

# 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

# 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

NIH Consensus conference JAMA 1994

# **T**RAITEMENT NON HORMONAL DES BOUFFÉES DE CHALEUR

	<b>DCI</b>	<b>Spécialité</b>
<b>AMM :</b>	<b>Bêta alanine</b>	<b>Abufène ®</b>
	<b>Véralipride</b>	<b>Agréal ®</b>
<b>Hors AMM :</b>	<b>Alpha méthyl dopa</b>	<b>Aldomet ®</b>
	<b>Clonidine</b>	<b>Catapressan ®</b>
	<b>Mirtazapine (IMAO)</b>	<b>Norset ®</b>
	<b>Sulpiride</b>	<b>Dogmatil ®</b>
	<b>Venlafaxine</b>	<b>Effexor ®</b>

# TRAITEMENT NON HORMONAL DE LA SÉCHERESSE VAGINAL

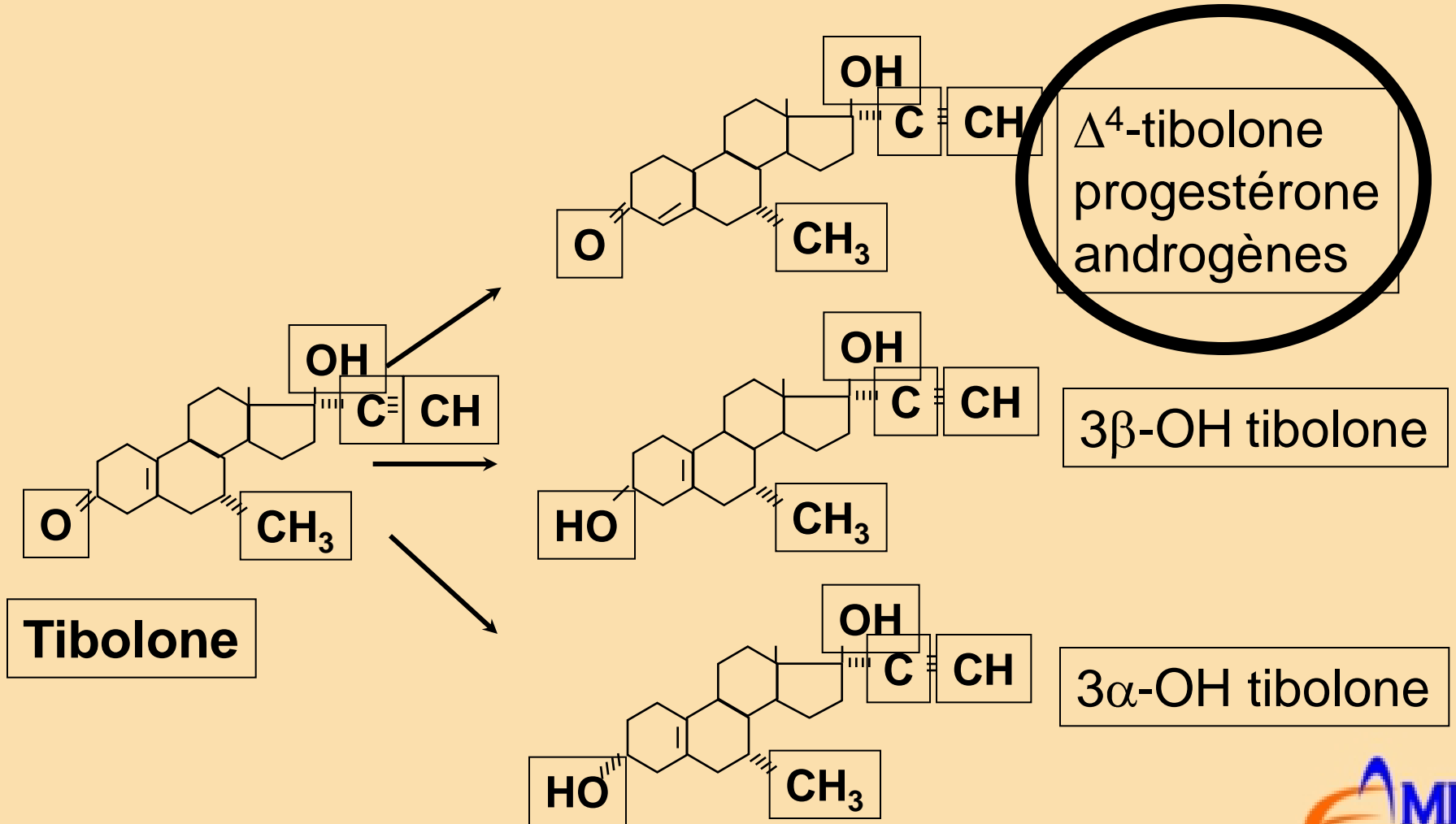
Colpotrophine®

Trophicrème®

Trophigil®

Sensilub®

# LA TIBOLONE ET SES MÉTABOLITES



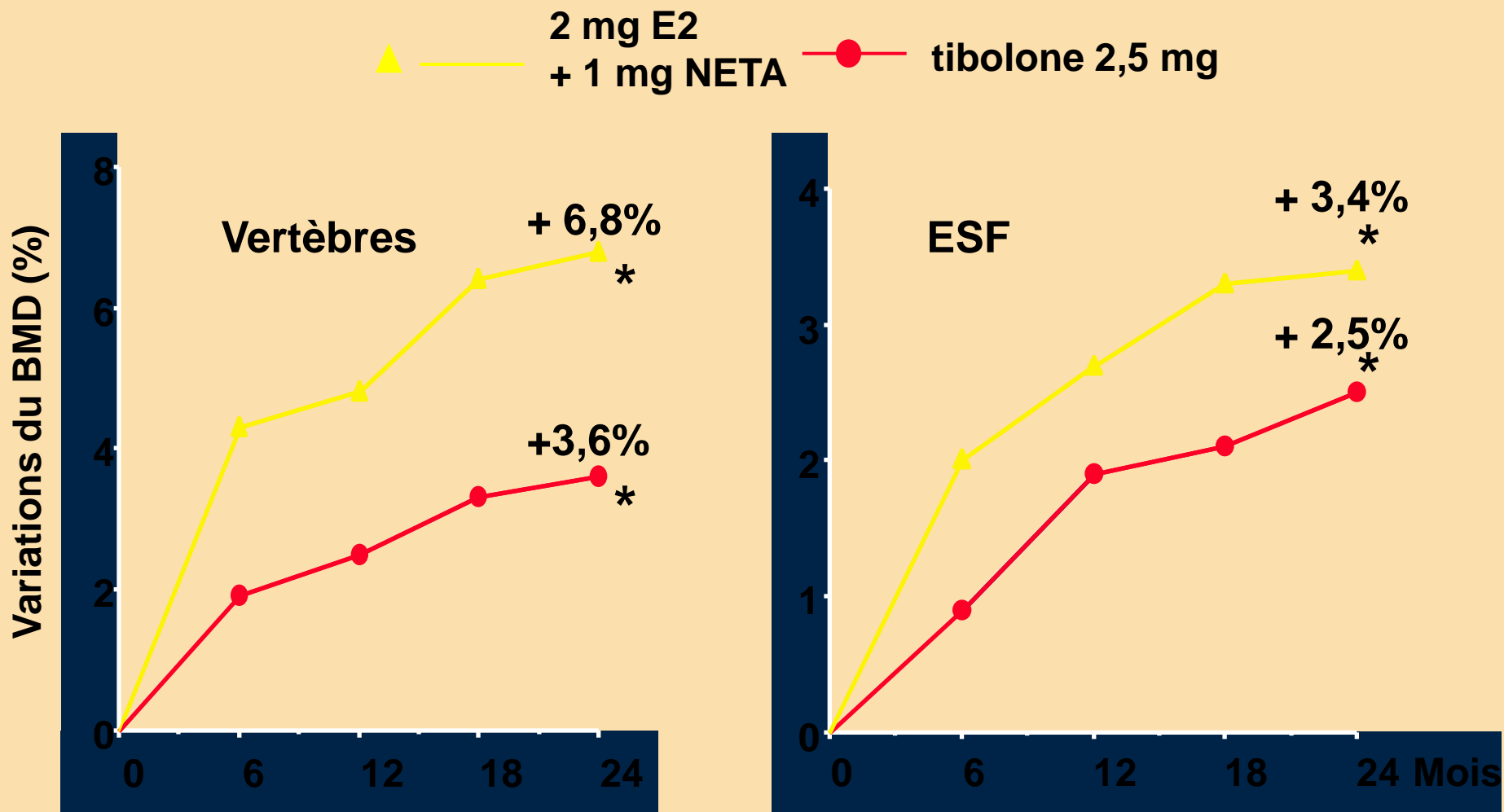
# EFFETS BÉNÉFIQUES DE LA TIBOLONE

- 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

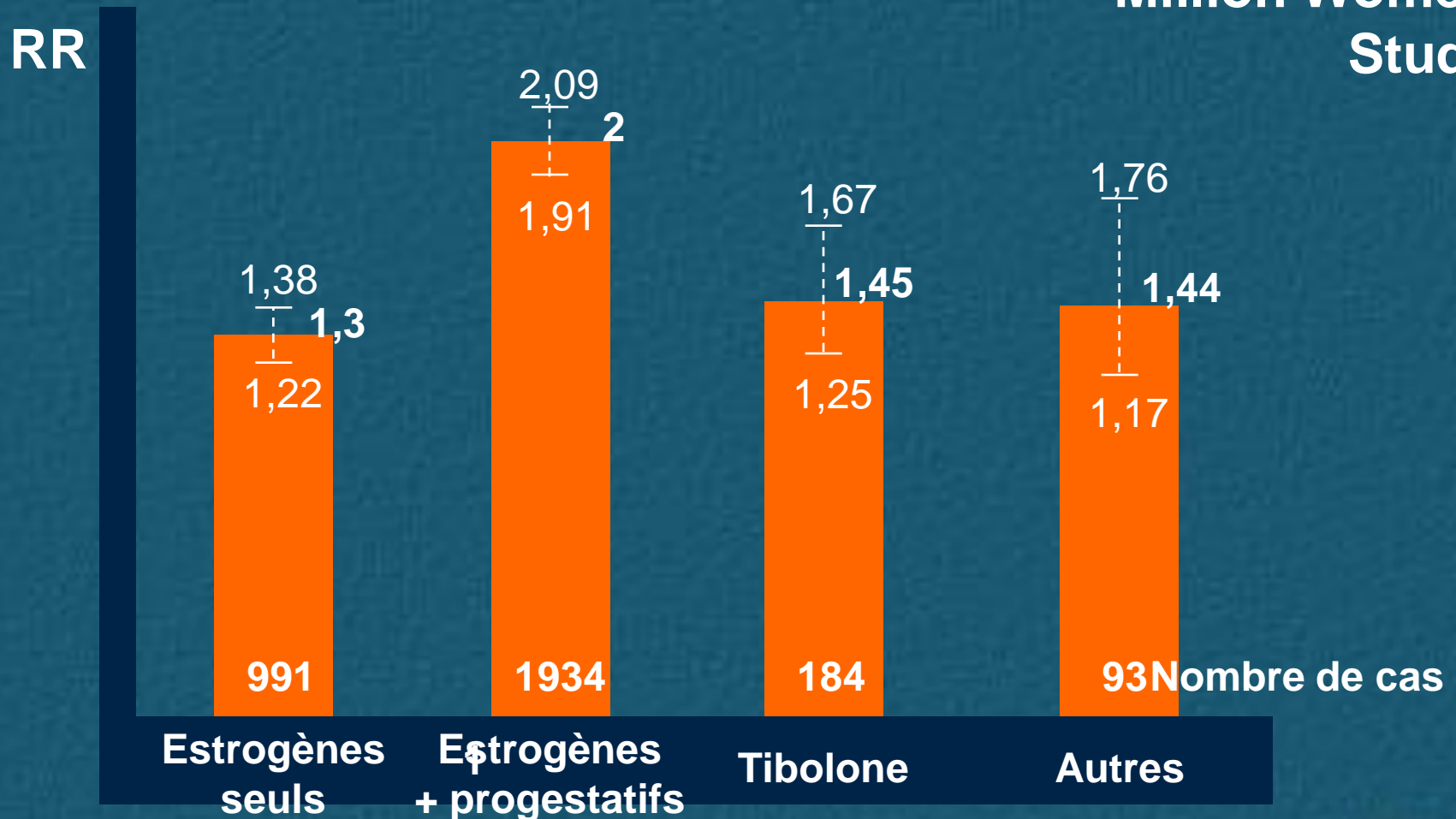


\* p<0,0001 vs baseline

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

# RR DE CANCER DU SEIN EN FONCTION DU TYPE DE TRAITEMENT

Million Women Study



# 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

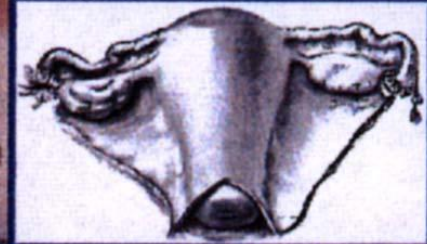


**Antagoniste**

Sein

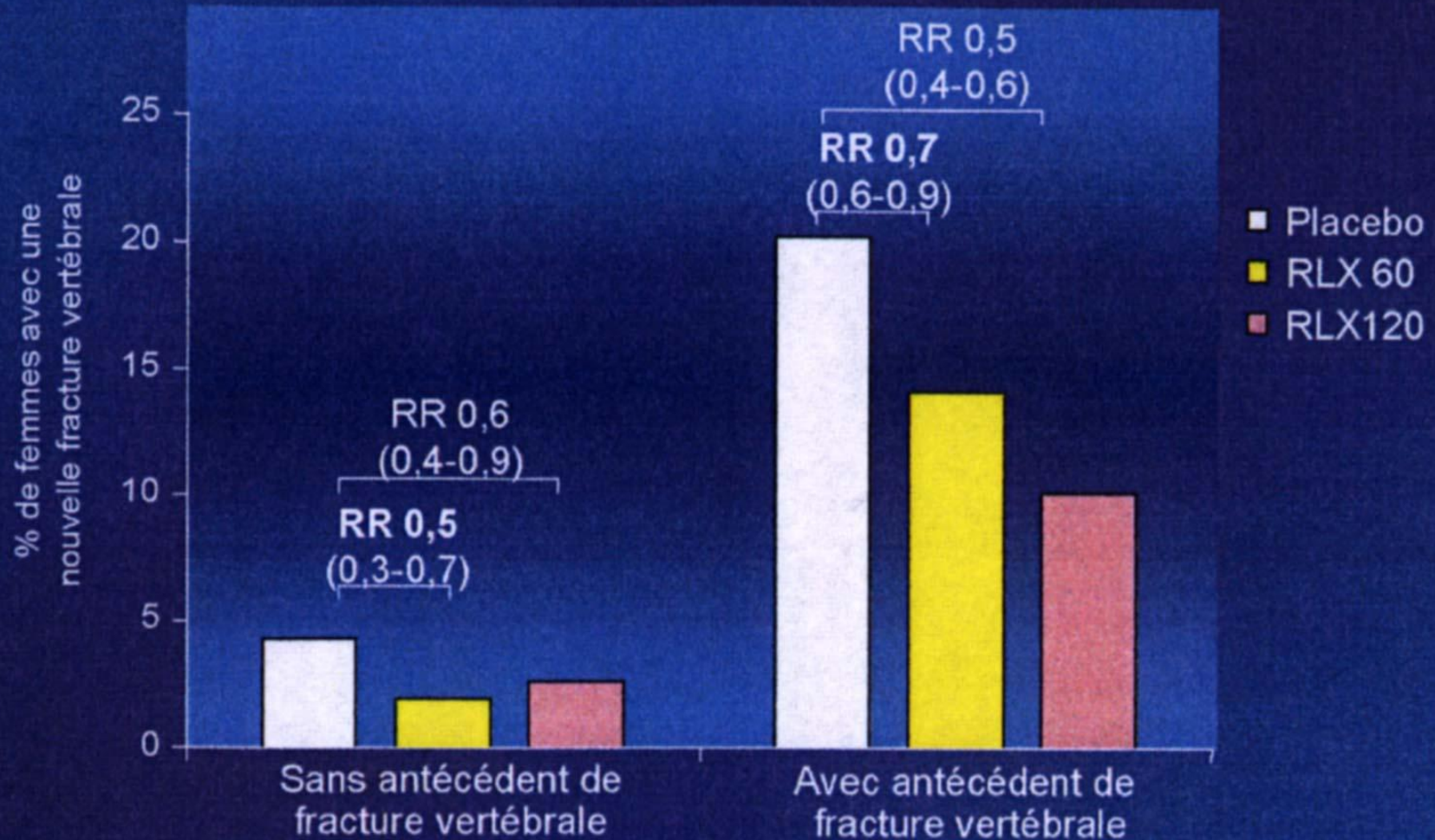


Utérus



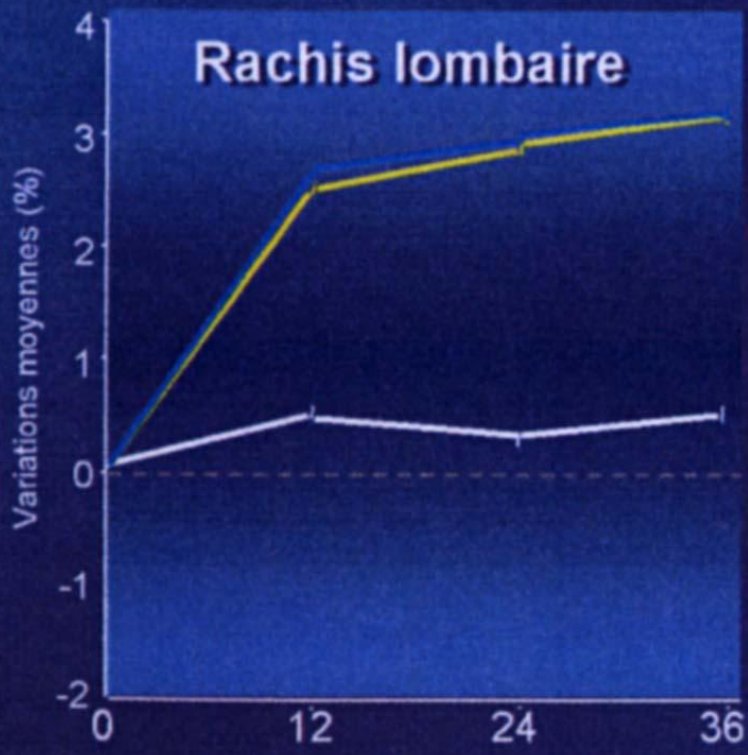
# RALOXIFÈNE

## Réduction des fractures vertébrales



Ettinger et al. JAMA 1999

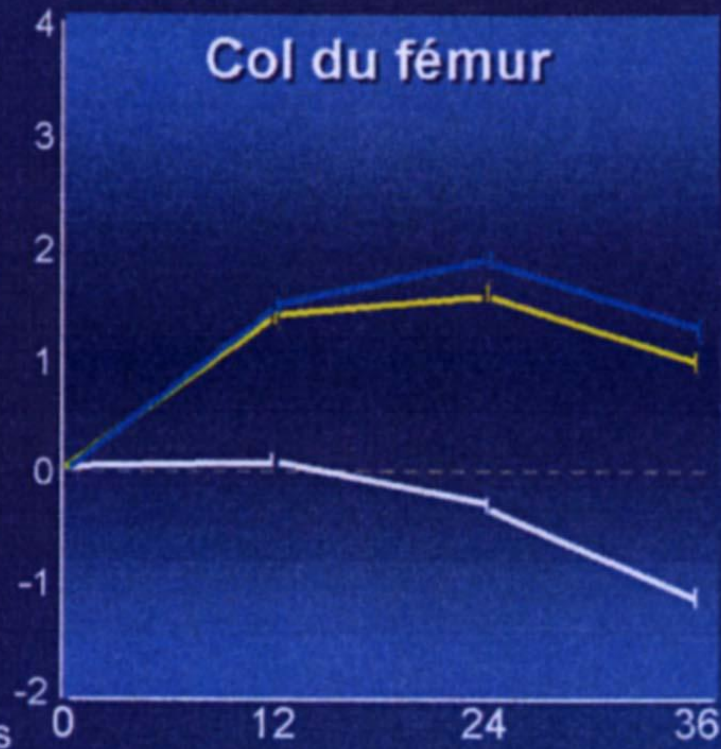
## Effet du raloxifène sur la DMO lombaire et fémorale



— Placebo

— RLX 60

— RLX120

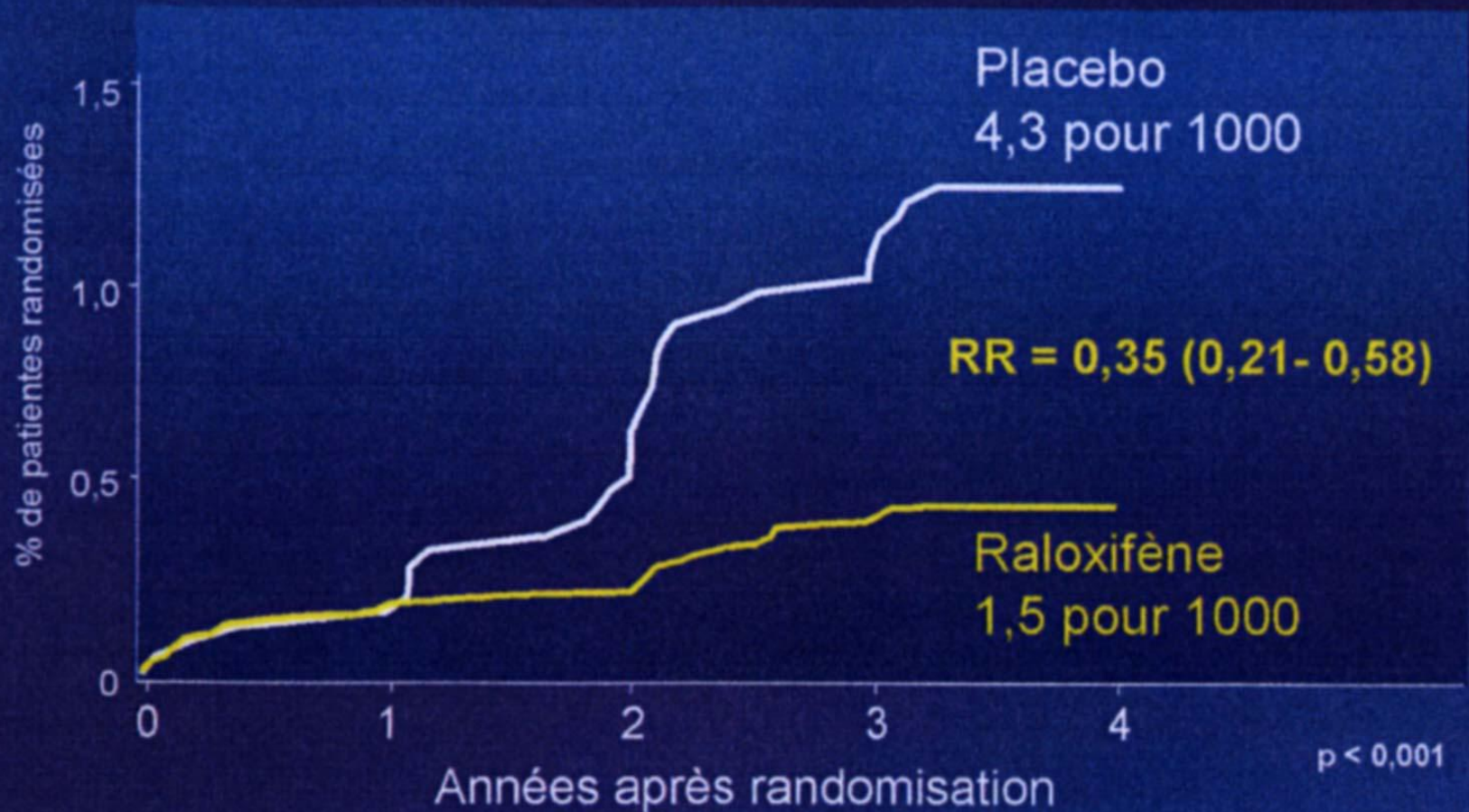


Ettinger et al. JAMA 1999

# 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



Cummings et al. JAMA. 1999

# 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
- Antcd 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

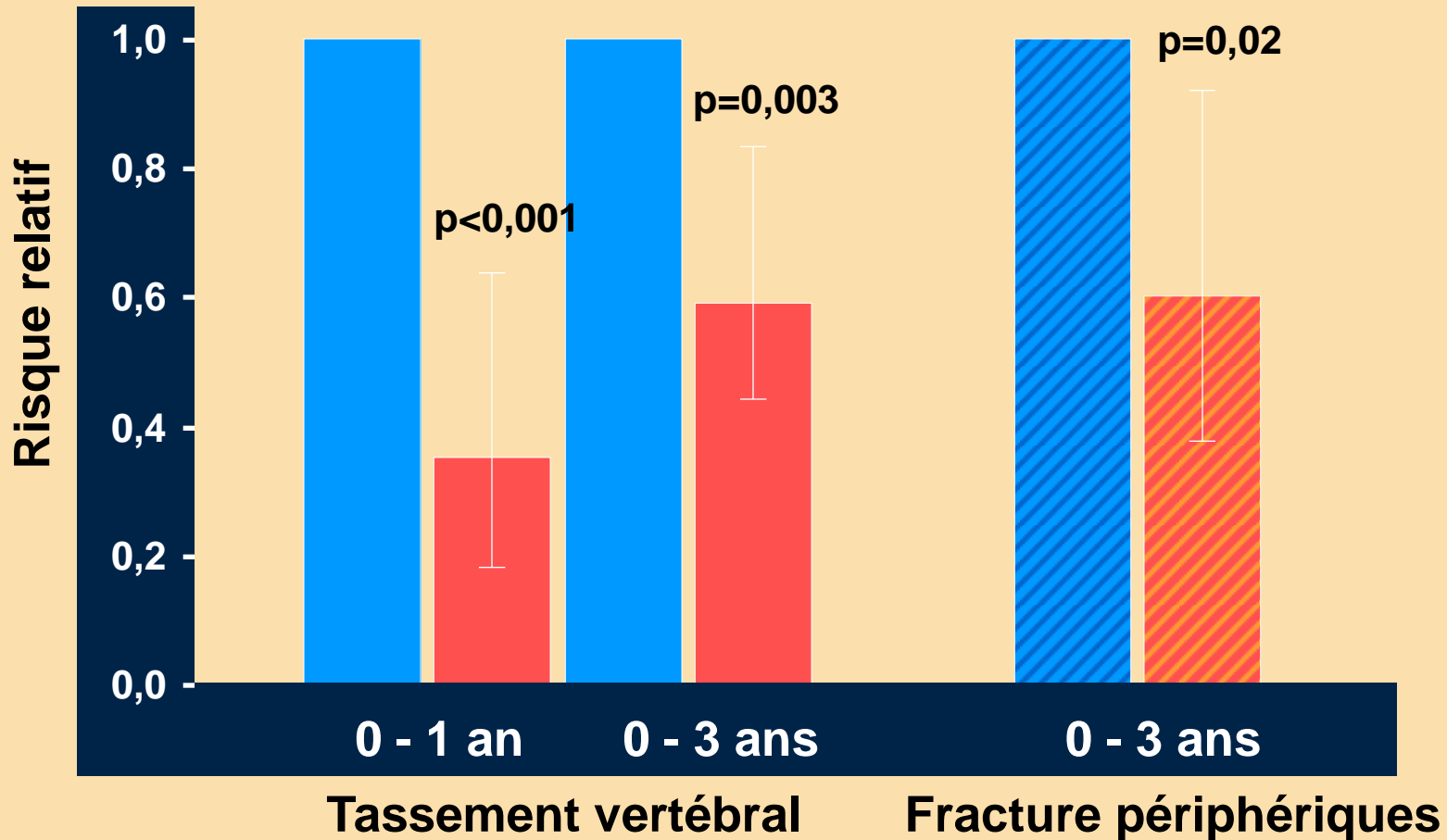
	Placebo	Alendronate	RR (IC 95%)
<b>Tassements vertébraux (analyse morphométrique) ≥ 1</b>	145	78	0,53 (0,41 - 0,68)
<b>Tassements vertébraux symptomatiques</b>	50	23	0,45 (0,27 - 0,72)
<b>Fractures non vertébrales</b>			
- Toutes	148	122	0,80 (0,63 - 1,01)
- E.S.F	22	11	0,49 (0,23 - 0,99)

D'après Black DM *et al*, *Lancet*, 1996; 348: 1535-41



# 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<sup>ème</sup> 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

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

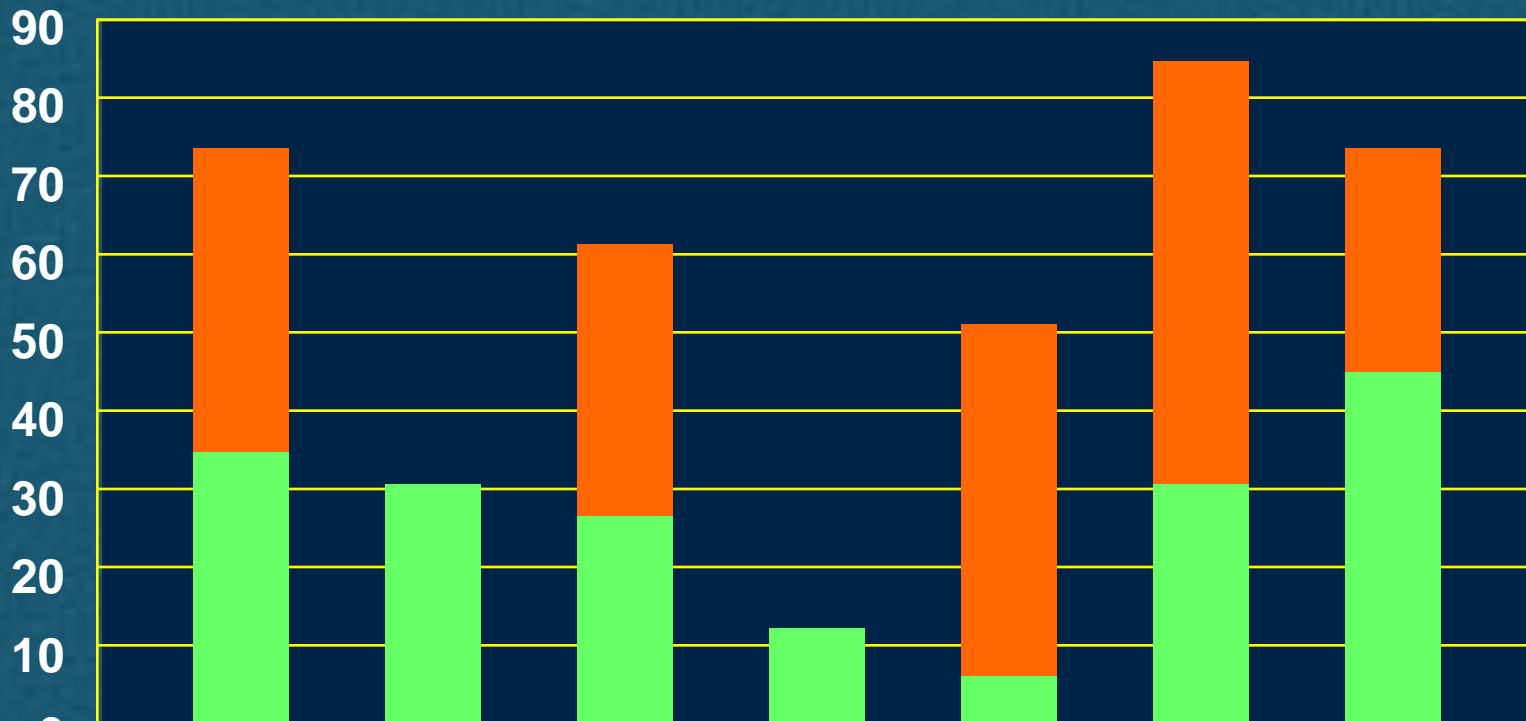
# PHYTOESTROGÈNES

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	Isolflavones : 40+160 mg	29 et 34	35	--
Baber, 1999	51	Isolflavones : 40 mg	21	18	--
Scambia, 2000	39	Isolflavones : 50 mg*	45	25	<0.01
Quella, 2000	155	Isolflavones : 50 mg <sup>□</sup>	21 à 44	22 à 40	--
Upmalis, 2000	155	Isolflavones : 50 mg*	26	19	0.01
Kotsopoulos, 2000	94	Isolflavones : 118 mg*	Score identique		
Drapier Faure, 2000	75	Isolflavones : 70 mg	65,8	34,2	< 0,005

\* Forme glyco  
 = Formes non précisée

# PUISSANCE BIOLOGIQUE RELATIVE DE CERTAINES ISOFLAVONES PAR RAPPORT À L'E2\*

<u>Composé</u>	<u>Puissance relative</u>
Estradiol	100
Génistéine	0,084
Daidzéine	0,013
Equol	0,016

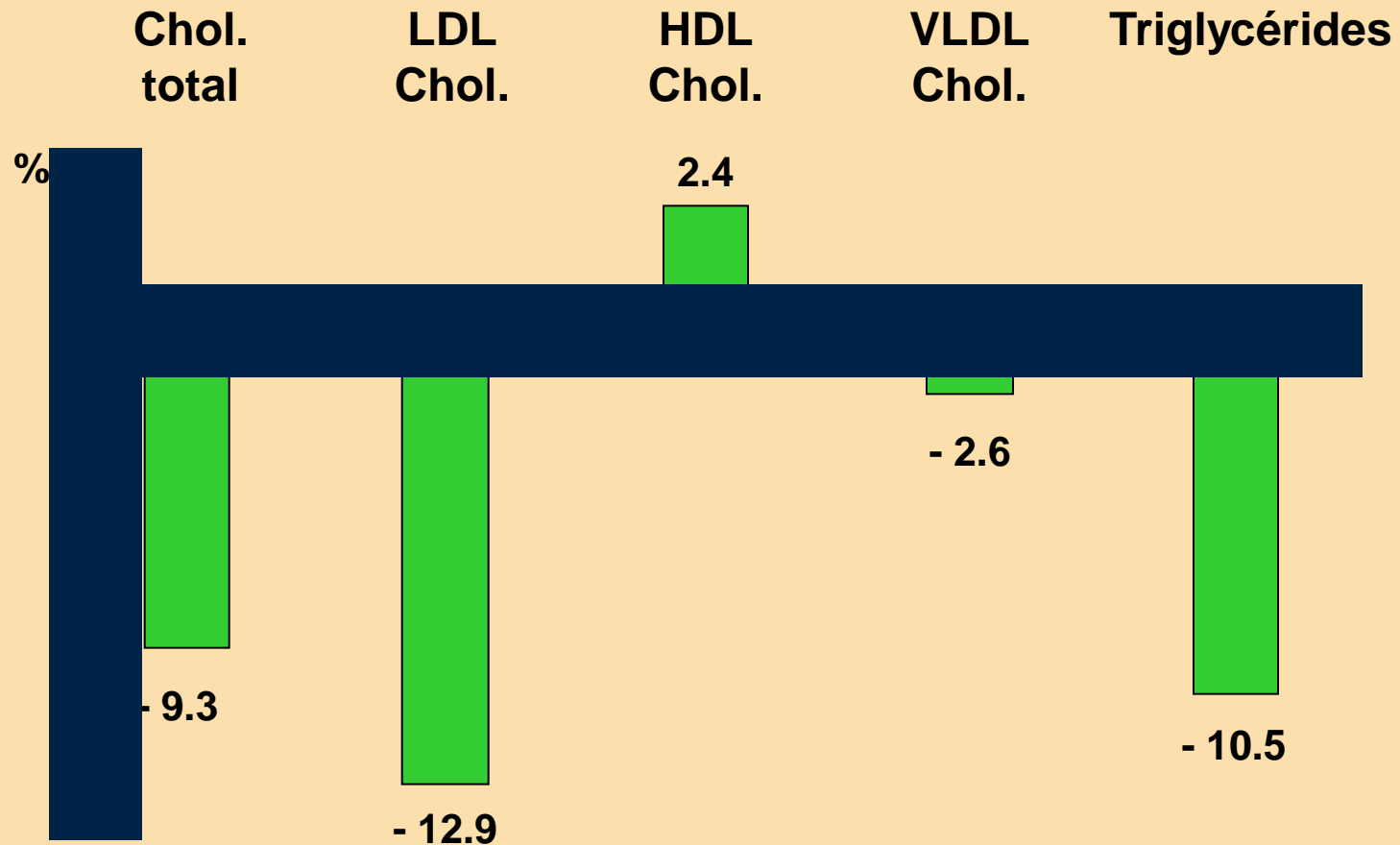
\* évaluée à partir de cultures de cellules cancéreuses de sein humain

# **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



# 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