



## Traitement hormonal substitutif de la ménopause – que sait-on aujourd'hui ?

Alors que tout ronronnait l'été dernier, l'annonce de l'interruption d'une étude aux Etats Unis, la Women's Health Initiative (WHI) a relancé le débat sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Dans cette étude, 16000 femmes avaient été incluses et, après tirage au sort, avaient reçu un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) ou un placebo. Cette étude devait se poursuivre jusqu'en 2005 mais a été arrêtée car le seuil fixé pour le cancer du sein était atteint dans le groupe traité. Les résultats montraient également une augmentation du risque cardio-vasculaire dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

En France, en termes de prévalence, on estime qu'il y aurait 10 millions de femmes ménopausées. Le taux d'incidence annuelle serait de 300 à 500 000. Il y aurait 1,5 à 7 millions de femmes de 48 à 64 ans traitées par THS, soit 30 à 54 % des femmes ménopausées de cette tranche d'âge. L'âge moyen de la ménopause se situe entre 50 et 51 ans.

### • Quelle est l'efficacité du traitement ?

**Signes fonctionnels de la ménopause** – environ la moitié des femmes ont des signes fonctionnels. Les bouffées de chaleur sont le symptôme le plus étudié, qui sert d'ailleurs de critère principal d'efficacité quand l'on étudie l'efficacité d'un THS. Ce dernier est efficace sur les bouffées de chaleur chez 80% des femmes symptomatiques. (Les bouffées de chaleur, chez les femmes ménopausées symptomatiques, sont le plus souvent transitoires. Ce n'est que rarement qu'elles persistent plusieurs années, voire toute la vie.) La posologie doit être ajustée pour chaque femme – il faut utiliser la plus faible dose qui fait disparaître les signes cliniques.

En ce qui concerne les autres signes fonctionnels de la ménopause, il y a très peu de données, en tout cas aucune qui permette de tirer des conclusions (notamment, il n'y a pas aujourd'hui de preuve que le THS améliore l'état cutané, la libido, etc.)

**Ostéoporose** – Le THS avait jusqu'ici l'indication sur la base d'essais cliniques menés sur des effectifs limités et surtout sur un critère de jugement intermédiaire (densitométrie osseuse). Un des résultats très intéressants de l'étude WHI est que l'on a maintenant des données d'efficacité en vraie grandeur avec un vrai critère d'évaluation, la survenue de fracture, sur une large population – après attribution du traitement par tirage au sort : cette étude confirme les essais cliniques et les études observationnelles avec un effet protecteur des œstrogènes pour le risque de fracture vertébrale et de fracture du col du fémur. Cet effet protecteur est particulièrement intéressant puisque pour les biphosphonates, l'effet bénéfique n'a été démontré que chez les sujets de plus de 70 ans et, pour le raloxifène, pour les fractures vertébrales mais pas pour celles du col du fémur.

L'effet protecteur des œstrogènes dure pendant toute la durée du traitement. Après l'arrêt du traitement, la perte osseuse reprend – elle est de l'ordre de 1% par an – et la pente de la droite qui décrit la perte osseuse est identique à celle observée chez les femmes ménopausées non traitées.

L'effet protecteur du THS est dû uniquement à l'œstrogène – cet effet existe quelle que soit la molécule d'œstrogène et quelle que soit la voie d'administration. Il dépend de la dose et de la durée de traitement – il faut 1mg *per os* ou 50µg par voie transcutanée, pendant 5 ans pour obtenir un effet. Au delà de 5 ans de traitement, il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour conclure quant à l'efficacité.

On ne sait pas très bien aujourd'hui identifier les femmes à risque d'ostéoporose. Ces dernières seraient plutôt les femmes maigres, celles ayant reçu de façon prolongée des traitements connus pour entraîner une ostéoporose (corticoïdes, héparine), ayant une ménopause précoce, tabagiques, consommant de l'alcool en excès, ayant des apports insuffisants en calcium ou en vitamine D, ayant un hypogonadisme, une hyperthyroïdie, une hyperparathyroïdie. La densitométrie osseuse (non remboursée par la Sécurité sociale) n'est pas forcément prédictive d'un risque, du moins si un seul examen est pratiqué. Il existe en effet des ostéopénies peu évolutives, qui entraînent peu de risques de fracture. Dans l'état actuel des connaissances, un dépistage de masse par densitométrie osseuse semble peu envisageable.

### • Quels sont les risques du traitement ?

#### **Risque cardio-vasculaire**

**Pathologie coronaire** – alors que les études épidémiologiques étaient en faveur d'un effet protecteur (avec un risque relatif entre 0,70 et 0,50), on sait aujourd'hui que le risque serait plutôt augmenté, qu'il s'agisse de prévention primaire (étude WHI) ou de prévention secondaire (études HERS I<sup>2</sup> et II<sup>3</sup> - Heart and

Estrogen/progestin Replacement Study). L'intérêt de ces trois études est qu'il y a eu attribution du traitement par tirage au sort ce qui élimine les biais toujours possibles dans les études observationnelles, surtout dans ce domaine où le choix de recevoir ou non un THS est très socioculturel (donc possiblement associé à divers biais, tels qu'une meilleure hygiène de vie, alimentaire, etc.). L'intérêt d'un tirage au sort permet d'inclure des femmes qui n'ont *a priori* pas d'idée préconçue sur le THS (elles ne souhaitent pas à tout prix en avoir ou à tout prix ne pas en avoir).

*Accidents thrombo-emboliques veineux* : depuis plusieurs années, on sait que le risque thrombo-embolique veineux est augmenté sous THS (risque relatif entre 2 et 3,6), surtout en début de traitement. Ce risque est également plus élevé en cas d'anomalie de la coagulation chez les femmes traitées.

On sait aujourd'hui que ce risque est dû à l'éthinylestradiol *per os* on ne sait pas si cela est vrai pour d'autres oestrogènes et pour d'autres voies d'administration.

*Accidents vasculaires cérébraux* le THS augmente le risque d'accident vasculaire cérébral.

On ne sait pas aujourd'hui, pour le risque cardio-vasculaire, s'il y a un effet-dose (probablement), s'il y a un effet-molécule (aucune donnée ne permet de répondre) et s'il y a un effet-voie d'administration (peut être)

### Cancer

*Cancer du sein* c'est incontestablement le risque n°1 en ce qui concerne le cancer, car, du fait de l'incidence du cancer du sein chez la femme, toute augmentation, même minime, du risque aura des conséquences importantes pour la santé publique en nombre de nouveaux cas de cancer dus à l'exposition. Le THS augmente le risque de cancer du sein (risque relatif autour de 1,3). Ce risque augmente avec la durée de traitement et avec l'âge. La encore, il est difficile de déterminer les femmes à risque, en dehors de celles qui ont des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein.

*Cancer de l'endomètre* l'augmentation du risque est connue depuis longtemps et bien démontrée elle est due à l'oestrogène et est prévenue par l'association d'un progestatif. Cette association est systématique en France depuis 1972 alors que curieusement elle n'a été mise en place aux Etats Unis qu'à la fin des années 80.

*Autres cancers* si le risque est modifié, cela n'aurait que peu d'impact en santé publique aujourd'hui.

Le traitement de masse d'un phénomène physiologique n'est donc plus à l'ordre du jour. Les intérêts financiers en arrière-plan ont parfaitement orchestré un engouement ou un rejet du THS (fabricants de THS, guerre ouverte entre fabricants de THS et de biphosphonates, etc.). Pour les femmes, la ménopause est souvent associée à la peur du vieillissement ou, à l'opposé, à la cancérophobie. Pour les hommes, la ménopause est souvent associée à une perte de la féminité (ce qui est franchement machiste)

Les études WHI et HERS font l'objet de nombreux commentaires. Beaucoup contestent le caractère extrapolable des résultats études menées aux Etats Unis, avec une forte proportion de femmes ayant un surpoids ou une obésité, avec des molécules différentes de celles utilisées en France ou en Europe, etc. Si l'argument du poids peut tenir pour le risque coronaire, il est un peu spécieux pour le risque du cancer du sein. Quant à mener en Europe des études équivalentes, comme on l'entend souvent proposer, n'est-ce pas oublier l'existence d'un gradient Nord-Sud pour le risque cardiovasculaire en Europe

La prescription d'un THS ne doit pas être systématique. Il est certainement bénéfique chez les femmes symptomatiques au moment de la ménopause et chez les femmes à risque d'ostéoporose (que l'on ne sait pas très bien comment identifier aujourd'hui). La posologie est différente selon les indications au moment de la ménopause c'est la posologie minimale efficace qui doit être prescrite. La poursuite d'un traitement pour les signes fonctionnels de la ménopause dans le but de prévenir l'ostéoporose n'est sûrement pas une attitude rationnelle (les femmes ayant eu des signes fonctionnels importants à la ménopause ne sont pas forcément celles à risque d'ostéoporose et les posologies efficaces ne sont pas les mêmes).

Comme pour tout traitement, il y a des contre-indications absolues et des contre-indications relatives qui doivent être respectées. Chez une femme traitée, il est indispensable de réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement.

Françoise Haramburu

1. Writing group for the WHI investigators. JAMA 2002;288:58-66

2. Hulley S et al JAMA 1998;280:605-13

3. Hulley S et al JAMA 2002;288:58-66

Communiqués de presse, mise au point ( <http://afssaps.sante.fr> )

Infos est désormais sur le site web du département de pharmacologie: [www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr).  
Si vous souhaitez recevoir un message vous avertissant de la mise en ligne, envoyez un message, en précisant vos coordonnées professionnelles à [pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr](mailto:pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr)

Pour tout renseignement sur les effets indésirables des médicaments

Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament Tél : 05 56 98 16 07

Pour tout renseignement sur l'abus et la dépendance (médicaments ou autres substances)

Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance Tél : 05 57 57 62 84

Hôpital Pellegrin – 33076 Bordeaux cedex

Fax 05 57 57 46 60