

12

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Les œstrogènes sont actuellement reconnus comme étant une thérapeutique à la fois préventive et curative. Non seulement, les œstrogènes sont efficaces dans la prévention de l'ostéoporose apparaissant en post-ménopause (Lindsay et coll., 1976 ; Christiansen et coll., 1981) puisqu'ils retardent la perte osseuse, mais ils sont également susceptibles de prévenir le risque de survenue de fractures de la hanche et de tassements vertébraux (Weiss et coll., 1980 ; Ettinger et coll., 1985 ; Ettinger, 1993). Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause diminue le risque de nouvelles fractures en cas d'ostéoporose (Lufkin et coll., 1992 ; Spector et coll., 1992).

Afin de mieux cerner les critères d'évaluation du THS, il est nécessaire de distinguer les objectifs primaires et intermédiaires. L'objectif primaire du THS est de diminuer les fractures imputables à l'ostéoporose. Son objectif intermédiaire est une action positive sur la densité minérale osseuse (WHO 1994).

Le THS ayant une action générale, l'ensemble des bénéfices et risques liés au THS doit être rappelé, notamment son impact sur la qualité de vie, sur la prévention de l'infarctus du myocarde, sur la diminution du risque de chute ou l'amélioration de la vascularisation (cérébrale en particulier) ou encore son rôle sur les fonctions cognitives. Nous détaillerons également les risques du THS, en particulier sur l'incidence du cancer du sein.

Les conditions d'efficacité du THS chez la femme en post-ménopause soulèvent toute une série de questions. Quelles molécules utiliser ? Il ne sera tenu compte ici que de l'œstradiol 17 β naturel en raison des risques liés à l'utilisation de l'éthinyl œstradiol chez la femme en post-ménopause et des recherches en cours (très prometteuses) sur les antagonistes et agonistes partiels des récepteurs aux œstrogènes (Tamoxifène, Raloxifène). Par ailleurs, afin de protéger l'endomètre, il est nécessaire d'associer à l'œstradiol un progestatif et donc, d'étudier les conséquences de son utilisation au niveau de l'os. Autres problèmes : quels schémas posologiques utiliser, quelle voie d'administration et quelles doses choisir ? Quelle est la durée optimum du traitement : sept ans, dix

ans ou plus ? Peut-on considérer que la protection persiste après l'arrêt du traitement ; notamment reste-t-on protégé à 75 ans lorsque le traitement a été arrêté dix ans plus tôt ? A quel âge débiter le traitement ? La protection est-elle meilleure pour les traitements pris tardivement ? Les traitements en cours sont-ils plus efficaces que les traitements antérieurs ? Considérant qu'il peut exister des sujets répondant mal au traitement, quelles populations inclure dans les études cliniques ? Enfin, quels sites osseux prendre en compte ?

Éléments incitant la prescription du THS

Le rationnel en faveur de l'utilisation des œstrogènes repose sur une convergence d'arguments (Reginster, 1993).

Données biologiques

Le rôle des œstrogènes dans le métabolisme osseux est connu depuis plus de vingt ans. Les études histomorphométriques récentes suggèrent une action des œstrogènes sur l'inhibition du turn-over osseux (Steiniche et coll., 1989).

Les œstrogènes ont une action directe et indirecte sur l'os. La première est évoquée par la présence de récepteurs œstrogéniques sur les ostéoblastes. Migliaccio et coll. (1992) ont en effet mis en évidence la présence de 1 200 à 3 000 sites récepteurs par ostéoblaste. La stimulation de ces récepteurs entraîne la transcription génique. La réponse serait proportionnelle à la stimulation. Les œstrogènes favoriseraient la multiplication des récepteurs du métabolite actif de la vitamine D, le 1-25 (OH)₂ D₃. Liel et coll. (1992) ont montré que le facteur multiplicateur était de 2. Les œstrogènes modifient également la sécrétion des cytokines synthétisées par les monocytes, à savoir les interleukines 1 et 6, le TNF et le CSF.

L'action indirecte des œstrogènes se ferait par l'intermédiaire de l'IGF-I et du procollagène I. Par ailleurs, les effets des œstrogènes au niveau vasculaire peuvent avoir des conséquences bénéfiques sur l'ostéoporose.

Les données obtenues à partir des modèles animaux confirment cette action des œstrogènes sur l'os puisque Turner et coll. (1992) ont montré que le traitement œstrogénique de la rate ovariectomisée modifiait les processus d'ossification du périoste. En outre, une étude chez la rate a décrit un effet antirésorptif de l'œstradiol, sans action directe sur l'ostéoformation (Abe et coll., 1993). L'augmentation de masse osseuse de 3 à 10 % est secondaire à la balance antirésorption et anti-formation, en faveur de l'antirésorption.

Données physiologiques

L'acquisition de la masse osseuse à la puberté est un argument de l'action des œstrogènes sur l'os, car le gain de densité minérale osseuse apparaît avec la sécrétion d'œstrogènes, avant la ménarche, et surtout dans les deux premières années qui la suivent (Theintz et coll., 1992). Par ailleurs, la ménopause climatérique s'associe à une diminution de la densité minérale osseuse pour tous les sites étudiés.

Données cliniques

Deux faits majeurs sont à retenir ici :

- La ménopause précoce (spontanée ou chirurgicale) s'associe à une augmentation nette du risque d'ostéoporose.
- L'anorexie mentale constitue un modèle prouvant que l'hypo-œstrogénie s'accompagne d'une diminution du contenu minéral osseux et d'une augmentation du risque de fracture.

Une enquête concernant 33 patientes présentant une anorexie mentale a permis de décrire huit cas de fractures d'origine ostéoporotique (Maugars et coll., 1991). Cinq patientes présentaient en effet au total 12 tassements vertébraux et cinq autres patientes avaient des fractures non vertébrales. Le groupe avec fractures avait un Z score de $-4,1 \pm 1,6$. Ce dernier n'atteignait que $-2,2 \pm 1,2$ chez les patientes ayant une anorexie mais ne présentant pas de fractures. Cinq femmes, appartenant toutes au premier groupe avaient une masse osseuse inférieure au seuil fracturaire. Après une année d'observation, il a été montré que l'évolution du contenu minéral osseux des femmes chez lesquelles l'aménorrhée a persisté se faisait dans le sens d'une diminution.

Klibanski et coll. (1995) ont également montré l'intérêt du THS dans une étude prospective randomisée portant sur 48 patientes présentant une anorexie mentale avec aménorrhée : 22 patientes ont été traitées par un THS, les 26 autres patientes constituant le groupe témoin. Les groupes ont été suivis pendant un an et demi. La DMO était significativement inférieure à la norme, de -2 déviations standard chez 21 des 48 femmes. Dans le groupe traité, il n'a pas été observé de différence significative de la DMO, l'augmentation de masse osseuse atteignant tout de même +4 % si le poids était inférieur à 70 % du poids idéal. Dans le groupe non traité, l'auteur note une décroissance de la masse osseuse de 20,1 %.

D'autres arguments cliniques peuvent être rappelés :

- Le THS a une influence bénéfique sur la masse osseuse des patients présentant une ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (Lukert et coll., 1992).
- Les œstro-progestatifs préviennent la perte osseuse engendrée par les agonistes du GnRH (Leather et coll., 1993). Dans une étude prospective ran-

domisée, en double aveugle portant sur 6 mois, l'auteur prouve l'efficacité du THS complémentaire à un traitement par agoniste au GnRH (*gonadotrophin-releasing hormone*), afin d'empêcher la survenue de la perte osseuse chez des femmes de 21 à 45 ans souffrant de syndrome pré-menstruel (Tableau 12.I).

Tableau 12-I – Effet du THS complémentaire au traitement par agonistes GnRH pour prévenir la déminéralisation osseuse (d'après Leather et coll., 1993)

Site	Placebo+Placebo (n=12)	Zoladex®+Placebo (n=16)	Zoladex® + THS (n = 11)
L2-L4			
médiane	- 1,06	- 4,88 *	- 0,37
95% IC	(- 2,59 à 0,81)	(- 5,88 à - 3,77)	(- 2,54 à 0,50)
Col fémoral			
médiane	0,8	- 2,79*	1,27
95% IC	(- 1,55 à 2,79)	(- 4,91 à - 1,38)	(- 0,61 à 3,11)
Région trochanter			
médiane	- 0,34	- 3,85*	0,16
95% IC	(- 1,85 à 1,26)	(- 5,32 à - 2,29)	(- 1,21 à 1,65)

* p < 0,005 vs Placebo+placebo, p < 0,001 vs valeur pré-thérapeutique

- Citons enfin le cas décrit récemment (Smith et coll., 1994) d'un homme présentant une mutation dans le gène du récepteur œstrogénique, mutation dont les manifestations sont une taille anormalement grande, une fermeture incomplète des épiphyses et une croissance qui se poursuit dans la vie adulte. La densité osseuse de cet homme est inférieure de 3,1 déviations standard à celle d'une femme d'âge équivalent. Son turn-over osseux est de toute évidence augmenté.

Études cliniques concernant la population générale

Les études épidémiologiques chiffrent à 50 % la diminution du nombre des fractures liées à l'ostéoporose chez les patientes ayant un traitement œstrogénique.

Après la ménopause, la résorption osseuse est inhibée par le traitement œstrogénique (Stock et coll., 1985 ; Stevenson, et coll., 1990). Le traitement laisse espérer une augmentation de 5 % du contenu minéral osseux (CMO). Du fait de la diminution du turn-over osseux, cette action est plus nette chez les patientes présentant une ostéoporose (Hasling et coll., 1991). Les études cliniques sont très nettement en faveur de l'efficacité du traitement.

Une étude rétrospective a montré que le traitement œstrogénique diminuait de 30 % les fractures du poignet (Spector et coll., 1992). L'efficacité est liée à la durée du traitement. Après 5 ans de traitement, le risque relatif est de 0,5 pour toutes les fractures ostéoporotiques et de 0,18 pour les fractures distales du radius.

A côté des études prospectives ayant mis en évidence l'intérêt du traitement œstrogénique dans le cadre de la prévention des fractures (Christiansen et coll., 1981 ; Lindsay et Tohme, 1990 ; Quigley et coll., 1987), d'autres études ont montré l'efficacité du traitement par le THS en prévention de la survenue de nouvelles fractures.

Christiansen et Riis (1990) ont décrit une amélioration du contenu minéral osseux après administration d'une association 17β estradiol et noréthistérone-acétate. Cette amélioration du CMO est de l'ordre de 8 % dans la région lombaire, mais n'atteint que 3 % au niveau de l'avant-bras et 5 % au niveau du squelette entier. Par ailleurs, il a été montré que l'association de l'œstrogène transdermique (TTS 100) à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) chez des femmes ayant en moyenne quatre fractures empêchait la survenue de nouvelles fractures : huit nouvelles fractures seulement sont en effet apparues chez les sept femmes du groupe recevant ce traitement contre vingt fractures chez les douze femmes du groupe contrôle ($p < 0,04$) (Lufkin et coll., 1992). Cet effet s'accompagnait d'une augmentation significative de la densité minérale osseuse du rachis lombaire et du radius. Enfin, l'étude de Naessen et coll., (1990) démontre l'efficacité du THS dans la première décennie qui suit la ménopause pour la prévention des fractures du col du fémur.

Efficacité selon le site et la posologie

Lindsay et Tohme (1990) et Lufkin et coll. (1992) ont montré une stabilisation par le THS de l'ostéopénie observée au niveau des sites fémoraux. Six études cas-témoins réalisées avant 1990 (Hutchinson et coll., 1979 ; Johnson et Specht, 1981 ; Kreiger et coll., 1982 ; Paganini-Hill et coll., 1981 ; Weiss et coll., 1980 ; Williams et coll., 1982) ont montré l'efficacité du THS dans la prévention de la fracture du col du fémur.

Felson et coll. (1993) ont souligné la nécessité de poursuivre le traitement pendant 7 à 9 ans afin que l'effet sur la densité osseuse soit significatif tant au niveau du col du fémur que du rachis. Pour tous les autres sites étudiés, la durée du traitement doit être de plus de 10 ans. La DMO des femmes de moins de 75 ans ayant reçu pendant plus de 7 ans un THS était en moyenne de plus de 11,2 % supérieure à celle des femmes n'ayant jamais été traitées et ce, pour tous les sites étudiés. Ces mêmes auteurs considèrent qu'il existe une corrélation entre la DMO et la durée du

traitement. Pour les femmes de plus de 75 ans (n = 24) ayant reçu pendant plus de 7 ans un THS, la DMO n'était supérieure que de 3,2 % à celle de la population n'ayant pas été traitée par œstrogènes. Une augmentation significative de la DMO ($2,9 \pm 0,9$ % au niveau du col fémoral et $2,5 \pm 0,9$ % au niveau du trochanter) a été observée chez 104 femmes âgées après un an de traitement par Premarin (0,625 mg) ou TTS 50 + 5 mg MPA (Grey et coll., 1994). De plus, la DMO du rachis augmentait significativement, s'établissant à $7,1 \pm 0,8$ % à 1 an et atteignant $8,9 \pm 1,5$ % à 2 ans.

Avec des implants, qui assurent une œstradiolémie souvent élevée, Garnett et coll. (1992) notent l'efficacité du traitement, quel que soit le site de mesure de la densité minérale osseuse (Tableau 12.II).

Tableau 12-II – Variation de la densité minérale osseuse selon le site et les molécules (d'après Garnett et coll., 1992)

Caractéristiques	Référence (n=25)	E2 (implants) (n= 25)	E2 + testostérone (n = 25)
Age	56,6 ± 8,6	54,3 ± 6,9	53,8 ± 8,4
Années depuis la ménopause	7,2 (9-47)	5,6 (1-25)	5,4 (1-29)
DMO L2-L3 ; % de changement à 1 an	-1,8	+ 7,8	+ 6,3
Col Fémoral, % de changement à 1 an	- 3	+ 4,0	+ 4,2
Trochanter, % de changement à 1 an	- 3,2	+ 6,1	+ 5,6

La dose minimale d'œstrogènes efficace pour la prévention de l'ostéoporose a été estimée par différents auteurs à 2 mg, voire 1,5 mg, de 17β -œstradiol par voie orale et par jour (Christiansen et coll., 1981 ; Ettinger et coll., 1992) ou encore, 1 mg à 2 mg de valérate d'œstradiol (Quigley et coll., 1987), 0,625 mg/j de Premarin (Lobo et coll., 1988) ou 25 µg de 17β -œstradiol par voie transdermique (Chetkowski et coll., 1986). Dans une étude en double-aveugle portant sur 18 mois, Ettinger et coll. (1992) ont évalué l'efficacité de trois dosages de 17β -œstradiol micronisé administré per os. La densité minérale osseuse lombaire a été mesurée chez 51 femmes après un an de traitement. Les résultats figurent dans le tableau 12.III.

Tableau 12-III – Effet de la posologie de 17β Estradiol (d'après Ettinger et coll. 1992)

Traitement reçu (per os)	Evolution annuelle de la DMO (%)
Placebo	-4,9
0,5 mg de 17 β E2	0,3
1mg de 17 β E2	1,8
2 mg de 17 β E2	2,5

L'évolution du CMO est donc fonction de la dose sur une période brève d'observation. La dose de 2 mg est couramment prescrite, une dose légèrement inférieure (1,5 mg, voire 1 mg dans certains cas) pourrait être utile. Une diminution du CMO a été notée après trois ans de traitement chez 61 % des patientes participant à une étude portant sur l'administration de 1 mg de valérate d'œstradiol (Duursma et coll., 1992).

Field et coll. (1993) ont, lors d'une étude prospective portant sur 2 ans (randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo) et concernant 127 femmes, évalué l'efficacité de trois dosages d'œstradiol transdermique (TD) sur les marqueurs de la perte osseuse après ménopause chirurgicale récente. Cette évaluation, qui faisait appel à un dosage des marqueurs sériques et à une mesure de densité osseuse, a confirmé l'existence d'une corrélation entre la dose et l'efficacité du THS (Tableau 12.IV). De plus, chez les femmes ayant un traitement séquentiel, la survenue d'hémorragies de privation peut être un bon moyen de s'assurer de l'apport adéquat en œstrogènes.

Tableau 12-IV – Efficacité sur la DMO lombaire de trois dosages d'œstradiol transdermique (TD 0,25 ; 0,5 ; et 1 mg/j), corrélation avec le taux d'œstradiol plasmatique (d'après Field et coll., 1993)

Caractéristiques	Placebo (n = 43)	TD 0,25 mg/j (n = 25)	TD 0,5 mg/j (n = 28)	TD 1,0 mg/j (n = 27)
Age (an) (m±SD)	47,2 ± 3,9	46,6 ± 3,0	48,0 ± 2,7	47,3 ± 4,1
Taux œstradiol plasmatique (pg/ml)				
Base	8,23 ± 2,50	8,45 ± 3,16	9,68 ± 6,91	7,40 ± 1,35
1 an	10,21 ± 3,87	32,23 ± 14,25	58,14 ± 21,09	101,5 ± 56,03
2 ans	13,41 ± 4,83	38,05 ± 18,07	61,95 ± 24,04	108,3 ± 51,56
DMO (g/cm ²)				
Base	1,22 ± 0,16	1,18 ± 0,11	1,22 ± 0,15	1,24 ± 0,14
1 an (%)	-2,5	0,0	+0,9 ^r	+3,9 ^o
2 ans (%)	-6,4	-3,0 [*]	+0,8 [§]	+3,7 [§]

* : p < 0,05 vs placebo ; ^r : p < 0,01 vs placebo ; ^o : p < 0,001 vs placebo ; [§] : stat signif vs TD 0,25

Des doses plus faibles peuvent encore se montrer efficaces chez les femmes âgées présentant une ostéoporose (Grey et coll., 1994), ce qui peut pour certaines femmes améliorer l'observance. Les posologies conseillées actuellement pour débiter un traitement sont de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés, de 1,5 à 2 mg de 17β œstradiol et de 0,50 mg pour la voie transdermique ; pour le gel, on conseille l'administration de 2,5 g de celui-ci, ce qui correspond à l'utilisation d'un tube par mois. Enfin, il semble bien qu'il existe une corrélation entre le gain osseux et la posologie de l'œstradiol (Holland et coll., 1995).

Efficacité selon la durée du traitement

Dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose, les premières études épidémiologiques conseillaient l'administration du THS pendant une durée minimum de 5 ans (Weiss et coll., 1980 ; Paganini-Hill et coll., 1981 ; Ettinger et coll., 1985). Son efficacité dans la prévention des fractures du col du fémur chez les femmes de plus de 75 ans a été récemment mise en doute (Kanis et coll., 1992 ; Paganini-Hill et coll., 1981).

Felson et coll. (1993) ont récemment souligné l'intérêt d'un traitement de 7 à 10 ans pour le fémur et le rachis, et de plus de 10 ans pour tous les autres sites. Cependant, Cauley et coll. (1995) pensent que le traitement doit être prolongé plus longtemps. L'utilisation des œstrogènes s'avère efficace puisque le risque relatif de fractures du poignet est de 0,39 (0,24-0,64). Pour les autres sites de fractures, il atteint 0,66 (0,54-0,80), mais le risque de fracture du col du fémur tend à être inférieur [0,60 (0,36-1,02)]. L'efficacité du THS est plus nette pour les femmes de plus de 75 ans qui ont débuté ce traitement dans les cinq ans qui suivent la ménopause et qui le continuent : le risque relatif de fracture du col du fémur n'atteint en effet que 0,29 (0,09-0,92) comme celui des fractures du poignet (0,13-0,68).

Peut-on commencer tardivement le THS ? La réponse est positive puisqu'il se révèle efficace chez la femme âgée, même s'il est prescrit tardivement après la ménopause (Armamento-Villareal et Civitelli, 1995). L'étude citée en référence concerne 73 patientes traitées ainsi qu'un groupe témoin constitué de 44 femmes recevant du calcium et montre que la densité minérale osseuse vertébrale augmente sous œstrogènes de plus de $17,32 \pm 2,84$ mg/cm² par an (soit $+ 2,42 \pm 0,37$ %/an) contre une diminution de $4,08 \pm 3,68$ mg/cm² par an (soit $0,60 \pm 0,58$ %/an) chez les patientes non traitées. Le bénéfice est plus net chez les femmes de plus de 60 ans ($+ 3,23 \pm 4,03$ %/an vs $+ 1,42 \pm 3,00$ %/an chez les femmes de moins de

60 ans). De même, les femmes ménopausées depuis plus de 10 ans ont un gain plus important de densité minérale osseuse vertébrale ($+ 3,38 \pm 4,11 \%$ vs $+ 1,19 \pm 2,70 \%$ /an).

Il existe une corrélation entre cette modification de la densité minérale osseuse vertébrale et l'âge ($r = 0,29$, $p = 0,014$), les années de post-ménopause : ($r = 0,33$ $p = 0,005$) et le BMI (indice de masse corporelle) ($r = 0,35$, $p = 0,003$). La corrélation est négative avec la densité minérale osseuse vertébrale initiale ($r = -0,26$, $p < 0,05$). Les deux facteurs prédictifs d'efficacité sont le BMI et la valeur initiale de la densité minérale osseuse vertébrale.

Efficacité selon la voie d'administration

Il semble actuellement démontré que les œstrogènes sont efficaces en prévention et en traitement curatif, que la voie d'administration soit orale, percutanée ou transdermique (Christiansen et coll., 1994 ; Grey et coll., 1994 ; Field et coll., 1993 ; Palacios et coll., 1995) (Tableau 12.V).

Les études de Christiansen (1981) et de Lufkin (1992) ont fait appel à deux voies d'administration différentes (orale et transdermique). Toutes deux confirment l'efficacité du traitement œstrogénique. De nombreuses études démontrant une action préventive ont par ailleurs utilisé la voie orale et, souvent, l'œstrogène conjugué équin.

Efficacité selon la molécule

L'œstriol est inactif. L'œstrone se fixe très faiblement au récepteur de l'œstradiol (2 %) et pourrait jouer un rôle de réservoir du principe actif.

Chez la femme, l'action complémentaire de la testostérone serait négligeable (Garnett et coll., 1992) (Tableau 12.II). Il en serait de même chez l'homme.

Les progestatifs, dont une propriété commune est de transformer l'endomètre en endomètre sécrétoire, ont pour objectif de prévenir l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre et pourraient également prévenir la perte osseuse. Les progestatifs peuvent être séparés en trois catégories (Christiansen, 1994) : les dérivés 19-nor testostérone, les dérivés de la 17-OH progestérone et la progestérone naturelle humaine (Tableau 12.VI).

Dès 1976, Lindsay et coll. ont montré que la norethistérone pouvait prévenir la perte osseuse, mais la médroxyprogestérone (MPA) ne semblait pas avoir cet effet.

Tableau 12-V – Principaux œstrogènes disponibles pour le traitement de la ménopause

Administration	Dénomination	Présentation	Dosage	Classification
Orale	Prémarin®	20 comprimés enrobés	0,625 mg 1,250 mg	Œstrogènes conjugués équiins
	Progynova®	20 comprimés enrobés	1 mg 2 mg	Valérate de 17 β estradiol micronisé
	Oromone®	28 comprimés pelliculés	2 mg	17 β estradiol micronisé
	Estrofem®	Comprimés pelliculés	2 mg	17 β estradiol
	Provames®	25 comprimés	2 mg	17 β estradiol micronisé
Percutanée	Œstrogel®	Gel	1,5 mg/mesure	17 β estradiol
	Œstrodose®	Gel	0,75mg/pression	17 β estradiol
Transdermique	Estraderm®	Réservoir adhésif transdermique	0,025 mcg 0,050 mcg 0,100 mcg	17 β estradiol
Transdermique	System 50®	Film transdermique adhésif	0,050 mcg	17 β estradiol
	Oesclim®	Patch transdermique adhésif	0,025 mcg 0,050 mcg	17 β estradiol
Intra-musculaire	Benzo-Gynestril Retard®	Ampoule	5 mg	Benzoate d'œstradiol
	Œstradiol Retard Theramex®	Ampoule	10 mg 25 mg	Diundécanoate d'œstradiol
Implants	non disponibles en France			
Anneaux vaginaux	non disponibles en France	silicone (diamètre 55 mm)	5 à 10µg/24h	17 β estradiol

Tableau 12-VI – Principaux progestatifs disponibles en France pour le traitement de la ménopause

Dénomination	Présentation	Dosage	Classification
Colprone®	Boîte de 20 cp	5 mg	Médrogestone
Duphaston®	Boîte de 10 cp	10 mg	Dydrogesterone
Lutenyl®	Boîte de 10 cp	5 mg	Acétate de Nomégestrol
Luteran®	Tube de 10 cp	2 mg 5 mg	Acétate de Chlormadinone
Lutionex®	Boîte de 30 cp	0,5 mg	Démégestone
Surgestone®	Tube de 10 cp	0,250 mg 0,500 mg	Promégestone
Utrogestan®	Boîte de 30 cp	100 mg	Progestérone micronisée

Des études expérimentales (Barbagallo et coll., 1989 ; Barendolts et coll., 1990) et cliniques humaines suggèrent que les progestatifs ont un effet bénéfique sur le métabolisme osseux. Les progestatifs dérivés de la 17- α hydroxyprogestérone et des 19- nor stéroïdes administrés seuls après la ménopause peuvent réduire les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse (Lindsay et coll., 1976 ; Mandel et coll., 1982) et prévenir la perte osseuse métacarpienne (Lindsay et coll., 1976 ; Abdalla et coll., 1985). La promégestone réduit significativement la perte osseuse (Tremollières et coll., 1993) (Tableau 12.VII). Par ailleurs, Gallagher et coll. (1991) ont, dans une étude contrôlée, rapporté une diminution de la perte osseuse sans modification de la densité vertébrale après traitement par le MPA. En outre, l'administration pendant deux ans de doses élevées de MPA aurait un effet protecteur sur l'os cortical, mais non sur l'os trabéculaire. Une étude prospective randomisée, en double aveugle, réalisée chez 63 femmes aménorrhéiques ou ayant une phase lutéale courte a montré que l'administration d'un traitement cyclique de 10 mg/j de MPA conduisait à une augmentation de la densité osseuse vertébrale (+ 1,7 \pm 0,5 %) (Prior, 1990).

Tableau 12-VII – DMO chez 35 femmes ménopausées récemment après 2 ans d'administration randomisée de promégestone vs placebo (d'après Tremollières et coll., 1993)

	Promégestone	Placebo	p
Variation de la DMO	- 1,3 % \pm 1,2	- 4,5 % \pm 2	< 0,05

L'adjonction de progestatifs pourrait utilement compléter un traitement œstrogénique à posologie faible (Roof, 1987). Les études métaboliques suggèrent que les progestatifs agissent par effet anti-résorptif et que leur action se ferait en synergie avec celle de l'œstradiol. L'action des progestatifs sur la construction osseuse s'effectuerait sur les ostéoblastes et par l'intermédiaire de l'IGF-II. Les progestatifs agissent aussi sur le récepteur de l'IGF-II. La progestérone inhibe l'IL-6.

En conclusion, les progestatifs semblent, en plus de leur action protectrice sur l'endomètre, avoir une affinité pour l'os. Il est nécessaire d'évaluer l'action de chacun des progestatifs sur l'os, ce qui permettra de compléter avantageusement le bénéfice des œstrogènes dans les circonstances cliniques qui favorisent l'ostéoporose. Il existe des préparations pharmacologiques œstroprogestatives qui, prêtes à l'emploi, peuvent améliorer l'observance (Tableau 12-VIII).

Tableau 12-VIII – Associations œstro-progestatives, par voie orale, commercialisées en France

Dénomination	Présentation	Classification	Dosage	Remarque
Climene®	Boîte de 21 cp (11 blancs + 10 roses)	Estradiol valérate acétate de cyprotérone	2 mg 1 mg (cp roses)	Séquentiel périodique
Divina®	Boîte de 21 cp (11 blancs + 10 bleus)	Estradiol valérate Médroxyprogestérone acétate	2 mg 10 mg (cp bleus)	Séquentiel périodique
Kliogest®	Boîte de 28 cp	17β estradiol Noréthistérone acétate	2 mg 1 mg	Combiné continu (« sans règles »)
Trisequens®	Boîte de 28 cp 12 bleus + 10 blancs + 6 rouges	17β estradiol acétate de Noréthistérone	2 mg (cp rouges) 1 mg NETA : 1 mg (cp blancs)	Séquentiel périodique

Les risques du traitement hormonal substitutif

Il est nécessaire d'établir une balance personnalisée des risques et bénéfices du THS. En dehors des effets secondaires nécessitant une adaptation des doses des œstro-progestatifs, des schémas posologiques (de préférence séquentiels pour les femmes de 50 ans) et de la voie d'administration, les risques liés au THS sont marqués par les risques de cancer induit.

Une femme de 50 ans a un risque spontané de 2,6 % d'avoir un cancer de l'endomètre et de 0,3 % d'en mourir (Grady et coll., 1992). Or, l'hyperplasie de l'endomètre est constatée chez 20 à 40 % des femmes pre-

nant des œstrogènes seuls. L'augmentation aux Etats-Unis des cancers de l'endomètre induits en raison de l'administration au début des années 1970 d'un traitement œstrogénique seul (risque relatif de 2,31 et intervalle de confiance 95 % de 2,13 - 2,51) (Grady et coll., 1992) et le renversement obtenu par l'association de progestatifs imposent chez les femmes qui ont leur utérus d'administrer un traitement associatif par œstrogènes et progestatifs.

Le risque d'induction d'un cancer du sein reste actuellement très débattu. Si les femmes ne prennent pas de THS, c'est en grande partie à cause de ce risque évoqué. Une femme de 50 ans a une probabilité de 10 % d'avoir un cancer du sein et de 3 % d'en mourir (Grady et coll., 1992). Cependant, les études épidémiologiques sont, en grande majorité, rassurantes. Dans leur revue de la littérature (méta-analyse incluant 28 études), Dupont et Page (1991) donnent comme risque relatif global de cancer du sein le chiffre de 1,08 (non significatif). Ils se montrent très rassurants, même pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et des antécédents personnels de mastopathie bénigne. De plus, il semble que le pronostic des cancers du sein survenus sous THS soit meilleur. Pour Colditz et coll. (1993), le THS n'est pas associé à une augmentation du risque relatif chez les femmes qui ont utilisé des œstrogènes (risque relatif de 1,02 et intervalle de confiance de 0,93 à 1,12), mais ce risque est plus grand chez les femmes qui y ont recours actuellement (risque relatif de 1,40 et intervalle de confiance de 1,20 à 1,63). Il n'y a pas d'augmentation nette avec la durée d'utilisation. Cependant, les femmes ayant reçu des œstrogènes pendant plus de 10 ans ont un risque plus important : risque relatif de 1,23 et intervalle de confiance de 1,08 à 1,40).

Plusieurs études publiées entre 1994 et 1995 concernent une éventuelle relation entre le cancer du sein et le THS (Schairer et coll., 1994 ; Colditz et coll., 1995 ; Stanford et coll., 1995). Deux de ces études soulignent l'absence de lien de causalité. L'étude de Colditz (1995) concerne le suivi de plus de 122 000 infirmières depuis 1976. Une augmentation significative (30 %) du risque de cancer du sein est observée. Ce risque est significatif après 5 ans de traitement (Tableau 12.IX).

Tableau 12-IX - Risque de cancer du sein associé au THS, dans l'étude de Colditz et coll. (1995)

Type de Traitement	Risque relatif après ajustement multivariable	Intervalle de confiance à 95%
Œstrogènes conjugués	1,32	1,04-1,54
Autres œstrogènes	1,28	0,97-1,7
Œstrogènes et Progestatifs	1,41	1,15-1,74

D'après cette étude, les points suivants peuvent être notés :

- Le risque est plus marqué chez les femmes âgées de plus de 55 ans.
- Les anciennes utilisatrices de THS voient disparaître l'augmentation du risque.
- Les progestatifs ne protègent pas du risque de cancer du sein (et pourraient peut-être augmenter ce risque). Ces informations peuvent justifier la prescription d'œstrogènes seuls en cas d'hystérectomie.

Les biais de cette étude ont été soulignés :

- Dépistage systématique de plus de 14 % chez les femmes ayant un cancer du sein.
- Pas de descriptif des motivations des femmes à prendre un THS et du choix du THS.
- Pas de prise en compte de l'indice de masse corporelle dans les facteurs de risque.
- Pas d'étude de la posologie des œstrogènes.

Des études randomisées ont été faites chez des femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein. Vassilopoulou et coll. (1992) avaient déjà souligné le fait que chez des femmes antérieurement traitées pour un cancer du sein, si 78 % avaient peur d'une récurrence, 27 % pensaient avoir besoin d'un THS, mais seules 8 % prenaient un THS. Disaia et coll. (1993) notent après un suivi moyen de 59 mois auprès de 77 femmes (dont 28 avaient des récepteurs œstrogéniques positifs et 13 une atteinte ganglionnaire) ayant débuté le THS en moyenne deux ans après le début du cancer du sein que 92 % n'ont pas présenté de récurrences.

D'autres risques apparaissent chez les femmes traitées. Lafferty et Fiske (1994) ont suivi, de 1964 à 1989, 157 femmes sous THS et constaté chez ces femmes plus de saignements irréguliers (risque relatif de 7,6 et intervalle de confiance de 2,3 à 25,2), plus de curetages (risque relatif de 5,54 et intervalle de confiance de 1,46 à 21,06) et plus de lithiases vésiculaires (risque relatif de 2,66 et intervalle de confiance de 1,05 à 6,76).

Observance du THS

Elle est essentielle pour que les objectifs de santé publique soient atteints. Plusieurs éléments sont à prendre en considération :

- Les facteurs liés aux femmes : la population française concernée par le THS a été bien étudiée (Ringa et coll., 1992) : les femmes prennent d'autant plus un traitement hormonal (et probablement le suivent mieux) qu'elles ont moins de 50 ans (observance multipliée par 1,5), sont nées en France (observance multipliée par 2,9), sont diplômées (observance multi-

pliée par 2,3), ont un emploi (observance multipliée par 1,4), que l'âge de leur première grossesse est de plus de 20 ans (observance multipliée par 1,8), qu'elles ont moins de 4 enfants (observance multipliée par 1,9), que la ménopause est chirurgicale (observance multipliée par 2) et qu'elles sont régulièrement suivies sur le plan gynécologique (observance multipliée par 4,8).

- L'insuffisance d'information : un THS n'a été proposé par un médecin que dans 26 % des cas et 60 % des femmes s'estiment peu ou pas informées. D'après les résultats d'une enquête effectuée dans quatre pays européens afin de connaître l'origine des informations concernant le THS, il apparaît que le premier facteur de prise de traitement hormonal est le niveau d'éducation et que les médias sont le moyen d'information le plus important des problèmes liés à la ménopause (Oddens et coll., 1992).
- Le rôle des médecins est essentiel : il impose une bonne synergie entre médecins spécialistes et médecins généralistes.
- Les circonstances d'instauration du THS : le traitement est prescrit plus souvent après l'ablation chirurgicale des ovaires. Depuis 1981-1982, Johannes et coll. (1994) ont suivi par téléphone 2 425 femmes de 45-55 ans et montré que 12,3 % seulement des femmes ayant une ménopause climatérique avaient recours au THS, alors que 45 % des femmes ayant eu une ablation chirurgicale des ovaires le recevaient.
- Les effets secondaires des traitements plus ou moins bien tolérés peuvent être des facteurs de mauvaise observance. Il s'agit des hémorragies de privation, métrorragies ou spotting (surtout avec les schémas sans règles) (Drapier-Faure, 1992 ; Nachtigall et Nachtigall, 1992), des mastodynies ou gonflement des seins (Hahn, 1989), du syndrome pré-menstruel et des céphalées. La prise de poids qui est plus la conséquence de la ménopause que du traitement hormonal est souvent l'argument pour arrêter le traitement. Ces effets secondaires surviennent dans 5 à 10 % des cas.
- Le risque de cancer est souvent cité comme l'effet secondaire le plus redoutable.
- Le non-remboursement des traitements intervient dans la non-observance pour raisons économiques.

Balance bénéfices-risques

Au-delà du bénéfice attendu sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose, le THS et les œstrogènes ont d'autres intérêts chez la femme ménopausée : diminution des risques vitaux et de la morbidité par diminution du risque cardio-vasculaire, voire du risque cérébro-vasculaire (Lopès et coll., 1993 et tableau 12.X).

Harlap (1992) a bien montré que cette balance penchait très nettement en faveur des bénéfiques en ce qui concerne le traitement des symptômes de la ménopause (bouffées vaso-motrices, troubles urinaires, irritabilité, difficulté à se concentrer, pertes de mémoire, crampes, troubles de la libido, vieillissement cutané). Le bilan, en termes de vies sauvées, est positif dans de nombreuses études (Grady et coll., 1992 ; Colditz et coll., 1993 ; Gorsky et coll., 1994).

Récemment, Calle et coll. (1995) ont souligné la diminution significative du risque mortel de cancer du côlon chez les femmes utilisatrices d'œstrogènes (risque relatif de 0,55 et intervalle de confiance de 0,40 à 0,76).

Tableau 12-X – Prévention par le THS de la mortalité (National Center for Health Statistics, 1988 ; d'après Ross, 1989 ; Spicer et Pike, 1993)

Age	Prévention annuelle de mortalité (IM*, AVC**, FESF***) (%)
45-49	0,02
50-54	0,04
55-59	0,07
60-64	0,14
65-69	0,23
70-74	0,40

* IM : Infarctus du myocarde ; **AVC : Accident vasculaire cérébral ; ***FESF : Fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Surveillance des femmes sous THS

Un traitement bien équilibré ne doit s'accompagner ni de signes de sous-dosage (bouffées vasomotrices, symptômes de ménopause, aménorrhée dans les traitements séquentiels) ni de signes de surdosage (mastodynies, sensation de gonflement et prise de poids). La survenue de métrorragies doit faire revoir les modalités du traitement progestatif.

Les consultations médicales doivent être régulières (tous les 6 à 12 mois), car elles permettent d'améliorer l'observance. Une surveillance tous les 3 ans pourrait être justifiée pour cinq examens : la mammographie, l'absorptiométrie biphotonique (pour vérifier l'efficacité des traitements hormonaux à posologie faible et pour les traitements sans règles (Duursma et coll., 1992), le bilan biologique (lipides, glycémie), les frottis de dépistage et l'échographie avec sonde vaginale pour contrôler l'épaisseur de l'endomètre. En-deçà de 4 mm, pour les deux couches de l'endomètre, il est inutile de faire des biopsies de l'endomètre.

D'autres examens pourraient améliorer l'observance en objectivant les effets délétères de la ménopause : bilan biochimique du remodelage osseux (El-Hajj et coll., 1992), étude par Doppler couleur de la circulation arté-

rielle. Enfin, il est essentiel de diminuer par une thérapeutique personnalisée les effets secondaires, telles les métrorragies (Hahn et coll., 1989).

Le dosage de l'œstradiol plasmatique, compte tenu de sa variabilité (Nahoul et coll., 1993), ne semble pas utile pour l'adaptation du THS (Diver, 1992). Cependant, il a pu permettre, dans des cas particuliers, de se rendre compte du faible taux d'œstradiolémie et du risque de non-efficacité d'un traitement prolongé. La résorption osseuse est réduite significativement lorsque le taux plasmatique d'œstradiol est supérieur à 60 pg/ml (Reginster et coll., 1992).

En conclusion, le THS apparaît être tout à la fois le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose. Il impose une adaptation individuelle et un suivi des femmes traitées.

BIBLIOGRAPHIE

ABDALLA H, HART DM, LINDSAY R, LEGGATE R, HOOKE A. Prevention of bone loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985, **6** : 789-792

ABE T, CHOW JWM, LEAN JM, CHAMBERS TJ. Estrogen does not restore bone lost after ovariectomy in the rat. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 831-838

AGNUSDEI D, GENNARI C, BUFALINO L. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogens and the non-hormonal, bone-active drug ipriflavone. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 462-466

ARMAMENTO VILLAREAL R, CIVITELLI R. Estrogen action on the bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 776-782

AVOUAC B. La prévention et le traitement de l'ostéoporose. *Gynécologie Internationale* 1995, **4** : 83-90

BARBAGALLO M, CARBOGANI A, PALUMARI E, CHIAVAINI M, PEDRAZZONI M, BRACCHI PG, PASSERI M. The comparative effects of ovarian hormone administration on bone mineral status in oophorectomized rats. *Bone* 1989, **10** : 113-116

BARENGOLTS EL, GAJARDO HF, ROSOL TJ, D'ANZA JJ, PENNA M, BOTSIS J, KUKREJA SC. Effects of progesterone on postovariectomy bone loss in aged rats. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 1143-1147

CALLE EE, MIRACLE-MC MAHILL HL, THUN MJ, HEATH CW JR. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Nat Cancer Instit* 1995, **87** : 517-523

CAULEY JA, SEELEY DG, ENSRUD K, ETTINGER B, BLACK D, CUMMINGS SR. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group, Estrogen replacement therapy and fractures in older women *Ann Intern Med* 1995, **122** : 9-16

CHETKOWSKI R, MELDRUM DR, STEINGOLD KA, RANDLE D, LU JK. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986, **314** : 1615-1620

- CHRISTIANSEN C. The different routes of administration and the effect of hormone replacement therapy on osteoporosis. *Fertil Steril* 1994, **62** : 152S-156S
- CHRISTIANSEN C, CHRISTIANSEN MS, TRANSBOLI I. Bone mass in post menopausal woman after withdrawal of estrogen gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981, **I** : 459-461
- CHRISTIANSEN C, RIIS BJ. 17β estradiol and continuous norethisterone : a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 836-841
- CITRON JT, ETTINGER B, GENANT HK. Spinal bone mineral loss in estrogen-replete, calcium-replete premenopausal women. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 228-233
- COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer- Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1473-1480
- COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER DJ, WILLETT WC, MANSON JE, STAMPFER MJ, HENNEKENS C, ROSNER B, SPEIZER FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1589-1593
- COOPER C, KANIS JA, COMPSTON J. How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet* 1995, **345** : 743-744
- DISAIA P, ODICINO F, GROSEN EA, COWAN B, PECORELLI S, WILE AG, EASMAN WT. Hormone replacement therapy in breast cancer. *Lancet* 1993, **342** : 1232
- DIVER MJ. Monitoring of hormone replacement therapy. *Lancet* 1992, **340** : 1471
- DRAPIER-FAURE E. Le traitement de la ménopause évitant les règles : est-il possible, est-il souhaitable ? *Gynécologie* 1992, **43** : 271-280
- DUPONT WD, PAGE DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991, **151** : 67-72
- DUURSMA SA, DERAADT M, RAYMAKERS JA, HASPELS AA. Is 1 mg of estradiol valerate or 0,625 of conjugated estrogens sufficient for all women to prevent menopausal bone loss. *Gynecol Endocrinol* 1992, **6** : 205-209
- EL-HAJJ FULEIHAN G, BROWN EM, CURTIS K, BERGER MJ, BERGER BM, GLEASON R, LEBOFF MS. Effect of sequential and daily continuous hormone replacement therapy on indexes of mineral metabolism. *Arch Intern Med* 1992, **152** : 1904-1909
- ETTINGER B, GENANT HK, CANN CE. Long term estrogen replacement prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985, **102** : 319-324
- ETTINGER B. An update for the obstetrician-gynecologist on advances in the diagnosis, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Op Obstet Gynecol* 1993, **5** : 396-403
- ETTINGER B, GENANT HK, STEIGER P, MADVIG P. Low dosage micronized 17β -estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 479-488
- FELSON DT, ZHANG Y, HANNAN MT, KIEL DP, WILSON PWF, ANDERSON JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993, **329** : 1141-1146
- FIELD CS, ORY SJ, WAHNER HW, HERRMANN R, JUDD HL, RIGGS BL. Preventive effects of transdermal 17β -estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause : a two year placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 114-121
- GALLAGHER JC, KABLE WT, GOLDGAR D. Effect of Progestin Therapy on cortical and trabecular Bone : Comparison with Estrogen. *Am J Med* 1991, **90** : 171-178

- GARNETT T, STUDD J, WATSON N, SAVVAS M, LEATHER A. The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants. *Obstet Gynecol* 1992, **79** : 968-972
- GORSKY RD, KOPLAN JP, PETERSON HB, THACKER SB. Relative risks and benefits of long term estrogen replacement therapy : A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994, **83** : 161-166
- GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB, FOX CS, BLACK D, ETTINGER B, ERNSTER V, CUMMINGS SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 1992, **117** : 1016-1037
- GREY AB, CUNDY TF, REID IR. Continuous combined estrogen progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 1994, **40** : 671-677
- HAHN RG. Compliance considerations with estrogens replacement : withdrawal bleeding and others factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 1854-1858
- HARLAP S. The benefits and risks of hormone replacement therapy : An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 1986-1992
- HASLING C, ERIKSEN EF, MELKKO J, RISTELLI L, CHARLES P, MOSEKILDE L, RISTELLI J. Effets of a combined estrogen-gestagen regimen on serum levels of the carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991, **6** : 1295-1299
- HOLLAND EFN, LEATHER AT, STUDD JWW. Increase in bone mass of older postmenopausal women with low mineral bone density after one year of percutaneous oestradiol implants. *Br J Obstet Gynecol* 1995, **102** : 238-242
- HUTCHINSON TA, POLANSKI SM, FEINSTEIN AR. Postmenopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius : a case-control study. *Lancet* 1979, **2** : 1243-1244
- JOHANNES CB, CRAWFORD SL, POSNER JG, MCKINLAY SM. Longitudinal pattern and correlates of hormone replacement therapy use in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 439-452
- JOHNSON RE, SPECHT EE. The risk of hip fracture in postmenopausal females with and without estrogen drug exposure. *Am J Public Health* 1981, **71** : 138-144
- KANIS JA, JOHNELL O, GULLBERG B. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fractures. *Br Med J* 1992, **305** : 1124-8
- KANIS JA, GERTZ BJ, SINGER F, ORTOLANI S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 1-13
- KLIBANSKI A, BILLER BMK, SCHOENFELD DA, HERZOG DB, SAXE VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 898-904
- KOHR T, BIRGE SJ JR. Differential effects of estrogen treatment on bone mineral density of the spine, hip, wrist and total body in late postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 150-155
- KREIGER N, KELSEY JL, HOLFORD TR, O'CONNOR T. An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982, **116** : 141-148
- LAFFERTY FW, FISKE ME. Postmenopausal estrogen replacement : a long term cohort study. *Am J Med* 1994, **97** : 66-77

LEATHER AT, STUDD JWW, WATSON NR, HOLLAND EFN. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with « add-back » Estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 104-107

LEES B, PUGH M, SIDDLE N, STEVENSON JC. Changes in bone density in women starting hormone replacement therapy compared with those in women already established on hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 354-370

LIEL Y, KRAUS S, LEVY J, SHANY S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1-25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells (ROS 17/2,8). *Endocrinology* 1992, **130** : 2597-2601

LINDSAY R, AITKEN JM, ANDERSON JB, HART DM, MAC DONALD EB, CLARK AC. Long term prevention of post-menopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1976, 1038-1040

LINDSAY R, TOHME JF. Estrogens treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990, **76** : 290-295

LOBO RA, NGUYEN HN, EGGENA P, BRENNER PF. Biologic effects of equilin sulfate in post menopausal woman. *Fertil Steril* 1988, **49** : 234-238

LOPÈS P, MENSIER A, KERLO V. Les traitements de la ménopause. In M. Tournaire (Ed), *Mises à jour en Gynécologie-Obstétrique*. Vigot, Paris, 1993, 29-67

LUKERT BP, JOHNSON BE, ROBINSON RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1063-1069

LUFKIN EG, WAHNER HW, O'FALLON M, HODGSON SF, KOTOWICZ MA, LANE AW, JUDD HL, CAPLAN RH, RIGGS BL. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992, **117** : 1-9

MANDEL FP, DAVIDSON BJ, ERLIK Y, JUDD HL, MELDRUM DL. Effects of progestins on bone metabolism in postmenopausal women. *J Reprod Med* 1982, **27** : 511-514

MAUGARS Y, CLOCHON P, GRARDEL P, HARY S, PHELIP X, FORESTIER R, GEST D, VILON P, VENISSE JL, AUDRAN M, PROST A. Étude du retentissement osseux dans 33 cas d'anorexie mentale dont 8 avec une ostéoporose fracturaire. *Revue du rhumatisme* 1991, **58** : 751-758

MAXIM P, ETTINGER B, SPITALNY GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 23-29

MIGLIACCIO S, DAVIS VL, GIBSON MK, GRAY TK, KORACH KS. Estrogens modulate the responsiveness of osteoblast-like cells (ROS 17/2,8) stably transfected with estrogen receptor. *Endocrinology* 1992, **130** : 2617-2624

NACHTIGALL LE, NACHTIGALL MJ. Hormone replacement therapy. *Curr Op Obstet Gynecology* 1992, **4** : 907-913

NAESSEN T, PERSSON I, ADAMI HO, BERGSTROM R, BERGKVIST L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. *Ann Intern Med* 1990, **113** : 95-103

NAHOUL K, DEHENNIN L, JONDET M, ROGER M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993, **16** : 185-202

ODDENS BJ, BOULET MJ, LEHER TP, VISSER AP. Has the climateric been medicalized ? A study on the use of medication for climateric complaints in four countries. *Maturitas* 1992, **15** : 171-181

PAGANINI-HILL A, ROSS RK, GERKINS VR, HENDERSON BE, ARTHUR M, MACK TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981, **95** : 28-31

- PALACIOS S, MENENDEZ C, JURADO AR, VARGAS JC. Effects of percutaneous cestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Maturitas* 1995, **20** : 209-213
- PRIOR JC. Progesterone as a Bone-Trophic Hormone. *Endocr Rev* 1990, **11** : 386-398
- QUIGLEY MET, MARTIN PL, BURNIER AM, BROOKS P. L'estrogénothérapie prévient la perte osseuse chez la femme âgée. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 1516-1521
- REGINSTER JY. *Ostéoporose postménopausique. Traitement prophylactique*. Masson, 1993
- REGINSTER JY, SARLET N, DEROISY R, ALBERT A, GASPARD U, FRANCHIMONT P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 340-343
- RINGA V, LEDESERT B, GUEGEN R, SCHIELE F, BREART G. Determinants of hormonal replacement therapy in recently postmenopausal women *Eur J Obstet Gynecol* 1992, **45** : 193-200
- ROOF BS. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1987, **106** : 780
- SCHAIRER C, BYRNE C, KEYL PM, BRINTON LA, STURGEON SR, HOOVER RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer causes and control* 1994, **5** : 491-500
- SMITH EP, BOYD J, FRANCK GR. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1056-1061
- SPECTOR TD, BRENNAN P, HARRIS PA, STUDD JWW, SILMAN AJ. Do current regimes of hormone replacement therapy protect against subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1992, **2** : 219-224
- SPICER DV, PIKE MC. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993, **342** : 183-184
- STANFORD JL, WEISS NS, VOIGT LF, DALING JR, HABEL LA, ROSSING MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995, **274** : 137-142
- STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH J. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991, **265** : 1985-1990
- STEINICHE T, HASLING C, CHARLES P. A randomized study on the effects of estrogen/gestagen or high dose oral calcium on trabecular bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1989, **10** : 313-320
- STEVENSON JC, CUST MP, GANGAR KF, HILLARD TC, LEES B, WHITEHEAD M. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990, **335** : 265-269
- STOCK JL, CODERRE JA, MALLETT LE. Effect of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, **61** : 595-600
- THEINTZ G, RIZZOLI BR, SLOSMAN D, CLAVIEN H, SIZONENKO PC, BONJOUR JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 1060-1065
- TREMOLLIÈRES F, POUILLÈS JM, RIBOT C. Effect of long term administration of Progestogen on post-menopausal bone loss. Result of a 2 year controlled randomized study. *Clin Endocrinol* 1993, **38** : 627-631

TURNER RT, BACKUP P, SHERMAN PJ, HILL E, EVANS GL, SPELSBERG TC. Mechanism of action of estrogen on intramembranous bone formation : regulation of osteoblast differentiation and activity. *Endocrinology* 1992, **131** : 883-889

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Rockville, MD : Division of metabolism and endocrine drug products, FDA 1994

VASSILOPOULOU-SELLIN R, ZOLINSKI C. Estrogen replacement therapy in women with breast cancer : a survey of patient attitudes. *Am J Med Sci USA* 1992, **304** : 145-149

WEISS NS, URE CL, BALLARD JH, WILLIAMS AR, DALING JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980, **303** : 1195-1198

WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *WHO Tech Rep Ser* 1994, n° **843**

WILLIAMS AR, WEISS NS, URE CL, BALLARD JH, DALING JR. Effect of weight, smoking, and estrogen use on the risk of hip and forearm fractures in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982, **60** : 695-699