

Avis d'expert No 28**Commission Assurance Qualité**
Président Prof. Dr Daniel Surbek**Les recommandations actuelles pour le traitement hormonal substitutif****Auteurs :** M. Birkhäuser (AGER), C. Bodmer-Hindermann (SGM) et B. Imthurn (SGRM)**A) Principales indications d'un traitement hormonal substitutif (THS)**

1. Aménorrhée primaire ou secondaire hypœstrogénique (THS obligatoire)
2. Ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans) ou anticipée (avant l'âge de 45 ans) (THS obligatoire)
3. Carences œstrogéniques moyennes à graves en cas de ménopause normale.

Le THS systémique constitue le meilleur moyen pour traiter les symptômes climactériques et améliorer la qualité de vie et la sexualité dont l'altération est imputable à une carence œstrogénique et lorsque les alternatives ne suffisent pas. Pour ces indications, un traitement hormonal individualisé après une analyse bénéfices-risques représente le traitement le plus efficace actuellement disponible. Sauf après une hystérectomie, un complément progestatif à tout traitement œstrogénique systémique s'impose. En présence de symptômes urogénitaux persistants en dépit du THS, un traitement œstrogénique vaginal supplémentaire peut s'avérer nécessaire dans certaines conditions. En cas de troubles uro-génitaux isolés liés à une atrophie, un traitement œstrogénique vaginal à faible dose est indiqué, sans THS systémique.

B) THS et les os

Dans la tranche d'âge 50 – 59 ans, un THS préventif des fractures induites par l'ostéoporose est efficace, sûr et rentable aussi chez la femme à risque faible. En l'absence d'études comparatives directes par rapport aux bisphosphonates quant à une réduction des fractures osseuses, il n'existe pas de preuve attestant d'une supériorité des bisphosphonates ou d'autres traitements anti-résorbants sur le THS quant à l'efficacité et le profil de risque. Les préparations à dose faible ou ultra-faible ont un effet favorable sur la densité minérale osseuse et le métabolisme osseux. Toutefois, des données prospectives randomisées sur la diminution du risque de fracture font défaut pour les doses faibles et ultra-faibles. (*Rossouw J. JAMA 2007;297: 1465; Cauley JA. JAMA 2003; 290:1729; Jackson RD. J Bone Min Res 2006; 21:817; Huang AJ et al., J Bone Min Res 2007; 22:1791–7).*

C) THS et système cardio-vasculaire

1. Les femmes sous THS, âgées de 50 - 59 ans, participant à l'étude Women's Health Initiative (WHI), ne présentent pas de risque accru de développer une **maladie cardiaque coronarienne** (MCC). En revanche, un risque accru de MCC a été observé lorsque le THS est initié plus de 10 ans après la survenue de la ménopause. Dans le groupe de femmes âgées de plus de 70 ans, 19 cas supplémentaires par 10'000 femmes par an ont été observés. Ce constat recoupe les données de l'étude Nurses' Health Study. (*Rossouw JE et al., JAMA 2007;297:1465–77; Hsia J. et al., Arch Intern Med 2006; 166: 357 – 365.; Grodstein F et al., J Women's Health 2006; 15(1): 35-44.*)

2. Dans le cadre de la WHI et de la Nurses' Health Study, il existe une augmentation minimale, en termes absolus, du risque de **maladies cérébrovasculaires ischémiques**. Les femmes âgées de 50 - 59 ans présentent, en l'absence de tout traitement hormonal et par rapport au risque de base de 12 épisodes / 10'000 femmes-années, un faible risque supplémentaire (soit 13 épisodes par 10'000 femmes-années). Ce risque est plus élevé chez les femmes plus âgées et chez les femmes corpulentes. (*Hendrix SL et al., Circulation 2006;113:2425–34; Grodstein F et al., Arch Intern Med 2008;168:861–6*)

3. Le risque de **maladies thromboemboliques** est environ doublé à l'initiation du THS per os, mais demeure faible en termes absolus (âge 50 - 59 ans: 2 cas supplémentaires/an pour 10'000 femmes). En revanche, le THS transdermique n'influe probablement pas sur le risque de thrombose. Une confirmation par des études prospectives randomisées fait encore défaut. (*Canonica M et al., Circulation 2007; 115: 820-2*).

D) THS et système nerveux central

Les études d'observation suggèrent un risque réduit de maladie d'Alzheimer chez les femmes ayant démarré un traitement hormonal en période post-ménopausique précoce. L'utilité cognitive d'un traitement œstrogénique semble également dépendre de l'âge en début du traitement. Aucune preuve cependant n'a été apportée sur ces deux hypothèses par des études prospectives randomisées. (*Kawas C et al., Neurology 1997;48:1517-21; Zandi PP et al., JAMA 2002;288:2123-9; Maki PM et al., Neurology 2007;69:1322-30*)

E) THS et cancer

Dans l'ensemble, le risque inhérent à tous les carcinomes confondus reste inchangé sous THS. Pour les **carcinomes coliques**, la WHI constate un recul faible mais significatif sous THS œstrogénique-progestatif combiné, mais pas sous monothérapie par CEE. La WHI confirme la protection contre les **carcinomes de l'endomètre** sous THS combiné.

Le traitement progestatif peut également être administré par voie intra-utérine sous forme d'un DIU libérant un progestatif. Un traitement œstrogénique même sous dose ultra-faible doit être équilibré par une dose adéquate de progestatif, pour minimiser les risques d'hyperplasie et de carcinomes endométriaux. (*Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002; 288:321-33*)

Cancer du sein: Selon la WHI, sous traitement œstrogénique-progestatif combiné et sous monothérapie œstrogénique, aucune augmentation du risque de cancer du sein n'a été constatée pendant l'ensemble de la période d'observation de 7 ans chez les utilisatrices jeunes (<10 ans avant la ménopause), n'ayant pas eu de THS antérieur. La Nurses' Health Study, n'a pas observé une augmentation du risque sous monothérapie œstrogénique jusqu'à une durée de traitement de 15 ans, ensuite une légère augmentation du risque, comparable à un retard d'un an de la survenue spontanée de la ménopause. Des données plus récentes attestent qu'en présence d'un TH combiné, le progestatif utilisé joue un rôle co-déterminant. L'évolution de l'incidence du cancer du sein après interruption de la WHI est extrêmement contradictoire et de causalité multifonctionnelle, ne permettant pas d'établir un lien de cause à effet avec le recul général de recours à un THS depuis 2002.

Étant donné que très peu d'études THS solides ont été menées sur une période supérieure à 5 ans, et que les schémas thérapeutiques utilisés se différencient en partie de manière conséquente, les données actuellement existantes sur l'utilisation au long cours d'un THS et sur l'importance du progestatif sont contradictoires. À des fins cliniques, un traitement hormonal de longue durée (> 7 ans), (même sous forme d'une monothérapie œstrogénique) nécessite une indication stricte. Le THS est contre-indiqué après un cancer du sein. Cependant, dans des cas justifiés, après une analyse précise des coûts-bénéfices, des exceptions sont possibles par souci de qualité de vie. Semblable au THS, le tibolone semble augmenter le risque de récurrence après un cancer du sein (LIBERATE-Study) et n'est donc pas supérieur à un THS. (*Chlebowski RT et al., JAMA 2003;289:3243; Stefanic ML et al., JAMA 2006;295:1647.; Anderson GL et al., JAMA 2004;291:1701; Stefanic ML. et al., JAMA 2006;295:1647; Chen WY et al., Arch Intern Med. 2006;166:1027-1032; Fournier A et al., Breast Cancer Res Treat 2008;107:103; Kenemans P et al., Lancet Oncol. 2009 Feb;10(2):135-46*).

F) Le tibolone

Le tibolone se prête au traitement du syndrome climatérique, en alternative à un THS. Des données cliniques prospectives sur le risque cardio-vasculaire chez les femmes plus jeunes et les expériences au long cours font défaut. Selon l'essai LIFT, le tibolone réduit le risque de fractures, de cancer du sein et éventuellement, le cancer du colon chez les femmes ostéoporotiques plus âgées, mais augmente légèrement le risque d'un accident cérébrovasculaire. (*Cummings SR et al., N Engl J Med 2008; 359: 697-708*).

G) THS et mortalité totale: la «fenêtre d'opportunité»

Les femmes de < 60 ans sous THS ne présentent pas d'augmentation de la mortalité totale, comme on pourrait s'y attendre en présence d'une augmentation significative de maladies cardiovasculaires ou de cancer. Au contraire, chez les femmes sous THS plus jeunes (moins de 60 ans, ou ayant initié un THS moins de 10 ans après la survenue de la ménopause), le risque de mortalité totale semble significativement plus faible. (Salpeter et al., 2004: risque relatif (RR) 0.68, intervalle de confiance (IC) 0,48-0,96; WHI: réduction du risque de 30 % ou 10 cas de décès en moins pour 10'000 femmes, p significatif à <0,5, non significatif à <0,01). Chez les femmes de > 60 ans, le RR est inchangé (Salpeter et al.: RR 1,03; IC 0,91-1,16). La WHI rapporte 16 décès de plus pour 10'000 femmes dans le groupe d'âge

70 - 79 ans. Ceci confirme la théorie de la «fenêtre d'opportunité» (fenêtre favorable lors d'une initiation précoce du THS) et concorde avec les dernières données de l'étude WHI et de la Nurses' Health Study. (Salpeter SR et al., *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804; Rossouw JE, et al., *JAMA*. 2007; 297(13):1465-77; Grodstein F et al., *J Women's Health* 2006; 15(1): 35-44).

H) Conclusions:

Pour tout THS, nous recommandons d'utiliser la dose minimale efficace, pour réduire au minimum les effets indésirables et les risques. Ceci vaut également pour les progestatifs. Les définitions des doses utilisées pour les œstrogènes sont:

	Elevée	Standard	Faible	Ultra-faible
17beta-estradiol micronisé (mg) per os	4.0	2.0	1.0	0.5
Valérate d'estradiol (mg) per os		2.0	1.0	
Œstrogènes conjugués équins (CEE, p.o.) (mg)*	1.25	0.625	0.3/0.45	
Patch transdermique à base de 17beta-estradiol (µg)	100	50	25	

* CEE n'est disponible en Suisse que par l'intermédiaire des pharmacies internationales

En cas d'utilisation correcte du THS, (indication individualisée, emploi de la dose minimale efficace, non dépassement de la durée indiquée), le bénéfice l'emporte sur les risques chez les femmes jeunes (initiation du THS avant l'âge de 60 ans ou dans les 10 ans suivant la survenue de la ménopause). Tout THS ne peut être démarré qu'après une information documentée dans le dossier de la patiente et en tenant compte du bilan personnel bénéfices-risques. L'indication est à réévaluer régulièrement (au moins une fois par an).

21 octobre 2009