



Traitement hormonal de la ménopause : bénéfices et risques

Les préparations hormonales sont utilisées depuis des années pour atténuer les troubles survenant chez les femmes pendant et après la ménopause. Jusqu'à il y a quelques années, on parlait de l'idée que l'hormonothérapie pouvait également diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires. Mais depuis 2002, l'innocuité de ce traitement se trouve de plus en plus remise en question. Cette année-là, en effet, le protocole d'expérience de l'étude Women's Health Initiative (WHI) a dû être modifié, un nombre croissant de signes indiquant que les préparations associant œstrogènes et progestatifs ne présentaient pas que des avantages, mais augmentaient aussi certains risques, notamment celui du cancer du sein.

Au cours des dernières années, de nouvelles études sont venues élargir nos connaissances sur les bénéfices et les risques des hormonothérapies. Pour la première fois en 2005, la Ligue suisse contre le cancer a commandité une analyse de la littérature spécialisée afin d'avoir une vue d'ensemble des données actuelles. Ce document a été complété et adapté avec les résultats obtenus entre 2005 et 2009. Cette analyse de la littérature se fonde sur des études publiées depuis 1998 et qui répondent aux critères scientifiques de pertinence statistique et de fiabilité. Le document a été réédité en 2012, en 2014 et en 2015 (voir Impressum).

Il n'en reste pas moins que les conclusions des différentes analyses ne concordent pas toujours: selon qu'il s'agisse d'une étude randomisée ou d'une étude d'observation, les résultats sont parfois contradictoires. Ils divergent aussi selon que l'étude porte sur des femmes âgées ou plus jeunes, sur d'éventuelles maladies concomitantes, le type et la combinaison des substances utilisées (monothérapie par œstrogènes ou préparations œstroprogestatives), ainsi que la durée et le moment auquel le traitement hormonal est administré.

La présente feuille d'information rassemble de manière succincte les résultats des études portant sur le traitement hormonal de la ménopause. Elle doit permettre d'informer les femmes concernées, leurs médecins ainsi que d'autres personnes intéressées sur l'état actuel des connaissances et, ainsi, les aider à décider si l'hormonothérapie est indiquée ou non. La présente feuille d'infor-

mation se base exclusivement sur le traitement hormonal prescrit à la ménopause («traitement hormonal en postménopause»). Les préparations hormonales utilisées à des fins contraceptives («pilule») contiennent d'autres substances et ne sont pas prises en considération ici.

Prodiguer des conseils différenciés

Pour bien des femmes, la ménopause n'entraîne pas de troubles particuliers ou seulement des troubles légers. Pour d'autres, en revanche, elle se traduit par des symptômes gênants que la médecine peut combattre efficacement. En matière d'hormonothérapie, on ne saurait toutefois formuler des recommandations générales qui s'appliquent à toutes les femmes, si ce n'est qu'un traitement hormonal doit être prescrit pour un motif sérieux. Il convient en effet de prodiguer des conseils différenciés et d'examiner minutieusement, dans chaque cas particulier, s'il est judicieux d'avoir recours à une hormonothérapie ou s'il est préférable d'opter pour une autre forme de traitement, la décision devant être adaptée au cas par cas.

Il est important que les femmes concernées reçoivent des informations détaillées et facilement compréhensibles sur les différentes possibilités thérapeutiques. Les femmes souffrant de troubles liés à la ménopause sont ainsi en mesure de choisir avec leur médecin la forme de traitement qui leur convient le mieux en fonction des risques

individuels et en tenant compte de leur mode de vie personnel. Si la patiente opte pour une hormonothérapie, celle-ci devrait, comme tous les traitements médicamenteux, n'être prescrite que pour une durée la plus courte possible et aux doses les plus faibles possible. Pendant l'hormonothérapie, il est indispensable d'effectuer des contrôles médicaux à intervalles réguliers. Ces rendez-vous sont également l'occasion d'aborder la question des bénéfices et des risques du traitement. En outre, il est recommandé de s'efforcer régulièrement d'interrompre le traitement.

Effets des traitements hormonaux

Troubles de la ménopause

En règle générale, les préparations hormonales permettent de traiter le plus efficacement possible les troubles liés au déficit hormonal qui surviennent à la ménopause. Les œstrogènes atténuent nettement, voire suppriment complètement, les sudations et les bouffées de chaleur. Leur effet positif sur d'autres troubles comme la sécheresse vaginale – pour autant qu'ils soient réellement dus à la ménopause – est également attesté. L'expérience montre toutefois que les symptômes reviennent souvent à l'arrêt de l'hormonothérapie.

Cancer du sein (carcinome mammaire)

La plupart des études débouchent sur la conclusion qu'un traitement hormonal combiné (œstroprogestatif) sur plusieurs années

Tableau 1: influence des traitements hormonaux sur les différents risques de maladie

		Traitement par œstrogènes (monothérapie)		Traitement oestroprogestatif (traitement combiné)	
		Risque	Etat des connaissances	Risque	Etat des connaissances
Bénéfices	Ostéoporose	-	bon	-	bon
	Troubles de la ménopause	---	bon	---	bon
	Cancer de l'intestin	=	moyen	-	moyen
Risques	Cancer du sein	év. -	moyen	+	bon
	Cancer du corps de l'utérus	++	bon	=	bon
	Cancer des ovaires	év. +	insuffisant	év. +	insuffisant
	Thromboses	+	bon	+	bon
	Attaque cérébrale	+	moyen	+	moyen
	Maladies cardio-vasculaires	=	moyen	+	moyen

Risque: ++ fortement augmenté, + augmenté, = aucun lien, – diminué, --- fortement diminué

augmente le risque de cancer du sein. L'augmentation relative du risque après un traitement combiné de 5 ans est d'environ 25 %. En chiffres absolus, cela correspond à une augmentation de 8 cas pour 10 000 femmes par an. Une nouvelle analyse approfondie de l'étude WHI prenant en compte une phase d'observation subséquente jusqu'en 2010 confirme ce risque.

Mais le risque n'augmente de manière apparente qu'après une durée de traitement de 3 à 5 ans. Le traitement combiné peut également augmenter la densité du tissu mammaire, ce qui rend plus difficile la visualisation des mammographies. On ne sait toujours pas, en revanche, si le risque de cancer reste plus bas avec des préparations hormonales faiblement dosées qu'avec celles qui le sont plus fortement. Si la patiente arrête de prendre des préparations hormonales, le risque de cancer diminue: lorsque l'hormonothérapie remonte à plus de cinq ans, le risque de cancer du sein est alors à nouveau le même que pour une femme n'ayant jamais pris d'hormones. La fréquence des nouveaux cas de cancer du sein a nettement diminué aux Etats-Unis depuis 2002, la cause de ce recul faisant l'objet de controverses. Il semblerait que le recul des cancers du sein soit également lié à la diminution des traitements hormonaux.

On part aujourd'hui du principe qu'une monothérapie par œstrogènes, contrairement au traitement combiné, n'augmente pas le risque de cancer du sein. L'étude WHI évoquée donnait des indications sur un risque réduit de cancer du sein dans certains sous-

groupes. Cette observation a été confirmée dans le cadre de la nouvelle analyse englobant des informations jusqu'en 2010. On ne sait cependant pas si les différences de résultats pour le traitement combiné et pour la monothérapie sont dues aux mécanismes d'action des hormones ou à une autre composition des populations étudiées.

Toutefois, cet état de fait ne devrait pas conduire à la prise d'œstrogènes sans autres motifs. Pour les femmes, qui ont (encore) leur utérus, une monothérapie par œstrogènes n'est pas appropriée à cause de l'augmentation du risque de cancer du corps de l'utérus (carcinome de l'endomètre). Si une hormonothérapie est indiquée, un traitement combiné est nécessaire pour ces femmes.

Les femmes qui souffrent ou ont souffert antérieurement d'un cancer du sein soulèvent un problème particulier; un traitement à base de préparations hormonales devrait être évité et un traitement alternatif des troubles liés à la ménopause devrait être adapté au cas par cas.

Modifications de l'endomètre (hyperplasie endométriale et carcinome de l'endomètre)

La prise d'œstrogènes seuls augmente significativement le risque de prolifération de l'endomètre (hyperplasie endométriale) et des cancers du corps de l'utérus (carcinome de l'endomètre). Ce risque peut être évité en associant un progestatif aux œstrogènes (thérapie combinée). Chez les femmes, qui n'ont (plus) d'utérus, un traitement aux œs-

trogènes uniquement sans progestatifs est indiqué, le risque de cancer du sein n'étant pas accru avec une monothérapie.

Cancer des ovaires (carcinome ovarien)

D'après différentes études d'observation, la prise de préparations hormonales à la ménopause augmente le risque de cancer des ovaires; selon la dernière revue de la littérature en date, pour les femmes qui prennent un traitement hormonal pendant cinq ans à partir de la cinquantaine, on compte un cancer des ovaires supplémentaire pour mille utilisatrices. A l'arrêt du traitement hormonal, le risque recule à nouveau. La seule étude randomisée n'a toutefois pas mis en évidence de lien entre le cancer des ovaires et l'hormonothérapie. Les données à disposition ne suffisent pas pour tirer des conclusions définitives quant aux effets des hormonothérapies sur le risque de carcinome ovarien.

Cancer du gros intestin (carcinome du côlon)

Le traitement combiné permettrait de réduire le risque de développer un cancer du côlon. Un traitement aux œstrogènes uniquement ne réduit pas le risque de cancer de l'intestin.

Maladies cardio-vasculaires

Autrefois, on pensait qu'une hormonothérapie pouvait contribuer à prévenir les maladies cardio-vasculaires. Toutefois, l'évidence scientifique suggère aujourd'hui qu'une hormonothérapie ne peut pas em-

Tableau 2: Cas de cancer supplémentaires sous hormonothérapie d'après l'étude WHI (2002)

Source: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17(2): 242-255.

	Monothérapie à base d'œstrogènes	Traitement combiné œstroprogestatif	Remarque
Cancer du sein	Aucun (durée moyenne de traitement de 7 ans)	8 cas pour 10 000 femmes par an (si la durée du traitement est supérieure à 5 ans)	
Attaque cérébrale	11 cas pour 10 000 femmes par an	8 cas pour 10 000 femmes par an	Cette augmentation du risque ne vaut PAS pour - les femmes qui ont commencé le traitement avant 60 ans - les femmes, qui ont commencé le traitement durant les 5 premières années après la ménopause
Thromboses	7 cas pour 10 000 femmes par an	18 cas pour 10 000 femmes par an	Le risque est beaucoup moins élevé pour les femmes qui ont commencé le traitement avant 60 ans

Tableau 3: Cancer du sein: comparaison des facteurs de risque

Facteurs d'influence	Répercussions sur le risque de cancer du sein
Âge	+++
Prédispositions héréditaires	+++
Deux ou plusieurs proches parentes atteintes d'un cancer du sein (mère, sœur, fille)	+++
Exposition des seins à de fortes doses de rayonnements ionisants (radiothérapie)	++
Certaines pathologies des seins comme l'hyperplasie atypique	++
Forte densité du tissu mammaire à la mammographie	++
Cancer de l'un des seins (risque pour le second)	++
Une proche parente atteinte d'un cancer du sein (mère, sœur, fille)	++
Ménopause tardive (après 55 ans)	+
Premières règles précoces (avant 12 ans)	+
Pas d'enfant jusqu'à l'âge de 30 ans	+
Hormonothérapie après la ménopause	+
Prise de la pilule	+
Cancer de l'endomètre ou de l'ovaire	+
Surpoids après la ménopause	+
Consommation d'alcool	+
Première grossesse menée à terme avant 20 ans	-
Deux enfants ou plus (grossesses)	-
Plus d'une année d'allaitement en tout	-
Activité physique régulière	-

+++ = risque fortement accru
 ++ = risque passablement accru
 + = risque légèrement accru
 - = risque plus faible

pêcher de manière générale les infarctus et autres maladies cardio-vasculaires. Un traitement combiné peut même augmenter le risque de maladies cardiaques. Le risque est d'autant plus élevé que le traitement est appliqué bien après la ménopause (plus de dix ans après). On ne dispose toutefois pas encore de données fiables permettant de dire si les traitements combinés influencent le risque d'infarctus dans les cinq premières années suivant la ménopause.

Concernant la seule utilisation d'œstrogènes, les connaissances actuelles sont moins fiables que celles portant sur le traitement combiné. Mais, selon certains résultats d'études, il n'est pas exclu que le risque de développer des maladies cardio-vasculaires à la suite d'une monothérapie chez certains groupes de femmes puisse diminuer, et plus particulièrement lorsque le traitement a été commencé avant 60 ans.

Caillots sanguins (thromboses)

Les traitements hormonaux augmentent le risque de formation de caillots sanguins. Cette remarque s'applique particulièrement aux préparations œstroprogestatives, mais aussi aux traitements par œstrogènes. C'est durant les deux premières années du traitement que le risque est le plus élevé, mais il reste sensiblement élevé durant la suite du traitement hormonal. L'augmentation du risque de thrombose a été observée, lorsque les hormones sont administrées sous forme de comprimés; le risque de thrombose n'a pas augmenté chez les femmes qui ont utilisé un patch hormonal. L'augmentation du risque sous traitement combiné est particulièrement prononcée chez les femmes souffrant de surcharge pondérale et de modifications génétiques favorisant la formation de thromboses.

Attaque cérébrale

Alors que les études d'observation ont mis en lumière des résultats contradictoires, les études randomisées montrent que le traitement hormonal augmente le risque d'attaque cérébrale. Cela vaut aussi bien pour les traitements œstroprogestatifs que pour les préparations à base d'œstrogènes. L'augmentation du risque d'attaque cérébrale est particulièrement apparente à partir d'une durée de traitement hormonal de trois à quatre ans.

Atrophie des os (ostéoporose)

Toutes les études s'accordent sur le fait que les hormonothérapies réduisent le risque de fracture due à une diminution de la den-

sité osseuse. Après un traitement par œstrogènes ou combiné de 5 ans, le risque relatif de fractures liées à l'ostéoporose est diminué de 30 à 35 %.

Mortalité

D'une manière générale, le traitement hormonal ne semble pas réduire la mortalité. Mais certains éléments indiquent que l'influence de l'hormonothérapie sur la mortalité pourrait dépendre de l'âge des femmes. La mortalité chez les femmes de moins de 60 ans est sans doute réduite, mais les données à disposition pour ce groupe d'âge ne sont pas encore claires. Chez les femmes de plus de 60 ans, la mortalité ne semble pas être réduite par le traitement hormonal. Ici, les données sont plus explicites.

Autres possibilités thérapeutiques

La ménopause n'est pas une maladie, mais un processus naturel de la vie de la femme. La ménopause peut cependant déclencher des douleurs pouvant fortement embarrasser une femme ou même la rendre malade. D'une manière générale, les hormonothérapies ne sont recommandées que lorsque des troubles typiques de la ménopause limitent fortement la qualité de vie d'une femme et lorsque cette dernière souhaite suivre un traitement.

Mis à part les hormones, d'autres méthodes complémentaires offrent également des solutions pour traiter les troubles liés à la ménopause, comme les préparations à base de substances végétales. Toutefois, il faut savoir que leur innocuité n'est toujours pas prouvée et qu'elles peuvent également provoquer des effets indésirables. Il est donc également important de prodiguer des conseils approfondis pour ce type de traitements. D'après certaines études, la pratique régulière d'une activité physique et un style de vie sain permettent également d'atténuer les troubles liés à la ménopause.

Il est dans tous les cas très important que la femme concernée soit bien informée, lorsqu'elle décide de recourir à un traitement hormonal ou non. Elle peut ainsi peser le pour et le contre et prendre une décision adaptée à sa situation personnelle.

Impressum

La présente feuille d'information se base sur l'analyse de la littérature spécialisée « Nutzen und Risiken der Hormontherapien – Literatur-Update Dezember 2009 » (« Bénéfices et risques des traitements hormonaux – mise à jour/décembre 2009 ») menée par Elisabeth Zemp Stutz, Institut Tropical et de Santé Publique Suisse. Cette analyse a été élaborée en 2005 et régulièrement mise à jour par la suite, en tenant notamment compte des publications suivantes :

- Nelson HD et al. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions : A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations Ann Int Med 2012 ; 157
- Manson JE 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 ; 310:1353-1368
- Moyer VA, on behalf of the U.S Preventive Services Task Force. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions : U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Int Med 2013 ;158:47-54
- Marjoribanks et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 7 :CD00414
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. «Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies». Lancet 2015; 358: 1835-42

Editeur

Ligue suisse contre le cancer
Effingerstrasse 40, case postale, 3001 Berne
Tél. 031 389 91 00, Fax 031 389 91 60
info@liguecancer.ch, www.liguecancer.ch

Auteurs

Dr Eva Ebnöther, Zollikon
Dr phil. nat. Lucienne Rey, texterey, Berne

Conseil professionnel

Cristina Benedetti, Berne
Prof. Dr Bettina Borisch, Genève
Dr Katharina Buser, Berne
Dr Elisabeth Garzoli, Kilchberg
Dr Karin Huwiler, Berne
Prof. Dr Rolf A. Steiner, Coire
Doris Summermatter, Berne
Dr Chris J. M. de Wolf, Fribourg
Prof. Dr Elisabeth Zemp, Bâle
Prof. Dr. phil. Marcel Zwahlen, Berne
Ursula Zybach, Berne

Coordination

Barbara Iseli Sczepanski, responsable du programme Prévention du cancer de sein, Ligue suisse contre le cancer, Berne

Druck

Rub Media AG, Berne

Cette feuille d'information est également disponible en allemand et en italien.
Adresse pour la commande: tél. 0844 85 00 00
ou boutique@liguecancer.ch

© Septembre 2015,
Ligue suisse contre le cancer, Berne

5^e édition
LSC / 9.2015 / 1200 F / 2450