

# Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) – Décembre 2003

---

## Introduction

Des publications sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), dont une vaste étude américaine publiée en juillet 2002 (WHI), ont conduit l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) à revoir l'ensemble des données concernant les bénéfices mais aussi les risques liés à l'utilisation de ce traitement.

En janvier 2003, l'Afssaps avait émis des recommandations basées sur l'ensemble des données cliniques et épidémiologiques disponibles à cette date. Ces recommandations étaient les suivantes :

- les risques observés étant corrélés à la durée de traitement, les bénéfices du THS à court terme ne sont pas actuellement remis en cause par la communauté scientifique ;
- chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la carence estrogénique, un THS peut être instauré si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace, et ce tant que durent les symptômes ;
- que la femme ait des troubles climatériques ou non, le THS garde un intérêt dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique dans la mesure où des facteurs de risque d'ostéoporose sont identifiés.

Depuis janvier 2003, d'autres études sont venues compléter les connaissances sur les risques et les bénéfices du THS chez la femme ménopausée.

Dès juillet 2003, l'Allemagne puis la France et la Belgique ont demandé une réévaluation européenne du bénéfice/risque dans les indications « traitement des troubles du climatère et prévention de l'ostéoporose ».

Cette nouvelle mise au point se base sur les conclusions du groupe d'experts européen qui ont notamment pris en compte l'évaluation réalisée par le groupe d'experts français qui s'est réuni à l'Afssaps en octobre 2003

## Ce qu'il y a de nouveau depuis la mise au point de l'Afssaps diffusée en janvier 2003

L'étude Women's Health Initiative [1] (étude randomisée en double-insu, ayant inclus 16 608 femmes américaines ménopausées non hystérectomisées, sans antécédent cardio-vasculaire, qui ont reçu soit 0,625 mg/j d'estrogènes équins conjugués (ECE) et 2,5 mg de d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit un placebo) a fait l'objet d'analyses complémentaires, qui ont notamment apporté des précisions sur le risque de cancer du sein et de démence. [2-7]. Ainsi, contrairement à ce qui avait été observé précédemment, une analyse de la WHI a montré que, par rapport au groupe placebo, les tumeurs mammaires sont diagnostiquées à un stade plus avancé et le pourcentage de mammographies anormales dès la première année de traitement est supérieur dans le groupe traité par THS (9,4% versus 5,4% dans le groupe placebo) [3]. Une autre étude a mis en évidence l'absence de bénéfice du THS sur les fonctions cognitives, et suggère une augmentation possible du risque de démence [6].

Une étude d'observation, la Million Women Study (MWS) a été menée au Royaume-Uni auprès de 1 084 110 femmes d'âge compris entre 50 et 64 ans. La moitié de ces femmes a reçu un THS (composition et voie d'administration variées mais comparables aux THS utilisés en Europe) à un moment donné de leur vie, l'autre moitié n'en a jamais reçu. Cette étude a confirmé le risque de cancer du sein associé au THS, et ce chez des femmes européennes quel que soit le type de THS [9].

## Ce qui est établi en termes de risques

Essentiellement, sur la base des données établies dans les études WHI, MWS et HERS, les risques calculés pour 1000 femmes et exprimés en nombre de cas supplémentaires chez les femmes traitées par THS, par rapport au risque de base dans la population générale sont présentés dans le tableau 1.

Actuellement aucune donnée issue d'essais randomisés ne permet de savoir si les risques associés au THS sont influencés ou non par le type d'estrogène (estrogènes conjugués équins, estradiol), ou par le type de progestatif (acétate de médroxyprogestérone, noréthistérone, lévonorgestrel), ou par la voie d'administration de l'estrogène (orale, transdermique), ou enfin par les modalités d'utilisation du progestatif (administration séquentielle ou continue). Il semble cependant que ces risques augmentent avec la dose et la durée d'exposition au THS.

Tableau 1 : Nombre de cas attendus pour différentes pathologies dans la population générale, et nombre de cas supplémentaires dans la population de femmes traitées par THS

	Nombre de cas attendus dans la population générale (pour 1000 femmes) <sup>1</sup>	Nombre de cas supplémentaires (pour 1000 femmes traitées) <sup>1</sup>
Cancer du sein	<u>Sur 15 ans</u> (femmes entre 50 et 65 ans) <b>32</b>	<i>Estrogène seul :</i> <u>sur 5 ans</u> + <b>2</b> <u>sur 10 ans</u> + <b>5</b> <i>Estrogène+progestatif :</i> <u>sur 5 ans</u> + <b>6</b> <u>sur 10 ans</u> + <b>19</b>
Cancer de l'endomètre	<u>Sur 5 ans</u> <b>5</b>	<i>Estrogène seul :</i> <u>sur 5 ans</u> + <b>4</b> <u>sur 10 ans</u> + <b>10</b> <i>Estrogène+progestatif :</i> <u>sur 5 ans</u> <b>variation minimale</b> <u>sur 10 ans</u> <b>variation minimale</b>
Événement cardiovasculaire <sup>2</sup>	<u>Sur 1 an</u> <b>3</b>	<u>Sur 1 an :</u> + <b>0,7</b>
Accident thromboembolique veineux <sup>2</sup>	<u>Sur 5 ans</u> Tranche d'âge 50-59 ans <b>3</b> Tranche d'âge 60-69 ans <b>8</b>	<u>Sur 5 ans</u> Tranche d'âge 50-59 ans + <b>4</b> Tranche d'âge 60-69 ans + <b>9</b>
Accident vasculaire cérébral <sup>2</sup>	<u>Sur 5 ans</u> Tranche d'âge 50-59 ans <b>3</b> Tranche d'âge 60-69 ans <b>11</b>	<u>Sur 5 ans</u> Tranche d'âge 50-59 ans + <b>1</b> Tranche d'âge 60-69 ans + <b>4</b>

1- Le tableau en annexe 1 regroupe l'ensemble des données de la littérature publiées en 2002 et 2003.

2- Ces données sont issues d'études qui ne portaient que sur des THS utilisés par voie orale

### → Cancer du sein

Le risque de cancer du sein est corrélé à l'imprégnation estrogénique, qui dépend d'une part de la durée de la période qui se situe entre la puberté et la ménopause et d'autre part de la dose et la durée d'un éventuel traitement estrogénique (par ex. la contraception orale). Le THS prolonge l'imprégnation estrogénique naturelle et place la femme traitée dans une catégorie de risque supérieur à celui d'une femme de même âge non traitée.

Le risque de cancer du sein est plus important chez les patientes traitées par l'association estrogène/progestatif que chez les patientes traitées par estrogène seul. Il diminue dès l'arrêt du THS pour disparaître progressivement dans les 5 ans, au plus.

Des études récentes ont montré que les tumeurs mammaires ont été diagnostiquées à un stade plus invasif et suggèrent une mortalité plus importante. L'hypothèse d'un retard de diagnostic est évoquée, lié à une hyperdensité mammaire.

### → Cancer de l'endomètre

Les nouvelles données ont confirmé l'absence d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lorsque les estrogènes, connus pour augmenter ce risque, sont associés à un progestatif.

### → Cancer de l'ovaire

Quelques données suggèrent que le THS pourrait être associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire, mais ceci reste à être confirmé.

### → Risque thromboembolique veineux

Le THS augmente le risque thromboembolique veineux (phlébite, embolie pulmonaire), surtout la première année de traitement, ce qui nécessite de respecter scrupuleusement les contre-indications de prescription. Ce risque augmente avec l'âge. Les antécédents familiaux thromboemboliques veineux représentent un facteur de risque à prendre en considération.

Une étude française cas-témoin a suggéré qu'il n'y avait pas d'augmentation de ce risque lors de l'administration transdermique d'estrogène par rapport au THS administré par voie orale [10]. Ce résultat ne permet en aucun cas de conclure que la voie transdermique réduirait l'ensemble des autres risques induits par le THS

### → Risque cardio-vasculaire

Les études HERS I et II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) [11, 12] avaient montré que le THS, administré par voie orale, ne diminuait pas les risques cardio-vasculaires chez les femmes ayant une maladie coronaire connue. Les nouvelles données [1, 4] confirment que le THS ne protège pas du risque d'accident coronaire et entraînerait même une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral au cours de la première année de traitement chez les femmes sans antécédents cardio-vasculaires. Cette augmentation du risque d'accident ischémique a été observée chez des femmes de plus de 60 ans.

## → Troubles cognitifs

Contrairement à ce qui était attendu, il n'y a pas aujourd'hui de données mettant en évidence un effet protecteur du THS sur les troubles cognitifs. Le THS pourrait même accroître le risque de démence (chez des femmes de plus de 65 ans).

## Ce qui est établi en termes d'efficacité

### → Troubles du climatère

L'efficacité du THS dans le traitement des troubles du climatère, notamment sur les symptômes vasomoteurs, a été largement démontrée.

### → Prévention de l'ostéoporose

- Effet sur la densité osseuse

La perte osseuse, qui est associée à un risque fracturaire, est rapide la première année de ménopause. Le THS permet de prévenir cette perte osseuse et l'effet est dose-dépendant. A l'arrêt du THS, la perte osseuse reprend au rythme physiologique.

- Effet sur les fractures

Le THS est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale (en l'absence de mesure de la densité minérale osseuse -DMO-). Le bénéfice anti-fracturaire (en termes de risque relatif) est identique quel que soit le risque fracturaire initial. Dans l'étude WHI, le pourcentage de fractures observées au terme de 5 années de traitement est de 8,6% chez les femmes ayant reçu un THS, versus 11,1% chez les femmes non traitées.

La durée, après l'arrêt du traitement, et pendant laquelle le risque fracturaire est réduit n'est pas connue mais il semble qu'elle ne soit pas supérieure à quelques années.

Il n'est pas établi non plus qu'un THS administré en début de ménopause prévienne les fractures à distance de l'arrêt du traitement.

Enfin, il n'y a pas ou peu de données d'efficacité sur la prévention des fractures en cas de ménopause précoce, de DMO basse, ainsi que chez les femmes ayant des antécédents de fractures vertébrales.

### → Cancer colo-rectal

Actuellement, les données sont trop limitées pour se prononcer (étude portant sur le traitement ECE + MPA) sur un éventuel effet protecteur du THS sur la survenue d'un cancer colo-rectal, notamment sur la durée de cette protection.

## En pratique

### Quel est le rapport bénéfice/risque du THS en fonction des indications ?

#### Quelles sont les recommandations ?

##### → Chez les femmes souffrant de troubles du climatère

Le rapport bénéfice/risque du THS reste favorable dans les troubles du climatère perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans cette situation, le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. Toutefois, à l'instauration du traitement, les patientes doivent être clairement informées des risques inhérents à ce traitement. De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

En effet, dans l'étude WHI, le groupe traité par estro-progestatif a été arrêté prématurément au terme de 5 années de traitement, le rapport bénéfice/risque ayant été jugé défavorable par rapport au groupe placebo.

##### → Chez les femmes ménopausées ayant des facteurs de risque d'ostéoporose

Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THS, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles.

L'administration d'un THS pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures, uniquement lorsqu'elle présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice /risque. La place exacte de cette indication de deuxième intention dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée reste à préciser.

##### → Chez les femmes ménopausées en bonne santé sans trouble du climatère et sans facteur de risque d'ostéoporose

Dans cette situation, la prescription de THS n'est pas recommandée, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

## Quelle que soit l'indication, il est rappelé que :

Avant d'initier ou de ré-instaurer un THS, un examen clinique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué. Un examen régulier des seins doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté 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 (par ex. 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 rapport 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 anticoagulants.

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, ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques, hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

### Bibliographie

- 1- Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-333
- 2- Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. Cauley J. et al, *JAMA* 2003, 290 (13) : 1729-1738
- 3- Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women (WHI). Chlebowski RT et al, *JAMA* 2003, 289 (24) : 3243-3253
- 4- Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures. Anderson G.L et al, *JAMA* 2003, 290 (13) : 1739 – 1748
- 5- Estrogen plus Progestin and Risk of Coronary Heart Disease. Manson E.J et al, *N Engl J Med* 2003, 349 : 523-534
- 6- Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women : The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). Shumaker SA et al, *JAMA* 2003, 289 (20) : 2651-2662
- 7- Effects of Estrogen Plus Progestin on Health-Related Quality of Life. Hays J et al, *N Engl J Med* 2003, 348 : 1839-1854
- 8- Relationship Between Long Durations and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. Li CI et al, *JAMA* 2003, 289 (24) : 3254-3263
- 9- Breast Cancer and Hormone-Replacement Therapy in the Million Women Study (MWS). *Lancet* 2003, 362 : 419-427
- 10- Differential Association of Oral and Transdermal Oestrogen-Replacement Therapy with Venous Tromboembolism Risk. Scarabin PY et al, *Lancet* 2003, 362 : 428-432
- 11- Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary disease in postmenopausal women (HERS I) : Hulley S. et al., *JAMA*, 1998, 280 : 605-613
- 12- Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). Hulley S. et al., *JAMA*, 2002, 288 : 58-66.

### Annexe 1

Tableau comparatif des données publiées en 2002 et en 2003

<b>Ostéoporose</b>	<u>WHI -2002</u> [1] Nombre de fractures de hanche 44 versus 62 ; RR : 0,66 (0,45-0,98)	<u>WHI-2003</u> [2] Nombre de fractures de hanche : 52 versus 73 ; RR : 0,67 (0,47-0,96) DMO à 3 ans au niveau de la hanche : +3,7% versus +0,14% (p<0,001)
<b>Cancer du sein</b>	<u>WHI -2002</u> [1] Invasif : 166 versus 124 . RR : 1,26 (1,00-1,59)  • cas supplémentaires : pour 5 ans de traitemnt : 6/1 000 femmes pour 7 ans de traitemnt : 18/1 000 femmes	<u>WHI-2003</u> [3] - Invasif : 199 versus 150 ; RR : 1,24 (1,01-1,54) - <i>In situ</i> : 47 versus 37 ; RR : 1,18 (0,77-1,82) <i>Non significatif</i> - histologie et grade similaires - tumeurs plus grandes sous THS (1,7 ± 1,1 cm vs 1,5± 0,9 ; p=0,04) - tumeurs plus souvent régionales/métastasées (25,4% vs 16,0% ; p=0,04) - envahissement ganglionnaire plus fréquent (25,9% vs 15,8% ; p=0,03)  <u>Etude cas-témoin</u> [8] Cancer lobulaire : 29,6% vs 16,4% ; RR : 2,7 (1,7-4,3) (traitmnt est-prg)  <u>Million Women Study</u> [9] • cas supplémentaires pour 5 ans de traitement : 6/1 000 femmes • cas supplémentaires pour 10 ans de traitement : 19/1 000 femmes <u>Mortalité globale par cancer du sein</u> : 0,07% (femmes traitées) vs 0,06% (femmes non traitées) ; RR : 1,22 (1,00-1,48)
<b>Cancers de l'endomètre</b>	<u>WHI-2002</u> [1] 22 versus 25 ; RR : 0,83 (0,47-1,47)	<u>WHI-2003</u> [4] 27 versus 31 ; RR : 0,81 (0,48-1,36) <i>NS</i>
<b>Cancers de l'ovaire</b>	-	<u>WHI-2003</u> [4] 20 versus 12 ; RR : 1,58 (0,77-3,24) <i>NS</i>
<b>Maladie coronaire (mort et infarctus du myocarde non fatal)</b>	<u>WHI-2002</u> [1] 164 vs 122 ; RR : 1,29 (1,02-1,63)	<u>WHI-2003</u> [5] 188 versus 147 ; RR : 1,24 (1,00-1,54) Cas supplémentaires : 6/10 000 femmes-années
<b>Accident thrombo-embolique veineux</b>	<u>WHI-2002</u> [1] RR : 2,11 (1,58-2,82)	<u>Etude cas-témoin 2003</u> [10] Estrogènes oraux : RR : 3,5 (1,8-6,8) Estrogènes transdermiques : RR : 0,9 (0,5-1,6)

<b>Démence</b>	-	<u>WHI-2003 [6]</u> 40 (dont 20 Alzheimer) vs 21 (dont 12 Alzheimer) ; RR : 2,05 (1,21-3,48)
<b>Qualité de vie</b> (échelle non spécifique RAND 36)	-	<u>WHI-2003 [7]</u> Pas d'effet global cliniquement significatif chez les femmes asymptomatiques Amélioration modeste pour 3 items sur 13 : activité physique, douleur et qualité du sommeil (statistiquement significatif à un an mais plus à 3 ans)

Nombre d'événements observés dans le groupe THS versus le groupe contrôle

RR : Risque relatif