

■ Ménopause

THM : dernières études et nouvelles recommandations internationales

RÉSUMÉ : Après le “tsunami” WHI, après plus de 15 ans de “non-dits”, les experts commencent à sortir de leur silence et admettre que cette étude n’était pas aussi fiable que ce que l’on avait fait croire. Les parutions successives et les dernières recommandations des sociétés savantes internationales devraient permettre, enfin, en 2019, une meilleure prise en charge des femmes à la ménopause. Mais il sera certainement difficile de réussir à effacer les méfaits véhiculés par les médias concernant le traitement hormonal de la ménopause.

Durant les 10 dernières années, plusieurs études se sont intéressées à tous les domaines touchés par le vieillissement : symptômes climatiques, prévention des maladies cardiovasculaires, osseuses, syndrome uro-génital de la ménopause, prévention du cancer du sein. Leurs résultats ont permis aux différentes sociétés savantes internationales de publier ces dernières années plusieurs recommandations à ce sujet.



L. MARIÉ-SCEMAMA
Cabinet de Gynécologie, BOULOGNE.

Une génération de femmes a été privée de prise en charge au moment de la ménopause.

L’interprétation abusive de la WHI, une étude publiée aux États-Unis en 2002 [1], la campagne médiatique qui présageait celle que les gynécologues ont vu s’abattre sur eux par la suite (“pilule”, Androcur, Essure et plus récemment tissus prothétiques) ont sonné le glas du traitement hormonal de la ménopause (THM). En 2002, près de 2 millions de femmes étaient traitées. Elles n’étaient plus que 500 000 en 2017 (source : Dr Alain Tamborini).

En 2019, le problème doit se poser différemment. L’espérance de vie des femmes en France n’a cessé d’augmenter en ce début du XXI^e siècle : fin 2017, elle était de 85,4 ans. Mais encore faut-il que ces années vaillent la peine d’être vécues ! Tous, en France et dans le monde, insistent sur la nécessité de favoriser la qualité de vie pendant cette période et cela passe par la prise en charge de ces femmes, non pas tant sur un mode thérapeutique mais sur-

tout sur un mode préventif. La question n’est donc plus “THM, pour ou contre ?” mais comment, grâce à la prévention, assurer une prise en charge globale de la femme autour de la cinquantaine.

Après les tumultueuses années qui ont suivi la parution de l’étude WHI aux États-Unis, après plus de 15 ans d’“errance”, de contre-vérités relayées par les médias, l’avenir semble s’éclaircir. Depuis peu, des études internationales ont remis les choses au point. La France n’est pas en reste après la publication des études E3N [2], ESTHER [3], CECILE [4], toutes reconnues par les experts internationaux... mais contestées par la Haute Autorité de Santé (HAS) [5]. Nul n’est prophète en son pays !

■ La ménopause

La ménopause se définit comme l’arrêt des sécrétions ovariennes par épuisement du capital folliculaire survenant entre 45 et 55 ans. Le retentissement clinique de la carence estrogénique se

I Ménopause

fera soit à court terme, soit à long terme. À court terme, l'arrêt des règles pourra survenir après une période d'irrégularités menstruelles pendant laquelle vont s'installer des troubles dits climatiques (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, troubles de l'humeur).

L'hypoestrogénie est le "*primum movens*" d'une atrophie du système urogénital responsable d'un syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM), associant une sécheresse vulvovaginale et des troubles sexuels (dyspareunie, baisse de la libido). L'atrophie cutanée (rides, sécheresse de la peau) est également souvent présente.

Quelques années plus tard, cette hypoestrogénie va être responsable de troubles à long terme, plus graves, à l'origine de maladies cardiovasculaires (MCV) ou osseuses (ostéoporose).

Les manifestations vasomotrices, notamment les bouffées de chaleur, sont considérées comme des marqueurs importants de la santé des femmes à la ménopause. 70 à 80 % des femmes en souffrent (Europe et Amérique du Nord). Ces troubles disparaissent le plus souvent spontanément en 2 ou 3 ans, mais 30 % s'en plaignent plus de 5 ans et 15 % plus de 15-20 ans. Pour l'étude SWAN (*Study Of Women's Health Across The Nation*) [6], leur durée est en moyenne de 7,4 ans.

On commence à leur reconnaître un rôle de marqueur du risque cardiovasculaire, du risque osseux [7] et du risque du diabète de type 2.

La femme, les maladies cardiovasculaires et le THM

Les maladies cardiovasculaires représentent un enjeu de santé publique majeur chez la femme. On ne le sait pas encore assez. En France, 1 femme sur 3 va mourir d'une maladie cardiovasculaire, 7 fois plus que d'un cancer du sein.

La progression des accidents coronaires aigus est inquiétante. L'INVS a montré qu'entre 2002 et 2008 les infarctus du myocarde ont augmenté de 17,9 % chez la femme entre 45 et 54 ans alors qu'ils ont diminué de 8,2 % chez les hommes de la même tranche d'âge. Les facteurs environnementaux en seraient les responsables, notamment le tabac et l'obésité.

Une publication très récente des conclusions de l'étude SWAN [8] a montré l'intérêt d'un mode de vie sain (pas de tabac, activité physique, régime alimentaire adapté) pour prévenir l'athérosclérose. Le rôle du gynécologue et ses rapports avec le cardiologue sont essentiels. Souvent seul médecin consulté par les patientes pendant cette période, son **rôle d'alerte est primordial**. En cas de facteurs de risque, des conseils hygiéno-diététiques doivent être prodigués, mais plus encore il faudra convaincre et enseigner les signes d'alerte.

La prise en charge d'une femme par le Samu en cas d'accident vasculaire est de plus de 20 minutes par rapport à un homme. Déni de la possibilité d'un accident coronaire souvent inaugural ? Même si la douleur thoracique demeure le signe le plus fréquent, elle peut être fruste voire inexistante, de topographie inhabituelle, parfois remplacée par des malaises, une fatigue, un essoufflement,

des signes digestifs, une anxiété. Il faut alors à tout prix éviter la perte de chance.

Quelle est la place du THM ?

Les publications avant WHI parlaient d'un rôle préventif des estrogènes sur le cœur. Des études comme la *Nurse Study* [9], les publications de Clarkson [10] allaient dans ce sens. Selon Clarkson, les estrogènes sont bénéfiques avant la formation de la plaque d'athérome. Ensuite, ils seraient délétères en favorisant la fragmentation et la migration de celle-ci. Après 2002, certains, dont les investigateurs de la WHI [11] eux-mêmes, ont émis des doutes sur l'échantillon de femmes incluses dans l'étude (moyenne d'âge, poids, atteintes de diverses pathologies : diabète, HTA...).

Petit à petit, de nouvelles publications ont vu le jour, la notion de "**fenêtre d'intervention**" (*fig. 1*) [12] a été émise par de nombreux auteurs américains et européens.

Deux groupes de patientes sont à considérer : celles qui sont ménopausées depuis moins ou depuis plus de 10 ans. Chez les premières, le THM sera bénéfique, chez les autres, il sera délétère.

Le THM va améliorer la qualité de vie des femmes. C'est le traitement le plus

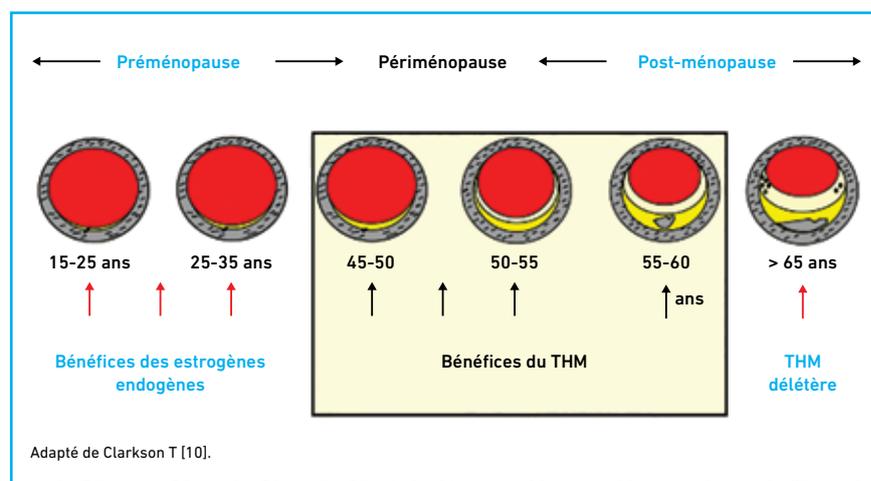


Fig. 1 : THM : fenêtre d'intervention avant 60 ans. Action sur la plaque d'athérome.

Ménopause

efficace sur le syndrome climatérique, notamment sur les bouffées de chaleur et les troubles de l'humeur. Il joue un rôle important dans la prévention de l'ostéoporose et du cancer colorectal et n'a pas d'effets cardiovasculaires néfastes. Il serait, en début de ménopause, protecteur de la formation de la plaque d'athérome mais la HAS n'autorise pas sa prescription dans un objectif de prévention cardiovasculaire.

L'étude ESTHER [13] a montré que la voie d'administration des estrogènes est importante à considérer s'agissant des risques thromboemboliques veineux. La voie transdermique serait en rapport avec un moindre risque. Comme pour le sein, les progestatifs associés peuvent avoir un rôle potentiellement néfaste, hormis la progestérone naturelle et la dydrogestérone. Là encore, la concertation entre gynécologues et cardiologues est très importante et permettra, dans le respect des contre-indications, de prendre en charge ces patientes pour leur assurer une qualité de vie adéquate.

Dans le domaine cardiovasculaire d'autres études (dont toujours l'étude SWAN) se sont intéressées à la relation entre bouffées de chaleur et risque cardiovasculaire. Thurston [6] estime que ces bouffées de chaleur sont un marqueur du risque cardiovasculaire, notamment si celles-ci démarrent en péri-ménopause et qu'elles se prolongent dans le temps. L'étude WISE [8] a d'ailleurs montré une relation entre troubles vasomoteurs précoces et augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Os et THM

La carence estrogénique liée à la ménopause est un facteur d'accélération de la perte osseuse. La mise sur le marché du denosumab avait donné lieu à des publications concernant la physiopathologie de l'ostéoporose.

Le rôle du RANK-ligand, médiateur de la formation de la fonction et de la survie des ostéoclastes et de l'ostéoprotégérine (OPG), protéine bloquant ce RANK-ligand, a ainsi été étudié dès 1995.

Les estrogènes ont une action OPG-like [14]. Comme pour le système cardiovasculaire, des bouffées de chaleur très importantes seraient un marqueur du risque osseux [7].

Syndrome génito-urinaire

Depuis la publication de Portman en 2014, on ne parle plus d'atrophie

vulvovaginale (VVA). La nouvelle dénomination tient compte à la fois des effets de l'hypoestrogénie sur la vulve et le vagin mais aussi sur le système urinaire bas (fig. 2). Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) a également une composante sexologique: action sur la libido, diminution de la lubrification et dyspareunie [15]. 63 % des femmes ménopausées seraient atteintes mais très peu osent en parler (fig. 3).

L'étude REVIVE [16], publiée en 2015, a beaucoup insisté sur le fait que ce syndrome est sous-diagnostiqué malgré une altération de la qualité de vie évidente. Les troubles, contrairement

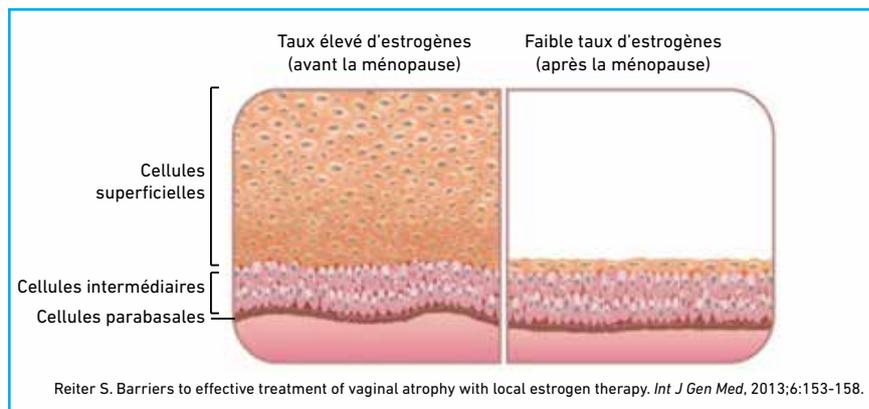


Fig. 2: Syndrome génito-urinaire de la ménopause.

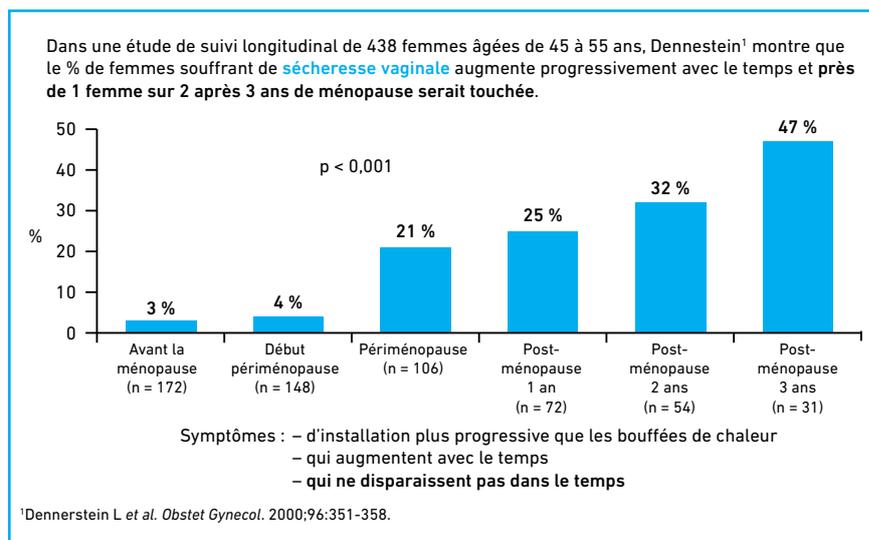


Fig. 3: Sécheresse vaginale: le pourcentage de femmes touchées augmente avec le temps.

aux bouffées de chaleur, ne vont pas aller en s'améliorant avec l'âge. Et pourtant, de nombreuses options thérapeutiques existent, la plupart sont disponibles en France, d'autres le seront bientôt.

1. Traitements hormonaux

Il s'agit du THM, des estrogènes locaux, voire, à l'avenir, des ovules de DHEA (déhydroépiandrostérone) ou SERM (ospemifène).

La Cochrane 2006 a intégré plus de 4 000 femmes par le biais de 19 études [17]. Différentes préparations estrogéniques locales (ovules, crèmes, pessaires ou anneaux) ont été comparées. Il n'y a pas eu de différence d'efficacité de ces produits sur les signes d'atrophie vulvovaginale. La comparaison avec des femmes traitées soit par placebo, soit par des produits non hormonaux hydratants ou lubrifiants est significativement en faveur des estrogènes locaux. Sur l'atrophie vulvovaginale, les estrogènes locaux agissent mieux que le THM systémique. L'estriol par voie vaginale préviendrait les infections urinaires récurrentes, vraisemblablement en modifiant la flore vaginale.

2. Traitements non hormonaux

Lubrifiants et hydratants vaginaux devraient être considérés comme le traitement de première intention pour la North American Menopausal Society (NAMS 2017) [18]. L'acide hyaluronique entre dans la composition de la majorité d'entre eux. Ils sont en vente libre en pharmacie ou parapharmacie sous forme de gels, crèmes, ovules. Dans les cas de sécheresse très importante (post-cancer hormonodépendant), des formes injectables existent.

De nouveaux modes de traitement sont en cours d'évaluation : laser, LEDS, voire mini-LEDS.

3. Les produits à venir

● DHEA ou prastérone, précurseur des androgènes et des estrogènes

Sous forme d'ovules, ils seraient efficaces sur les signes d'atrophie urogénitale, voire sur les troubles sexuels [19].

● Ospemifène

L'ospemifène est un agoniste-antagoniste des récepteurs aux estrogènes.

● Triphényléthylène, analogue du tamoxifène

C'est un SERM (*Selective estrogen receptor modulator*) sans effet sur l'endomètre. Il a une affinité importante pour l'épithélium vaginal. Il a été autorisé par l'Agence européenne du médicament dans l'indication des troubles liés à l'atrophie vulvogénitale, même en cas de contre-indication aux estrogènes. Il est administré par voie orale [20-21].

■ THM et cancer du sein

C'est un chapitre pour le moins épineux ! Il nous faut le placer dans le contexte des recommandations de la HAS (2014) : *“La prescription d'un THM est autorisée si les symptômes climatiques sont gênants au point d'altérer la qualité de vie, ils doivent être réévalués au moins chaque année.”*

L'âge est le premier facteur de risque du cancer du sein. Le THM n'est pas la seule cause possible : le surpoids, l'alcool, la vie sédentaire jouent un rôle important dans sa genèse. Les études principales (WHI, E3N) ont montré qu'il y a un effet “type de traitement” et un effet “durée”.

Les résultats de toutes ces publications doivent être pondérés en fonction des molécules utilisées, des voies d'administration, des doses et des schémas thérapeutiques.

Donc, si la patiente est symptomatique et qu'elle a “tout essayé”, ses symptômes doivent être pris au sérieux, les bouffées de chaleur devant être considérées comme un marqueur du risque cardiovasculaire, osseux, voire de diabète de type 2. Le souci n'est pas de prescrire mais de surmonter les effets négatifs des campagnes médiatiques et des barrières psychologiques des patientes. Combien d'ordonnances finissent au fond d'un tiroir par peur des hormones !

Toutes les publications françaises (E3N, CECILE) et internationales dont la FINNISH STUDY [23], toutes les dernières recommandations (IMS [24], NICE [25], NAMS [18]) ont montré que le risque dépendait essentiellement du progestatif associé aux estrogènes. Le THM est promoteur et non initiateur. D'ailleurs, chez les femmes hystérectomisées, la prise d'estrogènes seuls n'entraîne pas d'augmentation du risque de cancer du sein.

La consultation de ménopause est... chronophage ! Il faut expliquer, informer et convaincre. L'étude observationnelle E3N [2] menée par l'équipe française de l'Inserm et ayant pour référence des adhérentes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (MGEN) a montré que, si l'utilisation des progestatifs de synthèse aboutit au même risque de survenue de cancer du sein que dans les études WHI, les patientes dont le THM associe 17β-estradiol et progestérone naturelle micronisée ou dydrogestérone ne voient pas leur risque augmenter. L'étude française CECILE [4] publiée en 2013 a conforté ces résultats.

Ainsi, l'utilisation de la progestérone naturelle ou de la dydrogestérone ne semble pas être responsable d'une augmentation du risque. Le traitement des femmes hystérectomisées par estrogènes seuls ne modifierait pas ce risque. L'étude finlandaise [23] a de plus montré que le risque de mortalité par cancer du sein est réduit chez les femmes prenant un THM.

Ménopause

POINTS FORTS

- Système cardiovasculaire et THM : notion de fenêtre d'intervention.
- Sein et hormones : rôle du progestatif.
- Facteurs de risque cardiovasculaire : toujours le tabac et le poids ! Et même les bouffées de chaleur ?
- Syndrome génito-urinaire de la ménopause : il faut savoir faire parler nos patientes. C'est un sujet tabou mais on peut de mieux en mieux le prendre en charge : hormones locales, lubrifiants, hydratants, probiotiques, voire laser.

Recommandations récentes

L'IMS en 2016 puis la NAMS en 2017, le NICE en 2017 [25], l'American Association Of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology [26] ont publié des recommandations tenant compte des dernières publications à ce sujet. Ces recommandations reprennent point par point les différents chapitres abordés ci-dessus. La HAS n'est toujours pas revenue sur celles faites en 2014. NAMS et IMS s'accordent pour recommander la prescription d'un traitement hormonal en cas de ménopause précoce ou d'insuffisance ovarienne primitive. Il semblerait que le CNGOF en prépare pour 2020.

Toutes les sociétés savantes citées dépassent le cadre du syndrome climatérique pour s'intéresser au domaine cardiovasculaire, à l'os et au système génito-urinaire. Le dernier congrès de l'IMS, qui s'est tenu en juin 2018 à Vancouver, a conforté toutes ces nouvelles données. Pour R. Langer, orateur à cette occasion, le THM trouve sa place pour les femmes ménopausées symptomatiques ou pour celles ayant des manifestations cliniques de déficience estrogénique si elles ne présentent pas de contre-indications à ce traitement hormonal.

Pendant 50 ans ont été publiés des études observationnelles et des essais cliniques

montrant que les bénéfices de prescription de ces traitements étaient supérieurs aux risques à condition de les commencer le plus tôt possible au moment de la ménopause, en tout cas avant 10 ans d'apparition de celle-ci. Pour Langer, il n'y a aucune raison d'instituer des limites de durée si le traitement est bien toléré. C'est également l'avis de Davey : le THM devrait donc à l'avenir pouvoir être prescrit de façon effective et sans risque [27]. Cela pourrait diminuer l'incidence des maladies cardiovasculaires, de l'ostéoporose sans augmentation des maladies veineuses thromboemboliques ou du cancer du sein. Manson vient de publier les résultats du suivi pendant 18 ans des patientes de la WHI : la mortalité de celles ayant pris un THM est inférieure à celle des patientes n'en ayant pas pris [28]. Nous pouvons dès lors espérer que, si les médias ne s'excitent pas sur des considérations sans fondement, la prise en charge de la population de femmes ménopausées ne pourra que s'améliorer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*, 2002;288:321-333.
2. FOURNIER A, BERRINO F, CLAVEL-CHAPELON F. Unequal risks for breast

cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008;107:103-111.

3. SCARABIN PY, OGER E, PLU-BUREAU G ; ESTHER Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362:428-432.
4. CORDINA-DUVERGER E, TRUONG T, ANGER A *et al*. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*, 2013;8:e78016.
5. http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause?
6. THURSTON RC, SUTTON-TYRRELL K, EVERSON-ROSE SA *et al*. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*, 2011;18:352-358.
7. CRANDALL CJ, ARAGAKI A, CAULEY JA *et al*. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:524-534.
8. THURSTON RC, JOHNSON BD, SHUFELT CL *et al*. Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the women's ischemia syndrome evaluation (WISE Study). *Menopause*, 2017;24:126-132.
9. GRODSTEIN F, MANSON JE, COLDITZ GA *et al*. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Int Med*, 2000;133:933-941.
10. CLARKSON TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Womens Med*, 2002;47:61-68.
11. ROSSOUW JE, PRENTICE RL, MANSON JE *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007;297:1465-1477.
12. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health*, 2006;15:35-44.
13. SCARABIN PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric*, 2018;21:341-345.
14. BOYLE WJ, SIMONET WS, LACEY DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003;423:337-342.

15. PORTMAN DJ, GAS ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*, 2014;79:349-354.
16. NAPPI RE, PARTICCO M, BIGLIA N *et al.* Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric*, 2016;19:188-197.
17. SUCKLING J, LETHABY A, KENNEDY R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane database Systematic Review*, 2006;4:CD001500.
18. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 2017;24:728-753.
19. ARCHER D. Dehydroepiandrosterone intra vaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015;145:139-143.
20. PORTMAN D, PALACIOS S, NAPPI RE *et al.* Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*, 2014;78:91-98.
21. NAPPI R, KRYCHMAN ML. The American-European difference in vulvar and vaginal atrophy views: a lesson from the REVIVE Survey. *Climacteric*, 2016;19:252-255.
22. BERAVL V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003;362:419-427.
23. LYYTINEN H, PUKKALA E, YLIKORKALA O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*, 2009;113:65-73.
24. BARBER RJ, PANAY N, FENTON A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 2016;19:109-150.
25. Nice (National Institute for health and Care Excellence). Published 12/11/2015
26. American Association of Clinical Endocrinologists and American college of Endocrinology position statement of menopause 2017 update. *Endocr Pract*, 2017;23 (No.7).
27. DAVEY DA. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Climacteric*, 2018;21:454-461.
28. MANSON JA, ARAGAKI AK, ROSSOUW JE *et al.* Menopause hormonal therapy and long-term all-cause mortality and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, 2017;318:927-938.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.