



Traitement hormonal de la ménopause

Ce qu'il faut savoir AVANT DE SE DÉCIDER

Enfin, on y voit plus clair dans le traitement hormonal de la ménopause (THM). Les dernières enquêtes, dont l'étude Mission, semblent lever les inquiétudes diffuses, et les indications s'affinent. À voir et à suivre avec votre gynéco...

PAR **RICA ÉTIENNE**. ILLUSTRATION **MARIANNE MAURY-KAUFMANN**.

Une étude qui rassure...

L'étude française Mission, publiée en août dernier dans la revue internationale « Gynecological Endocrinology », a pour enseignement de « disculper » le « traitement à la française ». Mais pour bien comprendre les conclusions de Mission, encore faut-il rappeler son protocole. Elle a été réalisée par la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) et menée par des gynécologues bénévoles, avec le soutien logistique des laboratoires Théraxem. L'analyse des résultats a ensuite été rédigée par le Laboratoire de biostatistique, d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de Montpellier.

Plus de 6700 femmes ont été intégrées dans l'étude : les unes sous THM, depuis huit ans en moyenne, et les autres, pas. « Le postulat de départ de cette étude est d'observer ce qui se passe dans la vraie vie lorsque les gynécologues font leur métier, apprécient les facteurs de risque réel des patientes qu'ils ont en face d'eux, éliminent de leur prescription les femmes à risque, et prescrivent, à celles qui peuvent le recevoir, le traitement qui leur convient, explique le gynécologue et endocrinologue Christian Jamin. Dans ces conditions, Mission est à ce jour formelle : « le nombre des cancers du sein n'augmente pas ». »

Bien qu'elle ait reçu outre-Atlantique le trophée « New Investigator Award », l'étude Mission est néanmoins discutée par l'Afsaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) qui y pointe des insuffisances notoires (biais méthodologiques). Elle affirme que l'étude, aussi rassurante soit-elle, ne change pas d'un iota ses recommandations plus anciennes, à savoir : « Le **THM** reste indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications. » Du côté de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), un chercheur rappelle que le **THM** présente des risques, mais pas forcément ceux que l'on croit.

on cherche...

La femelle de rat stérilisée et privée de ses hormones réagit moins bien aux différentes épreuves d'adaptation (trouver son chemin dans un labyrinthe, etc.). En revanche, chez elle, une lésion du cerveau est très vite réparée en présence d'estrogènes. Par ailleurs, chez la femelle jeune sans ovaires et sans traitement, on observe une augmentation du déclin cognitif avec l'âge et une augmentation du nombre des maladies neurologiques. Fort de ces différentes constatations, le Pr Philippe Bouchard et le Pr Étienne Baulieu pensent qu'il faut réévaluer les effets cognitifs des estrogènes sur la maladie d'Alzheimer, pour laquelle nous disposons de très peu de traitements. « S'il s'avérait que les estrogènes avaient un effet bénéfique, cela remettrait totalement en question la balance bénéfices/risques du **THM, affirme le Pr Bouchard, d'autant que cette maladie est nettement plus répandue chez la femme. » Les deux chercheurs viennent de proposer un essai clinique pour y voir plus clair dans ce domaine.**

Alors, au milieu de cette tempête d'avis contradictoires, défendus par des experts aussi sérieux dans un camp que dans l'autre, que devons-nous en penser, nous qui sommes les premières concernées? Zoom arrière sur une histoire singulière et passionnante. Celle du **THM** et de ses enjeux pour notre santé.

Tout commence voilà soixante ans, avant la Seconde Guerre mondiale. Pour la première fois, on teste chez des femmes qui se plaignent de bouffées de chaleur des hormones de jument. « La ménopause se caractérisant par l'arrêt du fonctionnement des ovaires et la disparition des hormones féminines, on a pensé à leur substituer des hormones naturelles proches », explique le Dr Christian Jamin.

Dès 1940, le spécialiste Albright observe qu'à la ménopause débute l'ostéoporose, et suppose que, dans ce cas aussi, la substitution hormonale sera bénéfique. Il faudra attendre trente ans avant de le prouver – le temps que l'on dispose d'appareils de mesure de la densité osseuse. Par ailleurs, les médecins constatent que la plupart des femmes semblent protégées des maladies coronariennes jusqu'à leur ménopause par leurs hormones féminines. Mais que, dix à quinze ans plus tard, leur risque rejoint celui des hommes. Ils en déduisent donc, que sur ce plan-là aussi, le traitement substitutif peut être positif.

Fin des années 1980, nouvelle étape. Cette fois, on s'interroge sur le fait que les femmes tôt ménopausées sont plus exposées aux maladies d'Alzheimer que les autres : peut-être est-ce lié à une carence plus rapide en estrogènes? Tout cela conduit naturellement à penser que les hormones peuvent aussi protéger le cerveau (voir ci-contre). Fin des années 1990, les médecins en arrivent à la conclusion que les hormones sexuelles sont bienfaites et « qu'il faudrait presque être un criminel pour ne pas les prescrire aux femmes », plaisante le Dr Christian Jamin. Sans compter qu'on découvre aussi leur impact positif sur la peau et les muqueuses (sécheresse vaginale), la cicatrisation, le sommeil et les troubles de l'humeur... Cet enthousiasme n'empêche pas certains chercheurs de réclamer des preuves rigoureuses des bienfaits allégués et, surtout, une étude sérieuse des inconvénients que ces traitements peuvent présenter.

En 1996, une première étude révèle une légère augmentation des cancers du sein sous **THM**. Comme, à l'époque, les bénéfices du traitement paraissent plus importants que ses risques, cela ne remet pas en question l'intérêt des hormones. Mais avec l'étude américaine WHI, en 2002, le vent tourne radicalement. 25 000 femmes sont tirées au sort : les unes reçoivent un placebo (substance inactive), les autres un **THM**. Et là, stupéfaction! « On traite magnifiquement les bouffées de chaleur et

l'ostéoporose, on diminue bien le cancer du côlon, mais on augmente aussi les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, les phlébites et les cancers du sein», rappelle le Dr Christian Jamin. Au total, 8 cancers du sein et 6 accidents cardiovasculaires de plus pour 10 000 femmes traitées par an.

Entre 2002 et 2007, ce sont 70 % des femmes dans le monde qui vont cesser de prendre le traitement. Les médecins auront beau clamer que l'échantillon des femmes américaines intégré dans l'étude WHI était bien trop disparate, les patientes trop âgées (63 ans en moyenne, donc ménopausées depuis une douzaine d'années) et affectées de nombreux facteurs de risque (surpoids, diabète, hypertension, etc.), le mal est fait. Roussov, l'auteur de l'étude WHI se fend même, en 2007, d'un mea-culpa et publie son autocritique. Les différentes réanalyses de l'étude WHI ont montré que, lorsque le THM était prescrit au moment de la ménopause et non des années après, l'augmentation du risque coronarien disparaissait. Pourtant, le message alarmiste reste dans les têtes tandis que les médias se font moins l'écho de ces nouvelles, plus rassurantes.

Des complications inattendues

Entre les conclusions de l'étude WHI et celles de Mission, on pourrait donc se sentir enfin rassurées, mais un nouveau franc-tireur, le Pr Pierre-Yves Scarabin, directeur de l'équipe épidémiologie cardio-vasculaire à l'Inserm, avance que le premier risque du THM ne serait pas le cancer du sein, mais bien les maladies cardio-vasculaires. « Les premiers mois, le THM expose à une forte augmentation du risque de phlébite et de sa principale complication, l'embolie pulmonaire, prévient-il. [...] La réduction du risque de thrombose veineuse est donc un enjeu essentiel dans la sécurité d'emploi du THM. » Heureusement,

grâce à l'étude Esther (dont l'Inserm lui-même est promoteur) on sait que le risque d'embolie pulmonaire n'augmente plus lorsque l'on utilise un estrogène naturel par voie transdermique (gel ou patch) et non des estrogènes oraux.

Le bon usage passe par... le bon médecin

Pour le Pr Philippe Bouchard, chef du service d'endocrinologie à l'hôpital Saint-Antoine, tout le mérite de l'étude WHI, en 2002, a été de « profiler » les patientes auxquelles il n'aurait pas fallu prescrire le THM: les femmes ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire, souffrant d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie, d'antécédents d'accidents vasculaires, d'obésité, et les fumeuses.

Avant de prescrire un THM, le médecin doit donc avoir une démarche globale, estime ce spécialiste: « Il lui faut évaluer les symptômes énoncés par la patiente, et la gêne que ces derniers occasionnent dans sa vie quotidienne; il doit aussi demander si la femme souhaite recevoir ce traitement et si elle est d'accord pour être sous surveillance pendant toute cette période. Autre priorité: évaluer les facteurs de risque, d'abord, et de très loin, les risques cardio-vasculaires. Une fumeuse ménopausée sous THM devrait essayer d'arrêter (tout autant qu'une fumeuse sous pilule après 35 ans). En présence de facteurs de risque significatif, et si la patiente souhaite recevoir quand même le traitement, le médecin pourra pousser plus loin les explorations en demandant, par exemple, une épreuve d'effort. On sait que les estrogènes déstabilisent les plaques d'athérome déjà existantes et augmentent le risque cardio-vasculaire; mais si la patiente a des vaisseaux sains, et qu'elle prend le THM aussitôt après l'arrêt définitif des règles, ces hormones auront, au contraire, un effet protecteur. »

Le THM en 4 questions

Pour qui et combien de temps ?

Il paraît maintenant acquis pour une majorité de gynécologues que le **THM** peut être prescrit sans risque aux femmes de 50 à 60 ans qui ne présentent pas de facteur de risque mammaire ni cardio-vasculaire, tant que leurs symptômes gênants perdurent. En revanche, sur le long terme, les médecins sont plus réservés, car le traitement pourrait stimuler des tumeurs latentes dans le sein. L'Afssaps rappelle utilement que toutes les femmes traitées **par THM** doivent bénéficier d'une réévaluation régulière de leur traitement, au moins une fois par an.

Le THM fait-il grossir ?

L'ensemble des études (nombreuses) converge pour dire que les femmes **sans THM** grossissent davantage que les femmes **sous THM**. « Les hormones peuvent donner aux femmes le sentiment d'être plus lourdes à cause de la rétention d'eau, reconnaît le Dr Christian Jamin. Mais il ne s'agit en aucun cas de graisses supplémentaires accumulées par l'or-

ganisme. Si on se sent trop gonflée, il suffit de réduire ponctuellement la dose d'estrogènes. »

Comment savoir si l'on est bien « dosée » ?

Le premier signe de surdosage en estrogène est la sensation de gonflement : les seins sont tendus, les chevilles enflées, les doigts boudinés. Parfois, on note des petits saignements, et certaines femmes développent une certaine agressivité (exactement comme lors des fins de cycle).

Que proposer à celles qui ne le prennent pas ?

« Lors de l'installation de la ménopause, les trois quarts des femmes vont mal, observe le Dr Brigitte Letombe (présidente de la FNCGM). Beaucoup ont peur du **THM** à cause du risque de cancer du sein hypermédiatisé et se tournent vers les plantes ou bricolent des petits remèdes. Elles cessent alors de voir leur gynécologue une fois par an, alors que le risque de tumeur mammaire ou de l'utérus court toujours. Que l'on soit **sous THM** ou pas, et même si l'on bénéficie du dépistage organisé avec la

mammographie, il faut faire un bilan gynécologique régulier. » Sécheresse vaginale, infections urinaires et incontinence à ses débuts peuvent être améliorées par des estrogènes locaux qui rétabliront une trophicité génitale normale, et des lubrifiants hydratants laisseront la muqueuse plus confortable. Les antidépresseurs pourront légèrement améliorer les bouffées de chaleur (les phyto-estrogènes n'ont pas d'efficacité démontrée). Si le médecin constate un début d'ostéoporose, il proposera des médicaments spécifiques : pour commencer de la vitamine D et du calcium, et ensuite, éventuellement des biphosphonates ou du strontium. « Tous ces traitements peuvent être prescrits à la place **du THM** en cas de contre-indication, ou en relais de celui-ci quand la durée conseillée est dépassée, et s'il existe encore des symptômes locaux », précise le Pr Bouchard. ■
À lire : « Santé et Ménopause, une nouvelle vie pour la femme » des Drs Christian Jamin et Jocelyne Raison (Éd. Jacob-Duvernét). « La Chimie féminine » du Pr P. Bouchard (Odile Jacob).

Que pensent les hommes de la ménopause ?

Nos chers et tendres sont clairvoyants et, même souvent, « compatissants ». 81 % d'entre eux voient et perçoivent nos coups de fatigue, 72 %, nos troubles de l'humeur, 61 %, notre baisse du désir sexuel et 59 %, nos bouffées de chaleur... Cependant, 21 % s'avouent très affectés dans leurs relations conjugales et sexuelles, ainsi que dans leur vie sociale. Enfin, un certain nombre d'entre eux serait même tenté d'aller voir ailleurs si l'herbe est plus verte. *Étude TNS Sofres/ Solvay Pharma, février 2008.*

COMMENT ÇA MARCHE ?

Les ovaires produisent des hormones sexuelles féminines jusqu'à la ménopause. Les estrogènes agissent sur les seins et l'utérus, sur l'os, les vaisseaux, la peau ou le comportement. « Tout se passe au cœur du noyau de la cellule – le récepteur des estrogènes – précise le Pr Bouchard. À la ménopause, on constate une chute brutale de tous ces récepteurs cellulaires. » « En substituant le **THM** aux estrogènes, on peut graduer le phénomène pour qu'il entraîne le moins de désagréments possible », affirme le Dr Christian Jamin.