



XXème Journée scientifique du - PARIS 19 janvier 2007

MÉNOPAUSE ET TRAITEMENT HORMONAL

Claude RIBOT

Centre de Ménopause et Maladies Osseuses Métaboliques
Hôpital Paule de Viguier, 330, Avenue de Grande-Bretagne - 31059 Toulouse

La controverse sur le " Traitement Hormonal de la Ménopause " (THM) qui a atteint un nouveau pic au cours des 3 dernières années offre l'avantage de pouvoir clarifier une situation ambiguë concernant l'utilisation des estrogènes chez la femme ménopausée.

D'abord prescrits pour apporter une " éternelle féminité " et traiter le syndrome climatérique, les estrogènes ont par la suite soulevé beaucoup d'espoir dans la prévention et le traitement de pathologies chroniques et graves de la femme ménopausée comme l'ostéoporose, puis les maladies cardiovasculaires et enfin les démences, ce qui explique l'engouement connu par le THM pendant près de 50 ans. Les effets potentiels des estrogènes sur le risque de cancers gynécologiques n'a par ailleurs jamais été méconnu, mais souvent minimisé. Si le cancer de l'endomètre a pu être prévenu par l'addition de progestatifs de synthèse à partir de 1975, l'hypothèque du cancer du sein a toujours été présente en cas de traitement prolongé.

Toute l'histoire du THM a en fait été dominée jusqu'à nos jours par les données issues des USA. C'est à partir des années 1960 et sous la pression d'une industrie pharmaceutique puissante, qu'a été peu à peu imposé aux USA, puis aux autres pays occidentaux, un concept amenant à considérer la ménopause comme une nouvelle maladie débilissante de la femme moderne, facile à diagnostiquer et relevant presque systématiquement " d'un traitement hormonal ". Comme dans d'autres domaines économiques de ce pays, un quasi-monopole s'est rapidement imposé au niveau thérapeutique, basé sur l'administration d'estrogènes d'origine animale, peu chers à produire (Conjugated Equine Estrogens ou CEE). Le PREMARIN, produit phare des laboratoires Ayerst et Wyett était au 5ème rang des médicaments les plus prescrits en 1975 aux USA et a occupé le top 50 des ventes de l'industrie pharmaceutique américaine jusqu'en 2002. L'association CEE+MPA représentait le schéma thérapeutique prescrit chez plus de 90 % des femmes américaines recevant un THM. Le succès de ce traitement a été conforté jusqu'au début des années 2000, par de nombreuses études d'observation dont la majorité ont renforcé la vision d'un THM omni-efficace, simple à administrer, à posologie unique, et capable de réduire le nombre de fractures ostéoporotiques et surtout la mortalité cardio-vasculaire, 1ère cause de décès aux USA et dans les pays occidentaux. Ce bénéfice était cependant obtenu au prix d'une légère augmentation du nombre (mais non de la mortalité) des cancers du sein. C'est dans ce contexte optimiste qu'ont été mis en place à la fin des années 1990, sous l'égide de plusieurs agences de santé américaines, de grands essais cliniques randomisés visant à confirmer à une grande échelle les résultats positifs de l'association CEE+MPA. Les résultats des études HERS et WHI n'ont pas répondu à ces espoirs et ont conduit les autorités de santé aux USA et par mimétisme en Europe, à condamner le " THM " et à le réserver à ses indications initiales, c'est-à-dire le traitement du syndrome climatérique et éventuellement la prévention à court terme de l'ostéoporose post-ménopausique. Cette décision a été mal comprise en France où depuis le début des années 1970, notamment sous l'impulsion de P. Mauvais-Jarvis, avait été développée une autre approche, plus physiologique et plus prudente, de la correction de la carence estrogénique, basée sur l'administration des hormones humaines, estradiol et progestérone, selon des posologies adaptables au plan individuel. En effet même, si elle ne constitue pas une maladie, la ménopause correspond à une diminution drastique de la production estrogénique diminuant certes le risque des tumeurs estrogéno-dépendantes, mais augmentant par ailleurs, chez certaines femmes des processus tissulaires délétères qui favorisent la survenue d'événements pathologiques.

Parallèlement à la saga commerciale du THM, l'histoire scientifique des estrogènes, beaucoup moins médiatisée, a progressé de façon incessante depuis leur caractérisation de 1923 à 1928 par Allen et Doisy. Ces connaissances fondamentales nouvelles nous apportent aujourd'hui les clés permettant de mieux comprendre la diversité des effets tissulaires de ces hormones et la complexité de leurs mécanismes d'action. Les estrogènes sont des stéroïdes dits " sexuels ", mais dont les effets tissulaires s'exercent bien au-delà des organes de la reproduction et du temps limité de la vie reproductive de la femme. Leur action cellulaire passe par un mécanisme de base, impliquant la liaison de l'hormone sur des récepteurs nucléaires (Er, ER β) qui orchestrent des fonctions d'activation et de répression de la

transcription, d'intégration de voies de signalisation cellulaire et de contrôle du cycle cellulaire (prolifération, apoptose). La mise en évidence des effets tissulaires des estrogènes sur des cibles longtemps méconnues fait l'objet de recherches intensives. Le tissu osseux a constitué tout naturellement le champ privilégié d'investigation depuis de nombreuses années, l'ostéoporose représentant la complication la plus emblématique de la ménopause. Actuellement les mécanismes cellulaires et moléculaires de l'action anti-ostéoclastique des estrogènes, base de leur effet anti-ostéoporotique ont été élucidés. Au plan vasculaire, outre leurs effets métaboliques cardioprotecteurs, leur rôle sur le système immuno-inflammatoire commence tout juste à être analysé et explique des effets apparemment paradoxaux entre la prévention de l'athérosclérose et l'augmentation des accidents cardio-vasculaires. Au plan neurologique, l'effet neuroprotecteur de l'estradiol est mieux documenté in vitro. Au plan du cancer du sein, leur interaction avec les progestatifs ouvre des voies nouvelles de recherche.

L'analyse des données épidémiologiques sur les différents traitements hormonaux utilisés selon les pays chez les femmes ménopausées, ainsi que les données cliniques et biologiques les plus récentes apparaissent en cohérence avec les données acquises au plan fondamental. Elles confirment qu'il ne saurait y avoir un traitement hormonal de la ménopause en général, mais que le véritable problème thérapeutique est de savoir prévenir si nécessaire les conséquences de la carence estrogénique, par le choix du " bon traitement " au " bon moment ", et chez les femmes les plus susceptibles d'en bénéficier.

mise à jour : 26 janvier 2007