

## REVUES GÉNÉRALES

### Ménopause

# Traitement hormonal de la ménopause : 12 ans pour le réhabiliter

**RÉSUMÉ :** En 2002, avant la publication des résultats de l'étude américaine *Women's Health Initiative (WHI)*, il y avait, en France, un peu plus de 2 millions de femmes prenant un traitement hormonal au moment de leur ménopause ; 10 ans après, elles ne seraient plus que 650 000.

Ce traitement a été accusé de tous les maux : augmentation de cancers du sein, des accidents cardiovasculaires, des accidents thromboemboliques veineux, des démences... Après le choc, des questions se sont posées quant au bien-fondé de ces résultats. On a d'abord évoqué le groupe de femmes sélectionnées (âge moyen 63 ans, surpoids, antécédents pathologiques cardiovasculaires), les molécules utilisées (estrogène conjugués équins, progestatifs de la classe des norprégnanes).

Un grand pas de réhabilitation a été fait depuis 12 ans. D'une part, avec les publications des auteurs qui avaient été impliqués dans cette étude, admettant leurs erreurs, allant même jusqu'à dire que, pendant 12 ans, des femmes avaient été privées – à tort – des bénéfices liés à une amélioration de leur qualité de vie à la ménopause.

Les résultats des études **KEEPS**, **ELITE**, **DROP**, **CÉCILE**, la poursuite des études **ESTHER** et **E3N** semblent confirmer l'intérêt et l'absence de risques cardiovasculaires, carcinologiques et thromboemboliques lorsque le THM est débuté tout de suite après le début de la ménopause.

Le 14<sup>e</sup> congrès de l'*International Menopause Society* vient de se tenir à Cancún du 1<sup>er</sup> au 4 mai dernier. Les différentes sociétés internationales ont été unanimes à ce sujet.



→ **L. MARIÉ-SCEMAMA**

Gynécologue-obstétricienne,  
vice-présidente de l'Association  
française d'études de la ménopause  
(AFEM), BOULOGNE.

## Définition de la ménopause

### 1. Naturelle

Il y aurait 11 500 000 de femmes ménopausées en France dont plus de la moitié a plus de 65 ans. Ces femmes ont 33 ans d'espérance de vie à 50 ans, 430 000 nouvelles par an. La ménopause survient au moment de l'épuisement total du capital folliculaire ovarien qui va entraîner un arrêt des règles. Il existe, dans la plupart des cas, une période précédant l'arrêt définitif. On parlera donc de ménopause en présence d'une aménorrhée depuis plus d'un an. On peut également l'affirmer après trois tests aux progestatifs négatifs. L'âge moyen est de 51,3 ans.

### 2. Chirurgicale

D'après les données du PMSI, le nombre d'hystérectomies aurait été de 72 000 en France en 2008 dont la moitié avec annexectomie bilatérale. Ces femmes parfois jeunes vont, dès lors, subir une ménopause brutale. D'ailleurs, 1 femme traitée sur 5 a une ménopause chirurgicale.

### 3. Les cas de ménopause précoce

On parle de ménopause précoce avant l'âge de 45 ans et d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) ou de défaillance ovarienne prématurée avant 40 ans (POF). Le tabac peut être responsable de ménopause précoce.

L'IOP peut survenir spontanément (familiale), être induite médicalement (chimiothérapie) ou chirurgicalement (ovariectomie bilatérale), être liée à des infections, voire à des maladies génétiques. Les IOP sont associées à un haut risque pathologique à long terme (maladies cardiovasculaires, ostéoporose, démences).

#### 4. Les signes cliniques

De quoi se plaignent les femmes ménopausées :

- immédiatement : de bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, modification de la silhouette, de la peau, mal-être, douleurs musculaires et articulaires, troubles du sommeil, baisse de la libido;
- un peu plus tard : d'atrophie vulvo-vaginale;
- beaucoup plus tard : apparaîtront les problèmes liés à l'ostéoporose, les problèmes cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, voire les démences.

### Le traitement hormonal substitutif

#### 1. Historique

Le début de prise en charge de la ménopause par le Premarin (estrogène conjugué équins), administré par voie orale, remonte à 1940 aux États-Unis. En France, c'est en 1970 que l'on a commencé à utiliser des produits à visée hormonale substitutive (THS). Très vite d'ailleurs, les molécules utilisées en France se différencient de celles diffusées aux États-Unis : l'estrogène employé est le plus souvent le 17 $\beta$ -estradiol ; les progestatifs sont différents.

De 1980 à 2002, on a assisté à une croissance régulière des prescriptions (multiplication par 6 des ventes). En 2002, 2 millions de femmes étaient traitées en France.

Le premier gel au 17 $\beta$ -estradiol est apparu sur le marché en 1974, le premier THS combiné estroprogestatif en 1982, le premier timbre en 1987.

La parution de deux études importantes en 2002 – la *Women's Health Initiative* (WHI [1]) et la *Million Women Study* (MWS [2]) – en Grande-Bretagne a provoqué une chute vertigineuse de l'utilisation du THM.

#### 2. Les molécules

Il existe une soixantaine de produits estrogéniques et estroprogestatifs à la disposition des prescripteurs français. La quasi-totalité de ces produits, sauf la tibolone, sont pris en charge par la sécurité sociale.

#### 3. Les voies d'administration

La baisse des traitements a concerné, surtout en Europe, les associations orales estroprogestatives et les timbres. Le grand gagnant a été le gel : plus de 50 % des patientes l'utilisent en France.

#### 4. L'évolution des posologies

L'Afssaps (devenue HAS) et toutes les sociétés savantes recommandent l'utilisation des posologies estrogéniques modérées, tant par voie orale que transdermique (patch : 25 à 37,5  $\mu$ g ; comprimé : 0,5 à 1 mg ; gel : une pression de 1 mg).

#### 5. Les progestatifs

Les résultats des études françaises E3N [4], GAZEL [5] et ESTHER [6] ont provoqué le transfert vers la progestérone naturelle micronisée ou de son isomère, la dydrogestérone. Ces travaux ont montré que les norprégnanes et les norstéroïdes avaient plus d'effets délétères vis-à-vis des effets bénéfiques des estrogènes que les prégnanes, et surtout la progestérone naturelle micronisée et son isomère, la dydrogestérone.

Ces résultats sont confortés par les parutions récentes de la KEEPS [7] et de la DOP (étude danoise commentée à Cancun dirigée par L. Schiebeck [8]). La baisse des ventes des THM résulte certainement, comme l'a envisagé le Dr A. Tamborini [9], des trois phénomènes : la baisse du nombre de femmes traitées, la durée plus courte de traitements et la diminution des doses employées.

En France, il y aurait 650 000 femmes prenant un THM, 2/3 d'entre elles faisant confiance à l'estradiol par voie transdermique, le gel ayant leur faveur. Pour le dernier tiers, les associations estroprogestatives fixes sont les plus utilisées.

### Les études

Depuis la publication de la WHI [1] et de la MWS [2], on sait qu'administré à des femmes le plus souvent âgées (> 65 ans), plutôt fortes voire obèses, un THM par voie orale associant des estrogènes conjugués équins à de l'acétate de médroxyprogestérone (ECE + MPA) :

- augmente significativement le risque coronarien, de cancer du sein, d'embolie pulmonaire, d'AVC et de démences ;
- diminue significativement le risque de fracture du col du fémur et du cancer du côlon.

Un THM par voie orale utilisant des estrogènes équins seuls augmente le risque d'AVC, mais n'augmenterait pas le risque de cancer du sein ni le risque coronarien [1].

Pourtant, nous avons été étonnés du profil des femmes incluses dans la WHI (obèses, âgées, hypertendues, diabétiques), de l'absence de protection cardiovasculaire conférée par ce THM allant à l'inverse des résultats publiés dans la *Nurses' Health Study* [10] ou évoqués dans les démonstrations de T.B. Clarkson [11].

## REVUES GÉNÉRALES

# Ménopause

Déjà apparaissait le rôle délétère du progestatif concernant le sein et un bénéfice inattendu, la protection contre le cancer du côlon. Mais, depuis, la reprise des résultats de la WHI [13] et la poursuite de la *Nurses' Health Study* [14] permettent de différencier deux groupes de femmes : celles de moins de 60 ans et celles de plus de 60 ans. Les parutions récentes sont rassurantes.

### 1. La *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (étude **KEEPS**) [7]

Comme la WHI, elle a duré 4 ans : étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, 727 femmes incluses. Cette étude a testé des associations estrogènes équinés à faible dose avec la progestérone micronisée ou estrogènes naturels, toujours avec progestérone micronisée. Le traitement a débuté en tout début de ménopause (âge moyen 52 ans, 63 pour la WHI).

Quel que soit le groupe, il n'y a pas eu d'effets néfastes sur le plan cardiovasculaire, sur le nombre de cancer du sein ou de l'endomètre, sur les maladies veineuses thromboemboliques ou les accidents vasculaires cérébraux. En revanche, les femmes traitées ont décrit des effets positifs : diminution des bouffées de chaleur et sueurs nocturnes, amélioration de l'humeur, de la qualité de vie. Une amélioration de la densité osseuse a aussi été rapportée.

### 2. Une étude danoise (étude **DOP**) rapportée par L. Schiebeck [8]

Les patientes étaient traitées par une association 17 $\beta$ -estradiol oral + noréthistérone acétate (Triséquens). L'âge moyen de début de traitement est 50 ans. L'étude a duré au minimum 10 ans. Ici encore, les auteurs ont décrit une diminution des maladies cardiovasculaires, il n'y a pas eu d'augmentation des cancers ni des maladies veineuses thromboemboliques ni des AVC.

### 3. L'étude **ELITE**

Les résultats préliminaires présentés par H. Hodis (États-Unis) montrent la réalité de la fenêtre d'opportunité pour initier un THM et l'intérêt de l'association avec la progestérone naturelle micronisée.

### 4. L'étude **CECILE**

Cette étude confirme, s'agissant du sein, les effets des différents progestatifs sur le sein. La progestérone naturelle micronisée n'est pas, dans ce cas encore, associée avec une augmentation de survenue de cancer du sein.

### Quelle attitude adoptée en 2014 vis-à-vis du THM ?

>>> Avant 45 et surtout avant 40 ans, il s'agit plutôt d'un traitement hormonal substitutif, comme par exemple en cas d'insuffisance thyroïdienne ou surrénale, afin d'éviter toute augmentation du risque cardiovasculaire, du risque d'ostéoporose ou de démence.

>>> Dès l'installation de la ménopause à son âge habituel, le THM pourra être prescrit à une femme informée en prenant le temps d'explication nécessaire à son acceptation, en se référant aux recommandations notamment de l'Afssaps (2003) et plus récemment de l'HAS (juillet 2014) : *"le THM reste indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications. Toute femme traitée doit bénéficier d'une réévaluation régulière de ce traitement au moins une fois par an."*

Au cours de cette consultation annuelle, il sera pratiqué un examen physique et une mise au point de tous

les éléments pouvant interférer dans la stratégie de prévention ou de réduction des maladies chroniques (mode de vie, activités physiques, habitudes alimentaires, usage d'alcool ou de tabac). Il est recommandé de limiter la durée de ce traitement. Cependant, la majorité des experts estime que seules doivent être prises en compte les raisons pour lesquelles il a été prescrit [12]. Son renouvellement sera envisagé si son utilité reste de mise, avec toujours une remise en question régulière permettant de réenvisager avec la patiente les éléments personnalisés de sa balance bénéfiques/risques

Les doses d'estrogènes utilisées seront les plus faibles possibles pour réduire les symptômes et maintenir une qualité de vie. On y associera un progestatif si la femme a encore son utérus.

La progestérone naturelle micronisée et certains progestatifs comme la dydrogestérone ont des effets bénéfiques. Il faut se méfier des effets délétères de certains autres (norstéroïdes, norprégnanes) concernant le risque de cancer du sein [4] et de maladies veineuses thromboemboliques [6].

>>> En cas d'atrophie urogénitale, l'utilisation de faibles doses d'estrogènes locaux est préconisée.

>>> En cas de signes d'insuffisance androgénique notamment après une annexectomie bilatérale, on pourra envisager une substitution par androgènes qui pourra préserver une fonction sexuelle satisfaisante.

### Les bénéfices du THM

>>> Ils seront tout d'abord **généraux** : action sur les signes climactériques (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) et l'atrophie urogénitale, ou sur les autres plaintes comme les douleurs articulaires, musculaires, les troubles de l'humeur

## POINTS FORTS

- ↳ Le THM doit être prescrit au tout début de la ménopause.
- ↳ L'information de la patiente est primordiale.
- ↳ La patiente doit être volontaire.
- ↳ La prise en charge d'une femme ménopausée se doit d'être globale; la prescription du THM doit être associée à des conseils hygiéno-diététiques (nutrition adaptée, activité physique).
- ↳ La remise en cause du traitement doit se faire régulièrement afin de redéfinir la balance bénéfiques/risques.
- ↳ Il faut utiliser les doses d'estrogènes les plus faibles, permettant de faire disparaître les signes climatiques. La préférence va à la voie percutanée en y associant soit de la progestérone naturelle, soit son isomère, la drogestérone.

et du sommeil, la baisse de la libido. Ils vont donc favoriser la qualité de vie.

>>> **Le THM prévient la perte osseuse et diminue l'incidence des fractures ostéoporotiques** [1]. C'est le traitement de premier recours pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, avant 60 ans, chez les femmes à haut risque fracturaire. Cet effet protecteur sur la densité minérale osseuse diminue après l'arrêt du traitement.

L'utilisation d'association par voie orale de doses standard, ou de *low doses*, d'ECE + MPA a fait ses preuves aux États-Unis. L'emploi du 17 $\beta$ -œstradiol par voie orale ou transdermique a les mêmes résultats, même à faibles doses. La tibolone est efficace sur la prévention des fractures vertébrales ou autres. Les SERM diminuent le risque fracturaire vertébral; ils auraient également un effet protecteur sur le sein. L'association bazedoxifène et estrogènes (Duavive) attend sa mise sur le marché en Europe; elle aurait à la fois un intérêt dans le traitement des signes climatiques et la prévention de la perte osseuse [17].

>>> **THM et système cardiovasculaire:** depuis longtemps les études comme la *Nurses' Health Study* avaient montré que l'estrogénothérapie, démarrée en début de ménopause, était cardioprotectrice, évitant la formation de la plaque d'athérome.

En revanche, les mêmes estrogènes administrés plus tard vont favoriser la migration de cette plaque et seraient nocifs. On parle, dans ce cas, d'une fenêtre d'intervention (ou d'opportunité) d'efficacité du THM prescrit entre 50 et 60 ans. Les publications récentes vont toutes dans ce sens, y compris les reprises de la WHI en fonction de l'âge de prise en charge. [13, 14].

>>> **Les autres bénéfiques sont** [12]:

- action sur la sphère urogénitale, notamment sur le vagin (voie systémique mais surtout locale);
- action sur les cartilages, la peau, les articulations et les disques intervertébraux;
- la WHI a montré qu'un traitement de plus de 4 ans de CEE + MPA diminuerait le risque de cancer du côlon;
- comme pour le système cardiovasculaire, le THM démarré tôt diminue-

rait le risque de maladie d'Alzheimer. En revanche, prescrit après 70 ans, il aurait un effet délétère.

## Les effets adverses du THM

### 1. Le cancer du sein

Au vu des différentes études, il faut rassurer les patientes. Il existe, bien sûr, une augmentation minime du risque de cancer du sein; mais elle est réellement minime si on la compare aux risques associés à des facteurs liés au mode de vie comme l'obésité et la consommation d'alcool. Or, les femmes étudiées au moment de la WHI étaient âgées de plus de 60 ans (moyenne 63 ans), au minimum en surpoids, voire obèses.

Toutes les études ont montré que le THM avait un rôle promoteur et non initiateur des cellules cancéreuses. L'étude de E3N a montré le rôle joué par le progestatif. Elle vient d'être confirmée par les premiers résultats de l'étude KEEPS, 4 ans après son début, et par la publication de l'étude CECILE [16].

### 2. Le cancer de l'endomètre

Les estrogènes employés seuls vont stimuler les cellules endométriales et être responsables d'hyperplasie pouvant évoluer vers un cancer. Il existe un effet dose. En revanche, les études américaines ont montré une diminution de ces cancers chez les femmes traitées par CEE + MPA [14]. L'emploi des stérilets à la progestérone, s'il semble être intéressant, n'est pas encore admis par tous. En France, ils n'ont pas l'AMM à ce sujet. Les SERM autres que le tamoxifène ne stimulent pas l'endomètre.

### 3. Les maladies veineuses thromboemboliques (MVTE) et les maladies cardiovasculaires

Les résultats de l'étude ESTHER ont montré que la voie transdermique

## REVUES GÉNÉRALES

# Ménopause

évite le risque d'augmentation de MVTE associé à la voie orale en empêchant le premier passage hépatique de l'estradiol. Le type progestatif utilisé a, ici encore, toute son importance. Progestérone naturelle micronisée, la dydrogestérone et les prégnanes ont un intérêt certain. L'obésité et la thrombophilie sont des facteurs associés importants à considérer.

Le risque d'AVC est un événement rare avant 60 ans. Le THM peut augmenter ce risque de manière significative après 60 ans. Les préparations utilisant des faibles doses d'estrogènes transdermiques n'augmentent pas ce risque. Les dernières études déjà citées vont dans ce sens.

### Conclusion

Le THM induit des bénéfices et des risques qui sont individuels. Le médecin devra donc individualiser son traitement. La sécurité dépend de l'âge, du choix du progestatif, du choix de la voie d'administration des estrogènes.

La notion de fenêtre d'intervention est importante à considérer si l'on se réfère à la cardio- ou à la neuroprotection. Il faut réussir à trouver la dose d'estrogène la plus faible arrivant à diminuer les symptômes altérant la qualité de vie des femmes ménopausées. De nombreux experts en ménopause dont certains étaient impliqués dans l'étude WHI, sont unanimes pour affirmer que – pendant 12 ans – les femmes ménopausées ont été inutilement privées de la prise en considération de leur qualité de vie.

Pendant 12 ans, on a laissé sur le chemin leurs troubles climatériques; on n'a pas prévenu leurs maladies cardio-

vasculaires, leur ostéoporose, voire leur risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer. Mais alors que serait-il arrivé si les molécules utilisées lors de la WHI avaient été remplacées par l'estradiol par voie transdermique et la progestérone par voie orale ?

J.A. Simon a présenté à Cancún et publié cette simulation [3]: le prix à payer concernant les risques de maladies cardiovasculaires, de maladies thromboemboliques, d'AVC et de cancer du sein auraient été moindres, et l'on aurait reconnu que le rapport bénéfices/risques de ce traitement était positif.

Enfin, une bonne nouvelle en France. HAS, mai 2014: *aucune surveillance mammaire radiologique spécifique recommandée pour les femmes sous THM qui est reconnu comme étant un facteur de risque de cancer du sein au même titre que l'alcool ou la consommation de viandes grasses.*

### Bibliographie

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results for the Women's Health Initiative. Randomized control trial. *JAMA*, 2002;228:321-333.
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003;362:419-427.
3. SIMON JA *et al.* What if the Women's Health Initiative had used transdermal-estradiol and oral progesterone instead? *Menopause*, 2014;21:769-783. doi: 10.1097/GME.000000000000169.
4. 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.
5. FOURNIER A, KERNALEGUEN C, PANJO H *et al.* Post menopausal hormone therapy initiation before and after WHI in two french cohorts. *Menopause*, 2011;18:219-223. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ecf3ec.
6. SCARABIN PY, OGER E, PLU BUREAU G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003;362:428-432.
7. KEEPS site web NAMS, communications congrès, octobre 2012.
8. SCHIERBECK LL, REJNMARK L, TOFTENG CL *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*, 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
9. TAMBORINI A. Ménopause et THM. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, Mai 2012.
10. GRODSTEIN F, STAMPFER MJ, MANSON JE *et al.* Postmenopausal Estrogen and Progestin Use and the Risk of Cardiovascular Disease Relative Risk of Cardiovascular Disease among Current and Past Hormone Users as Compared with Nonusers, 1976 to 1992. *N Engl J Med*, 1996;335:453-461.
11. CLARKSON TB, APPT SE. Controversies about HRT – Lessons from monkey models. *Maturitas*, 2005;51:64-74.
12. STURDUE DW, PINES A *et al.* Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2011;14:302-320. doi: 10.3109/13697137.2011.570590.
13. ROSSOW JE. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*, 2007;297:1465-1477.
14. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ *et al.* Hormone Therapy and Coronary Heart Disease: The Role of Time since Menopause and Age at Hormone Initiation. *Journal of Women's Health*, 2006;15:35-44. doi:10.1089/jwh.2006.15.35.
15. EKKOLA M, KUMENTO U, LEHMUSKOSKI S *et al.* No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle estrogen progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc*, 2004;10:9-13.
16. 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*, November 01, 2013 DOI: 10.1371/journal.pone.0078016
17. Symposium Pfizer, congrès IMS, Cancún 2014.

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