

# Réactualisation du traitement hormonal à la ménopause en 2011

## *Reactualisation of hormonal treatment at the menopause in 2011*

**S. Rozenberg, J. Vandromme et C. Antoine**

Département de Gynécologie-Obstétrique, C.H.U. Saint-Pierre

### RESUME

*Cet article de revue fait le point de l'actualisation du traitement hormonal de la ménopause (THM). Chez les femmes souffrant de symptômes climactériques, le THM est le traitement le plus efficace. Le THM prévient aussi l'ostéoporose. Néanmoins, étant donné qu'une utilisation prolongée est accompagnée de risques, d'autres médicaments plus spécifiques seront préférés chez des femmes souffrant d'ostéoporose en l'absence de symptômes climactériques, en association à un supplément de calcium et de vitamine D. Un risque accru de cancer du sein après 5 années d'utilisation a été observé après utilisation de THM utilisant un schéma fixe combiné (0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins (CEE) + 5 mg de médroxyprogestérone acétate (MPA)) (WHI-EP), alors qu'une réduction du risque a été rapportée chez les patientes utilisant des œstrogènes seuls (0,625 mg d'œstrogènes équins) (WHI-E). En l'absence de facteurs de risque, les risques attribuables de souffrir d'un accident vasculaire cérébral ou d'une maladie thromboemboliques, suite à la prise de THM, sont faibles chez les femmes de moins de 60 ans. Alors que la prise de THM (WHI-EP) était associée à une augmentation de risque coronarien chez des femmes ayant commencé le traitement vers 67 ans, les femmes ayant commencé un traitement (WHI-E) à un âge jeune (50 à 60 ans) présentaient moins de risques coronariens que les femmes non traitées, suggérant que les risques associés sont différents selon le schéma de THM utilisé et la population traitée.*

*Rev Med Brux 2011 ; 32 : 239-42*

### ABSTRACT

*In this review article an update of the menopause hormone therapy is presented (MHT). MHT is the most efficient therapy for climacteric symptoms. It prevents also osteoporosis. Nevertheless, since prolonged use is associated with increased health risks, other therapies, combined with calcium and vitamin D, are preferred for women who suffer from osteoporosis without climacteric symptoms. Increased breast cancer risk has been reported, after 5 years of use, in women treated with a fixed combined regimen of oestrogen and progestin (0,625 mg conjugated estrogens (CEE) + 5 mg de medroxyprogesteron acetate (MPA) (WHI-EP), while a reduced risk has been reported in women using oestrogen only (0,625 mg conjugated estrogens) (WHI-E). In women without risk factors, the attributable risk of suffering from a stroke or thromboembolism, following using MHT, is slow in women younger than 60 years of age. While, MHT (WHI-EP), was associated with an increased risk of coronary disease, in women who started their treatment around the age of 67 years, oestrogen only treatment (WHI-E), has been associated with a reduced coronary risk in women who initiated the therapy at a younger age (between 50-60 years), suggesting that the risks vary in relation to the used regimen and the treated population.*

*Rev Med Brux 2011 ; 32 : 239-42*

*Key words : menopause, hormone therapy, cardiovascular, osteoporosis, breast cancer, climacteric*

## INTRODUCTION

Pendant les années '80 et '90, on a vu une augmentation du taux de prescription du traitement hormonal de la ménopause (THM) liée aux publications montrant un effet protecteur des œstrogènes sur le risque d'ostéoporose. A cette époque aussi, des publications rapportaient une association entre le THM et une protection coronarienne. On savait déjà, à cette période, que le THM était associé à un risque accru du cancer du sein. De même, on avait également déjà rapporté une association entre la prise de THM et le risque de développer une thrombose ou une embolie pulmonaire.

Au début des années 2000, on a vu une forte diminution du taux de prescription suite aux publications des études WHI (*Women's Health Initiative*) et *One Million Study* (MS)<sup>1-3</sup>.

Les études WHI comportaient, entre autres, deux études randomisées en double aveugle évaluant soit un schéma fixe de THM combiné (à savoir 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés (CEE) associés à 5 mg de médroxyprogestérone acétate (MPA) en continu) (WHI-EP), chez près de 16.000 femmes, soit un traitement évaluant des œstrogènes seuls (0,625 mg d'œstrogènes équinés) (WHI-E), chez près de 10.000 femmes hystérectomisées en double aveugle *versus* placebo<sup>1-2</sup>.

L'étude MS concerne une étude observationnelle dans une grande population en Angleterre<sup>3</sup>.

La première étude WHI-EP rapportait un effet globalement négatif du traitement hormonal par rapport aux bénéfices attendus. C'est surtout suite à cette étude que de nombreux médecins et patientes ont arrêté de prescrire et d'utiliser un THM. Le marché du THM s'est effondré et l'industrie pharmaceutique a décidé de ne plus investir dans les THM, voire dans la santé de la femme. Cet article de revue fait le point de l'actualisation du THM.

## MATERIEL ET METHODE

La proposition d'actualisation de traitement est basée sur une revue des grandes études randomisées et observationnelles, les recommandations scientifiques de la Société Belge de la ménopause (BMS) et de la société Européenne de la ménopause (EMAS) et du *Belgian Bone Club* (BBC) ([www.menopausesociety.be](http://www.menopausesociety.be)<sup>4-7</sup>). Nous présenterons sommairement dans ce texte les bénéfices et risques liés au THM ainsi que des recommandations.

## BENEFICES

### Symptômes climatériques

Les symptômes directement ou indirectement liés à la ménopause (troubles vasomoteurs, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, insomnie, changements d'humeur, troubles psychologiques, altération de la

concentration et de la mémoire, dysfonctionnements sexuels, troubles urogénitaux, arthralgie) troublent la qualité de vie associée à la santé des femmes pendant des durées variables (courtes à très longues). Chez les femmes souffrant de ces symptômes de façon modérée à sévère, le THM s'avère être le traitement le plus efficace. Chez les femmes asymptomatiques, le THM n'améliore pas de manière significative la qualité de vie.

Le THM améliore aussi l'atrophie génitale et ses symptômes (dyspareunie), mais ceci peut aussi être accompli par des traitements locaux (topiques) en l'absence d'autres indications. L'incontinence urinaire n'est pas une indication pour le THM.

### Ostéoporose

Il est important de promouvoir une hygiène de vie saine (faire de l'exercice, bannir la cigarette et les excès d'alcool, etc.). Le THM est efficace dans la prévention de la perte osseuse liée à la ménopause et dans la prévention des fractures de la colonne vertébrale et/ou de la hanche et peut en conséquence être utilisé chez des femmes présentant une ostéopénie sévère ou une ostéoporose à un âge jeune. Néanmoins, étant donné que le THM utilisé sur de longues périodes, et chez des femmes âgées est accompagné de risques d'AVC et de cancer du sein, l'utilisation d'autres médicaments spécifiques pour l'ostéoporose (SERM, biphosphonates, denosumab, strontium, PTH) sera favorisée chez des femmes souffrant d'ostéoporose en l'absence de symptômes climatériques<sup>5,8</sup>. Il y aura lieu, dans tous les cas, d'associer un supplément de calcium et de vitamine D aux autres traitements prescrits. Le risque de fracture peut être évalué par la densitométrie osseuse (DMO) associée à l'algorithme FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>).

## RISQUES

### Risque de cancer du sein

#### *Effet sur le dépistage*

Le dépistage du cancer du sein devrait être réalisé indépendamment du fait que les femmes aient recours ou non à un THM. Certains traitements (dose élevée et certains progestatifs) augmentent la densité mammographique, ce qui peut se traduire par une perte de précision de la mammographie. Cette augmentation de la densité mammographique n'est pas, ou moins observée, dans les cas d'autres régimes (faible dose de THM, œstrogènes seuls, SERM's, tibolone). Toutefois, une densité mammographique élevée n'est pas une contre-indication à la prescription de THM, pour autant que le THM soit indiqué.

#### *THM et nouveaux cancers*

Dans l'étude WHI-EP (CEE + MPA), un risque accru de cancer du sein après 5 années d'utilisation a été observé<sup>1</sup>. Néanmoins, de façon plus surprenante,

les patientes dans l'étude WHI-E avaient un taux de cancer du sein moindre que les patientes ayant reçu un placebo (risque relatif 0,77 - intervalle de confiance 0,62 à 0,95) après un suivi à plus de 10 ans<sup>9</sup>. En conséquence, l'ajout d'un progestatif n'est pas indiqué chez les femmes ayant subi une hystérectomie. Ces résultats discordants suggèrent aussi que les risques associés sont différents selon le schéma de THM utilisé. Certaines données d'observation montrent que l'excès de risque peut être différent selon le progestatif utilisé (risque plus faible avec la progestérone micronisée, la dydrogestérone)<sup>10</sup>. De plus, le risque peut apparaître plus précocement et être plus élevé chez les femmes présentant un IMC peu élevé et ayant commencé un THM tôt après le début de la ménopause.

Le risque doit être exprimé en augmentation de risque absolu et attribuable : cela signifie par exemple sur la base des données (pessimistes) de WHI-EP, que dans une cohorte de 1.000 femmes post-ménopausées de 50-79 ans qui ont recours au THM pendant une période de 10 ans, le risque absolu calculé d'un cancer du sein est de 38 pour les utilisatrices du THM contre 30/1.000 femmes chez les utilisateurs placebo, ce qui représente 8 cas supplémentaires. Ce risque additionnel est comparable à celui de certains facteurs liés au mode de vie (2-3 verres de vin/jour).

### Risque cardiovasculaire

#### *Accident vasculaire cérébral (AVC)*

Plusieurs études rapportent une augmentation du risque d'AVC sous THM. Toutefois, en l'absence de facteurs de risque, les risques attribuables sont négligeables chez les femmes de moins de 60 ans. A une dose standard, il y a un surplus de 1 cas/10.000 femmes-année avant 60 ans, et de 8 à 11 cas/10.000 femmes-année après 60 ans sur une incidence de référence de 26/10.000 années-femmes. Ces risques semblent moindres à des doses faibles de THM. Par précaution, le THM est contre-indiqué chez les femmes présentant un antécédent ou des facteurs de risque d'AVC.

#### *Maladies thromboemboliques veineuses*

Plusieurs études randomisées et observationnelles, mais pas toutes, ont révélé que le THM augmente le risque de maladies thromboemboliques veineuses.

A nouveau, si on considère les données pessimistes, cela signifie que dans une cohorte de 1.000 femmes utilisant un THM, 2 cas supplémentaires apparaissent par année d'utilisation, sur un risque de référence typique de 1 pour 1.000 années-femmes. Dans l'étude WHI-E, il n'y avait pas d'augmentation de risque. Ce risque est vraisemblablement également réduit si l'on utilise des doses orales faibles de THM ou des traitements comprenant des œstrogènes transdermiques/percutanés.

Les risques sont par contre augmentés chez les femmes plus âgées, en surpoids, sédentaires et en présence d'antécédents de TVP ou de thrombophilie. De fait, le risque est le plus élevé pendant la première année d'utilisation<sup>7</sup>.

### RISQUE OU BENEFICE ? : LES MALADIES CORONARIENNES

Alors que la première publication WHI-EP, rapportait une augmentation de risque coronarien chez des femmes ayant commencé le THM vers 67 ans en moyenne<sup>1</sup>, la publication la plus récente de la WHI-E rapporte qu'après un suivi de 10 ans, les femmes ayant commencé un traitement à un âge jeune (50 à 60 ans) présentaient moins d'événements coronariens, moins d'infarctus du myocarde et une évolution de leur santé plus favorable que les femmes non traitées<sup>9</sup>. Ces données suggèrent à nouveau que tous les schémas de traitements n'ont pas le même effet et que la population à laquelle on s'adresse a de l'importance, en particulier son âge. Un grand nombre d'auteurs pensent qu'il existe une " fenêtre thérapeutique " pendant laquelle le THM a un effet protecteur car il diminue les risques de progression d'athérosclérose, alors que plus tard celui-ci (en tout cas à dose élevée) augmenterait le risque thrombotique.

### CONCLUSION

Où en est-on 10 ans après les premières publications WHI ?

Les données publiées récemment sont rassurantes pour les femmes hystérectomisées qui prennent un traitement d'œstrogènes seuls avant la soixantaine. Plus largement, de nombreuses données suggèrent que les résultats inquiétants observés au début des années 2000 étaient liés au choix d'un progestatif délétère. Quand un progestatif s'avère nécessaire, le choix d'une molécule plus neutre est donc impératif afin de réduire les effets négatifs observés sous acétate de médroxyprogestérone. De plus, à la lumière des dernières études, il apparaît que l'initiation du traitement hormonal de ménopause n'est pas indiquée chez des patientes âgées, ménopausées depuis plus de 10 ans et qui sont de surcroît asymptomatiques. Par contre, pour une femme de 50 à 60 ans qui présente des symptômes modérés ou sévères, un traitement hormonal bien choisi permettra d'obtenir des effets bénéfiques en termes de gestion du climatère sans augmentation globale de risque pour sa santé.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* ; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 321-33

2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD ; WHI Investigators : Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women : the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003 ; 289 : 3243-53
3. Beral V ; Million Women Study Collaborators : Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003 ; 362 : 419-27
4. Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH ; EMAS board members : The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. Maturitas 2008 ; 61 : 227-32
5. Body JJ, Bergmann P, Boonen S *et al.* : Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis : a consensus document by the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2010 ; 21 : 1657-80
6. Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT *et al.* : EMAS position statement : managing obese postmenopausal women. Maturitas 2010 ; 66 : 323-6
7. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT *et al.* : EMAS position statement : Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. Maturitas 2011 ; 69 : 195-8
8. Rozenberg S : New therapeutic targets and agents for osteoporosis. Maturitas 2010 ; 65 : 299-300
9. La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JE *et al.* ; WHI Investigators : Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy : a randomized controlled trial. JAMA 2011 ; 305 : 1305-14
10. 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 : 103-11

**Correspondance et tirés à part :**

S. ROZENBERG  
C.H.U. Saint-Pierre  
Département de Gynécologie-Obstétrique  
Rue Haute 290  
1000 Bruxelles  
E-mail : serge\_rozenberg@stpierre.be

Travail reçu le 13 mai 2011 ; accepté dans sa version définitive le 5 juillet 2011.