

# Traitement hormonal substitutif de la ménopause

## Le point épidémiologique en 2002

**Virginie Ringa**  
Médecin épidémiologiste, chargée de recherche, Inserm

**Les traitements hormonaux substitutifs sont efficaces pour lutter contre les troubles de la ménopause. Mais les différentes études sur les effets bénéfiques ou délétères à long terme — protection cardio-vasculaire, risques de cancers — ne débouchent encore sur aucune certitude.**

L'évolution démographique fait que les problèmes de santé liés au vieillissement deviennent de plus en plus importants dans les sociétés industrialisées. La prise en charge médicale de la ménopause représente un enjeu de santé ainsi qu'un enjeu économique considérables. Même si d'autres thérapeutiques sont envisageables dans certains cas, comme par exemple les bisphosphonates spécifiques du traitement de l'ostéoporose, cette prise en charge passe surtout par l'utilisation du traitement hormonal substitutif (THS). Ce traitement a deux objectifs essentiels, l'un curatif sur les symptômes climatériques, l'autre préventif sur la perte osseuse liée à l'ostéoporose. À partir de différentes études menées récemment, on peut raisonnablement estimer qu'au moins 30 % des Françaises ménopausées de moins de 65 ans prennent actuellement un THS. Ce travail a pour objectif de faire le point sur les résultats concernant les effets du THS parus depuis 1997 (date des articles parus dans *Actualité et dossier en santé publique* n° 21, décembre 1997, p. XXII à XXV).

Un préambule nécessaire à la compréhension de ce qui va suivre concerne la nature des produits utilisés sous le terme de THS, qui peut différer selon les pays et donc selon les études. En France, il est recommandé de prescrire aux femmes n'ayant pas eu d'hystérectomie une association d'estrogènes et de progestatifs. L'estrogène le plus prescrit est l'estradiol, sous forme percutanée ou transdermique (17 beta-œstradiol). La voie orale est

moins souvent utilisée. Très récemment, un nouveau mode d'administration des estrogènes a été mis sur le marché : la voie nasale. Aux États-Unis, les estrogènes les plus utilisés sont les estrogènes conjugués équinés. Ils ont longtemps été utilisés seuls, et quand on leur associe un progestatif, il s'agit le plus souvent dans ce pays d'acétate de médroxyprogestérone, produit peu utilisé en Europe. Ces distinctions sont importantes, car les effets du THS peuvent être différents selon les produits, les doses et les voies d'administration utilisés.

### THS et symptômes climatériques

On sait depuis près de dix ans que la qualité de vie des femmes qui souffrent de bouffées de chaleur est améliorée par le THS. Or, dans deux essais contrôlés récents, aucun effet bénéfique du traitement sur le bien-être ou la qualité de vie n'a été mis en évidence chez des femmes indemnes de ces symptômes à l'entrée dans l'étude. L'un de ces essais a évalué l'efficacité du 17 beta œstradiol sous forme transdermique associé à de l'acétate de médroxyprogestérone chez des femmes âgées de 45 à 59 ans qui présentaient un niveau de bien-être élevé en début d'étude [21]. L'autre essai (essai HERS) a testé l'efficacité d'estrogènes conjugués associés au même progestatif, chez des femmes plus âgées atteintes d'affections coronariennes [8]. Ces résultats ne sont pas extrapolables à des femmes ni à des traitements autres que ceux qui sont concernés par ces essais, mais ils sont en

faveur d'un effet différentiel du THS sur la qualité de vie selon que les femmes traitées souffrent ou non de bouffées de chaleur. Si l'efficacité du THS sur ces symptômes reste incontestée, les bénéfices du traitement sur la qualité de vie de femmes sans symptômes ont ainsi été questionnés [19].

L'efficacité du THS sur l'incontinence urinaire avait été évoquée par les résultats d'études d'observation, mais n'avait pas été prouvée en termes d'amélioration objective mesurable. Depuis 1997 d'autres résultats, dont le dernier en date provient de l'essai HERS, ont été publiés. L'essai HERS (the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) avait pour objectif principal l'évaluation de l'efficacité d'un THS, estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone, sur la survenue de nouveaux événements coronariens chez des femmes ayant des antécédents de maladie coronarienne. Les investigateurs se sont intéressés à des événements de santé autres que cardio-vasculaires, comme la qualité de vie (voir plus haut) ou l'incontinence urinaire. Aucun bénéfice du THS sur cette affection n'a été mis en évidence dans cet essai, et il a même été observé une légère aggravation du nombre d'épisodes d'incontinence chez les femmes traitées par rapport aux femmes du groupe placebo. Si ces résultats, comme nous l'avons déjà mentionné, ne peuvent s'extrapoler à des traitements ou des populations autres que ceux de l'étude, ils vont dans le même sens que ceux d'un essai réalisé chez des femmes plus jeunes traitées par des estrogènes différents [29], et tendent à récuser l'intérêt du THS pour le traitement de l'incontinence urinaire des femmes ménopausées.

### **Efficacité des doses faibles d'estrogènes**

L'efficacité de doses d'estrogènes inférieures aux doses standards est évaluée depuis maintenant quelques années. L'intérêt d'utiliser des doses faibles d'estrogènes réside dans une meilleure tolérance au traitement et donc devrait conduire à une meilleure observance. Ces posologies d'estrogènes ont été testées en association avec différents progestatifs et selon des schémas d'administration différents, en séquentiel (arrêt du traitement sept jours par mois et saignements cycliques à l'arrêt) et en continu (pas d'arrêt de traitement, pas

de saignements cycliques, mais risque de saignements irréguliers les premiers mois de traitement). Ces faibles doses d'estrogènes se sont révélées efficaces pour le traitement des bouffées de chaleur [14] et pour la prévention de la perte osseuse [13]. En revanche, l'effet anti-fracturaire de ce type de traitement n'a pas été mis en évidence [15].

Lorsque le THS est prescrit pour lutter contre les bouffées de chaleur ou pour améliorer la santé des femmes qui souffrent d'autres symptômes climatériques, il s'agit souvent d'une durée de traitement de quelques années, cinq ans en moyenne, même si certaines femmes satisfaites des effets du traitement souhaitent le maintenir plus longtemps. La prévention de pathologies plus lourdes comme l'ostéoporose nécessite en revanche une durée de prise minimale d'au moins sept ans. Or, en 2002, les questions que suscite l'utilisation du THS portent toujours, comme en 1997, sur ses effets à long terme. Il s'agit de ses effets potentiellement bénéfiques sur les maladies cardio-vasculaires, sur le risque de maladie d'Alzheimer et sur le risque de cancer du côlon, et de ses effets potentiellement délétères sur le cancer de l'endomètre, du sein et de l'ovaire. De nouveaux résultats ont été publiés depuis quatre ans, sans pour autant apporter de réponses claires à ces questions.

### **Les effets du traitement hormonal substitutif sur le risque cardio-vasculaire**

De nombreuses études épidémiologiques menées depuis un peu plus de dix ans, le plus souvent aux États-Unis, ont suggéré un rôle protecteur des estrogènes substitutifs en prévention primaire des maladies coronariennes, mais l'interprétation de ces résultats a été l'objet de nombreuses discussions [10]. Il existe en particulier dans ces études une surestimation de l'effet protecteur du THS, liée aux différences entre femmes traitées et non traitées, et identifiées sous le terme de « healthy user effect ». En outre, il s'agit essentiellement pour ces résultats, compte tenu de la période et des populations étudiées, de l'effet d'estrogènes oraux d'origine équine administrés seuls (sans progestatif associé). Comme nous l'avons précisé plus haut, l'effet de ces traitements ne peut être extrapolé à celui des THS utilisés en France. Mais l'événement qui

a le plus fortement remis en question l'efficacité potentielle du THS dans la prévention primaire du risque coronarien a été la publication, durant l'été 1998, des résultats de l'essai HERS (cité plus haut), qui portait sur l'efficacité du THS en prévention secondaire [12]. Au bout d'un peu plus de quatre ans de traitement constitué d'une association d'estrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone, aucune diminution de la fréquence des événements coronariens n'a été mise en évidence. L'étude ERA parue deux ans plus tard a confirmé cette absence d'efficacité des estrogènes en prévention secondaire, cette fois sur la progression de l'athérosclérose coronarienne chez des femmes présentant une sténose coronaire à l'entrée dans l'essai [11]. Les raisons de cette absence d'effet restent encore spéculatives, mais ces résultats posent la question des relations entre métabolisme lipidique et prévention de l'insuffisance coronaire, car parallèlement à l'absence de protection clinique, on a observé chez les femmes traitées de l'étude ERA une amélioration du profil lipidique. L'essai HERS a par ailleurs confirmé le rôle du THS dans la survenue d'accidents thromboemboliques [6, 12].

### **Les effets du traitement hormonal substitutif sur le risque de maladie d'Alzheimer (MA)**

Un certain nombre d'études d'observation ont suggéré un effet protecteur du THS sur le risque de survenue de maladie d'Alzheimer, et les données biologiques sont compatibles avec un effet des estrogènes sur le fonctionnement du cerveau [18]. Toutefois, le niveau de preuves de ces études est loin d'être élevé. En outre, les estrogènes en tant que traitement de la maladie existante paraissent inefficaces, comme le montrent deux essais récents [9, 16]. La question d'un effet protecteur des estrogènes en prévention primaire reste malgré tout posée, et plus précisément celle d'un effet qui retarderait l'apparition de la maladie, comme le suggèrent deux études [23, 26]. Mais cette éventualité doit être confirmée, ces deux études étant rétrospectives. Parallèlement à l'effet des estrogènes sur la maladie d'Alzheimer, l'action du traitement a été analysée sur le maintien des fonctions cognitives de femmes âgées de 65 à 100 ans, indemnes de maladie d'Alzheimer et participant à une

large étude de cohorte aux États-Unis [5]. Aucun effet des estrogènes n'a été mis en évidence dans ce travail.

### Les effets du traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer de l'endomètre

L'effet carcinogène des estrogènes sur l'endomètre est connu depuis de nombreuses années, ainsi que le moyen de prévenir ce risque, à savoir l'association de progestatifs à la prise d'estrogènes pendant un minimum de douze à treize jours par mois. Toutefois, il semblerait que pour des durées de traitement de plus de cinq ans, la protection conférée par ce type d'association ne soit pas totale [1]. Les résultats d'une étude cas témoins menée chez des Suédoises et parus en 1999 vont aussi dans ce sens, puisqu'ils rapportent un risque de cancer de l'endomètre un peu augmenté chez les femmes traitées pendant cinq ans ou plus par estrogènes et progestatifs, par rapport à des femmes qui n'ont jamais été traitées (risque relatif : 1,6 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,1–2,4) [27]. En revanche, cette étude, ainsi qu'une étude prospective réalisée au Royaume-Uni chez plus de 2 000 femmes ménopausées [22], est en faveur d'un effet protecteur des traitements administrés de manière continue (en opposition au traitement séquentiel). Comme pour les résultats portant sur le risque lié au traitement séquentiel, il s'agit d'études d'observation qui n'apportent pas de preuve mais qui suggèrent l'existence d'un tel effet, à confirmer. Des données plus précises sur le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par estroprogestatif sont donc encore nécessaires.

### Les effets du traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer du sein

La question du lien entre prise de THS et risque de cancer du sein n'est toujours pas résolue. Depuis la méta-analyse de 1997 et réalisée à partir des données de cinquante et une études, d'autres résultats d'études prospectives ou cas témoins ont été publiés. La méta-analyse avait rapporté une augmentation du risque de cancer pour des durées de traitement de cinq ans et plus (risque relatif : 1,35 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,21–1,49) qui diminuait à l'arrêt du traitement et disparaissait quasi totalement après cinq ans d'inter-

ruption [3]. Ces résultats, obtenus à partir d'études d'observation, ne permettaient pas de conclure de manière indiscutable à un effet néfaste des estrogènes sur le risque de cancer du sein. En particulier, l'incidence des cancers plus élevée chez les femmes traitées peut s'expliquer en partie par une surveillance médicale plus importante, et donc par un diagnostic plus fréquent de cancer chez elles.

Depuis 1997, d'autres résultats de suivis de cohortes ou d'études cas témoins ont été publiés, mais sans pour autant permettre de trancher en faveur d'un réel effet délétère du traitement ou en faveur de son innocuité. La conclusion des auteurs d'une importante synthèse de la littérature parue en 2001, faite à partir de 45 articles publiés entre 1975 et 2000, tous basés sur des études d'observation, est que les éléments apportés par ces résultats ne plaident pas en faveur d'un effet délétère des estrogènes, seuls ou associés à des progestatifs [2]. Selon eux, il n'est pas possible d'éliminer à coup sûr l'existence d'un risque modéré lié à de longues durées d'utilisation, mais la probabilité que ce risque existe réellement est faible. Cette formulation reflète bien les difficultés à tirer une conclusion fiable d'études, mêmes nombreuses, qui sont uniquement des études d'observation et dont les résultats non seulement vont dans des sens différents, mais restent globalement peu marqués (risques relatifs tous proches de 1). Une étude cas témoins très récente de février 2002 rapporte pour sa part une augmentation du risque de cancer du sein, en particulier de type lobulaire, associé à plus de cinq ans de prise de traitement hormonal (risque relatif : 3,07 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,55–6,06) [30], mais qui, compte tenu de sa méthodologie, ne permet toujours pas de trancher.

### Les effets du traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer de l'ovaire

Plusieurs études épidémiologiques de type cas témoins ont analysé la relation entre prise de THS et risque de cancer de l'ovaire et ont rapporté des résultats qui ne vont pas tous dans le même sens. Cette absence de convergence des résultats est illustrée par deux publications récentes. L'une est une méta-analyse de 15 études cas témoins publiées entre 1966 et 1998, qui rapporte une absence d'association

entre la prise d'estrogènes et le risque de cancer de l'ovaire [4]. L'autre concerne le suivi de quatorze ans de plus de 200 000 femmes participant à une vaste étude prospective nord-américaine sur la mortalité, qui rapporte un risque de mortalité par cancer de l'ovaire augmenté chez les femmes qui ont pris à un moment de leur vie un THS (risque relatif : 1,23 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,06–1,43) [20]. Ce risque augmenterait avec la durée d'utilisation du traitement, mais diminuerait plus on s'éloigne de la prise. Même si ces résultats sont les premiers à porter sur une si large population suivie depuis une si longue période, ils sont à interpréter avec précaution [28] et ne permettent pas d'affirmer la dangerosité du THS sur le risque de cancer de l'ovaire.

### Les effets du traitement hormonal substitutif sur le risque de cancer du côlon

Les seuls résultats dont on dispose sur le lien entre THS et cancer du côlon sont ceux d'études d'observation. Si certains ne montrent pas d'effet bénéfique du THS [31], d'autres en revanche vont dans le sens d'un effet protecteur du traitement. Deux méta-analyses en particulier, publiées en 1999, rapportent un risque de cancer du côlon diminué chez les utilisatrices de THS, pour l'une chez les femmes en cours de traitement [7], pour l'autre chez les utilisatrices récentes, c'est-à-dire en cours de traitement ou en traitement l'année précédant le diagnostic [17]. Comme pour l'effet potentiellement protecteur du traitement sur le risque de maladie cardiovasculaire ou sur la maladie d'Alzheimer, l'interprétation de ces résultats doit prendre en compte le « healthy user effect », qui fait que les femmes qui prennent un THS sont globalement en meilleure santé que celles qui n'en prennent pas, ce qui conduit à surestimer l'effet bénéfique du traitement. Seul un essai randomisé permettrait d'éliminer le biais lié à cet effet.

Les résultats des travaux de ces dernières années ne remettent pas en question l'intérêt du traitement hormonal à court ou moyen terme, car il reste la seule thérapeutique efficace pour lutter contre les symptômes climactériques. C'est aussi un traitement préventif de la perte osseuse ostéoporotique incontesté et bien toléré. En revanche, les questions que soulève son utilisation à long terme sont encore

nombreuses, et comme nous l'avons vu, que ce soit pour ses effets bénéfiques ou délétères, les données disponibles qui proviennent d'études d'observation ne permettent pas d'y répondre avec certitude.

Les réponses formelles à ces questions ne pourront venir que des résultats d'essais contrôlés, mais les deux grands essais mis en place il y a quelques années, le Women's Health Initiative aux États-Unis

[24] et l'essai WISDOM au Royaume-Uni (Women's Intervention Study of Long duration Oestrogen after Menopause [25], ne paraîtront pas avant 2005. ■

## Références

- Beresford S. A. A., Weiss N. S., Voigt L. F., McKnight B., « Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestogen in postmenopausal women », *Lancet*, 1997, 349, p. 458-461.
- Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. « Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review ». *Obstet Gynecol* 2001.
- Collaborative Group on hormonal factors in breast cancer, « Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer », *Lancet*, 1997, 350, p. 1047-1059.
- Coughlin S. S., Giustozzi A., Smith S. J., Lee N. G. « A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer ». *J Clin Epidemiol* 2000 ; 53 : 367-375.
- Fillenbaum G., Hanlon J. T., Landerman L. R., Scmader K. E. « Impact of estrogen use on decline in cognitive function in a representative sample of older community-resident women ». *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 137-144.
- Grady D., Wenger N., Herrinton D. et al. « Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The heart and estrogen/progestin replacement study ». *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 689-696.
- Grodstein F., Newcomb P. A., Stampfer M. J. « Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer : a review and meta-analysis ». *Am J Med* 1999 ; 106 : 574-582.
- Hlatky M. A., Boothroyd D., Vittinghoff E., Sharp P., Whooley M. A., pour le HERS Research Group. « Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy ». *JAMA* 2002 ; 287 : 591-597.
- Henderson V. W., Paganini-Hill A., Miller B. L. et al. « Estrogen for Alzheimer disease in women. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *Neurology* 2000 ; 54 : 295-301.
- Herrington D. M., « Estrogen and heart disease : trials to prevent tribulations », *Maturitas*, 1997, 27, p. 199-202.
- Herrington D. M., Rebousin D. M., Brosnihan K. B. et al. « Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis ». *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 522-529.
- Hulley S., Grady D., Bush T. et al. « Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women », *JAMA*, 1998, 280, p. 605- 613.
- Lees B., Stevenson J. C. « The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone ». *Osteoporos Int* 2001 ; 12 : 251-258.
- Loh F. H., Chen L. H., Yu S. L., Jorgensen L. N. « The efficacy of two dosages of a continuous combined hormone replacement regimen ». *Maturitas* 2002 ; 41 : 123-131.
- Michaelsson K., Baron J. A., Farahmand B. Y., Johnell O., Magnusson C., Persson I., Ljunghall S. « Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study ». *Br Med J* 1998 ; 316 : 1858-1863.
- Mulnard R. A., Cotman C. W., Kawas C. et al. « Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial ». *JAMA* 2000 ; 283 : 1007-1015.
- Nanda K., Bastian L. A., Hasselblad V., Simel D. L. « Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis ». *Obstet Gynecol* 1999 ; 93 : 880-888.
- Polo-Kantola P., Erkkola R. « Alzheimer's disease and estrogen replacement therapy- where are we now? » *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 679-682.
- Rexrode K. M., Manson J. « Postmenopausal hormone therapy and quality of life ». *JAMA* 2002 ; 287 : 641-642.
- Rodriguez C., Patel A. V., Calle E. E., Jacob E. J., Thun M. J. « Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women ». *JAMA* 2001 ; 285 : 1460-1465.
- Skarsgard C., Berg G. E., Ekblad S., Wiklund I., Hammar. « Effects of estrogen therapy on well-being in postmenopausal women without vasomotor complaints ». *Maturitas* 2000 ; 36 : 123-130.
- Sturdee D. W., Ulrich L. G., Barlow D. H. et al. « The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy ». *Br J Obstet Gynaecol* 2000 ; 107 : 1392-1400.
- Tang M-X, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; 348 : 429-432.
- The Women's Health Initiative Study Group. « Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study ». *Control Clin Trials* 1998 ; 19 : 61-109.
- Vickers M. R., Meade T. W., Wilkes H. C. « Hormone replacement therapy and cardiovascular disease : the case for a randomized controlled trial ». *Ciba Found Symp* 1995 ; 191 : 150-160 ; discussion 160-64.
- Waring SC, Rocca WA, Petersen RC et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD : a population-based study. *Neurology* 1999 ; 52 : 965-9970.
- Weiderpass E., Adami H.-O., Baron J. A. et al. « Risk of endometrial cancer following estrogen replacement therapy with and without progesterone ». *J Natl Cancer Inst* 1999 ; 91 : 1131-1137.
- Weiss N. S., Rossin A. M. « Oestrogen-replacement therapy and risk of ovarian cancer (commentary) ». *Lancet* 2001 ; 358 : 438.
- Jackson S., Sheperd A., Brookes S., Abrams P. « The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial ». *Br J Obstet Gynaecol* 1999 ; 106 : 711-718.
- Chen C.-L., Weiss N. W., Newcomb P., Barlow W., White E. « Hormone replacement therapy in relation to breast cancer ». *JAMA* 2002 ; 287 : 734-741.
- Jacobs E. J., White E., Weiss N. S., Heckbert S. R., LaCroix A., Barlow W. E. « Hormone replacement therapy and colon cancer among members of a health maintenance organization ». *Epidemiology* 1999 ; 10 : 445 51.