

Enjeux et perspectives du traitement de la ménopause

Une femme, un THS ?

Michel Gerson, Frédérique Kuttent

Le traitement hormonal substitutif apporte-t-il seulement bien-être et énergie aux femmes ménopausées ? Ou diminue-t-il aussi le nombre de fractures, d'accidents cardiovasculaires et de démences ? Seize pour cent seulement des femmes ménopausées reçoivent un traitement hormonal substitutif. Est-ce une simple

désinformation ? Ou bien est-ce parce que l'évaluation du rapport bénéfice-risque reste à faire ? Lors des contre-indications au traitement hormonal substitutif, les SERM (selective estrogen receptors modulators) représentent une possibilité d'alternative, la plus originale et prometteuse. Jusqu'à quel point ?

L'émergence du traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, il y a 30 ans, a constitué un défi à la nature et une révolution dans la vie des femmes ménopausées. Pourtant, si 9,5 millions de femmes sont ménopausées actuellement en France, seulement 16 % d'entre elles reçoivent un traitement: la révolution est loin d'avoir atteint l'ensemble de la population !

Les bienfaits du THS

L'identification de la privation œstrogénique comme source des principales manifestations de la ménopause a naturellement conduit à désigner l'œstrogénothérapie substitutive comme la solution la plus appropriée. L'addition de progestérone ou de l'un de ses dérivés permet de contrôler l'action proliférative des œstrogènes au niveau de leurs principaux organes cibles: utérus et sein. L'action du THS est de trois ordres:

- à court terme: disparition des bouffées de chaleur, correction de l'asthénie et de la tendance dépressive;
- à moyen terme: prévention de l'atrophie cutanéomuqueuse et de ses conséquences, notamment génito-urinaires. Ces effets à court et moyen termes sont évidents et spectaculaires en termes d'amélioration de la qualité de vie [1];
- à long terme: le THS est considéré comme protecteur de l'ostéoporose et des risques cardiovasculaires. Il améliore les fonctions cognitives et a été présenté comme susceptible de diminuer ou reculer la survenue de démences. En fait:
 - le ralentissement de la déminéralisation sous traitement œstrogénique, à partir d'une concentration circulante d'œstradiol d'environ 60-80 pg/ml, et même le gain de masse osseuse en début de traitement jusqu'à un âge avancé, est acquis sur la base de très nombreux essais thérapeutiques [2]. Des études épidémiologiques, et pour l'instant un seul

essai thérapeutique, ont aussi mis en évidence une diminution du nombre des fractures dans les populations traitées. Il est admis que la durée du traitement doit être de 5 ans au moins, 10 ans voire plus si possible,

- la protection vasculaire, même si elle est probable d'après des données physiopathologiques et épidémiologiques, devra être confirmée par des études randomisées,
- tandis que les bienfaits sur le plan neurologique restent à démontrer.

Les enjeux sont:

- scientifiques,
- médico-sociaux,
- socio-économiques.

Les enjeux scientifiques

Protection cardiovasculaire

La quarantaine d'études cas-témoins ou de cohortes et les méta-analyses consacrées à la relation entre THS et morbidité ou mortalité coronarienne

ou cardiovasculaire globale [3, 4] montrent un risque relatif coronarien ou cardiovasculaire compris entre 0,50 et 0,65 sous traitement. Toutefois, de nombreux biais affectent ces études :

– Biais de sélection : les patientes qui ont accès à une prescription de THS sont de niveau socio-économique aisé, avec hygiène et standard de vie déjà responsables d'une diminution de leur risque cardiovasculaire [5, 6].

– Biais de prescription : les femmes auxquelles les médecins acceptent de prescrire un THS sont « en meilleure santé » que les autres [7].

– Biais de poursuite du traitement : celles qui vont poursuivre le traitement sont celles qui n'ont pas présenté d'effets secondaires indésirables [8].

– Enfin, biais de « compliance » : on sait que la compliance, fut-ce pour un placebo, sélectionne une population présentant moins de risque spontané d'accidents cardiovasculaires. Dans quelle proportion ces biais affectent-ils la cardioprotection observée dans les études épidémiologiques ? Certains résultats sont en effet discordants : l'étude de Framingham [3] a montré un risque relatif de morbidité cardiovasculaire augmenté de plus de 50 %. Des études récentes [9, 10] n'ont pas observé de diminution significative du nombre d'accidents coronaires, mais même une tendance à l'augmentation du risque pour les plus fortes doses. Hemminki, reprenant les données de 22 essais randomisés [11], a comparé le nombre d'événements cardiovasculaires chez les femmes recevant ou non un THS, et trouvé un *odd-ratio** de 1,64 (intervalle de confiance : 0,65-4,18).

En ce qui concerne le risque d'accident ischémique cérébral, les études sont là encore discordantes [4, 12-14], mais montrent plutôt une absence de protection, voire une augmentation du risque, dépendante de la dose d'œstrogène [4], non modi-

fiée par l'association d'un progestatif.

Quatre études épidémiologiques récentes ont analysé le risque d'accident thrombo-embolique sous THS et conclu à un risque relatif multiplié par 2 ou 3 [15-18]. Ces études ont inclus essentiellement des femmes recevant des œstrogènes par voie orale. Une seule étude [15] a considéré séparément la voie extradigestive, qui permet d'éviter l'effet de charge hépatique et son impact sur les facteurs de la coagulation. Les raisons du choix de cette voie d'administration n'étaient pas précisées (facteurs de risque identifiés?), le nombre des patientes, faible, et les résultats non significatifs.

Ces études sont le plus souvent américaines, réalisées à partir de l'utilisation d'œstrogènes conjugués équins administrés par voie orale, avec lesquels le phénomène de protection tend à s'inverser aux plus fortes doses. Enfin, lorsqu'un progestatif est associé (dans une minorité de cas), il s'agit presque toujours de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) dont les effets métaboliques ne sont pas optimaux [19].

Dans l'attente d'études randomisées, il importe d'examiner les mécanismes impliqués dans une protection possible : lipides, coagulation, vasodilatation [20, 21].

– L'augmentation des HDL (*high density lipoproteins*) est surtout favorisée par l'œstrogénothérapie orale, par un effet spécifiquement hépatique. Elle s'accompagne d'une augmentation des triglycérides, qui, elle, n'est pas bénéfique.

– En revanche, les œstrogènes, quelle que soit leur voie d'administration, exerceraient un effet protecteur au niveau vasculaire, par plusieurs mécanismes : inhibition de l'accumulation des particules LDL dans la paroi, effet anti-agrégant plaquettaire et effet relaxant [21].

– L'administration orale d'œstrogènes peut aussi modifier l'équilibre coagulation-fibrinolyse, en activant plutôt la coagulation, contrairement à l'administration extradigestive.

– Les données expérimentales sur la paroi artérielle montrent, enfin, que les effets de l'œstradiol sont conservés en présence de progestérone,

mais annulés par certains progestatifs synthétiques (tels que le MPA) qui se comportent là comme des anti-œstrogènes [22].

Tous les THS ne sont donc pas identiques selon la dose d'œstrogènes, la voie d'administration, selon le progestatif associé et le terrain auquel ils s'adressent.

Des essais thérapeutiques randomisés de grande ampleur ont été mis en place afin d'évaluer l'éventuelle protection cardiovasculaire apportée par le THS. Deux d'entre eux sont des essais de prévention primaire : la *Women's Health Initiative* [23] aux États-Unis (*détaillée plus loin*), et la *Women's International Study of Long-Duration Oestrogen after the Menopause* (WISDOM) en Angleterre. Des essais de prévention secondaire sont également en cours et les résultats de la *Heart and Oestrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) viennent d'être publiés [24]. Cette étude randomisée compare le nombre d'accidents coronariens chez des femmes coronariennes connues, traitées ou non (n = 1 400/groupe) par Premarin® (0,625 mg)** et le progestatif MPA (2,5 mg) en continu. Le nombre d'accidents coronariens est identique dans les deux groupes, sur une moyenne de 4 ans, avec toutefois davantage d'accidents cardiovasculaires au cours de la 1^{re} année dans le groupe traité.

L'effet bénéfique attendu, d'après l'action protectrice des œstrogènes sur la paroi des vaisseaux, n'est donc pas retrouvé dans cet essai de prévention. On peut formuler deux hypothèses :

– celle d'un rôle négatif du progestatif MPA, la progestérone devant être préférée pour les études ultérieures ;

– celle d'un effet stimulant de l'administration orale d'œstrogène sur les facteurs de la coagulation ?

La protection cérébrale

Une question importante, actuellement débattue, concerne l'effet supposé du THS dans la prévention de la démence. Les mécanismes d'action des œstrogènes possiblement impliqués sont multiples : effet vasodilata-

** Œstrogènes équins administrés par voie orale.

* *Odd-ratio* : expression du risque relatif dans des études à la fois prospectives et rétrospectives ; défini avec un intervalle de confiance (IC) qui, lorsqu'il comprend la valeur 1, suggère l'absence de modification du risque.

teur, effet neurotrophique avec stimulation de facteurs de croissance, interaction avec les neuromédiateurs impliqués dans les processus de mémoire, les fonctions cognitives, les performances sensori-motrices et l'humeur [25-27].

Des études ont été réalisées pour évaluer les performances cognitives de femmes âgées, traitées ou non par œstrogènes, et aussi pour rechercher un éventuel effet préventif du THS sur le risque de maladie d'Alzheimer et autres démences.

Une synthèse récente de la littérature [26] a identifié 5 études d'observation et 8 essais cliniques portant sur l'effet du THS sur les fonctions cognitives. Les effectifs en sont faibles et les résultats divergents. L'affirmation selon laquelle le THS diminuerait le risque de démence repose sur une dizaine d'études épidémiologiques, en majorité des études cas-témoins. Les résultats sont discordants et ces études affectées par les mêmes biais que les études du risque cardiovasculaire, en particulier le niveau d'éducation.

Seuls des essais prospectifs randomisés permettront d'affirmer un éventuel effet préventif du THS sur le risque de démence.

Risques de prolifération cellulaire

• Endomètre

L'œstrogénothérapie augmente le risque de cancer de l'endomètre de 2 à 10 fois, en fonction de la dose et de la durée du traitement [28]. Il a été dit que l'association d'un progestatif empêchait la constitution d'une hyperplasie endométriale, et annulait le risque de cancer de l'endomètre induit par l'œstrogénothérapie isolée. Encore faut-il que le progestatif soit utilisé à dose efficace et pendant une période supérieure à 10 jours par mois (généralement 12 à 14 jours). La vigilance doit rester la règle [29-31].

• Sein

Des dizaines d'études épidémiologiques ont été consacrées au risque de cancer du sein chez les femmes sous THS. La méta-analyse la plus récente [32] a pris en compte les données de plus de 51 études. Le

risque relatif pour les utilisatrices à partir de 5 ans de traitement est de 1,35 (intervalle de confiance: 1,21-1,49).

Toutefois, ce risque a été principalement évalué à partir des études nord-américaines, dans lesquelles sont le plus souvent prescrites de fortes doses d'œstrogènes, en continu, et sans association progestative. L'association d'un progestatif à l'œstrogène dans les dernières années [32] ne permet pas actuellement de conclure à un effet protecteur ou non, en raison du caractère limité du nombre de femmes (12 % des femmes), du recul concernant ce type de traitement et, enfin, de l'ignorance dans laquelle nous sommes des raisons qui ont motivé le choix d'une association de préférence à une œstrogénothérapie isolée, et souvent à la suite de celle-ci.

Comme pour la protection cardiovasculaire, seuls des essais cliniques randomisés de grande ampleur pourraient permettre d'évaluer avec précision le risque cellulaire induit par le(s) THS.

Rapport bénéfice/risque

Dans l'état actuel des connaissances, les bénéfices considérés comme acquis du THS – augmentation de la qualité de vie, protection contre la déminéralisation – sont déjà considérables [28], en regard des risques de prolifération cellulaire contrôlés par l'association d'un progestatif pour le cancer de l'endomètre. Les bénéfices devront être évalués en regard du risque de cancer du sein avec plus de recul [33].

L'étude de la *Women's Health Initiative* (WHI) [23] a été conçue pour confirmer l'effet bénéfique du THS en termes de protection cardiovasculaire et osseuse. La WHI s'intéresse aussi aux autres maladies sur lesquelles le THS est susceptible d'avoir un effet: cancer du sein et de l'endomètre (avec une surveillance qui se poursuivra après la fin de l'essai), accident vasculaire cérébral, maladies thrombo-emboliques, démence.

La WHI répondra à partir de 2006 à de nombreuses questions non résolues à ce jour. Néanmoins, les médicaments retenus dans cette étude ne

sont quasiment pas utilisés en France où l'œstradiol, par voie orale ou percutanée, et la progestérone et les progestatifs proches sont largement prescrits. Il est certain que l'évaluation du rapport bénéfice/risque avec un mode de prescription européen est hautement souhaitable. D'autres questions ne trouveront pas leur réponse dans des essais tels que ceux de la WHI: le choix des modalités d'administration, la voie d'administration, la durée optimale du THS...

Perspectives

Elles sont de deux ordres: (1) optimiser le THS; (2) trouver des alternatives au traitement œstroprogestatif.

Peut-on améliorer le THS?

Meilleure solution actuelle, à la fois pour la correction des symptômes installés à la ménopause et la prévention des effets à long terme, le THS est proposé sous une grande diversité de formes et de séquences [34], dont on peut prévoir qu'elle sera encore élargie et dont il importe de décoder le rapport avantages/inconvénients.

En France, c'est essentiellement l'œstradiol-17 β naturel qui est proposé, soit par voie orale, soit par voie extradiigestive (gel, *patch*). La voie extradiigestive a l'avantage de ne pas présenter, aux doses physiologiques, les contre-indications métaboliques ou vasculaires de la voie orale – hypertriglycéridémie, antécédents thromboemboliques – et doit certainement être préférée chez les femmes obèses, hypertendues, diabétiques, dyslipidémiques. En outre, elle ne nécessite pas de surveillance métabolique particulière (glycémie, lipides, TA...).

En ce qui concerne le traitement progestatif associé, contrairement aux États-Unis où n'a longtemps été proposé que l'acétate de méthoxyprogestérone (dérivé de la 17-OH progestérone ayant aussi des propriétés modérément androgénique et glucocorticoïde), l'Europe dispose d'une grande richesse de progestatifs. Deux groupes sont utilisés dans le THS: (1) la progestérone naturelle, et la rétroprogestérone; (2) les dérivés pregnanes et norpregnanes.

Les traitements combinés continus, censés supprimer les règles, ont été proposés. Ils sont, en fait, à l'origine de saignements intercurrents dans 40 % à 70 % des cas, sans repère possible car survenant n'importe quand, avec le risque d'entraîner soit une multiplication d'explorations contraignantes et coûteuses à visée étiologique (échographie, hystérocopie...), soit l'abstention d'exploration avec possibilité de méconnaissance d'un cancer endométrial débutant. Face à un argument de confort qui ne concerne qu'un faible pourcentage des femmes, seules 15 % à 25 % des femmes saignent lors des interruptions mensuelles des traitements discontinus, la formule combinée continue représente plutôt une régression en termes de sécurité.

On a récemment assisté à une efflorescence de formules « prêtes à utiliser ». En fait, mieux vaut, semble-t-il, une formule simple et ajustable que chacun puisse apprendre à « doser » en fonction des signes de sous-dosage (asthénie, réapparition de bouffées de chaleur) ou de surdosage (mastodynie). Le caractère « ajustable » pour chaque patiente est offert par le gel, un peu plus difficilement par les *patches*. En revanche, avec la voie orale, les possibilités d'ajustement restent limitées et la conception de comprimés sécables serait hautement souhaitable.

Des innovations pourraient venir faciliter l'administration du THS :

– des *patches* matriciels à action prolongée (1 semaine) apparaissent ;

– des *patches* mixtes œstroprogestatifs ? Pour l'instant, seule est proposée la juxtaposition d'un *patch* œstrogénique et d'un *patch* progestatif. Toutefois, lors de l'application d'un *patch* progestatif 2 fois par semaine, des saignements intercurrents ont été notés, probablement dus à l'irrégularité de la biodisponibilité du progestatif. Il n'est pas certain que la fréquence d'application du *patch* progestatif doive être identique à celle du *patch* œstrogénique.

Les alternatives au THS

Le rêve de tout prescripteur de THS reste de disposer d'une molécule idéale, qui cumulerait tous les avan-

tages du traitement œstroprogestatif sans entraîner aucun inconvénient : un effet favorable sur les symptômes de ménopause et en termes de prévention cardiovasculaire et de l'ostéoporose, mais pas d'effet prolifératif (voire si possible un effet protecteur) aux niveaux endométrial et mammaire. Quelles sont les solutions proposées ?

Les androgènes

Une tendance récurrente consiste à désigner la diminution de la sécrétion des androgènes par l'ovaire après la ménopause comme responsable d'une diminution du tonus psychique, de la trophicité tissulaire et de la libido. Certains auteurs préconisent donc d'ajouter des androgènes au THS œstroprogestatif classique [35].

La tibolone, stéroïde de synthèse doté de propriétés à la fois œstrogénique, androgénique et progestative, a été proposée. Si ce traitement soulage les symptômes de la ménopause et prévient la perte osseuse [36], il n'est en revanche pas dénué d'effet stimulant sur la prolifération endométriale et mammaire, et son effet sur le profil lipidique est moins favorable que celui d'un traitement œstroprogestatif [37].

Quel que soit le type d'androgène proposé, il est à craindre que les effets indésirables soient supérieurs au bénéfice escompté.

Les selective estrogen receptors modulators (SERM) et le Raloxifène® [38]

Certains ont voulu faire de l'anti-œstrogène Tamoxifène qui, comme toutes les antihormones, possède à la fois des propriétés antagonistes (cystostatique au niveau mammaire) et agonistes (os ? cardiovasculaire ?) une « panacée » pour le traitement de la ménopause. En fait, les effets secondaires du Tamoxifène® (augmentation du risque de cancer endométrial et d'accidents thrombo-emboliques) ne permettent pas de le proposer comme alternative au THS.

Dans le sillage du Tamoxifène®, l'attention s'est portée sur les SERM (*selective estrogen receptors modulators*) [38]. Ces molécules se comportent, en fonction des tissus, soit comme

des agonistes, soit comme des antagonistes des œstrogènes en raison de l'intervention de protéines auxiliaires (co-régulateurs) qui modulent l'activité du récepteur suivant la nature du tissu et du ligand. L'enjeu est d'arriver à sélectionner des molécules dotées à la fois d'un effet agoniste sur le tissu osseux et d'un effet antagoniste sur le tissu mammaire et endométrial ; le Raloxifène® est, parmi les SERM, le mieux étudié.

Un essai clinique (601 femmes) [39] a montré que la densité minérale osseuse s'accroît de 2 % à 2,4 % en 24 mois de traitement par le Raloxifène® (≥ 60 mg) tandis qu'elle diminue sous placebo. En l'absence d'études publiées comparant l'effet du Raloxifène® et des œstrogènes sur la minéralisation osseuse, les comparaisons indirectes montrent un effet moindre du Raloxifène®. Deux questions persistent : l'effet favorable sur la minéralisation osseuse se maintient-il à long terme ? Peut-il permettre une réduction du risque osseux ?

Les études sur l'endomètre ne montrent pas d'effet prolifératif mais restent limitées [39, 40]. Contrairement aux œstrogènes, le Raloxifène® ne ralentit pas la formation de plaques d'athéromes chez le singe [41] et ne semble pas avoir d'effet sur le HDL-cholestérol chez la femme [42]. Le risque thrombo-embolique a été reconnu comme une contre-indication à l'utilisation du raloxifène [42, 43]. Le raloxifène est, enfin, dépourvu des effets symptomatiques favorables propres aux œstrogènes [39] : sédation des bouffées de chaleur, effet trophique cutanéomuqueux, ou effet bénéfique sur le psychisme. Il ne constitue donc pas véritablement une alternative au THS, mais se range parmi les traitements préventifs de l'ostéoporose. A ce titre, il devrait essentiellement s'adresser aux femmes présentant une contre-indication de type cellulaire au THS (antécédent de cancer du sein...).

Les phyto-œstrogènes [44, 45]

Les phyto-œstrogènes sont des composés naturels présents dans de nombreux végétaux et dotés de propriétés œstrogéniques faibles. C'est à ce pouvoir œstrogénique faible que les

phyto-œstrogènes doivent les vertus qu'on leur a attribuées à partir d'observations faites sur la population japonaise: protection cardiovasculaire, fréquence moindre des bouffées de chaleur, pouvoir antagoniste vis-à-vis des œstrogènes forts au niveau des tissus œstrogéno-dépendants avec effet protecteur contre les cancers du sein et de l'utérus.

Les Japonais consomment des quantités importantes de produits à base de soja, riche en phyto-œstrogènes. Il est à l'évidence excessif d'attribuer l'ensemble des observations faites sur la population japonaise aux seuls phyto-œstrogènes, alors que de nombreux autres facteurs peuvent être en cause.

Les données épidémiologiques et cliniques sont très hétérogènes et ne permettent pas de conclure quant à un effet protecteur vis-à-vis du cancer du sein ou de l'ostéoporose [45, 46]. L'effet hypocholestérolémiant est mieux documenté [47]. La part des phyto-œstrogènes dans cet effet reste toutefois à déterminer.

Il y a donc peu d'arguments actuellement pour considérer les phyto-œstrogènes comme une alternative recevable au THS [48].

En attendant : des thérapeutiques ciblées ?

En attendant la molécule idéale qui aurait les mérites des œstrogènes et aussi un effet protecteur aux niveaux endométrial et mammaire, une stratégie consiste à proposer des thérapeutiques ciblées en fonction du symptôme à corriger ou du risque à prévenir:

– pour les bouffées de chaleur: clonidine* ou progestatif;

– pour l'atrophie vaginale: œstrogènes locaux en sachant qu'il ne faut pas sous-estimer l'effet systémique;

– en cas de risque cardiovasculaire: régime, exercice physique, hypolipémiants;

– pour la prévention de l'ostéoporose: biphosphonates ou Raloxifène*, dont il importera de comparer les bénéfices et les effets secondaires. Cette stratégie, légitime chez les femmes qui présentent des contre-indications aux œstrogènes, apparaît minimaliste pour les autres.

* Dérivé α -sympathomimétique, *Catapressan*®.

Un enjeu médico-social : l'observance

Au regard des bénéfiques escomptés, peu de femmes ont actuellement accès au THS: 16% des femmes ménopausées seraient traitées, mais la moitié d'entre elles abandonne le traitement avant la fin de la 2^e année et le pourcentage de femmes traitées s'effondre à moins de 3% après 65 ans. Les femmes traitées sont, dans leur majorité, issues de milieux socio-économiques aisés.

Quels sont les freins au traitement ?

– Pour les femmes, la résistance au traitement vient, d'une part, d'une insuffisance d'information, de l'imprécision quant aux bénéfices à en attendre, d'autre part, de la « peur des hormones » encore très répandue et, enfin, de l'hésitation devant la contrainte d'un traitement.

– Pour les médecins, expliquer le traitement et ses bénéfices, rassurer quant aux risques, ajuster les doses au cours des consultations ultérieures, est consommateur de temps. Le degré d'observance dépend à la fois de l'amélioration du confort perçu dans l'immédiat et de l'adhésion à la notion de traitement préventif. La mise au point de recommandations spécifiques établies de manière consensuelle est essentielle pour aider les prescripteurs dans leur discours face aux patientes.

D'autres facteurs devraient accélérer l'accès de la population ménopausée au THS:

– Arrive à l'âge de la ménopause la population féminine qui a pu avoir accès à la contraception. La contraception a introduit une discipline. Ces femmes ont appris à se prendre en charge professionnellement, financièrement mais aussi médicalement, et sont prêtes à accepter la contrainte d'un traitement quotidien pour défendre leur autonomie et leur pouvoir d'intervention.

– L'industrie pharmaceutique est bien sûr intéressée par le créneau de la ménopause et disposée à investir, tandis que l'élargissement du remboursement par la Sécurité sociale de diverses formules de traitement en a facilité l'accès aux patientes.

Les enjeux socio-économiques

L'extension du traitement de la ménopause a un prix [49]! L'index coût/efficacité peut certainement être optimisé par le recours aux traitements les moins coûteux, à qualité égale. De même, les traitements ne nécessitant pas de suivi métabolique particulier (administration extradiagnostique) permettent de diminuer les coûts engagés. Faut-il traiter toutes les femmes? C'est un idéal en l'absence de contre-indications.

Conclusions

L'enjeu médical du THS est considérable: augmentation de la qualité de vie, diminution des risques cardiovasculaires et osseux des 3^e et 4^e âges, avec un maximum de sécurité utérine et mammaire. La population à laquelle il s'adresse va encore augmenter dans les prochaines années. Il est logique pour l'industrie pharmaceutique d'investir et de proposer des solutions à la hauteur de cet enjeu.

Actuellement, le THS est la solution la plus adaptée. Il peut encore être amélioré en fonction des risques métaboliques et vasculaires individuels. Les formules ajustables (doses, séquences) sont certainement préférables.

Les alternatives sont destinées aux femmes présentant des contre-indications cellulaires aux œstrogènes. L'exploration des possibilités offertes par les SERM est certainement la plus originale et la plus prometteuse, mais ils ne représentent pas encore de véritables alternatives au traitement œstroprogestatif ■

**Michel Gerson
Frédérique Kuttenn**

Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

RÉFÉRENCES

1. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *Br Med J* 1993; 307: 836-40.
2. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736-46.
3. Wilson WF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal oestrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. *N Engl J Med* 1985; 313: 1038-43.
4. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal oestrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
5. Hemminki E, Malin M, Topo P. Selection to postmenopausal therapy by women's characteristics. *J Clin Epidemiol* 1993a; 46: 211-9.
6. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of oestrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996; 143: 971-7.
7. Hemminki E, Sihvo S. A review of postmenopausal hormone therapy recommendations: potential for selection bias. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 1021-8.
8. Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, Pearson T, Hoover RN. Evidence of a healthy oestrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995; 6: 227-31.
9. Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiology* 1997; 8: 59-65.
10. Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP. Myocardial infarction and the use of oestrogen and oestrogen-progestogen in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1997; 127: 501-8.
11. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *Br Med J* 1997; 315: 149-53.
12. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br Med J* 1988; 297: 519-22.
13. Finucane FF, Madans JH, Bush T, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. *Arch Intern Med* 1993; 153: 73-9.
14. Pedersen A T, Lidgaard O, Kreiner S, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997; 350: 1277-83.
15. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JF, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80.
16. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-7.
17. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-3.
18. Gutthausen SP, Rodriguez AG, Castellsague J, Oliart AD. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997; 314: 796-800.
19. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of oestrogen or oestrogen/progestin regimens on heart disease interventions trial. *JAMA* 1994; 273: 199-208.
20. Emperauger B, De Lignières B, Kuttann F. Œstrogènes, progestérogène, cœur et vaisseaux. In: Hittinger L, Berthézyne F, Castaigne A, Dubois-Randé JL, Plouin PF, eds. *Hormones, cœur et vaisseaux*. Paris: Éditions INSERM, 1997: 381-409.
21. Arnal JF, Elhage R, Maret A, Rami J, Faye JC, Bayard F. Œstrogènes et athérosclérose: données récentes et perspectives. *Med Sci* 1999; 15: 212-8.
22. Adams MR, Register TC, Golden DL, et al. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine oestrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 217-21.
23. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998; 19: 61-109.
24. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
25. Schneider LS, Finch CE. Can oestrogens prevent neurodegeneration? *Drugs Aging* 1997; 11: 87-95.
26. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Oestrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 688-95.
27. Panay N, Sands RH, Studd JWW. Oestrogens and behavior. In: Genazzani AR, Petraglia F, Purdy RH, eds. *The brain: source and target for sex steroid hormones*. New York: Parthenon Publishers, 1996: 257-76.
28. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
29. Gambrell RD. Strategies to reduce the incidence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1196-207.
30. Beresford S, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.
31. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al. Oestrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1088-9.
32. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
33. Kuttann F, Malet C, Leygue E, et al. Anti-oestrogen action of progestogens on human breast cells. In: Berg G, Hammar M, eds. *The modern management of the menopause. A perspective for the 21st century*. New York: Parthenon Publishers, 1994: 419-51.
34. Kuttann F. Schéma thérapeutique de la ménopause: les critères de choix. *Rev Prat (Paris)* 1993; 43: 2657-64.
35. Davis SR, Burger HG. Androgens and the postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2759-63.
36. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2419-22.
37. Riggs B L, Tabor P, Tabor R. Tibolone as an alternative to oestrogen for the prevention of postmenopausal osteoporosis in selected postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2417.
38. Fuleihan GEH. Tissue-specific oestrogens. The promise for the future. *N Engl J Med* 1997; 4: 1686.
39. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-6.
40. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1458-64.
41. Clarkson TB, Anthony MS, Jerome CP. Lack of effect of raloxifene on coronary artery atherosclerosis of postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 721-6.
42. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-51.
43. Rifkind BM, Rossouw JE. Of designer drugs, magic bullets and gold standards. *JAMA* 1998; 279: 1483-4.
44. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 297-303.

RÉFÉRENCES

45. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefit of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2223-35.
46. Messina M, Barnes S, Setchell KD. Phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 971-2.
47. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
48. Bennetau-Pelissero C. Les phyto-œstrogènes: molécules néfastes ou bénéfiques? *Lett Sci INF* 1997; 47: 1-7.
49. Plu-Bureau G, Bureau D, Thalabard JC. Enjeux socio-économiques de la ménopause: bilan des études coûts-efficacité. *Rev Prat (Paris)* 1993; 43: 2665-9.

TIRÉS À PART

F. Kuttenn.

Summary

Stakes and perspectives of the treatment for menopause

Hormone replacement therapy (HRT) represents a major breakthrough for post-menopausal women: better quality of life and protection against osteoporosis are widely acknowledged benefits, while cardiovascular protection and prevention of dementia are appealing questions to which current large clinical trials should provide answers in the future. The perspectives imply: (1) optimization of HRT, in terms of the drugs, the route of administration, and adjustable dosage forms; (2) alternatives are essential in case of contraindications to HRT. Neither androgens, nor phytoestrogens are acceptable

alternatives to HRT. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) are the most original and promising agents today. Raloxifen has been the most, widely studied, yet little is known about its potential adverse effects, and it seems more appropriate for osteoporosis prevention than a true HRT alternative. Lastly, the social and economic aspects also need to be dealt with: compliance with HRT must be improved in the future, in particular by offering constantly up-dated continuous medical education, and by optimizing the cost/efficacy ratio of HRT in order to make it readily available.