

La ménopause et le traitement hormonal de la ménopause : une actualisation

Menopause and menopause hormonal treatment : an update

S. Rozenberg, A. Joris, V. Albert, C. Antoine et J. Vandromme

Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Saint-Pierre, ULB

RESUME

Le traitement des symptômes vasomoteurs constitue l'indication principale du traitement hormonal de la ménopause (THM). La seconde indication est le traitement de l'ostéoporose après la ménopause. Toutefois, d'autres produits sont utilisés pour traiter des femmes plus âgées à cette même fin. La balance bénéfice-risque est en faveur du THM pour les femmes post-ménopausées et symptomatiques, mais les doses d'œstrogène ont été réduites dans les schémas de traitement actualisés. Par ailleurs, ces schémas préconisent l'utilisation soit de progestatifs moins androgéniques et ayant une moindre innocuité que les progestatifs anciens, soit des SERMs. Ces schémas constituent les premiers choix de traitement pour les femmes non-hystérectomisées. Les progestatifs non-androgéniques sont associés à un risque diminué de thrombose veineuse et de cancer du sein alors que les œstrogènes par voie transdermique présentent un moindre risque de thrombose veineuse. Chez les femmes qui n'ont plus d'utérus, il convient de prescrire des œstrogènes sans progestatifs. Le traitement local par voie vaginale à base d'œstrogènes est indiqué chez les femmes souffrant de vaginite atrophique, entraînant des difficultés sexuelles ou des infections urinaires récidivantes.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 259-63

ABSTRACT

Postmenopausal hormone therapy (MHT) is mainly used for the relief of menopausal symptoms. It can also be prescribed for the treatment of postmenopausal osteoporosis, but nowadays, other medications are given to older patients for this indication. Current, available data, demonstrates that MHT is beneficial as well as safe for postmenopausal, symptomatic women. Modern regimens of MHT comprise lower dosages of estrogens than in the past, either safer progestins or SERMs. These regimens should be the preferred option for women with a uterus. Non-androgenic progestin may present reduced thrombotic and breast cancer risks, and transdermal oestrogen could have a reduced thrombotic risk. Oestrogen-only therapy is the preferred option for women who underwent a hysterectomy. Vaginal oestrogen therapy is indicated for women with atrophic vaginitis and recurrent urinary tract infections.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 259-63

Key words : menopause, climacteric, menopause hormonal treatment, osteoporosis, vasomotor symptoms, vulvo vaginal atrophy, breast cancer

INTRODUCTION

Le sujet de la ménopause et de son traitement hormonal (THM) peut être décrit comme un balancier qui a fait de nombreux allers-retours¹. En effet depuis la découverte de l'action bénéfique des extraits ovariens et puis, dans les années '50, des œstrogènes, pour soulager les symptômes de la ménopause, plusieurs controverses ont engendré des pics et des

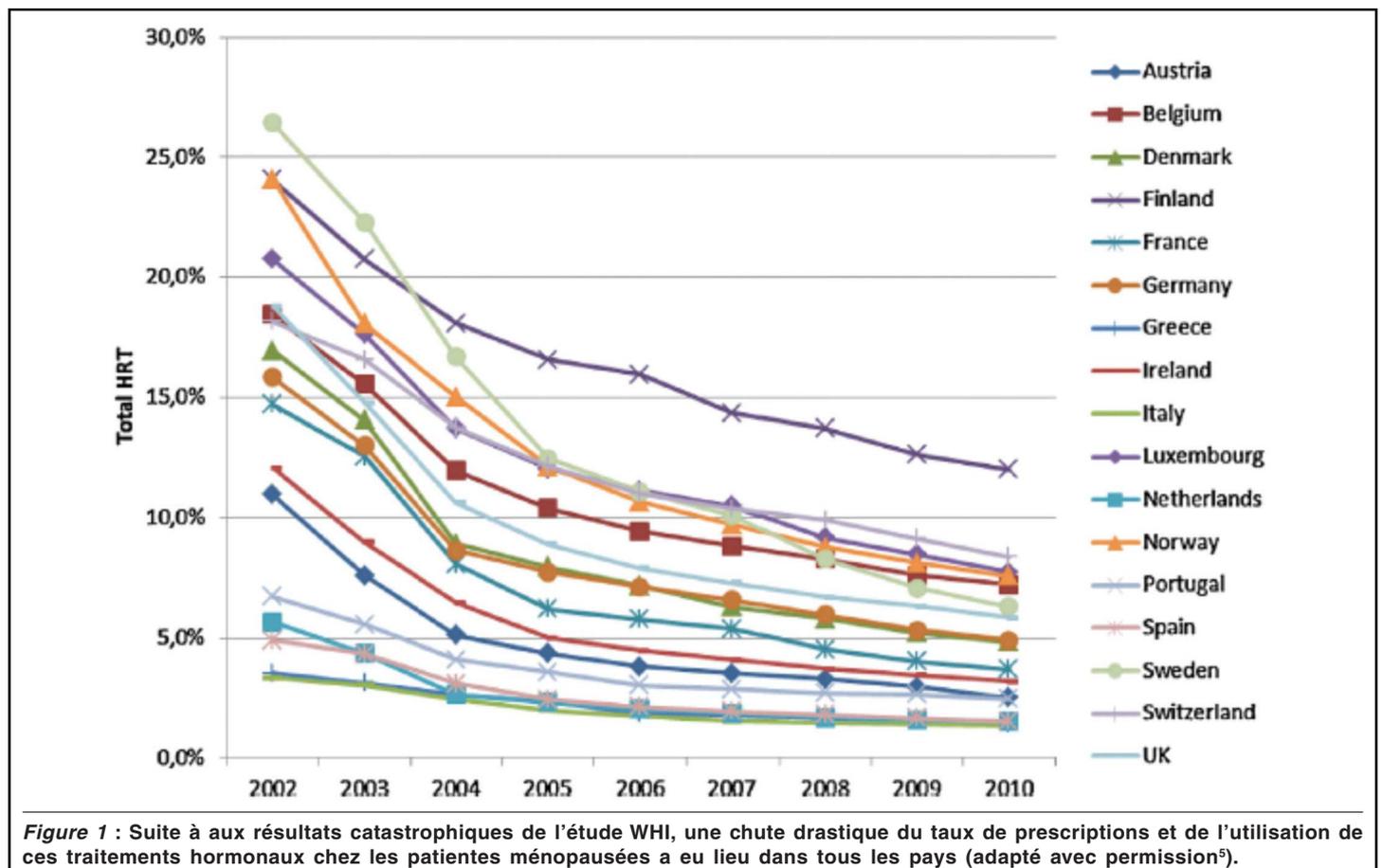
chutes des taux d'administration de THM. Au cours des années '60, les œstrogènes étaient souvent prescrits seuls, induisant un risque accru de cancer de l'endomètre¹. En conséquence une diminution de l'utilisation des THM au cours des années '70 a été observée. Puis, après la découverte de l'efficacité de l'administration concomitante de progestatifs pour contrebalancer l'effet des œstrogènes sur l'endomètre réduisant ainsi le risque de cancer, une nouvelle

augmentation de prescriptions de THM a été constatée¹. Au cours des années '80, suite à la reconnaissance de l'effet protecteur du THM sur la perte osseuse liée à la carence ostrogénique après la ménopause, on a vu apparaître une nouvelle augmentation des taux de prescription des THM¹. Il faut rappeler qu'à cette époque le THM constituait le seul traitement efficace de l'ostéoporose car les traitements que nous connaissons actuellement comme les " *Selective Estrogen Receptor Modulator* " ou SERMs (le Raloxifene), les biphosphonates ou encore le denosumab n'existaient pas encore. Au cours des années '90, les taux de prescription des THM ont encore augmenté suite à la découverte du rôle bénéfique des œstrogènes par rapport au risque d'athérosclérose^{1,2}. C'est dans ce contexte qu'à la fin des années '90, plusieurs études ont été réalisées, notamment celles de la " *Women's Health Initiative* " (WHI)¹. Les premiers résultats de ces études ont été publiés dans les années 2000, rapportant une balance bénéfice-risque négative concernant les THM, ce qui a suscité énormément d'émoi au sein du monde médical, dans la presse, auprès des agences de médicaments (EMA, FDA) et finalement chez les patientes^{1,4}. Evidemment, ces résultats catastrophiques ont eu pour conséquence, en Belgique et partout dans le monde, une chute dramatique du taux de prescription et d'utilisation de traitements hormonaux chez les patientes ménopausées (figure 1)⁵. En effet, les résultats de ces premières études ont montré une balance négative, c'est-à-dire plus d'évènements cardiovasculaires, d'AVC, d'embolies pulmonaires et de cancers du sein dans le groupe traité que dans le groupe non traité.

Finalement, le seul point positif démontré par ces études est une diminution du nombre de fractures chez les patientes traitées. Il faut néanmoins nuancer quelque peu les résultats susmentionnés. Ces études avaient été planifiées chez des patientes asymptomatiques dont l'âge moyen était de 65 ans, c'est-à-dire environ 15 ans de plus que l'âge auquel survient habituellement la ménopause. Ces choix ont été faits car le protocole des études prévoyait de donner un placebo pendant 8 ans versus un traitement hormonal actif, et le but était d'étudier la balance bénéfice-risque sur les maladies chroniques. Il était de ce fait peu envisageable d'inclure des femmes jeunes souffrant de troubles vasomoteurs, qui sont en fait, l'indication principale du THM. De nombreuses patientes présentaient en outre des facteurs de risque tels que obésité et hypertension artérielle. Enfin, le schéma testé comportait des œstrogènes équins conjugués, associés à un progestatif très peu utilisé chez nous, l'acétate de médroxyprogestérone (MAP), principalement utilisé aux USA.

OU EN EST-ON AUJOURD'HUI ?

Depuis ces premiers résultats, beaucoup d'eau a coulé sous les ponts. D'autres résultats de l'étude WHI dont ceux concernant les patientes hystérectomisées, ne nécessitant donc pas de traitement progestatif et qui ont reçu des œstrogènes seuls versus placebo, ont été publiés⁶. Les résultats de cette étude, malgré le fait qu'il s'agissait aussi de patientes âgées, étaient nettement moins négatifs. L'étude montrait toujours une augmentation du risque d'AVC et de thrombose



veineuse profonde, mais moins de décès, de fractures et de cancers du sein dans le groupe de femmes traitées par œstrogènes équinés que dans le groupe de femmes traitées par placebo⁶. Depuis lors, d'autres études ont été publiées et une nouvelle analyse des études WHI a eu lieu^{1,7-15}. Une modification des schémas de traitement a également été instaurée et la recommandation actuelle est de prescrire des doses d'œstrogènes nettement plus faibles (l'équivalent de 0,5 mg d'œstradiol/ jour) correspondant à 4 fois moins que celles utilisées il y a 20 ans¹. De plus, l'innocuité des progestatifs utilisés actuellement est plus grande que celle des progestatifs utilisés antérieurement¹. On préconise aussi l'utilisation d'œstrogènes vaginaux pour les affections vulvo-vaginales^{1,14} et de nouvelles associations de THM ont vu le jour^{1,13}. Enfin, la recherche continue pour développer d'autres molécules visant un traitement sans hormones sexuelles. Ainsi des antagonistes du récepteur neurokinine 3 ont été testés avec succès dans des études randomisées et pourraient être commercialisés dans quelques années¹⁵.

INDICATIONS DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)

Quelles sont les indications des THM actuellement ?

Premièrement, on peut traiter les **symptômes vasomoteurs** qui sont liés ou attribués à la ménopause tels que les bouffées de chaleur, les transpirations excessives, les sudations nocturnes, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur et les douleurs articulaires. Ces symptômes ne sont toutefois pas ressentis de la même façon par les patientes. Près de la moitié des femmes ont des symptômes légers à modérés alors qu'environ un quart des patientes présenteront des symptômes modérés à sévères. Il est certain qu'actuellement il n'existe aucun autre traitement qui, comme le traitement hormonal, permettrait de réduire la fréquence et la sévérité de ces symptômes de près de 90 %¹⁶. Toutefois, aujourd'hui on préconise l'utilisation de doses très faibles (par exemple 0,5 mg d'œstradiol) en première intention à la place des doses utilisées auparavant (1 ou 2 mg) ce qui rallonge le temps nécessaire pour agir sur les bouffées de chaleur. Si autrefois une patiente qui ressentait une moyenne de 70 bouffées de chaleur par semaine (soit 10/jour) était soulagée, après quatre semaines, par une dose quotidienne de 1 à 2 mg d'œstradiol, aujourd'hui il faudra 6 à 8 semaines de traitement par 0,5 mg d'œstradiol (ou son équivalent par voie percutanée) pour obtenir un résultat similaire. Dans de rares cas il sera malgré tout nécessaire d'augmenter la dose afin de soulager la patiente.

La deuxième indication est le traitement de l'ostéoporose. Dans les années '80, le seul régime thérapeutique disponible pour l'ostéoporose était le traitement hormonal qui d'ailleurs, s'est avéré très efficace. Il diminue le risque de fracture de la hanche d'à peu près 40 %, même dans une population de femmes non ostéoporotiques¹. Toutefois, comme pour l'ostéoporose, un traitement est généralement

nécessaire pendant de longues années c'est-à-dire près de 20 ans, le traitement hormonal ne constitue pas le premier choix de traitement car le THM n'est pas indiqué chez les femmes très âgées¹. Il est cependant envisageable de commencer par un traitement hormonal chez des femmes ostéoporotiques vers 50 voire 60 ans pour ensuite le changer et prescrire d'autres molécules comme les SERMs, les bisphosphonates ou le denosumab selon l'âge de la patiente, le degré d'ostéoporose et les éventuels effets secondaires de ces autres traitements.

Ménopause et vieillissement urogénital

Il y a lieu d'interroger systématiquement les patientes concernant les plaintes urinaires telles que l'incontinence, la nycturie et aussi les plaintes de sécheresse vaginale et de dyspareunie. Ces deux sujets restent en effet tabous, malgré leur haute prévalence (au moins une femme sur deux en souffre)¹. Le manque d'œstrogènes au niveau du tissu vaginal peut être responsable d'une diminution du taux de glycogène, ce qui a pour conséquence une production moindre d'acide lactique, une augmentation du pH vaginal et enfin, une vaginite atrophique¹. Un cercle vicieux est créé, induisant une perte d'élasticité des tissus vaginaux, saignements et douleurs. Afin d'éviter ces désagréments, il y a lieu de prescrire un traitement vaginal topique à base d'œstrogènes. Ces traitements locaux pourraient aussi agir de façon avantageuse sur la santé en général¹⁴. Il est possible que l'utilisation d'autres produits tels que les gels ou les lubrifiants suffise dans certains cas¹⁷. Aujourd'hui, les comités d'experts comme par exemple l'" *American College of Obstetricians and Gynaecologists* " considèrent que même les patientes ayant eu un cancer gynécologique peuvent bénéficier d'un traitement local œstrogénique, si d'autres schémas de traitement n'ont pas permis une diminution de la symptomatologie¹⁸.

QUELS SONT LES RISQUES DU THM ?

Le risque de cancer du sein

Ce risque constitue la crainte principale des femmes. L'étude WHI comparant les femmes traitées par œstrogènes équinés et MPA versus placebo, rapporte un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes traitées par œstrogènes + MPA⁴. Des sous-analyses rapportent que ce risque est surtout présent chez les femmes qui ont déjà été traitées par THM avant de participer à l'étude, mais pas chez les femmes qui étaient naïves (c'est-à-dire qui n'avaient jamais utilisé de THM) au début de l'étude⁹. Par contre dans l'étude comparant les œstrogènes équinés au placebo, on constate une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par œstrogènes équinés versus placebo^{6,10}. Ces résultats sont étonnants et méritent une analyse approfondie et nuancée. Dans ce contexte il faut être prudent dans la façon dont on communique l'information aux patientes. Les chiffres doivent être présentés en termes de risque absolu et de risque attribuable et non en termes de risques

relatifs. On peut, par exemple, communiquer les résultats pour la tranche d'âge de 50 à 59 ans, c'est-à-dire l'âge des femmes à qui l'on prescrit le plus souvent un traitement hormonal. On exprimera les résultats en termes d'évènements par 10.000 femmes-années c'est-à-dire pour 1.000 femmes traitées pendant 10 ans versus 10.000 femmes-années de femmes non traitées. Dans cette optique, on observe si on est " optimiste " une diminution du risque de cancer du sein d'à peu près 6 cas si on prescrit un schéma comprenant des œstrogènes seuls chez des femmes hystérectomisées¹². Mais si on est " pessimiste " on observe une augmentation d'à peu près 9 cas, chez les femmes traitées par œstrogènes et progestatifs combinés¹². Par ailleurs, depuis la publication des résultats de ces études, les schémas des traitements hormonaux ont changé : on prescrit des œstrogènes moins dosés et des progestatifs avec une plus grande innocuité, comme la progestérone ou de la dihydrogestérone¹¹. Une autre approche consiste à prescrire des œstrogènes combinés à des SERMs (œstrogènes conjugués combinés au bazédoxifène)¹³. Toutefois, cette approche intéressante n'a pas rencontré le succès escompté, suite au prix très élevé de mise sur le marché.

En pratique clinique il y a lieu de considérer les risques individuels de la patiente tels que son histoire personnelle et familiale, sa densité mammaire, son mode de vie.

Les risques cardiovasculaires

Dans ce domaine comme pour le risque d'ostéoporose ou de cancer du sein, il y a lieu d'évaluer le profil de risque de la patiente et la présence de facteurs de risques : l'obésité (surtout de type androïde), le tabagisme, la prise d'alcool, la sédentarité, l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie. Mais quel est l'effet du THM sur l'incidence ou l'aggravation des maladies cardiovasculaires ? Les études publiées dans les années '90 rapportaient majoritairement un effet favorable et protecteur du traitement hormonal sur le risque coronarien. Néanmoins, les premiers résultats de l'étude WHI (œstrogènes + MPA) ne confirmaient pas ces bénéfices (figure 2)⁴. Une ré-analyse de ces données a toutefois eu lieu plus tardivement. Celle-ci rapporte que l'effet n'est pas le même si on administre un schéma œstro-progestatif avec de la MPA ou un schéma œstrogénique seul et que l'effet est différent en fonction de l'âge des patientes^{1,12}. Chez les patientes de moins de 60 ans traitées aux œstrogènes seuls, on observe un effet protecteur des œstrogènes sur le risque coronarien, d'infarctus et même de décès toutes causes confondues^{1,12}. Après l'âge de 60 ans, ce bénéfice disparaît. Aujourd'hui, de plus en plus d'auteurs et de sociétés scientifiques pensent que les œstrogènes ont un effet protecteur, diminuant le risque d'athérosclérose par des actions génomiques et non-génomiques, mais qu'ils peuvent aussi favoriser des thromboses d'artères fortement endommagées¹. C'est ce qu'on appelle la " fenêtre d'opportunité " de

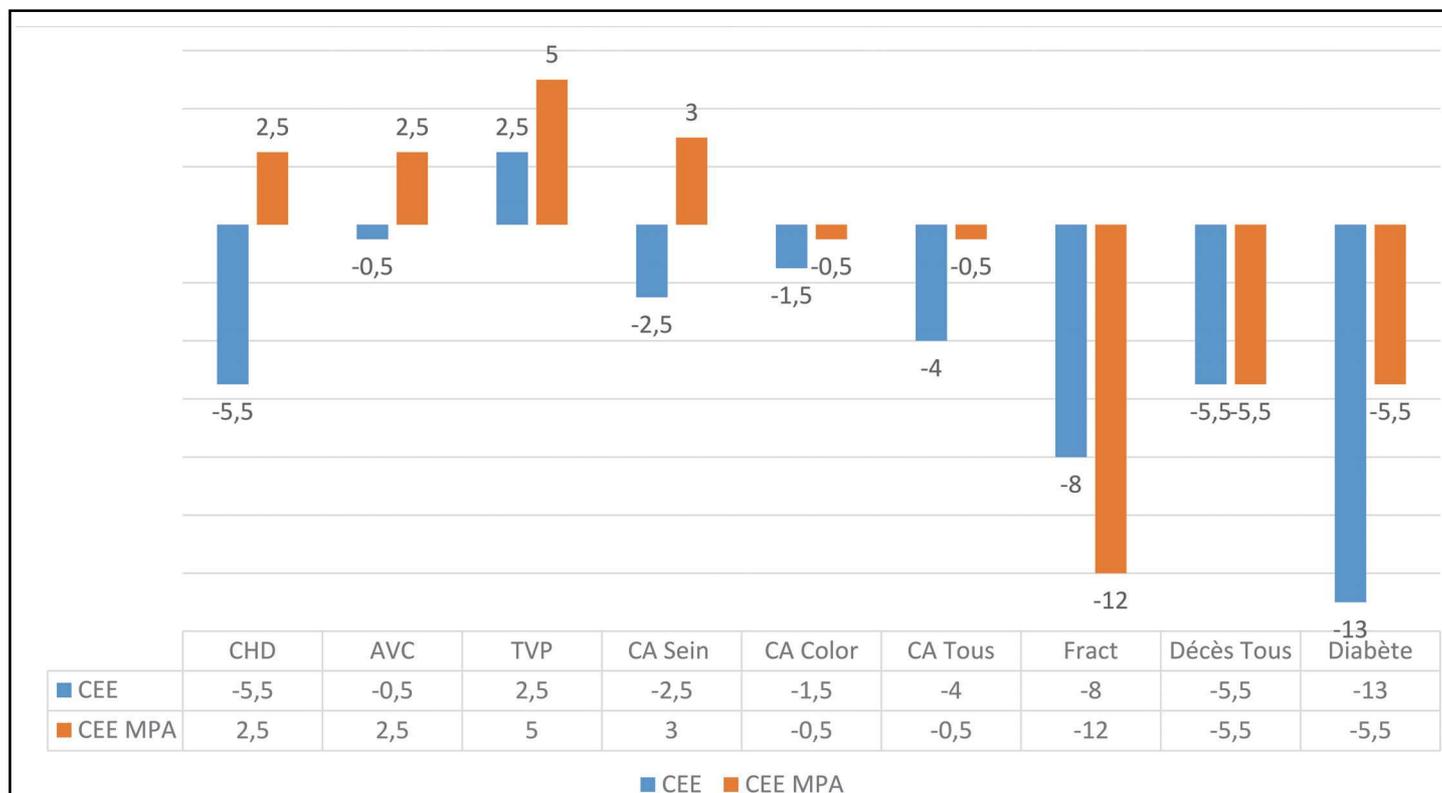


Figure 2 : Evaluation des bénéfices et des risques liés au THS sur base des données WHI chez des femme de 50-59 ans, ayant utilisé soit des œstrogènes seuls (CEE) soit des œstro-progestatifs (CEE +MPA). Les risques sont exprimés en risques attribuables/1.000 femmes pendant une utilisation de 5 ans. Les valeurs supérieures à 0 expriment un risque excédentaire et les valeurs négatives une réduction du risque.

(CHD : maladie coronarienne ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; TVP : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire ; CA Sein : cancer sein ; CA Color : Cancer colorectal ; Fract : Fractures) (Adapté de la référence 12).

prescription du traitement hormonal. Par ailleurs, d'autres études randomisées récentes confirment également un effet protecteur des œstrogènes sur l'athérosclérose⁷. Dans l'étude de Hodis *et al.*, on rapporte un effet protecteur de l'administration d'estradiol sur le développement de l'artériosclérose, mesurée par doppler de l'artère carotidienne, chez des patientes à qui on a prescrit le THM endéans les 6 ans après la survenue de la ménopause, mais une absence de protection si le THM est prescrit plus de 10 ans après le début de la ménopause⁷.

Le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (TVP-EP)

Le THM est associé à un risque accru de TVP-EP. Plusieurs études observationnelles rapportent une absence d'augmentation de ce risque quand des schémas de traitement utilisant des œstrogènes transdermiques plutôt qu'oraux et des progestatifs neutres plutôt que des dérivés de la nortestostérone sont utilisés⁸.

CONCLUSION

La ménopause constitue une opportunité pour évaluer les facteurs de risque de la patiente et les corriger (arrêt du tabac, diminution d'alcool, perte de poids, augmentation du sport). Il y a lieu d'évaluer le risque individuel des pathologies telles que l'ostéoporose, le risque de cancer du sein, le risque coronarien. Chez des patientes qui présentent des symptômes de ménopause invalidants et qui ne présentent pas de contre-indications, un traitement hormonal est généralement indiqué et la balance bénéfice-risque sera en faveur du traitement hormonal. Dans ces cas, il y a lieu de prescrire la dose la plus faible possible et les produits ayant la plus grande innocuité. En effet la qualité de vie prime pour ces patientes.

Conflits d'intérêt : Le Dr S. Rozenberg a reçu des subventions des firmes Mytra, Milan, Gedeon et Amgen.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(4):216-27.
2. Col NF, Eckman MH, Karas RH, Pauker SG, Goldberg RJ, Ross EM *et al.* Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 1997;277:1140-7.
3. Rozenberg S, Kroll M, Vandromme J, Paesmans M, Lefever A, Ham H. Factors influencing the prescription of hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1997;90(3):387-91.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
5. Ameye L, Antoine C, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S. Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade. *Maturitas*. 2014;79(3):287-91.

6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
7. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J *et al.* Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221-31.
8. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):340-5.
9. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*. 2006;55(2):103-15.
10. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):476-86.
11. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):535-43.
12. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management-Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*. 2016;374(9):803-6.
13. Valera MC, Gourdy P, Trémollières F, Arnal JF. From the Women's Health Initiative to the combination of estrogen and selective estrogen receptor modulators to avoid progestin addition. *Maturitas*. 2015;82(3):274-7.
14. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS *et al.* Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11-20.
15. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z *et al.* Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10081):1809-20.
16. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review. *Climacteric*. 2001;4(1):58-74.
17. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE *et al.* Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681-90.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659 Summary: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):618-9.

Correspondance :

S. ROZENBERG
 CHU Saint-Pierre
 Service de Gynécologie-Obstétrique
 Rue Haute, 290
 1000 Bruxelles
 E-mail : serge_rozenberg@stpierre-bru.be

Travail reçu le 26 juin 2018 ; accepté dans sa version définitive le 28 juin 2018.