warfarine)
- Pas de règles
- Non remboursé SS

LES SERM

Le raloxifène :

Un **M**odulateur **S**électif des **R**écepteurs des **E**strogènes

Agoniste

Os



Système
Cardio-vasculaire

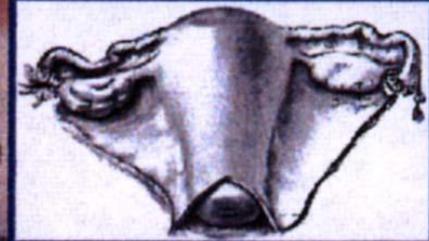


Antagoniste

Sein

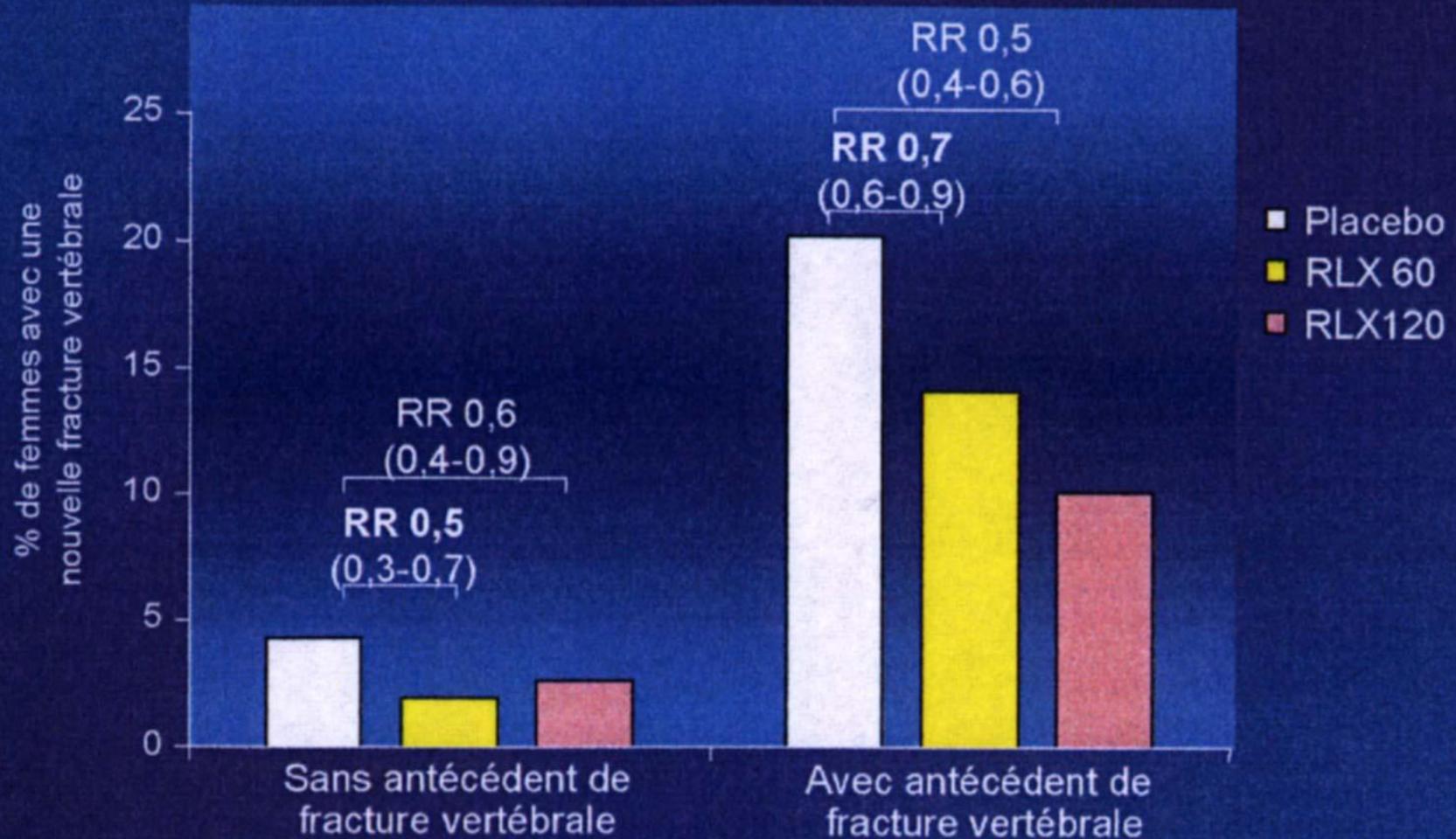


Utérus

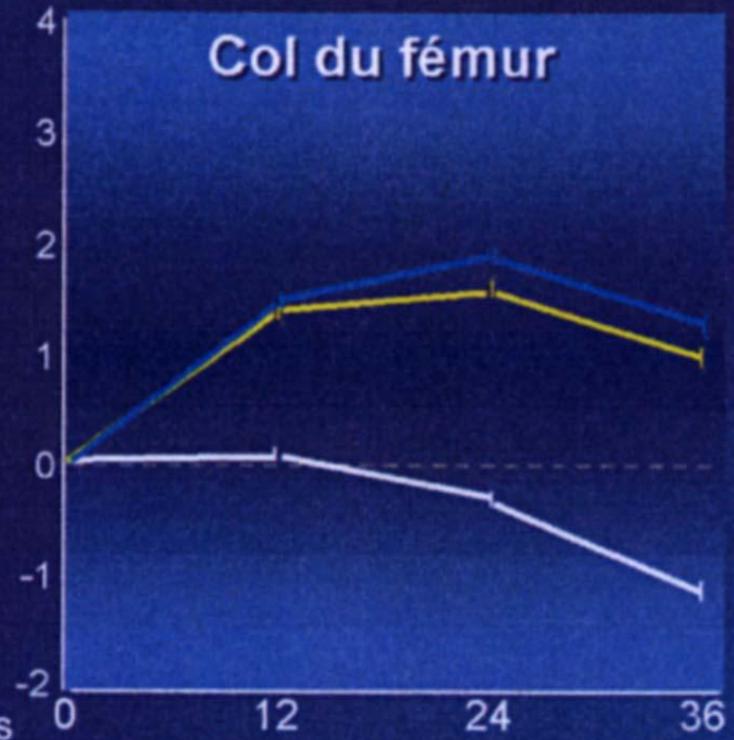
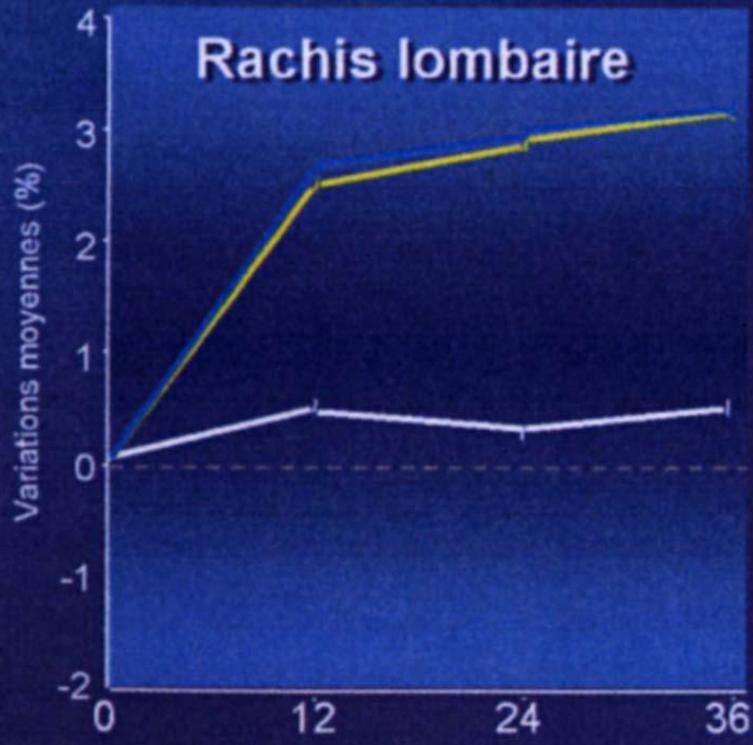


RALOXIFÈNE

Réduction des fractures vertébrales



Effet du raloxifène sur la DMO lombaire et fémorale



— Placebo

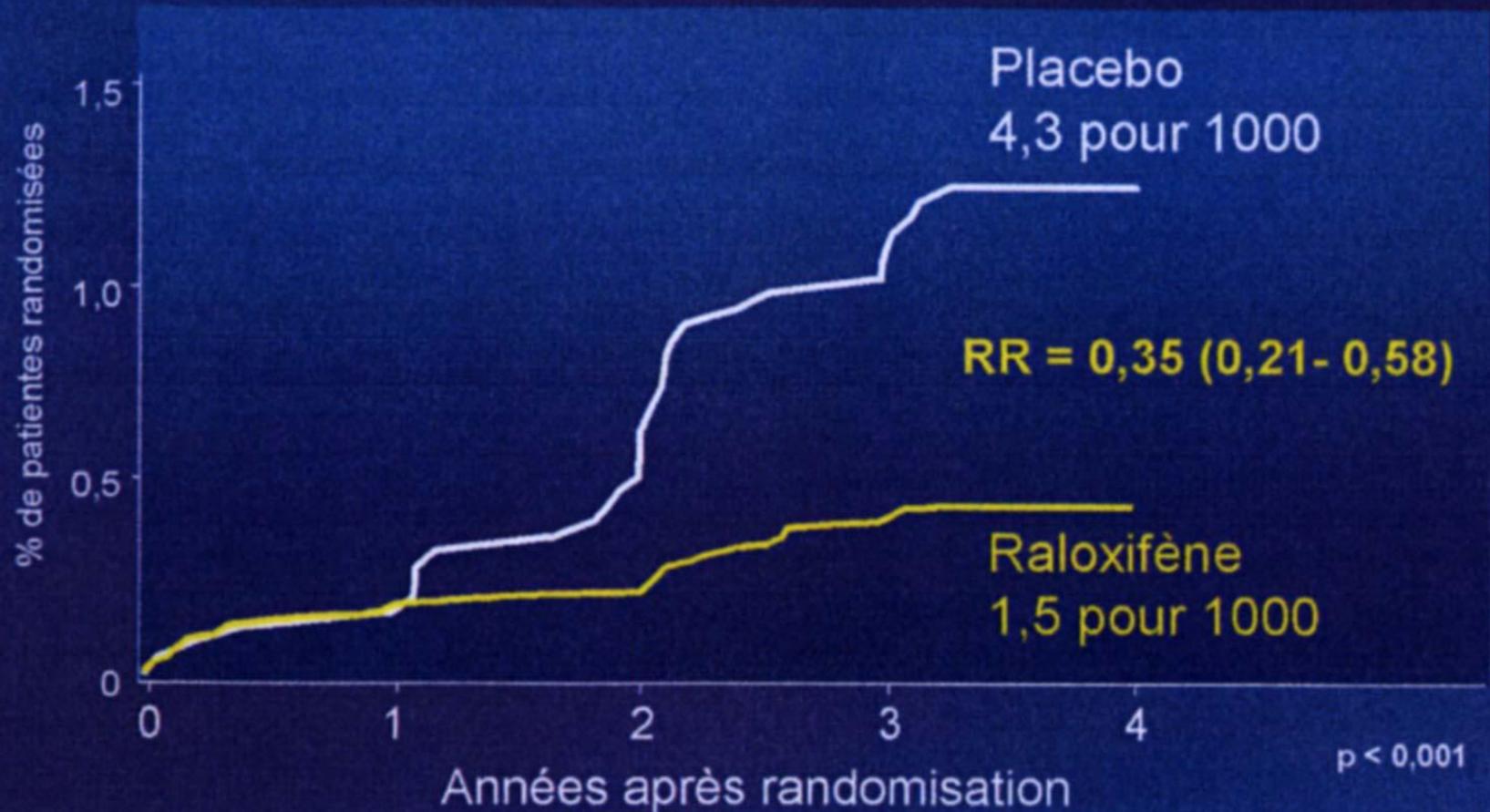
— RLX 60

— RLX 120

EFFETS CARDIO-VASCULAIRE DU RALOXIFÈNE

- Réduction LDL (3-6 %), Lp(a), fibrinogène, homocystéine
- TG et CT stables
- Réduction des événements cardio-vasculaires de 40 % sur 4 ans (More)

Raloxifène et incidence cumulée des cancers du sein



INCONVÉNIENTS DU RALOXIFÈNE

- **Pas de traitement des autres effets de la privation oestrogéniques**
- **Bouffés de chaleur (20 %)**
- **Complications vasculaires thrombo emboliques ++**
- **Effet sur les fractures non vertébrales ?**

CONTRE INDICATIONS RALOXIFÈNE

- Femme en âge de procréer
- Atcd MTEV
- Cancer Sein/Endomètre
- Saignement génital inexpliqué

INDICATIONS DU RALOXIFÈNE

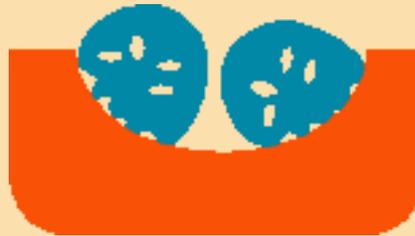
- **Traitement et prévention de l'OP chez les femmes ménopausées**
- **Remboursé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avéré avec au moins une fracture ostéoporotique**

LES BIPHOSPHONATES

QUIESCENCE



RESORPTION
Ostéoclastes



FORMATION
Ostéoblastes



■ Os calcifié ancien

■ Os calcifié nouveau

■ Ostéoïde non minéralisé

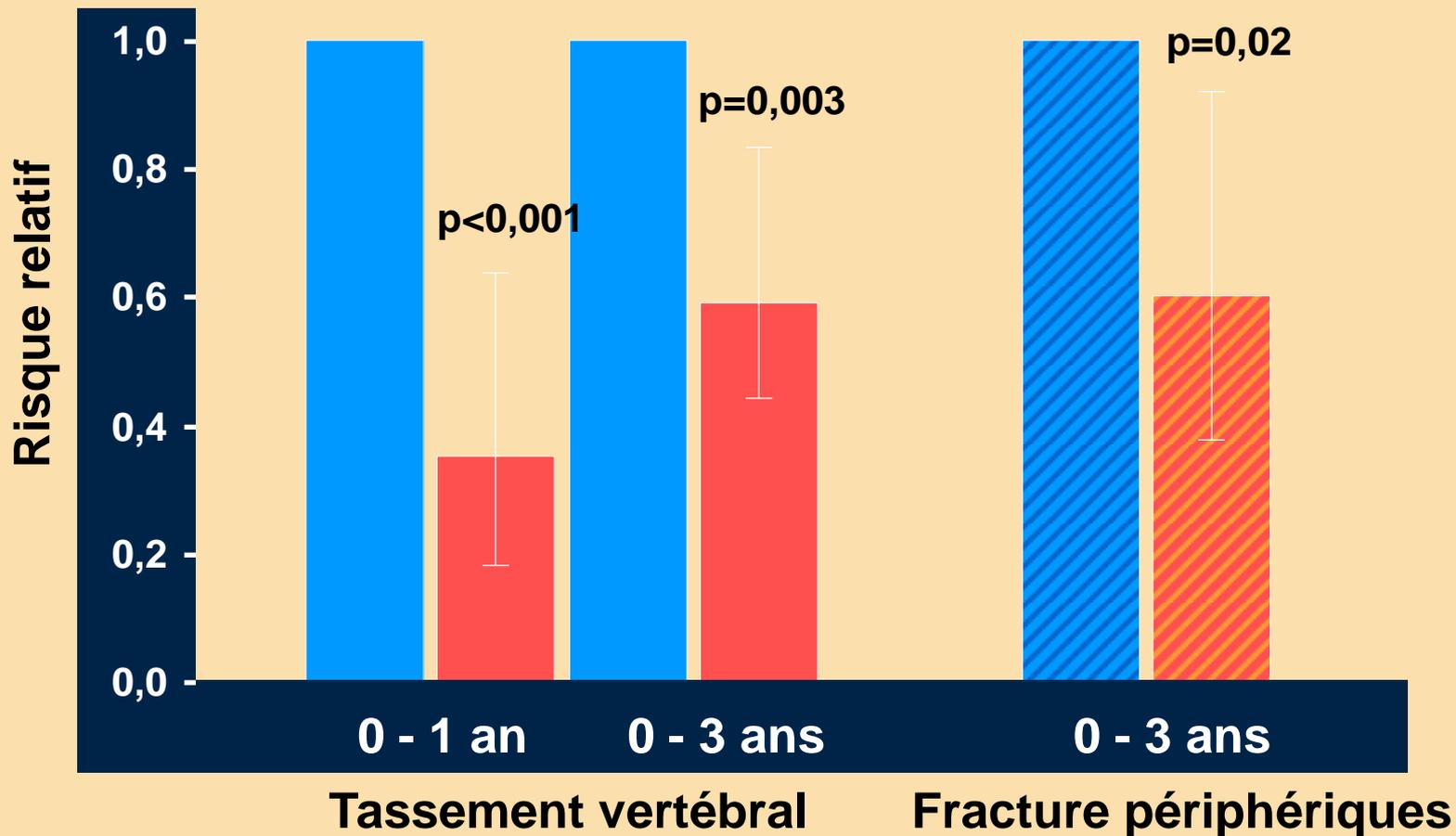
ALENDRONATE (FOSAMAX®) ET PRÉVENTION DES FRACTURES

2000 femmes 64 ans avec une fracture vertébrale

| | Placebo | Alendronate | RR (IC 95%) |
|---|---------|-------------|--------------------|
| Tassements vertébraux (analyse morphométrique) ≥ 1 | 145 | 78 | 0,53 (0,41 - 0,68) |
| Tassements vertébraux symptomatiques | 50 | 23 | 0,45 (0,27 - 0,72) |
| Fractures non vertébrales | | | |
| - Toutes | 148 | 122 | 0,80 (0,63 - 1,01) |
| - E.S.F | 22 | 11 | 0,49 (0,23 - 0,99) |

RISÉDRONATE (ACTONEL®) ET TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE VERTÉBRALE

n = 2500, 68 ans, atcd fracture



D'après Harris ST et al, JAMA, 1999; 282: 1344-52

LES BIPHOSPHONATES EN PRATIQUE

- Faible absorption digestive
- A jeun
- Oesophagites
- Ne pas prendre en même temps
 - calcium, produits laitiers
 - café, thé, colas

AMM DES NOUVEAUX TRAITEMENTS DE L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE

Alendronate Fosamax®

5 mg Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé (*Remboursement -*)

10 mg Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (*Remboursement + si antécédent de fractures*)

Risédrionate Actonel®

Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (*Remboursement + si antécédent de fractures*)

LE DÉBAT

Chez des femmes à risque fracturaire élevé :

THS , en 2^{ème} intention

Afssaps décembre 2003

**En prévention primaire du risque
fracturaire le THS est le seul traitement
dont l'effet est démontré (vertèbres)**

NP 1

Afssaps Anes mai 2004

- Risque fracturaire élevé ? Ostéodensitométrie non remboursé
- Les autres traitements (biphosphonates, RLX)
 - Coût
 - Non remboursés
 - Recul < 5 ans
 - Non évalués chez les femmes récemment ménopausées

PRISE EN CHARGE DE LA D.O. (J.O. juillet 2006)

pour un premier examen

- - Population générale : se justifie en cas de
 - signes d'ostéoporose (fracture vertébrale)
 - antécédents de fracture périphérique sans traumatisme majeur
 - en cas de pathologie ou de traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose.
- - Femme ménopausée, l'indication est en outre justifiée par
 - un antécédent familial (au premier degré) de fracture fémorale,
 - un indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$,
 - une ménopause précoce (avant 40 ans) et
 - un antécédent de corticothérapie (> 3 mois ; dose $> 7,5 \text{ mg/j}$ d'équivalent prednisone).

PRISE EN CHARGE DE LA D.O. (2)

Pour un deuxième examen

- Indication d'ostéodensitométrie est reconnue en cas :
 - d'arrêt du traitement anti-ostéoporotique (en dehors de l'arrêt précoce pour effet indésirable) chez la femme ménopausée.
 - Chez la femme ménopausée sans fracture, lorsqu'un traitement n'a pas été mis en route après une première ostéodensitométrie montrant une valeur normale ou une ostéopénie, une deuxième ostéodensitométrie peut être proposée 3 à 5 ans

Dans l'ostéoporose avérée, définie sur des critères densitométriques, avec ou sans fracture, les résultats sont en faveur d'une épargne de fracture de l'ordre de 30 à 50 % sur 3 ans de traitement pour les biphosphonates et le raloxifène.

(NP 1) Afssaps-Anaes mai 2004

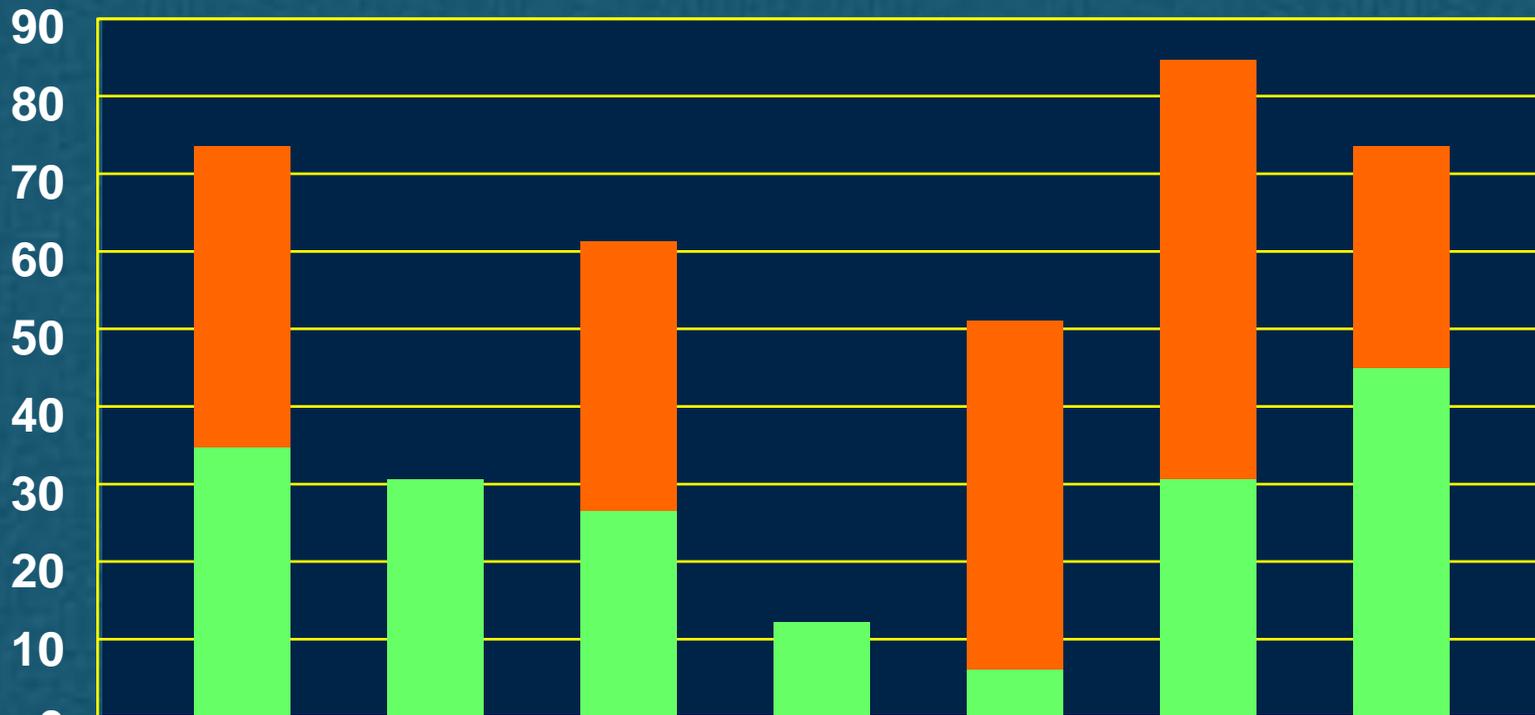
PHYTOESTROGÈNES

Nutriments d'origine végétale ayant des effets agonistes et/ou antagonistes des estrogènes

Trois classes principales :

- Isoflavones (soja, haricots rouges, thé, pois-chiches)
 - daidzéine
 - génistéine
- Coumestanes
- Lignanes

FRÉQUENCE DES BOUFFÉES DE CHALEUR DANS LE MONDE



■ Estimation basse
■ Estimation haute

Obermeyer

Ménopause 2000; 7: 184-192

PHYTOESTROGÈNES ET TROUBLES VASO-MOTEURS - RÉSULTATS D'ÉTUDES RÉCENTES EN DOUBLE INSU

| 1er auteur - Année | Nb de femmes | Produit étudié | Résultat (% réduction) | | |
|---------------------|--------------|----------------------------------|------------------------|---------|---------|
| | | | Traitement actif | Placebo | p |
| Albertazzi, 1998 | 104 | 60g protéine de soja* | 45 | 30 | <0.01 |
| Knight, 1999 | 37 | Isoflavones : 40+160 mg | 29 et 34 | 35 | -- |
| Baber, 1999 | 51 | Isoflavones : 40 mg | 21 | 18 | -- |
| Scambia, 2000 | 39 | Isoflavones : 50 mg* | 45 | 25 | <0.01 |
| Quella, 2000 | 155 | Isoflavones : 50 mg [□] | 21 à 44 | 22 à 40 | -- |
| Upmalis, 2000 | 155 | Isoflavones : 50 mg* | 26 | 19 | 0.01 |
| Kotsopoulos, 2000 | 94 | Isoflavones : 118 mg* | Score identique | | |
| Drapier Faure, 2000 | 75 | Isoflavones : 70 mg | 65,8 | 34,2 | < 0,005 |

* Forme glyco

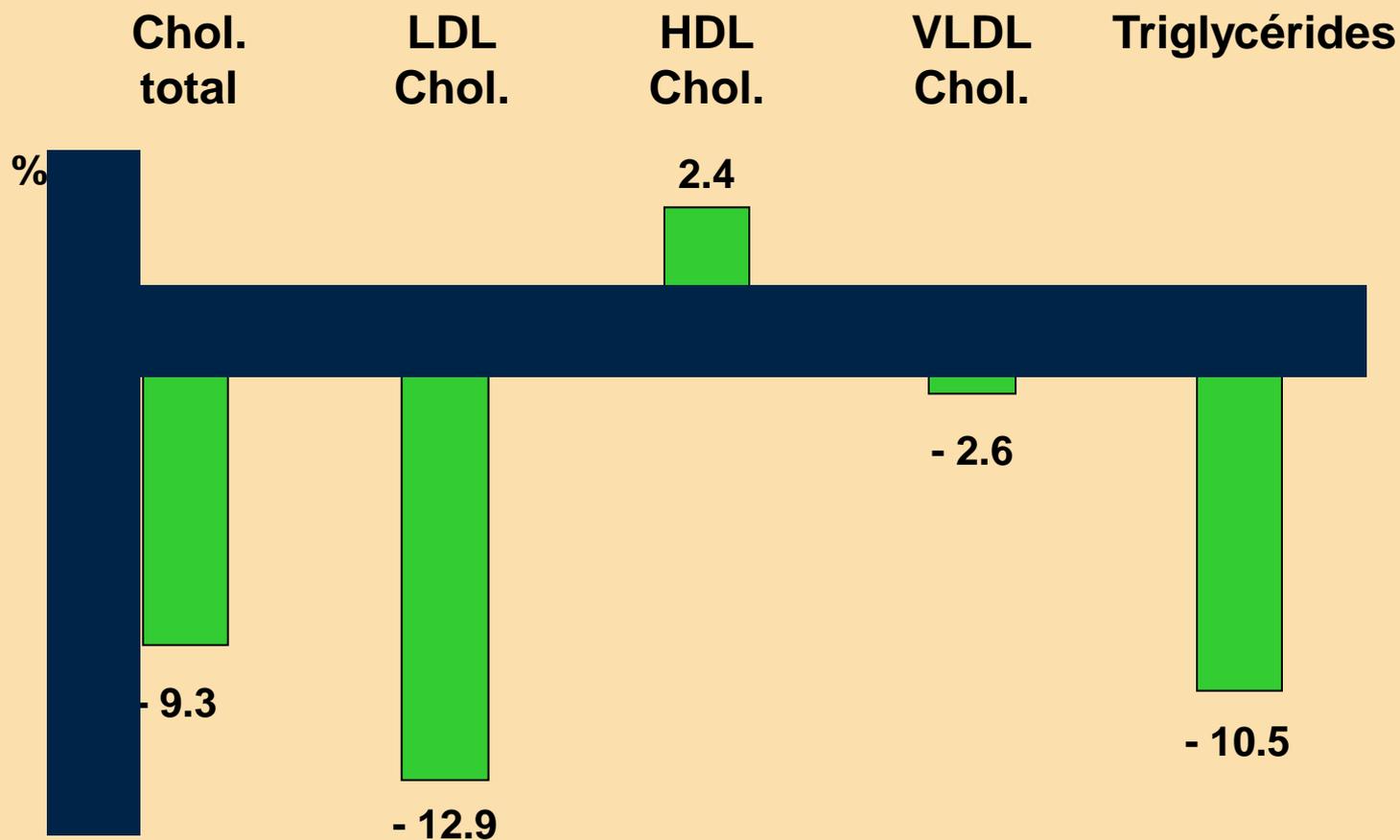
= Formes non précisée

PHYTOESTROGÈNES ET OS :

du potentiel ...mais pas de démonstration

Bien que plusieurs travaux suggèrent que les isoflavones pourraient influencer favorablement le métabolisme osseux, peu d'études ont été effectuées en clinique humaine et celles-ci n'ont comporté qu'un petit nombre de femmes et/ou sur une courte durée.

MODIFICATIONS DES LIPIDES PLASMATIQUES INDUITES PAR UN RÉGIME RICHE EN PROTÉINES DE SOJA



Anderson JW *et al.*
New Engl J Med 1995; 333: 276-82

PHYTOESTROGÈNES

« Il est déconseillé d'en prendre tant qu'ils n'ont pas reçu l'autorisation des autorités sanitaires »

AFFSAPS 2004

La DHEA

- Androgène surrénalien partiellement métabolisé *in vivo* en estrogènes
- Aucun effet bénéfique démontré chez les femmes ménopausées sauf une stimulation de la libido après 70 ans
- Effet délétère sur le métabolisme des lipides : diminution du HDL cholestérol

AFSSAPS - DHEA - 10 juillet 2001

« La DHEA est un précurseur d'hormones sexuelles masculines (testostérone) et, à un moindre degré, d'hormones féminines (estradiol). Il n'a pas été établi à ce jour une activité pharmacologique directe de la DHEA »

AFSSAPS - DHEA - 10 juillet 2001

« En ce qui concerne l'utilisation de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement, les experts ont considéré que, dans les études disponibles y compris l'étude DHEAge, les preuves de son efficacité sont insuffisantes »

Enthousiasme  Rejet, Peur



Refuge dans
les « plantes »
et produits naturels

LES ALTERNATIVES AU THS

- Prise en charge non hormonale
- La tibolone (Livial®)
- Les SERM : Raloxifène (Evista®, Optruma®)
- Les Biphosphonates
- Phyto-estrogènes
- DHEA (et androgènes)
- Les médecines alternatives (homéo; acup.)