

## INDICATIONS ET CONTRE INDICATIONS DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE (Par le Dr ADL, Paris)

### Ménopause et THS

La ménopause est un processus naturel en rapport avec la disparition des sécrétions hormonales d'origine ovarienne. Actuellement en France, plus de 10 millions de femmes sont ménopausées, en 2025, près de 50 % de la population féminine française sera ménopausée, une femme ménopausée sur 2 n'a aucun symptôme climatérique.

La ménopause entraîne une accélération transitoire de la perte osseuse (et une femme ménopausée sur 3 aura une densité osseuse vertébrale basse 5 à 10 ans après la ménopause).

Le THS associe, chez les femmes non hystérectomisées, un estrogène et un progestatif (ce progestatif étant administré pendant au moins 12 jours par mois). En France, environ 30 % des femmes ménopausées reçoivent un THS pendant au moins une année, les gels et dispositifs transdermiques sont plus utilisés (58%) que les formes orales (42%).

### Ce qu'il va de nouveau dans la littérature

- HERS 1 (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)  
. Dans cette étude randomisée en double-insu, 2 763 patientes ménopausées, ayant des antécédents cardio-vasculaires (étude de prévention secondaire), ont reçu soit un THS associant 0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équins (ECE) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit un placebo. La durée moyenne du suivi était de 4 ans.
- HERS II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)  
2 321 patientes de HERS I ont continué en ouvert leur traitement pendant une durée moyenne de 2,7 ans.
- Étude WHI (Women's Health Initiative)  
Dans cette étude randomisée en double insu, 16 608 femmes ménopausées, sans antécédents cardio-vasculaires (étude de prévention primaire) ont reçu soit un THS associant 0,625 mg/j d'estrogènes équins sulfoconjugués (Prémarin®) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, soit un placebo. La durée moyenne du suivi était de 5,2 ans. Cette étude a été prématurément interrompue en mai 2002, le nombre de cancers du sein observé dans le groupe traité étant significativement supérieur à celui observé dans le groupe placebo et le bénéfice/risque étant jugé défavorable pour le THS.
- Étude de cohorte E3N effectuée auprès de 54 584 femmes ne montre aucune augmentation du risque de cancer du sein en associant des oestrogènes avec la progestérone micronisée.

### Conclusions des études HERS WHI et E3N

L'étude HERS montre que l'association ECE-MPA ne diminue pas le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires chez des femmes ménopausées ayant des antécédents cardio-vasculaires, contrairement à ce que l'on escomptait. Au terme de la première année de traitement, on note une sur morbidité coronarienne significative (infarctus du myocarde non fatal, décès de type coronarien).

De plus, cette association augmente le risque de survenue de maladie thrombo-embolique veineuse et de lithiase biliaire.

L'étude WHI montre que l'association ECE-MPA augmente le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires chez des femmes ménopausées sans antécédents cardio-vasculaires, confirme le risque de survenue de cancer du sein et d'événements thrombo-emboliques, met en évidence un risque potentiel d'accident vasculaire cérébral.

Cette étude confirme l'effet protecteur du THS vis-à-vis de la survenue des fractures du col du fémur et du cancer du côlon et l'absence d'augmentation du risque de survenue de cancer de l'endomètre.

#### Ce qui est établi en termes d'efficacité

Le THS a démontré une efficacité dans : les troubles fonctionnels : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs en particulier nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires, la prévention de l'ostéoporose et des fractures, notamment celles du col du fémur.

Le THS n'a pas démontré d'efficacité dans : la prévention des maladies coronaires, contrairement à ce qui avait été initialement espéré

#### Ce qui est établi en termes de risques

Les risques associés à la prise du THS sont : thrombose veineuse profonde (dont le risque est important surtout la première année de traitement) pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire. Sur une période de 5 années, le nombre de cas pour 1 000 femmes non traitées est de 3 chez les 50-59 ans et de 11 chez les 60-69 ans. Sous THS, le nombre de cas supplémentaires est de 4 chez les 50-59 ans et de 9 chez les 60-69 ans.

Le cancer du sein, dont le risque de survenue est corrélé avec la durée du traitement : sur 10 000 femmes ne prenant pas de THS environ 450 présenteront un cancer du sein entre 50 et 70 ans (ce risque augmentant avec l'âge). Chez les femmes traitées par THS pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires est de 8 pour 10 000 par an. Cependant ces données doivent être interprétés avec circonspection.

En effet, le sur risque observés disparaît avec l'utilisation des oestrogènes seuls ou avec association avec un progestatif naturel

D'autre part l'augmentation du risque de cancer de sein observé dans ces études semble résulter de la stimulation de tumeurs préexistantes.

Il est évoqué que d'autres risques peuvent être associés à la prise du THS : événement coronarien, en particulier au cours de la première année de traitement, accident vasculaire cérébral. L'augmentation de ce risque correspond à un nombre supplémentaire de 7 cas d'infarctus du myocarde, 8 cas d'accident vasculaire cérébral et 18 cas de thrombose veineuse profonde pour 10 000 femmes traitées pendant 1 an par rapport à 10 000 femmes non traitées.

Au-delà des 10 premières années de traitement le risque de cancer de l'ovaire est également augmenté.

Ces observations ont été faites avec une association de THS très peu utilisée en France (<1%) et chez un groupe de patientes non représentatif de la population traitée en France

En effet, l'évaluation des risques associés à la prise du THS a été établie à partir de résultats obtenus avec une association d'ECE et de MPA, administrée en continu par voie orale à des femmes américaines âgées en moyenne de 65

ans et ayant un surpoids (dans HERS, plus de la moitié des femmes avaient un Indice de Masse Corporelle supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup> et dans WHI cet indice était de 28,5 kg/m<sup>2</sup>, en moyenne). Les autres associations de THS n'ayant fait l'objet d'aucun essai randomisé en double insu, on ne dispose pas de données établissant qu'ils constituent une meilleure alternative.

### **En pratique**

- Chez la femme présentant des troubles fonctionnels liés à la carence œstrogénique  
Un THS peut être instauré si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace, tant que durent les symptômes. Dans cette indication, le bénéfice/risque du THS reste favorable à court terme (moins de 5 ans).  
Chez la femme ménopausée ayant des facteurs de risque d'ostéoporose  
Que la femme ait des troubles climateriques ou non, un THS peut être administré après recherche de facteurs de risque d'ostéoporose et éventuellement mesure de la densité minérale osseuse (DMO).  
Les facteurs de risque classiques de l'ostéoporose chez la femme sont : ménopause précoce ou iatrogène, antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme ou chez un parent au premier degré, masse adipeuse faible, prise de certains médicaments (glucocorticoïdes), consommation de tabac et d'alcool, déficit en calcium et vitamine D, certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie).  
Le THS doit être instauré, à la ménopause, le plus précocement possible. L'effet sur la DMO augmente avec la dose d'estrogène.  
La durée recommandée de traitement est d'environ 5 ans. Au-delà, il est difficile de formuler des recommandations compte tenu du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier celui du cancer du sein, qui est corrélé à la durée du traitement et à l'âge. En cas d'initiation du THS au début de la ménopause, le sur risque de cancer du sein reste faible avant la 5<sup>ème</sup> année de traitement Au-delà, ce risque doit être pris en compte. Il devient notable après 65 ans.  
La perte osseuse reprend à l'arrêt du traitement Elle est identique à celle des femmes de même âge non traitées.  
Les traitements alternatifs sont les biphosphonates et le raloxifène. On manque encore de données sur leur utilisation au-delà de 5 ans.
- Chez la femme sans trouble fonctionnel et sans facteur de risque d'ostéoporose  
Le THS ne doit pas être prescrit de manière systématique. Il doit être décidé au cas par cas, en fonction de la situation et des souhaits de la femme, en l'informant de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques potentiels.

### **En conclusion:**

- Le traitement est individuel. Le bénéfice/risque doit être établi pour chaque femme et réévalué régulièrement, au moins une fois par an.
- Le traitement doit être le plus court possible tout en prenant en compte ses objectifs.
- Avant d'initier ou de réinstaurer un THS, un examen clinique et gynécologique complet (y compris recueil des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpatton, mammographie, échographie...) adaptées en fonction des cas individuels. Le THS est contre-indiqué en cas de cancer du sein connu ou suspecté, ou

**d'autres tumeurs estrogéno-dépendantes connues ou suspectées (exemple: cancer de l'endomètre).**

- **L'utilisation d'un THS chez des patientes présentant des antécédents d'accident thromboembolique veineux ou un état thrombotique connu nécessite une évaluation attentive du bénéfice/risque. Le THS est contre-indiqué en cas d'accident thromboembolique veineux en évolution, ou d'antécédents thromboemboliques veineux récidivants, ou de maladie thrombotique connue chez une patiente non encore traitée par anticoagulant**
- **Le THS est également contre-indiqué dans les situations suivantes :  
Hémorragie génitale sans diagnostic établi,**
- **Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution, affection hépatique aiguë ou chronique, antécédents d'affection hépatique jusqu'à normalisation des tests hépatiques.**