



Paris, le 21 février 2007

## Information presse

### Traitement hormonal de la ménopause : le rôle du progestatif mis en évidence pour la première fois

Après plusieurs années de débat sur le bénéfice des traitements hormonaux de la ménopause, la phase finale de l'étude française ESTHER (EStrogen and THromboEmbolic Risk Study) menée par Pierre-Yves Scarabin et son équipe de l'unité Inserm « *Recherche en épidémiologie et biostatistique* » sur plus de 1000 femmes ménopausées confirme l'innocuité des oestrogènes transdermiques et montre pour la première fois que le risque de thrombose veineuse (caillot dans un vaisseau sanguin) est également lié au type de progestatif utilisé. Ces nouveaux résultats publiés dans *Circulation* confirment ainsi que les THM (ou THS) ne sont pas tous égaux. Sachant que deux tiers des événements indésirables graves liés au THS sont d'origine cardiovasculaire, il faudra désormais prendre en compte le type de progestatif utilisé lors de toute prescription de traitement hormonal.

Malgré son bénéfice sur les troubles de la ménopause (bouffées de chaleur, irritabilité, sécheresse vaginale, risque d'ostéoporose...), plusieurs études ont montré que le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM), associant oestrogènes et progestatif, exposait à un risque accru de cancers du sein et de maladies veineuses thromboemboliques (thromboses veineuses et/ou embolies pulmonaires). Ces résultats largement médiatisés ont eu pour conséquence une chute importante de l'utilisation des THM ainsi que de nombreuses mises au point concernant sa sécurité d'emploi. Aujourd'hui seules 20% des femmes ménopausées sont en France sous THM.

Cependant, les données des grandes études américaines à l'origine de ces mises en garde, et notamment l'étude WHI publiée en 2002<sup>1</sup> ne sont pas extrapolables aux femmes en bonne santé et en début de ménopause, ni aux traitements utilisés en France qui privilégient les oestrogènes administrés par voie transdermique (patchs ou gel) associés à la progestérone.

En 2003, Pierre-Yves Scarabin (unité Inserm 780) et son équipe publient les premiers résultats de l'Etude française ESTHER (EStrogen and THromboEmbolic Risk Study) qui avait pour objectif d'évaluer l'impact du mode d'administration des oestrogènes sur le risque de maladie veineuse thromboembolique<sup>2</sup>. Cette étude de type cas/témoins a été réalisée de 1998 à 2006 sur près de 1000 femmes ménopausées dans 8 centres hospitaliers et dans la

<sup>1</sup> Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM and Ockene J. ***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.

<sup>2</sup> **Lancet 2003** Lire le communiqué de presse Inserm : [http://www.inserm.fr/fr/presse/CP\\_scientifiques/2003/att00000416/6aot2003.pdf](http://www.inserm.fr/fr/presse/CP_scientifiques/2003/att00000416/6aot2003.pdf)

population générale française. Les chercheurs montrent pour la première fois en 2003 que les oestrogènes transdermiques, contrairement aux oestrogènes oraux, n'augmentent pas le risque de thrombose.

Aujourd'hui, l'analyse finale d'ESTHER qui porte sur 271 cas et 610 témoins confirme l'innocuité des oestrogènes transdermiques et montre pour la première fois l'importance du progestatif dans la détermination du risque thrombotique. Ainsi, la progestérone naturelle micronisée, ses dérivés (dydrogestérone) et les progestatifs de type pregnane (notamment acétate de chlormadinone et médrogestone) n'ont pas d'influence sur le risque de thrombose, alors que les dérivés norpregnanes (promegestone et acétate de nomégestrol) multiplient par 3 ce risque. En conclusion, les oestrogènes administrés par voie transdermique, seuls ou associés à la progestérone micronisée ou à des dérivés pregnanes constitueraient les traitements les plus sûrs vis-à-vis du risque thrombotique.

Ce nouveau résultat vient renforcer l'idée que les THM ne sont pas tous « égaux » face au risque cardiovasculaire. Après des années de débat sur l'effet du mode d'administration des estrogènes, le type de progestatif associé est un nouvel élément à prendre en considération.

En France, près de 70% des oestrogènes sont prescrits par voie transdermique et la progestérone micronisée est le plus souvent utilisée. Etant donné que deux tiers des événements graves liés au THM sont d'origine cardiovasculaire, ces résultats capitaux ouvrent d'importantes perspectives concernant la sécurité d'emploi des THM et la prévention des thromboses chez les femmes.

- **Source**

***"Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestogens. The ESTHER Study"***  
Canonico M<sup>1,2</sup>, Oger E<sup>1,2,3</sup>, Plu-Bureau G<sup>1,4</sup>, Conard J<sup>4</sup>, Meyer G<sup>5</sup>, Levesque H<sup>7</sup>, Trillot N, Barrellier M<sup>8</sup>, Wahl D<sup>9</sup>, Emmerich J<sup>10</sup> and Scarabin P. Y<sup>1</sup> on behalf of the EStrogen and THromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group.

1Unité Inserm 780, Epidémiologie Cardiovasculaire, 16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France

2Université Paris-Sud 11, IFR 69, 94807 Villejuif Cedex, France

3 Département de Médecine Interne, GETBO, EA 3878, Hôpital de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Pringent, 29609 Brest Cedex, France

4 Université Paris 5 René Descartes, Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Hôtel-Dieu, Place du Parvis de Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04, France

5 Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

6 Département de Médecine Interne, CHU Rouen, 1 rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France

7 Institut d'Hématologie-Transfusion, CHUR, boulevard du Président Leclerc, 59037 Lille Cedex, France

8 Service d'Explorations Fonctionnelles, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex, France

9 Unité de Médecine Interne Thrombose Maladies Vasculaires, CHU Nancy, Hôpital de Brabois, 4511 Vandoeuvre-Les-Nancy Cedex et Unité Inserm 734, Faculté de Médecine de Nancy-Université Henri Poincaré, 9 avenue de la forêt de Haye, BP 184, 54505 Vandoeuvre-Les-Nancy, France

10 Université Paris Descartes, Unité Inserm 428 et Service de Médecine Vasculaire-HTA, Hôpital Européen Georges Pompidou, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France

***Circulation, 20 février 2007***

<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/115/7/840>

- **Contacts chercheurs**

**Pierre-Yves Scarabin**

Unité Inserm 780  
« Recherche en épidémiologie et  
biostatistique »  
Tél : 01 45 59 51 12  
[scarabin@vif.inserm.fr](mailto:scarabin@vif.inserm.fr)

**Marianne Canonico**

Unité Inserm 780  
« Recherche en épidémiologie et  
biostatistique »  
Tél. 01 45 59 51 66  
[canonico@vif.inserm.fr](mailto:canonico@vif.inserm.fr)

- **Pour en savoir plus**

**Retour sur l'histoire du traitement hormonal de la ménopause**

Le traitement hormonal ou substitutif de la ménopause (THM) apparaît aux USA dans les années 50 pour traiter les bouffées de chaleur et d'autres troubles liés à la carence en oestrogènes. Une large promotion est faite à ce traitement et l'on compte même beaucoup sur les effets cardio-protecteurs des estrogènes. Très vite, le THM devient l'un des traitements les plus utilisés, mais paradoxalement peu évalué.

Dans les années 70, l'utilisation du THM ne cesse d'augmenter et près d'une femme ménopausée sur deux reçoit ce type de traitement à la fin du siècle dernier. Pourtant, les grands essais de prévention menés aux USA (HERS, WHI,..) ne permettent pas de confirmer l'effet cardioprotecteur des oestrogènes. De plus ces études montrent un rapport risque/bénéfice défavorable chez les femmes utilisant un THM (augmentation du risque de cancer du sein, de maladies veineuses thromboemboliques et d'accidents vasculaires cérébraux). Ces résultats largement médiatisés ont pour conséquence une chute importante de l'utilisation d'un THM ainsi que de nombreuses mises au point concernant sa sécurité d'emploi. Cependant, les données des grandes études américaines portent sur des estrogènes conjugués équinés administrés par voie orale, seuls ou associé à l'acétate de médroxyprogestérone. De plus, ces évaluations ont été faites chez des femmes âgées (63 ans en moyenne) présentant d'importants facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats ne sont donc pas directement extrapolables aux femmes en bonne santé et en début de ménopause ni aux traitements utilisés en France, qui privilégient les estrogènes administrés par voie transdermique ainsi que la progestérone.

Peu de données étaient disponibles sur le risque de thromboses lié aux oestrogènes transdermiques (gel ou patch) et l'effet des progestatifs sur ce risque n'avait jamais été étudié. Ce « vide » scientifique est maintenant comblé par l'étude épidémiologique française ESTHER. Cette étude de type cas/témoins a été réalisée de 1998 à 2006 sur près de 1000 femmes ménopausées dans 8 centres hospitaliers et dans la population générale française. Les chercheurs ont inclus toutes les femmes ménopausées de 45 à 70 ans hospitalisées pour une embolie pulmonaire ou venues en consultation pour une thrombose. Un groupe de femmes de même âge, hospitalisées pour une autre maladie ou tirées au sort sur les listes électorales servait de témoins. La méthodologie utilisée dans l'étude ESTHER a permis de s'affranchir des facteurs traditionnels de risque cardiovasculaire (âge, obésité, hypertension, diabète, ...) afin de comparer au mieux les différentes formes de THM.