

# Traitement hormonal de la ménopause en 2016

Drs EVANGELIA PAVLIDOU<sup>a</sup>, PAUL PIRTEA<sup>a</sup> et ISABELLE STREULI<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 1805-10

**Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est recommandé en première intention pour les symptômes climateriques liés à la carence œstrogénique. Une évaluation individuelle de la balance bénéfique/risque devrait être effectuée avant la prescription d'un THM, en prenant en compte des facteurs de risque cardiovasculaires, thromboemboliques, oncologiques et ostéoporotiques. Le THM devrait être prescrit à la dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible, en respectant la «fenêtre d'opportunité thérapeutique» de 10 ans après la ménopause ou avant l'âge de 60 ans. Le choix du type de THM se fait en fonction du profil, des antécédents et des préférences de la patiente, dans le but d'améliorer sa qualité de vie du point de vue physique, psychologique et sexuel.**

## The menopausal hormone therapy in 2016

*The menopausal hormone therapy (MHT) is the first line treatment for climacteric symptoms related to estrogen deficiency. A personalized evaluation of the benefit-risk ratio should precede a MHT prescription, and take into consideration cardiovascular, thromboembolic, oncological and osteoporosis risks. MHT should be prescribed at the lowest effective dose and for the shortest duration, respecting the window of opportunity in the 10 years following menopause or before the age of 60 years. The choice of the MHT type depends on the patient's profile, her medical history and personal preferences, with the aim of improving quality of life from a physical, psychological and sexual point of view.*

## INTRODUCTION

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est le traitement le plus efficace pour soulager les symptômes liés à la carence œstrogénique. En 2016, il reste recommandé en première intention lorsque ces symptômes entraînent une altération de la qualité de vie. Il convient de prescrire le THM pour une durée la plus courte et au dosage efficace le plus faible et de vérifier l'absence de contre-indication au traitement.

Le THM a été largement prescrit jusqu'en 2002 dans le cadre de la prise en charge du syndrome climaterique et de l'ostéoporose. Les données issues de la Womens' Health Initiative (WHI) ont remis en cause les bénéfices prétendus du THM en montrant une augmentation du risque relatif d'infarctus du myocarde, particulièrement au cours de la première année de traitement.<sup>1</sup> Depuis, les réanalyses successives de cette étude avaient démontré que l'augmentation du risque d'in-

farctus chez les femmes traitées n'était significative que chez celles qui avaient débuté le THM plus de 20 ans après le début de la ménopause. A l'inverse, ce risque n'était pas majoré, voire diminué dans certains sous-groupes, lorsque le THM avait été débuté dans les 10 premières années de la ménopause. Ces données avaient ainsi conduit à développer le concept de «fenêtre d'opportunité thérapeutique» du THM pour les femmes entre 50 et 60 ans et aux recommandations de ne pas débuter un THM au-delà des 10 premières années de la phase postménopausique.

## QUEL BILAN EFFECTUER AVANT LA PRESCRIPTION D'UN TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNopause?

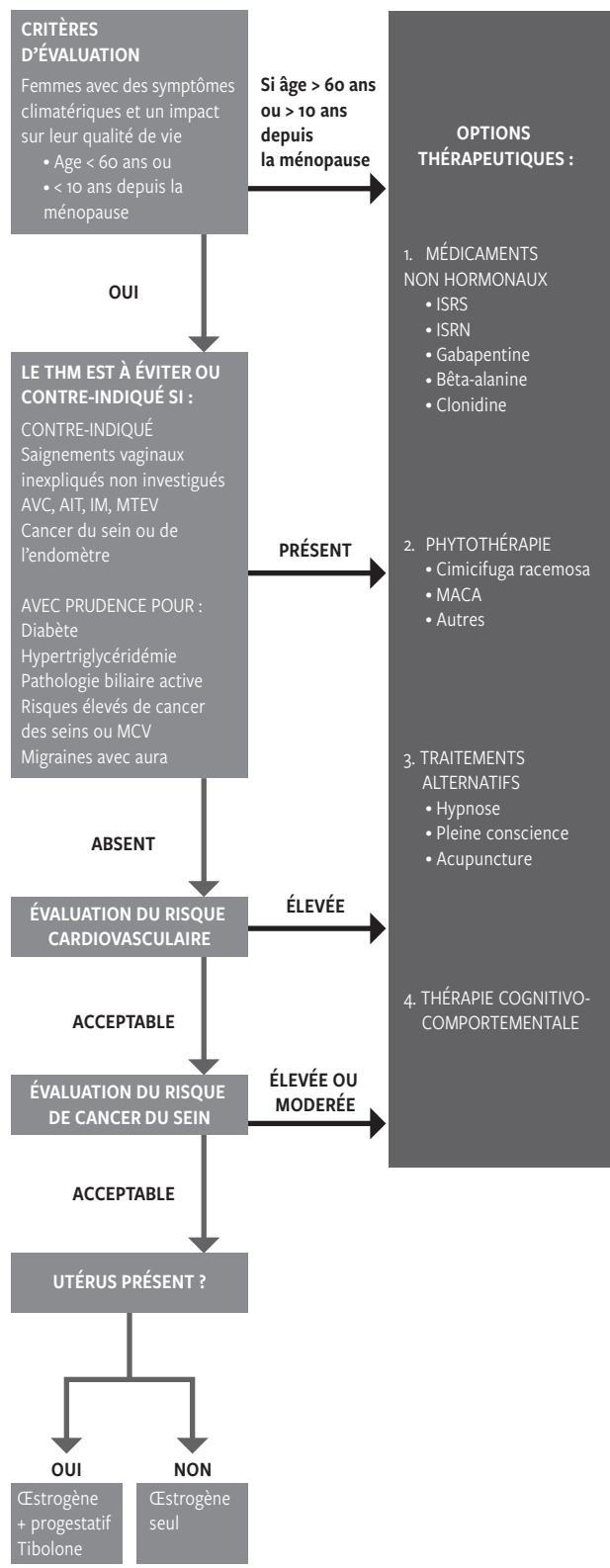
Toute prescription de THM doit être basée sur une indication médicale et avoir pour but l'amélioration de symptômes en lien avec la carence œstrogénique, de la qualité de vie et de la santé globale de la patiente. Dans le bilan médical avant prescription, on se concentrera donc sur l'évaluation de la balance bénéfique/risque d'un THM dans la situation individuelle. On vérifiera à l'anamnèse, l'absence de contre-indication au traitement, on évaluera les facteurs de risque cardiovasculaires, d'ostéoporose et thromboemboliques. L'impact des symptômes climateriques dans la vie quotidienne aux niveaux physique, psychologique et sexuel peut être évalué via des questionnaires ciblés (par exemple, la *menopause rating scale* – MRS)<sup>2</sup> qui permettront au médecin d'estimer de manière standardisée la sévérité des symptômes climateriques, l'évolution dans le temps et l'efficacité du THM.

- Avant la prescription du THM, il est important de vérifier l'absence de contre-indications (figure 1). Par ailleurs, la prescription d'un THM ne modifie pas la stratégie de dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus par mammographie et prélèvement cervical cytologique.
- Un bilan biologique comportant un dosage du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun n'est a priori pas obligatoire chez les femmes n'ayant aucun antécédent familial ou personnel d'accident cardiovasculaire et/ou de troubles métaboliques. Il permet d'orienter la voie d'administration des œstrogènes et d'éviter la voie orale en cas d'élévation des triglycérides ou d'autres troubles métaboliques ou vasculaires.
- L'échographie gynécologique de routine n'est pas pertinente chez la femme ménopausée asymptomatique. Elle s'impose par contre en cas de symptômes, en particulier en cas de saignements gynécologiques, de douleurs ou en présence d'antécédents de pathologie utéro-ovarienne.
- Il n'est pas jugé utile de demander une ostéodensitométrie avant la prescription d'un THM, dans la mesure où l'on considère a priori qu'un traitement fait à dose efficace et

<sup>a</sup> Unité de médecine de la reproduction et d'endocrinologie gynécologique, Service de gynécologie, Département de gynécologie et obstétrique, HUG, 1211 Genève 14  
evangelia.pavlidou@hcuge.ch | paul.pirtea@hcuge.ch  
isabelle.streuli@hcuge.ch

**FIG 1** Algorithme décisionnel de prise en charge de la femme ménopausée symptomatique

THM: thérapie hormonale de la ménopause; AVC: accident vasculaire cérébral; AIT: accident ischémique transitoire; IM: infarctus du myocarde; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; MCV: maladie cardiovasculaire; ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; IRSN: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline.



**FIG 2** Diagnostic différentiel des bouffées de chaleur atypiques

<b>Maladies systémiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'excès d'hormones thyroïdiennes</li> <li>• Le syndrome carcinoïde</li> <li>• Le phéochromocytome</li> <li>• La mastocytose</li> <li>• Les infections chroniques</li> <li>• Le carcinome médullaire de la thyroïde</li> <li>• Les tumeurs des îlots de cellules pancréatiques</li> <li>• Le carcinome rénal</li> <li>• Le lymphome</li> </ul>
<b>Facteurs neurologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'anxiété</li> <li>• Certaines tumeurs cérébrales</li> <li>• La migraine</li> <li>• La maladie de Parkinson</li> <li>• Les lésions médullaires</li> </ul>
<b>Médicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les opioïdes : utilisation chronique et sevrage</li> <li>• Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</li> <li>• L'acide nicotinique</li> <li>• Les anticalciques</li> <li>• Les agonistes de la GnRH</li> <li>• Les médicaments qui bloquent l'action des œstrogènes ou leur biosynthèse/ les modulateurs spécifiques du récepteur de l'œstrogène (SERM)</li> <li>• Les inhibiteurs de l'aromatase</li> <li>• La bromocriptine</li> <li>• Les céphalosporines</li> <li>• Le chlorpropamide</li> <li>• Le kétoconazole</li> <li>• Le métronidazole</li> <li>• Le nitrate de sodium</li> </ul>
<b>Facteurs digestifs et alimentaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'alcool</li> <li>• La nourriture épicée</li> <li>• Les boissons chaudes</li> <li>• Les additifs alimentaires (par exemple, glutamate monosodique, sulfites)</li> <li>• Le dumping syndrome après la chirurgie gastrique</li> </ul>

**FIG 3** Diagnostic différentiel du prurit et de la sécheresse vulvo-vaginale

<b>Symptômes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vulvodynie, prurit, brûlure, sécheresse</li> <li>• Dyspareunie, diminution de la lubrification</li> <li>• Spotting ou saignement postcoïtal</li> <li>• Dysurie, urgenturie, pollakiurie, incontinence</li> <li>• Infections urinaires basses récurrentes</li> </ul>
<b>Signes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrophie labiale, atrophie vulvo-vaginale, fissures</li> <li>• Rétrécissement introïtal</li> <li>• Perte de coussinets adipeux vulvaires</li> <li>• Phimosis du clitoris</li> <li>• Eversion ou prolapsus de la muqueuse urétrale</li> <li>• PH alcalin (5,5)</li> </ul>
<b>Diagnostic différentiel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le lichen scléro-atrophique</li> <li>• La néoplasie intra-épithéliale vulvaire/vaginale (VIN/VAIN)</li> <li>• Les carcinomes vulvaires</li> <li>• La lichénification</li> <li>• Les dermatites atopiques et dermatites de contact</li> <li>• Les infections : candidoses, herpes simplex, vaginose bactérienne, parasitose</li> <li>• Le psoriasis</li> </ul>

dans de bonnes conditions préviendra la perte osseuse. L'ostéodensitométrie reste réservée pour les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose.

- Il convient de vérifier que la patiente souffre bien d'un syndrome climatérique. Les bouffées de chaleur et les symptômes génito-urinaires peuvent être liés à d'autres causes qu'il conviendra d'exclure en cas de tableau clinique atypique (figures 2 et 3).

## TRAITEMENT DES FEMMES MÉNOPAUSIQUES SYMPTOMATIQUES

### Traitement hormonal de la ménopause chez les patientes sans facteur de risque

Le THM de première ligne chez les femmes sans facteur de risque reste le traitement de 17 $\beta$ -œstradiol, associé à un progestatif de synthèse ou la progestérone micronisée/dydrogestérone chez les femmes non hystérectomisées (tableau 1).

### Traitement hormonal de la ménopause et risque thromboembolique

L'incidence de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) est estimée à 1-2 cas pour 1000 femmes/année.<sup>3</sup> Le risque thromboembolique augmente fortement avec l'âge. Sur la base des résultats d'études randomisées et observationnelles, l'incidence des épisodes thromboemboliques est plus élevée au cours de la première année d'utilisation d'œstrogènes par voie orale, avec ou sans progestatif associé.<sup>4,5</sup> Il n'y a pas d'augmentation du risque thromboembolique objectif avec un traitement de 17 $\beta$ -œstradiol transdermique, même chez les femmes avec une obésité ou une thrombophilie.<sup>6-9</sup>

#### En pratique

- L'administration orale d'œstrogènes est contre-indiquée en cas d'antécédents thromboemboliques personnels.
- Pour les femmes à haut risque thromboembolique, un traitement œstrogénique transdermique à la dose efficace la plus faible est possible. Pour les femmes non hystérectomisées, on ajoutera la progestérone ou la dydrogestérone qui restent neutres sur les paramètres de coagulation plutôt qu'un progestatif de synthèse.
- Le risque thromboembolique augmente avec le traitement hormonal de ménopause par voie orale mais le risque absolu reste faible avant 60 ans.
- Un bilan biologique de thrombophilie n'est pas recommandé systématiquement avant la prescription d'un THM, mais peut être indiqué selon les antécédents personnels et familiaux.

### Traitement hormonal de la ménopause et risque cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires constituent la première cause de morbidité et de mortalité chez les femmes ménopausées. L'arrêt du tabac, la diminution du poids, le contrôle de la tension artérielle, du diabète et des lipides ainsi que la pratique d'une activité physique aérobie régulière sont des mesures efficaces de prévention primaire.<sup>10</sup> Une monothérapie d'œs-

<b>TABLEAU 1</b>		<b>Traitement hormonal de la ménopause</b>
Symptômes	Traitement de première ligne	
Symptômes vasomoteurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17<math>\beta</math>-œstradiol et progestérone micronisée/progestatifs de synthèse</li> <li>• 17<math>\beta</math>-œstradiol seul (si hystérectomie)</li> <li>• Tibolone</li> </ul>	
Troubles anxieux/troubles de l'humeur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17<math>\beta</math>-œstradiol et progestérone micronisée/progestatifs de synthèse</li> <li>• 17<math>\beta</math>-œstradiol seul (si hystérectomie)</li> <li>• Tibolone</li> <li>• Traitement antidépresseur</li> </ul>	
Symptômes génito-urinaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Œstrogènes seuls en administration locale</li> </ul>	

trogènes peut diminuer le risque cardiovasculaire si elle est débutée dans la «fenêtre d'intervention thérapeutique» dans les 10 ans suivant la ménopause ou avant 60 ans.<sup>11,12</sup>

#### En pratique

- Le THM est contre-indiqué chez les femmes avec une maladie coronarienne déclarée.
- La prévention cardiovasculaire primaire seule n'est pas une indication à un THM.
- Un THM combiné, débuté dans la «fenêtre d'intervention thérapeutique», présente un effet neutre à positif par rapport au risque cardiovasculaire en fonction du progestatif utilisé.

### Traitement hormonal de la ménopause et risque d'accident vasculaire cérébral

Le risque d'accident vasculaire ischémique augmente avec l'âge mais il reste faible avant 60 ans.<sup>13</sup> Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique peut augmenter si un THM est débuté après 60 ans, sans augmentation du risque d'un AVC hémorragique.<sup>14,15</sup> Les œstrogènes par voie orale peuvent être associés à une augmentation du risque d'AVC de façon dose-dépendante mais il n'y a pas de risque significatif avec une administration transdermique.<sup>16</sup>

#### En pratique

- Une évaluation individuelle des facteurs de risque préexistants d'AVC devrait être effectuée avant la prescription d'un THM (par exemple à l'aide du Framingham-Stroke-Risk-Score).
- Un THM avec une administration transdermique d'œstrogènes devrait être proposé chez les patientes à risque.

### Traitement hormonal de la ménopause et cancer du sein

Un THM combiné peut augmenter le risque de cancer du sein en cas d'une utilisation prolongée de plus de 5 ans. L'augmentation du risque est plutôt liée à l'association d'un progestatif de synthèse au traitement d'œstrogènes.<sup>17</sup> Le risque de cancer du sein associé à un THM reste faible et comparable aux facteurs de risque liés au mode de vie comme l'activité physique diminuée, l'obésité et la consommation d'alcool.<sup>18</sup> Il ne semble pas y avoir de différence entre les voies orale et transdermique

pour l'administration d'œstrogènes par rapport au risque de cancer du sein.<sup>19</sup>

#### En pratique

- Le risque de cancer du sein attribué au THM est faible et diminue progressivement après l'arrêt du THM.
- Le risque semble être plus faible avec la progestérone micronisée ou la dydrogestérone qu'avec les progestatifs de synthèse.
- Un THM est contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein.
- Un traitement vaginal d'œstrogènes à faible dose peut être envisagé chez les femmes ayant eu un cancer du sein. Il n'y a pas de données suffisantes pour l'utilisation concomitante avec un traitement d'inhibiteurs de l'aromatase.
- Un traitement alternatif non hormonal peut être envisagé pour les symptômes climatériques chez les femmes ayant eu un cancer du sein (figure 1). L'administration concomitante de paroxétine/fluoxétine et tamoxifène n'est pas recommandée vu l'implication de ces traitements dans le métabolisme de tamoxifène.
- Les phytoestrogènes consommés comme suppléments alimentaires peuvent avoir des effets œstrogéniques. Le soja alimentaire ne semble pas avoir un impact négatif sur le pronostic des patientes avec antécédent de cancer du sein.

#### Traitement hormonal de la ménopause et cancer de l'endomètre

Tous les saignements vaginaux postménopausiques devraient être considérés comme suspects pour un carcinome de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire. L'évaluation échographique et la biopsie de l'endomètre en aveugle constituent la première étape d'investigation.<sup>20</sup>

Dans le contexte d'un THM, toute monothérapie d'œstrogènes induit une stimulation dose-durée dépendante de l'endomètre avec un risque d'hyperplasie/néoplasie endométriale chez les patientes non hystérectomisées. L'association d'un progestatif suffisamment dosé en schéma continu ou cyclique diminue ce risque d'hyperplasie/néoplasie endométriale.<sup>21</sup>

#### En pratique

- 200 mg/j de progestérone micronisée pendant 12-14 jours par mois pour le schéma cyclique et 100 mg/j pour le schéma continu semblent être suffisants pour une dose de 17 $\beta$ -œstradiol de 2 mg per os ou 50  $\mu$ g transdermique. Un système intra-utérin au lévonorgestrel est une alternative, en particulier chez les femmes obèses.
- Le THM est contre-indiqué chez les patientes ayant eu un cancer de l'endomètre.
- Un traitement alternatif non hormonal peut être envisagé pour les symptômes climatériques chez les femmes ayant eu un cancer de l'endomètre (figure 1).
- L'effet d'un traitement vaginal d'œstrogènes sur le risque de récurrence du cancer de l'endomètre reste inconnu. En l'absence de données basées sur l'évidence, l'administration d'un traitement vaginal d'œstrogènes reste controversée.

#### Traitement non hormonal de la ménopause

Lorsque la prise en charge de la ménopause ne peut pas être assurée par l'hormonothérapie ou que la femme ne le souhaite pas, des solutions thérapeutiques alternatives peuvent être proposées pour la gestion des symptômes de carence œstrogénique (figure 1).<sup>22</sup>

#### CONCLUSION

Le THM est le traitement le plus efficace des symptômes climatériques chez les femmes qui ont une altération de la qualité de vie. Son instauration doit faire l'objet d'une évaluation globale de la santé de la patiente et de ses facteurs de risque individuels et d'une information détaillée sur les risques et bénéfices. Chez une patiente symptomatique en bonne santé sans facteur de risque oncologique et sans maladie cardiovasculaire, la balance bénéfice/risque est en faveur du THM s'il est instauré dans la fenêtre d'opportunité thérapeutique. En cas de contre-indication au THM ou si la patiente est pauci-symptomatique ou ne souhaite pas de traitement hormonal, de nombreuses alternatives médicamenteuses et thérapies alternatives et comportementales contribuent à diminuer les symptômes climatériques et à améliorer la qualité de vie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

#### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le choix d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) est une décision individuelle en termes de la qualité de vie et des facteurs de risque personnels comme l'âge de la patiente et celui de la ménopause, les risques thromboemboliques, d'AVC, de maladie coronarienne et de cancer du sein
- Un THM débuté dans la «fenêtre d'opportunité» dans les 10 ans après la ménopause ou avant 60 ans peut diminuer le risque cardiovasculaire
- Le type et la voie d'administration du THM devraient être individualisés en fonction de la symptomatologie, des préférences de la patiente. La dose utilisée devrait correspondre à la dose efficace la plus faible
- La durée du traitement dépend de la persistance des symptômes climatériques et le rapport bénéfice/risque devra être évalué annuellement
- La monothérapie par œstrogènes est appropriée chez les patientes avec antécédent d'hystérectomie. Un traitement progestatif concomitant est nécessaire chez les femmes qui n'ont pas eu d'hystérectomie

- 1 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
- 2 [www.menopause-rating-scale.info/](http://www.menopause-rating-scale.info/)
- 3 Archer DF, Oger E. Estrogen and progestogen effect on venous thromboembolism in menopausal women. *Climacteric* 2012;15:235-40.
- 4 Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-80.
- 5 Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772-80.
- 6 Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-7.
- 7 Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:488-93.
- 8 Straczek C, Oger E, Von de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-500.
- 9 Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: Differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1259-65.
- 10 Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: Results from the PREMIER Trial. *Circulation* 2009;119:2026-31.
- 11 Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-6.
- 12 Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:1016-22.
- 13 Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: Perspectives 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric* 2012;15:229-34.
- 14 Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
- 15 Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD002229.
- 16 Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: A hypothetical explanation. *Menopause* 2011;18:237-40.
- 17 Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-15.
- 18 \*\* Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50.
- 19 Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144-56.
- 20 Committee on Practice B-G. Practice bulletin no. 128: Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197-206.
- 21 Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl.):S1-66.
- 22 Chabbert-Buffet NB, Boutet G. Les traitements non estrogéniques des symptômes de la ménopause: quels risques? *Revue Générale Ménopause*, 1-5.

\* à lire

\*\* à lire absolument