

Bénéfices et risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause

RÉSUMÉ : Les modalités de prescription du traitement hormonal substitutif (THS) ont été grandement modifiées depuis le début des années 2000, après la parution de plusieurs études américaines et anglo-saxonnes ayant mis en évidence un surrisque de cancer du sein, d'accidents coronariens, vasculaires cérébraux et thrombo-emboliques. Même si certains aspects de ces études sont critiquables, les autorités de santé françaises ont à la suite de celles-ci restreint les indications du THS : celui-ci est désormais réservé aux troubles du climatère ainsi qu'en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez des femmes présentant des troubles climatériques. Plusieurs études françaises ont affiné ces notions de surrisque en précisant les effets du THS en fonction des molécules utilisées, de leur voie d'administration ainsi que de leur posologie.



→ A.G. POURCELOT
Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital de Bicêtre,
LE KREMLIN-BICÊTRE.

L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans en France. Contrairement à celui de la puberté, il ne s'est pas modifié depuis plus d'un siècle. Le nombre de femmes ménopausées en France est d'environ 11 500 000, avec chaque année 450 000 femmes atteignant l'âge de la ménopause [1]. Avec l'allongement de l'espérance de vie, la période de la ménopause équivaut désormais souvent dans la vie d'une femme à la période d'activité génitale.

Durant longtemps, au regard des bénéfices admis, le traitement hormonal substitutif était largement prescrit et ce pour de longues durées. Depuis 1998 (parution des études HERS et WHI), plusieurs complications liées à ce traitement ont été mises en évidence (notamment surrisque de cancer du sein, d'accidents coronariens, d'accidents vasculaires cérébraux et thrombo-emboliques veineux) et sa prescription ne cesse de diminuer.

En 1998, 54 % des femmes de 48 à 52 ans et 38 % des 60-64 ans étaient sous THS. Ce chiffre avait été multiplié par 6 en

vingt ans. En 2007, elles n'étaient plus que 16 %.

En 2003, au vu des résultats des différentes études, l'Afssaps ainsi que les autorités de santé de la plupart des pays occidentaux ont émis des recommandations restreignant l'usage du THS au traitement des troubles du climatère et en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez des femmes présentant des troubles climatériques.

Bénéfices du THS

1. Troubles du climatère

Les bouffées de chaleur concernent près de 75 % des femmes ménopausées avec le plus souvent une altération de la qualité de vie non négligeable qui doit systématiquement être recherchée à l'interrogatoire. Elles persistent 5 ans après le début de la ménopause chez la moitié des femmes. Plusieurs essais randomisés (PEPI [2], HERS [3], WHI [4]) ainsi que des études d'observation ont démontré le rôle bénéfique du THS sur la qualité

de vie ainsi que sur les troubles du climatère avec notamment une diminution de 80 % des bouffées de chaleur [5]. Ces effets positifs ne sont retrouvés que chez des patientes symptomatiques.

2. Ostéoporose et fractures

Les effets observés proviennent des estrogènes. Ceux-ci inhibent la résorption osseuse en freinant le remodelage osseux par les ostéoclastes.

L'effet bénéfique du THS en matière de prévention de l'ostéoporose et de la diminution des fractures est désormais bien démontré et documenté. Concernant le gain de masse osseuse, deux méta-analyses publiées en 1998 [6] et 2002 [7] démontrent cet effet positif (environ +5 % au niveau du rachis et +2,5 % au niveau du fémur en un an). Celui-ci est observé, quelle que soit la voie d'administration des estrogènes, et il est dose-dépendant. Cependant, il s'estompe rapidement après l'arrêt du THS. A noter qu'il est prédominant sur les vertèbres par rapport au col fémoral dans la majorité des études.

Sur le plan fracturaire, les effets positifs ne sont plus contestés. Plusieurs méta-analyses [8] ainsi que des essais randomisés dont le premier fut l'étude WHI [9] démontrent une protection liée au THS, avec des risques relatifs compris entre 0,60 et 0,76.

3. Cancer du côlon

Le rôle protecteur du THS sur la survenue de cancer colique a été montré dès 1995 [10]. Globalement, on trouve un risque relatif d'environ 0,80 qui diminue à 0,6 pour les utilisatrices récentes [11]. Il n'a pas été mis en évidence d'effet bénéfique sur le cancer rectal.

Risques du THS

Les risques du THS ont fait l'objet d'études randomisées. Les principales sont celles du **tableau I**. Les effets des

progestatifs sont quant à eux résumés dans le **tableau II**.

1. Cancer de l'endomètre

Il est désormais bien démontré que l'administration d'estrogènes seuls augmente de façon significative le risque de cancer de l'endomètre environ par un facteur 2 à 2,5 [17]. Ce risque est diminué, voire annulé en cas d'adjonction d'un progestatif au moins 12 jours par mois. Ces données sont retrouvées dans les études WHI et MWS. A noter que la progestérone micronisée ne contrôle pas le risque de cancer de l'endomètre.

	HERS	WHI estrogènes + progestatifs	WHI estrogènes seuls	MWS
Cancer du sein	1,3 (0,77-2,19)	1,26 (1-1,59)	0,77 (0,59-1,01)	2 (1,88-2,1)
Fractures	1,1 (0,49-2,5)	0,66 (0,45-0,98)	0,61 (0,42-0,91)	0,62 (0,4-0,94)
Accidents coronariens	0,99 (0,8-1,22)	1,29 (1,02-1,63)	0,91 (0,75-1,12)	
Accidents thrombo-emboliques veineux	2,8 (0,9-8,7)	2,13 (1,39-3,25)	1,34 (0,87-2,06)	2,1 (1,2-3,8)
Accidents vasculaires cérébraux	1,2 (1-1,4)	1,41 (1,07-1,85)	1,39 (1,1-1,77)	1,45 (1,1-1,92)
Maldie d'Alzheimer		2,05 (1,21-3,48)	1,49 (0,83-2,66)	
Cancer du côlon		0,63 (0,49-0,92)	1,08 (0,75-1,55)	
Incontinence urinaire d'effort		1,87 (1,61-2,18)	2,15 (1,77-2,62)	

TABEAU I : Effets du THS : principales études randomisées.

	Progestatifs	Effets "bénéfiques"	Effets "délétères"	Effets ?
Progestérone	Progestérone	Sein/Thrombose	Endomètre	Vasculaire
Dydrogestérone	Dydrogestérone	Sein/Thrombose/Endomètre		Vasculaire
Dérivés prégnanes	Acétate de chlormadinone Acétate de cyprotérone MPA Acétate de mégéstrol	Thrombose/Endomètre	Sein/Vasculaire (MPA)	
Norprégnanes	Promégestone Démégestone Trimégestone Acétate de nomégestrol	Endomètre	Sein/Thrombose	
Dérivés de la 19 nor-testostérone : non utilisés en ménopause				

TABEAU II : Rappel des différents types de progestatifs et de leurs effets.

2. Cancer du sein

Le risque éventuel de cancer du sein sous THS constitue la principale préoccupation des prescripteurs et l'inquiétude des patientes.

En 1997, une première grande méta-analyse [12] mettait en évidence un risque relatif de cancer du sein sous THS de 1,14, augmentant à 1,31 (IC 95 % = 1,21-1,49) en cas de prise prolongée au-delà de 5 ans.

En 2003, l'étude randomisée en double aveugle américaine WHI [13] aboutit à un résultat proche avec un HR (hazard ratio) à 1,26 [1-1,59] en cas d'usage d'estrogènes conjugués associés au MPA (médroxyprogestérone acétate). A noter que pour les femmes n'ayant jamais été traitées auparavant par un THS, ce risque n'est plus significatif (HR = 1,06 [0,80-1,38]). Enfin, à l'inverse de l'étude citée précédemment, chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes seuls, il est noté une tendance à la diminution du cancer du sein sans significativité (HR = 0,77 [0,59-1,01]).

La même année, l'étude MWS [14], étude d'observation prospective, objective un risque de cancer mammaire plus élevé sous estrogènes seuls (RR = 1,3 [1,21-1,4]) majoré avec l'adjonction de progestatif (RR = 2 [1,88-2,12]). Il n'est pas trouvé de différence en fonction du type d'estrogène ou de progestatif, ni du type de traitement, séquentiel ou continu. Les résultats de cette étude sont rapidement remis en cause par plusieurs auteurs [15], notamment sur le plan méthodologique.

Enfin, l'étude française de cohorte E3N [16] montre une augmentation du risque de cancer du sein minime à la limite de la significativité en cas de prise d'estrogènes seuls (RR = 1,28 [0,98-1,69]). Il n'y a pas de surrisque en cas d'association de 17 bêta-estradiol + progestérone micronisée ou dydrogestérone mais,

par contre, une augmentation avec les autres progestatifs (RR = 1,69 [1,5-1,91]) démontrée en 2007.

La disparition du risque après arrêt du THS n'est pas bien étudiée, un an dans l'étude MWS et cinq ans dans la méta-analyse du *Lancet* de 1997. Cet élément reste à préciser.

3. Risque cardiovasculaire

● Risque coronarien

La ménopause est une période à haut risque d'accidents coronariens du fait de l'âge des patientes concernées (l'incidence des infarctus du myocarde augmente d'un facteur 10 entre 50 et 65 ans) et de la ménopause en elle-même qui est un facteur de risque. Les multiples études publiées jusqu'à la fin des années 1990, pour la majorité d'entre elles observationnelles, démontraient un effet bénéfique du THS sur le risque coronarien. Il faut attendre 1998 avec l'étude HERS [18] puis 2002 avec l'étude WHI pour que ces résultats soient remis en cause. Dans l'étude HERS, aucun effet protecteur du THS n'est retrouvé en termes de prévention secondaire (HR = 0,99 [0,81-1,22]) et, lors de la seconde partie de l'étude concernant le suivi des patientes ayant poursuivi le THS, on retrouve un hazard ratio à 1 [0,77-1,29]. Dans l'étude WHI, un léger surrisque est observé uniquement pour les femmes traitées par estrogènes et progestatifs (HR = 1,24 [1-1,54]), résultat ayant conduit à l'arrêt prématuré de l'étude. Cependant, ce surrisque diminue avec le temps et disparaît au bout de deux ans. A noter un risque supérieur dans le groupe placebo au bout de six ans de traitement.

Après la parution de ces deux études, les recommandations ont été de ne plus prescrire de THS dans le cadre d'une prévention (primaire ou secondaire) des accidents coronariens. Cependant, ces études sont critiquables à plusieurs points de vue : l'âge moyen des patientes

était élevé (en moyenne plus de 63 ans), presque 70 % étaient en surpoids, 35 % étaient hypertendues et 5 % étaient diabétiques. Enfin, le taux d'abandon de prise du THS a été élevé concernant environ 40 % des femmes. Le progestatif utilisé dans ces études, le médroxyprogestérone acétate (MPA) ayant des propriétés androgéniques, ainsi que les voies d'administration et les posologies des estrogènes (voie orale principalement) expliquent certainement également en partie ces résultats.

● Risque thrombotique veineux

Toutes les études vont dans le même sens, à savoir une augmentation du risque thrombo-embolique veineux sous THS, qu'il associe ou non un progestatif aux estrogènes. Ce surrisque augmente nettement avec l'âge (2,8 dans l'étude HERS, 2,06 dans l'étude WHI en cas d'estrogènes conjugués + MPA et 1,34 si estrogènes seuls).

Il faut cependant nuancer ces résultats au regard de ceux de deux études françaises : E3N et ESTHER [19]. En effet, ce surrisque est annulé en cas d'utilisation d'estrogènes par voie transdermique et de progestatifs de type prégnane, progestérone micronisée ou dydrogestérone.

● Risque d'accident vasculaire cérébral

Le risque est augmenté dans toutes les études (1,2 dans l'étude HERS, 1,4 dans l'étude WHI). Celui-ci semble identique pour les accidents ischémiques et hémorragiques.

● Troubles cognitifs

Les études sont discordantes. Les estrogènes semblent cependant améliorer les fonctions cognitives chez les femmes ménopausées. Une étude réalisée au sein de l'étude WHI (WHIMS) [20] a montré à l'inverse une tendance à un effet délétère du THS, notamment lorsqu'il est administré tardivement. Une des

hypothèses est que le THS pourrait majorer les troubles cognitifs via des phénomènes vasculaires cérébraux. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, la majorité des études objectivent plutôt un effet protecteur du THS avec des diminutions du risque de 30 à 40 % [21] lorsqu'il est administré avant l'apparition de la maladie.

● Appareil urogénital

10 à 40 % des femmes ménopausées souffrent de symptômes liés à une atrophie urogénitale (sécheresse vaginale, dyspareunie, prurit vulvovaginal, signes fonctionnels urinaires, infections urinaires répétées). Dans la majorité des études, ceux-ci sont nettement améliorés par l'administration d'une estrogénothérapie par voie locale [22] ou le THS. A l'inverse, les effets du THS sur l'incontinence urinaire semblent défavorables. Dans les études HERS, WHI, ainsi que dans la cohorte des infirmières de Boston [23], l'incontinence urinaire d'effort est aggravée sous THS. Cependant, les estrogènes seuls pourraient avoir un effet bénéfique sur les symptômes de vessie hyperactive.

Le THS améliore de façon certaine les gênes liées à l'atrophie vaginale, mais ses effets sur l'incontinence urinaire d'effort semblent plutôt délétères et doivent encore être étudiés.

[Conclusion

Les études publiées (HERS, WHI, MWS) au début des années 2000 ont fait reconsidérer la place du THS. A la suite de celles-ci, la plupart des sociétés savantes ont émis des recommandations modifiant les indications et les modalités de prescription du THS. En France, il est désormais réservé à la prise en charge des troubles du climatère retentissant sur la qualité de vie ainsi qu'à la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez des femmes de 50 à 60

POINTS FORTS

- **Bénéfices du THS**
 - Troubles du climatère
 - Qualité de vie (si symptomatique)
 - Ostéoporose et risque fracturaire
 - Diminution du cancer du côlon
 - Symptômes liés à l'atrophie vaginale
 - Maladie d'Alzheimer ?
- **Effets délétères du THS**
 - Accidents vasculaires cérébraux
 - Accidents thrombo-emboliques veineux : a fortiori si estrogène par voie orale et si progestatif type norprégnane
 - Accidents coronariens : surrisque ou en tout cas, pas d'effet bénéfique
 - Cancer du sein : surrisque sauf si estrogène seul ou progestatif type progestérone micronisée ou dydrogestérone
 - Cancer de l'endomètre : surrisque si estrogène seul, progestatif moins de 12 jours par mois et si progestérone micronisée
 - Incontinence urinaire d'effort

ans ayant des troubles du climatère et non fracturées. Il n'a plus de place en prévention cardiovasculaire. Le surrisque d'accident vasculaire cérébral et d'accident thrombo-embolique veineux est bien démontré. Les estrogènes seuls augmentent le risque de cancer endométrial et la progestérone micronisée n'a pas d'effet bénéfique sur ce risque. En ce qui concerne le risque de cancer du sein, celui-ci n'est démontré qu'en cas d'association estrogènes + progestatif, et l'usage de progestérone micronisée ou de dydrogestérone annule ce risque dans les études françaises.

Le THS doit être prescrit après information sur le rapport bénéfices/risques, en respectant les contre-indications, à la dose minimale efficace et en évitant le plus possible la voie orale pour les estrogènes. L'association dydrogestérone/estradiol par voie cutanée semble être celle ayant la balance bénéfices/risques la plus favorable. Sa durée de

prescription doit être la plus courte possible, mais peut être poursuivie tant que les troubles climatériques persistent. Chaque renouvellement doit faire l'objet d'une réévaluation précise.

Bibliographie

1. LERIDON H. Démographie de la ménopause : quelques données (ici et ailleurs). *Gynecologie Internationale*, 1997 ; 6 : 330-331.
2. GREENDALE GA *et al.* Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones : results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *Obstet Gynecol*, 1998 ; 92 : 982-988.
3. HLATKY MA *et al.* Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy : results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA*, 2002 ; 287 : 591-597.
4. HAYS J *et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 1839-1854.
5. ROZENBAUM H. Traitement hormonal substitutif et qualité de vie. *Reprod Human Horm*, 2004 ; 17 : 205-212.
6. O'CONNELL D *et al.* A systematic review of the skeletal effects of estrogen therapy in postme-

- nopausal women. II. An assessment of treatment effects. *Climateric*, 1998 ; 1 : 112-123.
7. WELLS G *et al.* Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*, 2002 ; 23 : 529-539.
 8. TOGERSON DJ *et al.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001 ; 285 : 2891-2897.
 9. CAULEY JA *et al.* Effects of estrogen progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health initiative randomized trial. *JAMA*, 2003 ; 290 : 1729-1738.
 10. CALLE EE *et al.* Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Nat Cancer Inst*, 1995 ; 87 : 517-523.
 11. CHLEBOWSKI RT *et al.* Estrogen plus progestin and colorectal cancer in post menopausal women. *N Engl J Med*, 2004 ; 350 : 991-1004.
 12. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*, 1997 ; 350 : 1 047-1 059.
 13. CHLEBOWSKI RT *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 2003 ; 289 : 3 243-3 253.
 14. Million Women Study Collaborators Breast Cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003 ; 362 : 419-427.
 15. SHAPIRO S *et al.* The Million Women Study : potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climateric*, 2004 ; 7 : 3-7.
 16. FOURNIER A *et al.* THS et risque de cancer du sein. Résultats de la cohorte E3N. *Reprod Hum Horm*, 2005 ; 18 : 186-193.
 17. GRADY D *et al.* Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk : a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1995 ; 85 : 304-313.
 18. HULLEY S *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart diseases in post-menopausal women. *JAMA*, 1998 ; 280 : 605-613.
 19. CANONICO M *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 : 840-845.
 20. ESPELAND M *et al.* Conjugated equin estrogens and global cognitive function in postmenopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 2004 ; 291 : 2 959-2 968.
 21. ZANDI PP *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women : the Cache County Study. *JAMA*, 2002 ; 288 : 2 123-2 129.
 22. CARDOZO L *et al.* Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women : second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol*, 1998 ; 92 : 722-727.
 23. GRODSTEIN F *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol*, 2004 ; 103 : 254-260.

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