

Traitements hormonaux de la ménopause et risques non carcinologiques : où en sommes-nous ?

Post-menopause hormone replacement therapy: where are we?

C. Cornu*



La ménopause est, étymologiquement, l'arrêt des règles consécutif à l'arrêt de la production d'hormones ovariennes (estrogène et progestérone). L'âge moyen de sa survenue est de 50 ans. La ménopause est dite précoce lorsqu'elle survient avant 40 ans (1). Elle n'est pas une maladie, mais s'accompagne à court et moyen terme de symptômes dits du "climatère", dont la fréquence, l'intensité et la durée sont extrêmement variables. Ces symptômes incluent les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes qui touchent 50,3 % à 82,1 % des femmes (2), ainsi que la sécheresse vaginale. La fréquence et la sévérité de ces troubles diminuent avec le temps, mais perdureraient plus de 10 ans après la ménopause chez environ 1/4 des femmes (3).

Jusqu'à la publication de l'étude américaine Women's Health Initiative (WHI), en mai 2002 (4), le traitement hormonal de la ménopause (THM) était considéré comme une correction des effets naturels néfastes de l'arrêt des sécrétions ovariennes, voire comme un traitement "anti-âge", auquel on attribuait toutes les vertus : prévention cardiovasculaire, de certains cancers, des troubles du vieillissement cérébral, des troubles liés à l'ostéoporose, et ce, sur la base d'études épidémiologiques (5). L'essai randomisé en double insu WHI, comparant l'association estrogènes conjugués équin/acétate de médroxyprogestérone et placebo, sur 16 608 femmes incluses et suivies en moyenne 5,2 ans, a été arrêté prématurément en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. Ces résultats ont profondément modifié les pratiques : les indications ont été limitées, les contre-indications élargies, et le choix du traitement, modifié.

Objectifs thérapeutiques du THM : le traitement des symptômes

Les objectifs thérapeutiques sont liés aux effets démontrés sur le traitement des symptômes de la ménopause. L'utilisation du THM dans la prévention de la perte osseuse et des fractures est limitée aux patientes répondant mal aux autres traitements de l'ostéoporose ou ne les tolérant pas (1). Ainsi, le premier objectif du THM est le soulagement des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, de la sécheresse et de l'atrophie vaginales et de la dysurie. L'efficacité du THM sur les troubles vasomoteurs du climatère est solidement établie par des essais randomisés dans le traitement des bouffées de chaleur (réduction de 75 % par rapport au placebo), des sueurs nocturnes, de la sécheresse vaginale et des troubles de la sexualité (6). Tous les types d'estrogènes sont également efficaces sur les bouffées de chaleur. Les traitements locaux sous forme de crèmes, d'anneaux vaginaux, d'ovules sont également efficaces sur la sécheresse vaginale (7). Il semble possible d'obtenir, au moins chez certaines femmes, une nette diminution de la fréquence et de la sévérité des troubles vasomoteurs avec des doses inférieures à la dose standard (1).

Molécules disponibles

Les différentes molécules disponibles en France sont décrites dans le [tableau I, p. 64](#).

* Centre d'investigations cliniques de Lyon, CIC1407, service de pharmacologie clinique, hospices civils de Lyon, Bron ; UMR5558, université Claude-Bernard-Lyon-1, Lyon.

Mots-clés

Ménopause
Climatère
Estrogènes
Progestatifs
Thrombose
Cancer
Ostéoporose
Accidents cardiovasculaires

Points forts⁺⁺

- » Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont efficaces sur les symptômes du "climatère", parfois gênants et durables.
- » Ils associent estrogène et progestatif (femmes non hystérectomisées) par voie orale, cutanée ou vaginale.
- » À moyen terme, le THM augmente le risque d'embolie pulmonaire, d'accident cardiovasculaire et de cancer du sein, et diminue le risque de fracture et de cancer du côlon.
- » Des études observationnelles suggèrent que les traitements transdermiques seraient moins délétères sur le plan des thromboses veineuses et des accidents vasculaires.
- » Prescrire un THM et son type se décide avec la patiente, selon les avantages et inconvénients attendus dans son cas.
- » Il faut privilégier la voie extradigestive et la dose la plus faible efficace sur les symptômes.

Highlights

» *Hormone replacement treatments (HRT) are effective in alleviating climacteric symptoms, which may bother women's life and last several years.*

» *They combine estrogens and progestins in women with a uterus, and are available for oral, transdermal, and vaginal administration routes.*

» *Middle and long term complications of HRT include pulmonary embolism, stroke, cardiovascular events, breast cancer; on the contrary, HRT reduce by 50% the risk of osteoporotic fracture, and colon cancer.*

» *Many consistent observational data suggest that transdermal administration might be safer regarding venous thrombo-embolism and cardiovascular events. The non-oral route should be preferred; the dose should be the minimal dose which alleviates symptom, and the duration as short as possible, considering the evolution of symptoms.*

» *HRT prescription and the choice of the type of HRT is a common physician's and woman's decision, based on expected risks and benefits in her situation.*

Keywords

Menopause
Climacteric
Estrogens
Progestin
Thrombosis
Cancer
Osteoporosis
Cardiovascular events

Tableau I. Molécules disponibles en France.

Forme	Molécule	Nom commercial
Estrogènes seuls		
Comprimés pelliculés/sécables/enrobés, sachets-doses	Estradiol micronisé	Estrofem [®] , Oromone [®] , Progynova [®] , Provames [®]
	Estradiol hémihydrate	
	Estradiol valérate	
	Estriol	Physiogyne [®]
Gel flacon-doseur, tube, sachet-dose	Estradiol hémihydrate	Oestrodose [®] , Delidose [®] , Estreva [®] gel [®]
Patches	Estradiol	Dermestril [®] , Dermestril Septem [®] , Estrapatch [®] , Femsept [®] , Oesclim [®] , Thais [®] , Thais Sept [®] , Vivelledot [®]
	Estradiol hémihydrate	
Estroprogestatifs (association estrogènes progestatifs)		
Comprimés	Estradiol hémihydrate + norethisterone acetate	Activelle [®] , Kliogest [®] , Novofemme [®] , Trisequens [®]
	Estradiol valerate/medroxyprogesterone acetate	Divina [®] , Duova [®] , génériques
	Estradiol valerate/diénogest	Climodiene [®] , Qlaira [®]
	Estradiol	Climaston [®]
	Dydrogesterone	
	Estradiol hémihydrate, nomégestrol acétate	Zoely [®]
	Estradiol valérate micronisé Cyprotérone acétate micronisé	Climène [®]
Patches	Estradiol hémihydrate/Lévonorgestrel	Femseptcombi [®] , Femseptev [®]
Voie vaginale (crème, ovule)	Estriol	Gydrelle [®] , Trophicreme [®]
Progestatifs seuls		
Comprimés	Nomégestrol acétate	Lutenyl [®] /génériques
Comprimés	Chlormadinone acétate	Luteran [®] , chlormadinone/génériques
	Promégestone	Surgestone [®] , promegestone/génériques
Comprimés	Tibolone	Livial [®]
Capsule molle/capsule molle vaginale	Progestérone	Progestan [®] , Utrogestan [®] , génériques

En France, on utilise très majoritairement le 17 β -estradiol par voie orale, cutanée ou vaginale, en association avec un progestatif, afin d'éviter le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes non hystérectomisées. Les pays anglo-saxons privilégient les estrogènes conjugués équins par voie orale, en association avec un progestatif oral chez les femmes non hystérectomisées. Il existe différents schémas d'administration, séquentiels ou continus, entraînant ou non la préservation des "règles". La voie transdermique offre potentiellement

une meilleure tolérance, en évitant l'effet de premier passage hépatique. Si aucune étude randomisée ne l'a démontré, des études épidémiologiques de grande ampleur suggèrent fortement que cette voie n'est pas associée à un surrisque de thrombose veineuse ou de cholestase (8). Les estrogènes seuls sont prescrits aux femmes hystérectomisées. Les progestatifs seuls ne constituent pas un THM (pas de substitution en estrogène), et sont utilisés uniquement pour les troubles de la périménopause (irrégularités menstruelles).

Risques cardiovasculaires des THM

L'étude WHI a montré un surcroît de risque de cancer invasif du sein (+ 8 pour 10 000 femmes traitées pendant 1 an), de maladie coronarienne (+ 7 pour 10 000), d'accident vasculaire cérébral (AVC) [+ 8 pour 10 000] et d'embolies pulmonaires (+ 8 pour 10 000). Les bénéfices sur les fractures de hanche (-5 pour 10 000) et le cancer colorectal (-6 pour 10 000) ne suffisaient pas à contrebalancer ces risques (4). WHI a été reprise dans une méta-analyse, portant sur 42830 femmes, américaines pour la plupart, de plus de 60 ans, et ayant d'autres facteurs de risque, qui a montré des résultats similaires (9). Cette méta-analyse montre aussi, chez les femmes de plus de 65 ans, une augmentation du risque de démence après 4 ans de traitement (risque absolu à 18; IC₉₅:11-30).

Risques cardiovasculaires selon le type de THM

Les essais cliniques d'importance publiés ont tous été réalisés avec des traitements oraux, et de plus en plus d'arguments suggèrent que les traitements extradiestifs pourraient avoir un meilleur profil, en particulier sur le plan cardiovasculaire. Ces données sont issues d'études observationnelles et n'ont pas le niveau de preuve d'un essai randomisé (qui ne sera jamais fait). Les effets cardiovasculaires par type de THM sont résumés dans le **tableau II**.

En 2015, une méta-analyse de 15 études observationnelles "à risque de biais modéré", aux durées de suivi allant de 3 à 20 ans, montre, en comparant les traitements oraux aux transdermiques, un risque supérieur de nouvel épisode de thrombose veineuse (OR = 1,65 ; IC₉₅ : 1,4-1,9), de thrombose veineuse profonde (OR = 2,09 ; IC₉₅ : 1,95-3,23), peut-être d'AVC (OR = 1,24 ; IC₉₅ : 1,03-1,48), mais non d'infarctus du myocarde (OR = 1,17 ; IC₉₅ : 0,8-1,71) [10]. Une étude française récente, réalisée à partir des bases de données de l'assurance maladie des 3 dernières années, sur 3 144 cas d'AVC ischémique comparés à 12 158 contrôles, rapporte une augmentation de risque d'AVC significative chez les utilisatrices d'estrogènes oraux (OR = 1,58 ; IC₉₅ : 1,01-2,49), mais pas chez les utilisatrices d'estrogènes transdermiques (OR = 0,83 ; IC₉₅ : 0,56-1,24 ; p < 0,01). Il n'y avait pas d'association entre AVC et usage de progestérone, prégnanes ou nortestostérone, alors que les norprégnanes étaient associés à un surcroît de risque (OR = 2,25 ; IC₉₅ : 1,05-4,81) [11].

Tableau II. Risques cardiovasculaires selon le type de THM.

Comparaison	Critère	Risque relatif	IC ₉₅
THM combiné continu			
Versus pas de THM	Événement coronarien (1 an de suivi)	1,89	1,15-3,10
	Thrombose veineuse (1 an de suivi)	4,28	2,49-7,34
	AVC (3 ans de suivi)	1,38	1,08-1,75
Estrogènes seuls			
Versus pas de THM	Événement coronarien (1 an de suivi)	0,94	0,78-1,13
	TVP (2 ans de suivi)	1,32	1,00-1,74
	AVC (7 ans de suivi)	1,34	1,07-1,68
Oral versus transdermique*	TVP	2,09	1,35-3,23
	AVC	1,24	1,03-1,48
	IDM	1,17	0,80-1,71
Selon le type de progestatif			
Norprégnane versus pas de progestatif	TVP	2,25	1,05-4,81

THM : traitement hormonal de la ménopause ; TVP : thrombose veineuse profonde ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IDM : infarctus du myocarde.

* Odds-ratio.

Au total, via la voie extradiestive, une meilleure tolérance est probable, mais non démontrée. Cela ne doit pas faire élargir les indications, mais préférer cette voie lorsqu'un THM est indiqué.

De même, selon une méta-analyse des essais cliniques restreinte aux femmes les plus jeunes (< 60 ans), il semblerait que le THM s'avère plutôt bénéfique sur le plan coronarien (12) ainsi qu'en termes de mortalité totale (13).

Conclusion

Thérapies les plus efficaces pour traiter les symptômes du climatère, les THM doivent être prescrits après une évaluation soigneuse des avantages attendus (notamment en fonction de l'intensité et du caractère gênant des symptômes) et des risques encourus sur les plans thromboembolique veineux, cardiovasculaire, ainsi que des avantages et inconvénients non cardiovasculaires, en particulier le risque de cancer du sein, et du bénéfice attendu sur l'ostéoporose et la prévention des fractures. La voie et le type de traitement doivent être adaptés au profil de chaque patiente. La dose minimale efficace sur les symptômes sera maintenue sur une durée limitée, et le rapport bénéfice/risque, réévalué périodiquement. ■

C. Cornu déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. ANAES, AFSSAPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Argumentaire, 11 mai 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/thm_argumentaire.pdf
2. Dibonaventura MD, Chandran A, Hsu MA, Bushmakina A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Int J Womens Health* 2013;5:261-9.
3. Holte A. Prevalence of climacteric complaints in a representative sample of middle-aged women in Oslo, Norway. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 1991;12:303-17.
4. 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.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 65)

5. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
6. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002978.
7. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD001500.
8. Sweetland S, Beral V, Balkwill A et al.; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277-86.
9. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD001751.
10. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4012-20.
11. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke* 2016;47(7):1734-41.
12. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21(4):363-6.
13. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19(7):791-804.