

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Actualités 2010 concernant la ménopause

A. GOMPEL*
(Paris)

Résumé

Cet article fait le point sur les principales publications pouvant concerner la prise en charge des femmes ménopausées, avec une référence particulière aux nouvelles données concernant les bénéfices/risques du traitement hormonal de ménopause. Deux publications très importantes ont rapporté l'innocuité de la voie transdermique sur le risque d'AVC, et confirmé les données françaises pour la thrombose veineuse. Un peu plus d'informations sont disponibles sur les cancers du côlon et du poumon. Les nouvelles données sur l'ostéoporose sont abordées.

Mots clés : maladies cardiovasculaires, thromboses, ostéoporose, cancer du sein, cancer du côlon, cancer du poumon, progestérone, SERMs, insuffisance ovarienne prématurée, diabète

* Hôtel-Dieu de Paris - APHP - Université Paris Descartes - GEMVI - Unité de gynécologie endocrinienne - 1 place du Parvis Notre-Dame - 75004 Paris

E-mail : anne.gompel@htd.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Anne Gompel, déclare avoir un intérêt avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté : Advisory board EURAS HRT, unrestricted grant de Bayer-Schering, Research Grant de Novartis versé à l'INSERM.

LE POINT SUR LE TRAITEMENT HORMONAL

Le monde de la ménopause est toujours marqué par la publication américaine randomisée WHI qui a, à grand renfort de média, suivie par les agences du médicament, fait modifier les attitudes et décroître de manière drastique l'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause (THM).

Le risque de maladies cardiovasculaires associées au THM revisité. Pas d'augmentation du risque d'AVC avec l'estradiol extradigestif (niveaux 1 et 2)

L'importance accordée à la WHI a été due au fait que c'est une étude randomisée, et qu'à ce titre les biais habituels ont été supprimés. Pour la première fois apparaissait une augmentation de risque des maladies cardiovasculaires liée au traitement hormonal. Cependant, les limites de cette étude sont qu'elle n'a concerné qu'un seul type de traitement substitutif (œstrogènes conjugués équinés et acétate de medroxy progestérone), pratiquement pas utilisé en France et une population de patientes âgées de plus de 60 ans (moyenne 63 ans), asymptomatiques pour la plupart et dont une forte proportion avait un ou des facteurs de risques cardiovasculaires (au moins 30 % étaient obèses, 33 % HTA...). Les publications initiales de cette étude ont été suivies de nombreuses autres publications qui ont complété les données initiales. En particulier, les analyses ultérieures ont montré que les coronaropathies pouvaient être en partie prévenues par ce THM chez les femmes de 50-60 ans s'il était pris juste après la ménopause [1].

La notion de fenêtre d'opportunité a ainsi été proposée et permet d'expliquer en partie la discordance entre les études de cohortes et la WHI [1, 2]. Ce concept prévaut actuellement auprès des experts impliqués dans la prise en charge de la ménopause : l'instauration d'un THM avant l'apparition d'un athérome évolué serait capable de retarder l'apparition de lésions coronariennes [3]. En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux, ils sont considérés comme rares avant l'âge de 70 ans [4], mais leur risque était montré comme accru sous traitement hormonal, quelle qu'était sa composition. Cette année, une publication importante est venue apporter des informations nouvelles. Dans cette étude de population, 15 710 cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) provenant d'une base de données de généralistes anglais ont été appariés à 59 958 témoins [5]. Il apparaît que le traitement hormonal utilisant un estradiol transdermique n'augmente pas le risque d'AVC, que ce soit seul ou combiné (RR : 0,76 (0,47-1,22)), alors que les œstrogènes oraux augmentent significativement le risque. Ceci était vrai pour des posologies ≤ 50 μg alors que les patchs plus dosés (> 50 μg) étaient associés à un risque significativement élevé (RR : 1,89 (1,15-3,11)) [5]. Il est intéressant de noter que l'âge moyen des cas était de $70,3 \pm 7,3$ ans.

À l'inverse, une **insuffisance ovarienne prématurée** accroît le risque de pathologies cardiovasculaires, d'ostéoporose, de Parkinson et de troubles cognitifs [6]. Des recommandations récentes de la Société Européenne de Ménopause rappellent que les précautions d'emploi et les recommandations des agences ne s'appliquent pas aux insuffisances ovariennes prématurées et que l'ovariectomie avant la ménopause est à substituer, sauf bien sûr dans un contexte carcinologique qui le contre-indiquerait [7].

Confirmation de l'absence de sur-risque veineux avec l'estradiol extradigestif (niveaux 2 et 3)

La confirmation d'un moindre risque d'accidents veineux a également été apportée par deux nouvelles études. Confirmant l'étude cas-témoins française ESTHER [8], une étude cas-témoins plus puissante qu'ESTHER, portant sur la même base de données anglaises que celle des AVC, a analysé 23 505 cas de thromboses veineuses profondes (TVP) appariés à 231 562 contrôles. Le RR de TVP n'était pas augmenté par la voie transdermique (RR : 0,96 (0,77-1,20)) ni par la tibolone (RR : 0,92 (0,77-1,10)) [9]. De plus, l'étude d'observation E3N a analysé 549 cas de TVP sur plus de 80 000 femmes et confirmé une

association entre l'estradiol par voie orale (HR = 1,7 (1,1-2,8)) et l'absence de sur-risque par voie extradigestive (HR = 1,1 (0,8-1,8)) [10]. De plus, comme dans l'étude ESTHER, cette étude d'observation confirme que tous les progestatifs n'exposent pas au même risque de TVP. Les norpregnanes seraient associés à un risque significativement plus élevé (HR = 1,8 (1,2-2,7)) [10]. Le mécanisme de cet effet n'est pas encore compris et il peut s'agir de biais. Il existe une certaine cohérence dans l'ensemble de ces résultats. Le mécanisme des AVC combine un facteur de risque important, l'HTA, et un autre facteur sans doute décisif dans la survenue de l'ischémie, un état d'hypercoagulabilité. Les œstrogènes par voie extradigestive activent moins la coagulation que par voie orale, ce qui expliquerait leur absence d'effet dans la TVP et l'AVC. Le mécanisme des infarctus du myocarde pourrait être différent. Il n'y a pas encore de données sur estradiol extradigestif et IDM. L'impact des œstrogènes par voie extradigestive sur le décollement des plaques (apoptose, inflammation) reste mal étudié. Des études en cours permettront peut-être de combler cette lacune.

Il apparaît donc que l'utilisation d'estradiol extradigestif associé à de la progestérone ou un dérivé proche n'altère pas le risque veineux, bien que cette affirmation ne serait confirmée que par un essai randomisé qui paraît impossible actuellement. De plus, l'absence d'effet sur les AVC est rapportée pour la première fois et a une importance non négligeable. Ceci, combiné à une absence d'effets délétères, voire un effet positif sur les coronaropathies, même avec des œstrogènes oraux, suggère fortement qu'un THM « à la française » pourrait avoir une balance bénéfices/risques positive chez les femmes symptomatiques. Il faut souligner que les facteurs de risque cardiovasculaires sont beaucoup moins représentés dans la population française, en particulier celle qui se traite. Il faut donc rester prudent lors de la prescription du THM à des femmes ayant un sur-risque de maladies athéromateuses comme les femmes diabétiques ou fumeuses, hyperlipidémiques, etc. Il reste nécessaire d'évaluer soigneusement leur risque avant la prescription d'un THM.

Cependant, le **THM protège de l'apparition du diabète** comme l'ont montré non seulement les études randomisées américaines HERS et WHI, mais également plus récemment EPIC [11]. L'analyse de cette cohorte française révèle en effet une réduction significative du nombre de cas incidents de diabète chez les femmes ayant bénéficié d'un THM (RR = 0,82 (0,72-0,93)). Cet effet favorable semble plus marqué lors de l'administration des œstrogènes par voie orale par comparaison à la voie transdermique, mais s'avère cependant significatif pour les deux

modes d'administration [11]. Les mécanismes impliqués dans l'effet bénéfique des œstrogènes sur le métabolisme glucidique ne sont pas totalement élucidés. Les données expérimentales suggèrent cependant que les œstrogènes agissent en maintenant la sensibilité à l'insuline et en préservant la capacité d'insulinosécrétion du pancréas. Le récepteur des œstrogènes α est exprimé au sein des îlots de Langerhans et plusieurs travaux expérimentaux récents permettent d'affirmer qu'il joue un rôle crucial pour amplifier la sécrétion d'insuline, mais également pour prévenir l'apoptose des cellules pancréatiques bêta [12].

Risque de cancer du sein (niveau 2)

Une publication de la cohorte EPIC rassemblant 10 pays européens a confirmé l'augmentation de risque de cancer du sein plus modérée avec les œstrogènes seuls (RR : 1,42 (1,23-1,64)) qu'avec les traitements combinés (RR : 1,77 (1,40-2,24)), avec un $p = 0,02$ pour les THM combinés *versus* œstrogènes seuls [13]. Le risque serait plus élevé avec les traitements continus que séquentiels. Cependant, la composition des progestatifs diffère entre ces deux types de traitement [13].

Plusieurs publications ont aussi confirmé la tendance à la diminution de l'incidence des cancers du sein depuis 2002-2003. Une publication française très récente confirme la diminution d'incidence des cancers du sein invasifs dans les tranches d'âge 54-70 ans alors que l'incidence des *in situ* continue à augmenter. Les tumeurs qui ont le plus diminué sont les stades I et II, ce qui est compatible avec un arrêt de l'effet promoteur des THM. Cependant, cet effet peut aussi être lié à l'effet bénéfique du dépistage qui a permis de diagnostiquer un certain nombre de cancers dont le nombre est en « déficit », et comme les auteurs le soulignent, il est possible que l'incidence réaugmente dans les années à venir [14]. Nous avons d'ailleurs revu la littérature dans un article récent discutant la part du dépistage, de la variation des facteurs de risque et de la baisse d'utilisation des THM afin de mettre en exergue le fait que l'interprétation de cette baisse d'incidence, satisfaisante par ailleurs, ne soit sans doute pas univoque [15]. Enfin, une publication importante suggère que le THM pourrait n'augmenter le risque de cancer du sein que chez les femmes ayant une densité de base élevée, ce qui est en accord avec son effet promoteur sur des lésions préexistantes sans doute plus fréquentes dans des seins de densité élevée [16].

Cancer du côlon (niveaux 1, 2, 3)

Plusieurs publications américaines ont suggéré une possible baisse d'incidence des cancers colo-rectaux. L'étude EPIC en revanche n'a pas retrouvé cet effet bénéfique dans sa cohorte [17]. Les auteurs ont revu l'ensemble des études sur les risques relatifs de cancers coliques sous THM. Une grande majorité de ces publications ne retrouve pas de lien. La WHI et une étude de cohorte, la « General Practice Research Database » américaine, et trois études cas-témoins (Canada, Allemagne, Israël) retrouvent cette diminution sur un total de 17 études pour le traitement combiné. Est-ce parce que les femmes sous THM ont des facteurs de risque du cancer du côlon différents des femmes non traitées et que ces facteurs de risque ont une prévalence différente dans différentes populations ? Il est certain qu'en particulier l'obésité est moins prévalente en Europe qu'aux USA et chez les femmes traitées dans EPIC par exemple que les femmes non traitées [17]. De plus, le dépistage du cancer du côlon est peut-être mieux pris en charge lors de consultation motivées par le suivi d'un THM. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de certitude sur cet effet potentiellement protecteur dans la population française.

Soulignons que l'hypothèse de bénéfices secondaires ou indirects du THM associés à une prise en charge régulière des femmes consultant pour la surveillance d'un THM permettant de mettre en œuvre une prévention de différentes pathologies et de conseiller les dépistages existants n'a jamais été prise en compte dans l'évaluation des bénéfices du THM !

Cancer du poumon (niveaux 1 et 2)

Les liens entre cancer du poumon et hormones restent très controversés puisque certaines études trouvent une relation positive et d'autres pas d'effet ou un effet protecteur. La WHI a rapporté en 2009 une mortalité plus importante par cancer du poumon chez les femmes traitées par le traitement combiné, sans cependant d'incidence plus importante [18]. Le débat reste ouvert car les liens entre hormones gonadiques et cancer du poumon sont incomplètement connus. Une étude récente du groupe d'Oxford, portant sur une cohorte de femmes initialement non ménopausées, a observé en effet un lien positif (augmentation) entre mortalité par cancer du poumon et parité [19] alors que dans la cohorte des Nurses, la parité est associée à un risque plus faible chez les non-fumeuses [20]. Dans cette cohorte, une méno-

pause précoce et une utilisation prolongée (> 5 ans) de contraceptifs oraux étaient associées à un risque accru de cancer du poumon d'autant plus que les femmes étaient fumeuses et qu'il s'agissait d'un cancer à petites cellules. Difficile d'avoir une idée claire sur le rôle des hormones ! Il semble qu'en présence de tabac, leur influence puisse être opposée à celle en l'absence de tabac. Le type histologique est aussi important (adénocarcinome *versus* épidermoïde).

OSTÉOPOROSE, BIPHOSPHONATES, DENOSUMAB ET CANCERS DU SEIN

Des publications récentes des dernières années ont rapporté un effet bénéfique de l'acide zoledronique dans la prévention de l'ostéoporose induite par les inhibiteurs de l'aromatase et le traitement et la prévention des métastases osseuses des cancers du sein chez les femmes ménopausées sous inhibiteur d'aromatase [21, 22], et les femmes non ménopausées [23]. Le denosumab, inhibiteur de la voie Rank/RankL apparaît aussi très prometteur. Des essais randomisés en cours suggèrent qu'il serait plus efficace que l'acide zoledronique dans le traitement des métastases osseuses [24]. Cependant, la sécurité d'emploi nécessite d'avoir un certain recul compte tenu des effets éventuellement pléiotropes (immunologiques en particulier) du denosumab, comme ceci a été rappelé dans une correspondance riche qui a suivi la publication princeps [25].

Une discussion actuelle non tranchée est aussi la possibilité de fragilisation du tissu osseux aboutissant à des fractures atypiques avec les biphosphonates. Deux études présentées à l'« Annual Meeting of the American Association of Orthopedic Surgeons » en 2010 ont réouvert le débat sur l'existence de fractures atypiques liées à une structure anormale de l'os fémoral chez des femmes ménopausées traitées par biphosphonates au long cours. Le mécanisme serait la suppression du remodelage osseux, qui en empêchant le renouvellement du tissu osseux fragiliserait l'os. Ces fractures surviennent dans la région sous-trochanterienne ou de la diaphyse fémorale et sont associées à un amincissement cortical du fémur visible à la radio. Elles sont souvent bilatérales et associées à une morbidité élevée. Elles restent cependant très rares. Dans une étude ayant compilé les cas observés dans deux grands essais randomisés (FIT et HORIZON) ayant inclus plus de 14 000 femmes, 12 fractures chez 10 patientes présentaient une localisation sous-

trochantérienne ou à la diaphyse fémorale [26]. L'augmentation n'était pas significative par rapport au placebo, mais avec un intervalle de confiance très large, et les auteurs concluent que les études n'avaient pas la puissance pour trancher. Le point crucial est qu'HORIZON durait 3 ans et FIT 4,5 ans, soit une durée peut-être insuffisante pour observer les fractures atypiques. Il est clair que le nombre de fractures évitées reste très supérieur au nombre éventuel de fractures atypiques. La FDA a pris position le 10 mars 2010 pour indiquer qu'il n'y avait pas d'évidence d'augmentation de fractures liée aux bisphosphonates mais que l'observation continuait. En pratique, l'attitude actuelle est de limiter à des périodes de 5 ans les traitements par biphosphonates et de réévaluer régulièrement l'indication. La tendance actuelle est aussi de prescrire les traitements chez des femmes de plus de 65-70 ans afin d'obtenir le bénéfice maximal en termes de prévention des fractures avec un rapport coût-efficacité favorable.

Une méta-analyse a analysé le **lien entre mortalité et ostéoporose** et ainsi souligné l'importance d'une prise en charge efficace pour en prévenir les conséquences chez les sujets âgés. Cette méta-analyse montre qu'une diminution d'environ 10 % de la mortalité peut être obtenue par un traitement efficace de l'ostéoporose [27].

La **place des SERMs** reste à discuter dans des tranches d'âges un peu plus jeunes en l'absence de risque thrombotique veineux. Outre leur intérêt dans la prévention des fractures essentiellement vertébrales, ils offrent l'intérêt de diminuer significativement le risque de cancer du sein mais ont l'inconvénient important d'augmenter le risque de thromboses veineuses. De plus, ils majorent souvent le syndrome climatérique. Deux publications ont rapporté l'effet de deux SERMs différents du raloxifène, le lasofoxifène et l'arzofoxifène [28, 29]. Le lasofoxifène était associé à une diminution significative des fractures vertébrales mais également non vertébrales. Cependant, il augmente significativement le nombre d'endomètres « hypertrophiques » et le nombre de polypes sans qu'il y ait significativement plus d'hyperplasies endométriales (2 et 3 cas aux deux doses testées *versus* 0 dans le groupe placebo) et 2 cas de cancers de l'endomètre sous lasofoxifène *versus* 3 dans le groupe placebo. Cela dit, l'étude a duré cinq ans et il n'y avait pas de surveillance endométriale systématique. Par ailleurs, le nombre d'infarctus du myocarde et d'AVC était significativement diminué ainsi que curieusement les arthralgies suggérant un effet agoniste des œstrogènes partiel. Aucune femme ayant des antécédents d'AVC ou de coronaropathie n'a été incluse dans l'essai, situations qui nous paraissent devoir rester des contre-indications compte tenu de l'effet procoagulant de cette classe pharmacologique.

Prévalence de l'ostéoporose en France

Peu de données sont disponibles. Une étude épidémiologique transversale sur l'ostéoporose chez les femmes de plus de 45 ans dans la population générale en France a été menée entre septembre et novembre 2006 et la prévalence de l'ostéoporose diagnostiquée a été de 9,7 % (IC 95 % : 8,6 %-10,9 %) et de 17,2 % pour le groupe 70-74 ans [30]. L'âge moyen des femmes avec un diagnostic d'ostéoporose était $67,9 \pm 10,0$ ans (IC 95 % : 66,1-69,1 ; médiane : 68 ; extrêmes : 46-93). Seules 61 % des femmes étaient traitées.

Compte tenu des données en mortalité rapportées ci-dessus, un effort doit être fait pour mieux diagnostiquer et convaincre du traitement les femmes en relevant.

Évaluer les facteurs de risque d'ostéoporose est indispensable au cours de la consultation de ménopause, au même titre que les facteurs de risque vasculaires ou oncologiques.

Nouvelles données sur la progestérone

Les études précliniques et cliniques s'accroissent pour suggérer que la progestérone et ses dérivés pourraient être de puissants neuroprotecteurs actifs aussi bien dans les traumatismes crâniens où des essais de phase III sont en cours que dans la prévention des maladies neurodégénératives, y compris la maladie de Parkinson et la SEP [31, 32]... à suivre.

Ces effets bénéfiques n'ont pas ou peu été étudiés avec l'estradiol qui a aussi des propriétés de protection neuronale. Chez le rat, les œstrogènes augmentent la production cérébrale d'allopregnanolone [33]. Ces données seraient un argument pour préférer la prescription de progestérone se métabolisant en allopregnanolone, à qui est attribuée une partie des effets neuroprotecteurs. Des données suggèrent chez le rat que la dydrogestérone + estradiol augmenteraient aussi les concentrations centrales d'allopregnanolone [33].

Lors d'une communication au congrès de l'Endocrine Society à San Diego en juin, le groupe de Prior, Vancouver (Canada) a montré que, dans une étude randomisée contre placebo, la progestérone micronisée était significativement efficace sur les bouffées de chaleur postménopausiques. Ce traitement peut effectivement rendre des services chez les femmes qui ne supportent pas les œstrogènes ou ont une contre-indication à leur emploi.

Bibliographie

- [1] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama* 2007;297:1465-77.
- [2] Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ *et al.* Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-6.
- [3] Bairey Merz CN, Shufelt C, Johnson BD *et al.* Reproductive hormone exposure timing and ischemic heart disease: complicated answers to a simple question. *Maturitas* 2010;65:297-8.
- [4] Gompel A, Barlow D, Rozenberg S *et al.* The EMAS 2006/2007 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;56:227-9.
- [5] Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E *et al.* Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *Bmj* 2010;340:c2519.
- [6] Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS *et al.* Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161-6.
- [7] Vujovic S, Brincat M, Erel T *et al.* EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91-3.
- [8] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-5.
- [9] Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979-86.
- [10] Canonico M, Fournier A, Carcaillon L *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340-5.
- [11] De Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A *et al.* Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French étude épidémiologique de femmes de la mutuelle générale de l'éducation nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092-100.
- [12] Liu S, Mauvais-Jarvis F. Rapid, nongenomic estrogen actions protect pancreatic islet survival. *Islets* 2009;1:273-275.
- [13] Bakken K, Fournier A, Lund E *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2010 Mar 15.
- [14] Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB *et al.* Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 2010 Aug 2.
- [15] Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann N Y Acad Sci* 2010;(in press).
- [16] Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS *et al.* Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 2010 Aug 2.
- [17] Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010 Jun 9.
- [18] Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-51.
- [19] Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception* 2010;82:221-9.
- [20] Baik CS, Strauss GM, Speizer FE *et al.* Reproductive factors, hormone use and risk of lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 Oct;19(10):2525-33. *Epub* 2010 Aug 25.
- [21] Eidtmann H, de Boer R, Bundred N *et al.* Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 2010 May 5.

- [22] Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N *et al.* Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001-10.
- [23] Hershman DL, McMahan DJ, Crew KD *et al.* Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:559-66.
- [24] Vallet S, Smith MR, Raje N. Novel bone-targeted strategies in oncology. *Clin Cancer Res* 16:4084-93.
- [25] Cummings SR, San Martin J, McClung MR *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
- [26] Black DM, Kelly MP, Genant HK *et al.* Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
- [27] Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD *et al.* Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1174-81.
- [28] Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD *et al.* Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;362: 686-96.
- [29] Cummings SR, McClung M, Reginster JY *et al.* Arzoxifene for prevention of fractures and invasive breast cancer in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2010 Jul 23.
- [30] Lespessailles E, CF, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF. Prévalence et caractéristiques de l'ostéoporose dans la population générale en France : l'étude Instant. *Revue du Rhumatisme* 2009;76:685-692.
- [31] Stein DG, Wright DW. Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs* 19:847-57.
- [32] Meyer M, GDM, Garay LI, Monachelli GG, Lima A, Roig P, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF. Stage dependent effects of progesterone on motoneurons and glial cells of wobbler mouse spinal cord degeneration. *Cell Mol Neurobiol* 2010;30:123-35.
- [33] Simoncini T, Mannella P, Pluchino N *et al.* Comparative effects of dydrogesterone and medroxyprogesterone acetate in critical areas: the brain and the vessels. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(1):9-16.