

## *Menopausal hormone therapy for prevention of chronic conditions: une nouvelle polémique sur le THM sans fondement...*

*La réponse du GEMVi*

*(Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal)*



À la suite de la publication de l'actualisation des recommandations de l'UPSTF (US Preventive Services Task Force) sur le traitement hormonal de la ménopause (THM) dans le *JAMA* [1], un certain nombre de textes répandent à nouveau l'idée que le THM n'apporte aucun bénéfice.

Ce que ces recommandations soulignent, c'est qu'il n'y pas de bénéfice démontré d'un THM prescrit en population générale, chez des femmes ne présentant pas de symptômes de ménopause, pour la prévention de maladies chroniques, maladies cardiovasculaires, ostéoporose ou dégradation cognitive.

La publication précise bien qu'il n'est pas question dans ces recommandations des femmes ménopausées symptomatiques, ou des femmes qui ont une insuffisance ovarienne prématurée, pour lesquelles le THM est indiqué. Pour ces femmes, la balance bénéfices/risques reste positive, en respectant bien sûr les contre-indications éventuelles.

Par ailleurs, le texte souligne que ces recommandations ne peuvent être extrapolées à d'autres molécules que celles utilisées dans ces études, particulièrement lorsqu'elles n'ont pas fait l'objet d'essais randomisés. Les auteurs soulignent également le peu de certitude sur l'impact du THM chez les femmes en début de ménopause dans la mesure où les essais de la Women Health Initiative (WHI) avaient inclus majoritairement des femmes âgées, à distance de la ménopause (plus de 2/3 de plus de 60 ans). Les données publiées ultérieurement, d'ailleurs beaucoup plus favorables au THM, n'auraient ainsi, d'après les auteurs, pas la même validité scientifique étant issues d'analyses a posteriori, non initialement planifiées lors de la mise en place de la WHI.

### **Nos commentaires**

Il faut d'emblée souligner que ces recommandations sont basées uniquement sur les résultats des essais randomisés disponibles et essentiellement ceux de la WHI, publiés il y a maintenant plus de 20 ans. Les 2 essais de la WHI menés chez des femmes américaines non hystérectomisées et hystérectomisées ont utilisé comme traitement des estrogènes conjugués équins (ECE), extraits de l'urine de la jument gravide, et un progestatif de synthèse, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), doué de propriétés glucocorticoïdes et androgéniques.

Or, ce sont précisément des traitements qui ne sont pas prescrits en France. Avec l'estradiol transdermique couplé à la progestérone micronisée ou à la dydrogestérone, les effets indésirables sont inexistantes ou d'intensité beaucoup plus faible qu'avec les traitements utilisés dans ces études et majoritairement aux États-Unis.

Rappelons que de nombreuses publications ont montré dans des études observationnelles, à partir de populations française ou anglaise, l'absence d'augmentation des accidents thromboemboliques veineux, ou des accidents vasculaires cérébraux avec la voie d'administration dite transdermique (patches ou gels) aux doses utilisées dans le THM.

La progestérone micronisée et la dydrogestérone n'ont aucun effet sur la coagulation, la glycorégulation (résistance à l'insuline) et les lipides, à l'inverse du MPA.

Sept études ont d'ores et déjà été publiées (françaises, anglaises et finlandaises) qui ne rapportent aucune augmentation du risque de cancer du sein pour une utilisation de l'ordre de 5 ans du THM avec la progestérone micronisée ou la dydrogestérone. Le sur-risque est par ailleurs beaucoup plus faible qu'avec les progestatifs de synthèse pour des durées de traitement plus importantes et avec un retour rapide au niveau basal du risque lors de l'arrêt du traitement.

Enfin, le THM est le seul traitement qui a fait la preuve de son efficacité dans la prévention des fractures ostéoporotiques en début de ménopause et chez des femmes non sélectionnées sur la base de leur risque fracturaire. Plusieurs études ont également montré un rôle de prévention du diabète de type 2 (que ce soit dans les études américaines ou françaises), et une diminution du risque de cancer du côlon (non observée en France, mais sans doute avons-nous un dépistage plus efficace et moins d'obésité).

Il est curieux de constater que les auteurs ne se sont pas appuyés sur les méta-analyses (une étude Cochrane et une de la Mayo Clinic) effectuées à partir des essais randomisés qui montrent une baisse significative de la mortalité chez les femmes ayant pris le THM jusqu'à l'âge de 60 ans ou dans les 10 ans suivant le début de la ménopause, comparées aux femmes non traitées.

Ainsi, en utilisant le traitement "à la française", parmi les risques signalés pour évaluer la balance bénéfiques/risques du THM associant ECE et MPA, le risque de thrombose veineuse ainsi que d'embolie pulmonaire, ou d'accident vasculaire cérébral aurait pu être supprimé. Ce traitement pourrait également être associé à un risque plus modéré de cancer du sein (voire non augmenté pour la durée de l'étude WHI de 5,2 ans).

Il ne fait pas de doute que chez les femmes qui ont une qualité de vie altérée par les symptômes de la ménopause ou un risque fracturaire déjà augmenté dès le début de la ménopause, le THM reste l'option thérapeutique la plus efficace. Il est bien évidemment nécessaire de prendre en compte la situation clinique de chaque femme, mais la balance bénéfiques/risques du THM est unanimement reconnue comme positive par toutes les sociétés savantes de ménopause pour les femmes l'ayant démarré avant 60 ans ou dans les 10 ans suivant le début de la ménopause physiologique.

Des contre-indications existent et doivent être respectées : chez les femmes qui présentent un haut risque cardiovasculaire, le THM ne peut être prescrit qu'après un avis cardiologique et une évaluation précise du niveau de risque puisque, en cas d'altération des parois artérielles, le THM peut être associé à un sur-risque d'accidents coronariens. Un risque mammaire élevé est également une condition à discuter et peut représenter une contre-indication dans certaines situations.

1. US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2022;328(17):1740-6.

2. Huang AJ et al. Menopausal hormone therapy for prevention of chronic conditions. When is enough, enough? *JAMA* 2022;328(17):1712-3.

3. Trémollières F et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (texte court). *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021;49:305-17.

Comme le soulignent les auteurs de l'éditorial associé [2], les alternatives au THM pour le traitement des symptômes de la ménopause sont moins efficaces et n'ont pas le recul suffisant pour évaluer les risques à long terme, à l'inverse du THM qui est utilisé depuis beaucoup plus longtemps.

Ainsi, nous sommes d'accord que le THM ne peut faire l'objet d'une indication systématique pour la seule raison de la ménopause, mais nous continuons à promouvoir son utilisation chez les femmes susceptibles d'en bénéficier, que ce soit pour des raisons de confort de vie ou lorsqu'une prévention précoce du risque d'ostéoporose peut être nécessaire et après une évaluation soigneuse du contexte clinique. Et ceci toujours en association avec des mesures hygiéno-diététiques : l'arrêt du tabac, le maintien d'un poids normal, une alimentation riche en fibres et pauvre en graisses, un apport suffisant de calcium, un exercice physique régulier et une ingestion modérée d'alcool [3]. Des mesures qui réduisent les risques de cancer, notamment du sein, y compris chez les femmes prenant un THM.