

**ACTUALITÉS SUR LE TRAITEMENT HORMONAL DE MENOPAUSE
LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

E. Drapier-Faure - Lyon

En 1997 les résultats d'une méta-analyse dite " méta-analyse d'Oxford " ont alerté le corps médical et les femmes de la possibilité d'une légère augmentation du risque de cancer du sein si le traitement hormonal de ménopause était poursuivi au delà de 5 ans. Les résultats des études ultérieures jusqu'à ceux de " la Million Women Study ", publiés en août 2003, ont confirmé ces données en précisant le rôle délétère probable de la progestérone. En 1998 ont été publiés les résultats de l'étude HERS (The Heart Estrogen Progestin replacement Study) première grande étude randomisée sur le THS .L'inutilité de ce traitement a été démontrée en prévention secondaire des accidents cardiovasculaires et une augmentation des événements cardiovasculaires a été mise en évidence la première année. L'étude la plus médiatisée fut la WHI (Women's Health Study) dont les résultats furent publiés en juillet 2002. Cette étude de prévention primaire avait pour objectif d'étudier les effets d'une seule modalité de THS, celle prescrite aux USA, sur sept pathologies. L'étude a été interrompue à 5,2 ans alors qu'elle était planifiée pour 8 ans, car le nombre de cancers du sein observé dans le groupe traité étant supérieur à celui observé dans le groupe placebo le bénéfice /risque a été jugé défavorable pour ce THS prescrit à cette population.

Méta-analyse d'Oxford (1)

Le pool de 51 études d'observation a permis de comparer 17949 femmes ayant un cancer du sein à 35916 témoins. La prise d'estrogènes n'augmente pratiquement pas le risque de cancer du sein $RR=1,1$ mais la prise d'estrogènes et de progestatifs met le risque à 1,4. Le sur-risque disparaît à l'arrêt et les cancers ont été jugés de meilleur pronostic. Les résultats de cette méta-analyse ont permis de comprendre que le THS supprimait l'effet protecteur de la ménopause vis à vis du cancer du sein. En effet le risque augmente de 1.028 pour chaque année de ménopause retardée et de 1.023 par année d'utilisation de THS. Ainsi les statisticiens ont calculé que si le THS était pris pendant 5 ans dès l'âge de 50 ans, on exposait les femmes à 2 cancers supplémentaires pour 1000 femmes traitées, à 6 cancers supplémentaires pour 10 ans d'utilisation et à 12 cas supplémentaires pour 15 ans d'utilisation. L'incidence spontanée des cancers à cette âge est de 45 pour 1000.

Etude HERS (2,3)

HERS I : 2763 femmes, d'âge moyen 67 ± 7 ans, présentant une pathologie coronarienne documentée ont été randomisées pour recevoir soit un placebo, soit 0,625 mg d'estrogènes conjugués (CEE)

- 1^{ère} année, augmentation des accidents coronariens $RR = 1,52$ (CI 05 % 1,01-2,29)
- 4^{ème} année, le risque d'IM non fatal est évalué à 0,67 (CI 95 % 0,431,04), diminution à la limite de la significativité.
- l'augmentation connue du risque d'accident veineux est confirmé
- $RR = 2,89$ (CI 95 % 1,5-5,58).
- en revanche, la fréquence des AVC mortels ou non n'est pas augmentée.

HERS II : 2321 femmes de HERS I ont continué en ouvert leur traitement pendant une durée supplémentaire de 2,7 ans . A 6,8 ans de suivi (HERS I + II) la diminution du risque n'est plus significative $RR=0,99$ (0,84-1,17)

Etude WHI (4-10)

Etude randomisée, menée dans 40 centres aux USA dont l'objectif était d'évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement hormonal substitutif sur incidence de 7 pathologies: maladies cardio-vasculaires, accidents vasculaires cérébraux, accidents thrombo-emboliques, fractures du col du fémur, cancers du sein, de l'endomètre et du colon. Les résultats à 5,2 ans de suivi ont été publiés en juillet 2002 (4) et les résultats à 5,6 ans ont été connus en 2003 par des publications successives consacrées chacune à une pathologie (5 -10)

L'étude a été arrêtée prématurément seulement pour les 8 506 femmes prenant en continu chaque jour 0,625mg d'estrogènes conjugués et 2,5 mg de médroxyprogestérone, mais elle se poursuit pour les femmes hystérectomisées qui prennent des estrogènes seuls. Il est important de noter que les femmes incluses avaient en moyenne 63 ans que 69,5 % d'entre elles étaient en surpoids (34,2% d'obèses).

Principales données 2003 :

a) la mortalité globale est identique dans le groupe THS et dans le groupe placebo
RR = 0,98 (0,82-1,18)

b) l'excès d'évènements graves dans le groupe THS est de 19 pour 10 000 AF (1 000 femmes suivies 10 ans)

c) cancer du sein :

- invasifs : 199 versus 150 RR=1,24 (1,01-1,54)
- in situ : 46 versus 35 RR=1,18 (0,77-1,82) non significatif
- histologie et grade similaires
- tumeurs plus grandes dans le bras THS (1,7 ± 1,1 cm versus 1,5 ± 0,9 p=0,04)
- envahissement ganglionnaire plus fréquent (25,9 % versus 15,8 % p=0,03)

d) cancer de l'endomètre :

27 versus 31 RR=0,81 (0,48-1,36) non significatif

e) cancer de l'ovaire :

20 versus 12 RR= 1,58 (0,77-3,24) non significatif

f) cancer du colon

6 cas en moins dans le groupe THS pour 10000 A.F RR à 0,63 (0,43- 0,92)

g) maladies coronaires (mort et infarctus du myocarde non fatal)

188 cas versus 147 RR=1,24 (CI 95% nominal 1,00- 1 60) mais résultats non significatifs si on prend le CI ajusté. Dans la publication de Manson (8) seuls les IM sont augmentés et exclusivement la première année et seulement chez les femmes dont la ménopause remonte à plus de 10 ans. Ceci confirme l'hypothèse d'accidents artériels thrombotiques aigus, le sur-risque diminue progressivement et à 5 ans les résultats ne sont plus significatifs
RR=1,45 (0,89-2,59)

h) accidents vasculaires cérébraux : seuls les accidents ischémiques sont augmentés :

8 cas supplémentaires RR = 1,41 (1,07-1,85)

i) accidents thromboemboliques veineux

RR = 2,11 (1,58 - 2,82). Le risque est particulièrement élevé la première année
RR= 3,49 (2,33-5,59).

j) les démences : étude WHIMS (WHI Memory Study) (6)

4531 femmes sur les 16805 femmes incluses dans la WHI ont contribué à une sous-étude sur les fonctions cognitives. Le suivi moyen a été de 4 ans. Le risque de démence (50% seulement correspondraient à une maladie d'Alzheimer) est de 2,05 (1,21-3,48) ce qui correspond à 21 cas dans le groupe placebo et à 40 dans le groupe avec CEE+MPA donc à un excès de 23 cas pour 10.000 années - femmes.

k) fractures du col du fémur, des vertèbres et autres

- pour les fractures du col du fémur : 52 cas versus 73 RR= 0,67 (0,47- 0,96)
 - fractures vertébrales symptomatiques (pas de radiographies) RR=0,66 (0,44-0,98) .
- Seule la diminution des fractures du col fémoral a été comptée dans les bénéfices du THS

Scarabin et coll. (11)

Etude française cas-témoins : 155 femmes ménopausées prenant un THS alors qu'elles avaient déjà fait un épisode de thrombose veineuse, embolie pulmonaire ou phlébite. En cas de prise d'estrogènes par voie orale RR=3,35 (1,8-6,8), mais si estrogènes par voie cutanée RR= 0,9 (0,5-6,8)

MILLION WOMEN STUDY (12)

Etude d'observation anglaise dont l'objectif était d'évaluer les effets spécifiques des différents types de THS sur l'incidence et la mortalité du cancer du sein. Pour ceci, 1 084 110 femmes de 50 à 64 ans furent recrutées de 1996 à 2001. Les données sur leur THS ont été obtenues par un seul questionnaire envoyé en même temps que la convocation pour le dépistage du cancer du sein (par le NHS Breast Screening Programme). Cinquante pour cent des femmes ont pris un THS.

Voici les principales données :

incidence des cancers

a) selon le type de traitement :

- E2 seul : RR =1,30 (1,21-1,40) soit 1,5 cas supplémentaire pour 1000 femmes si prise 5 ans et 5 cas si prise du THS 10 ans pour 1000 femmes traitées
- E + P : RR =2 (1,88 - 2,12) soit 6 cas supplémentaires si prise 5 ans et 19 cas si prise 10 ans .
- tibolone : RR : 1, 45 (1, 25 - 1,68).
- Au reculement 41 % des femmes prenaient des estrogènes seuls, 50 % une association EP et 6 % de la tibolone, laquelle a pu être prise après un THS ou d'emblée pour une raison non précisée. Le sur-risque disparaît à l'arrêt du THS : RR=1,01 (0,94-1,09).

b) la voie d'administration des estrogènes, le type d'estrogènes et leur dosage ne semblent pas modifier le risque :

- voie orale RR : 1,32 (1,21 - 1, 45)
- voie dermique RR : 1,24 (1,11 - 1,39)
- implants RR 1,65 (1,26 - 2,16)

c) le type de progestatifs, leur administration continue ou séquentielle ne semblent pas modifier le risque :

d) incidence avec la durée :

Le risque lié à chaque type de THS augmente avec la durée.

Ces résultats confirment les données de la méta-analyse d'Oxford et des données de la WHI.

- mortalité par cancer :

- pour les utilisatrices : RR =1,22 (1,00-1,48)
- pour les ex-utilisatrices : RR : 1,05 (0,82-1,34).

LES ARTICLES

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalyse of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 101 411 women without breast cancer. Lancet 1997, 350 1074- 59
2. Hulley S.,et al Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998, 280, 605 -13
3. Hulley S. et al Noncardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. JAMA 2002, 288, 58 - 66
4. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. JAMA 2002, 288, 321 -33
5. Wassertheil-Smoller SW et coll JAMA 2003, 289, 2673-84
6. Shumaker S.A. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). JAMA 2003, 289, 20, 2651- 627
7. Chlebowski R.T. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in Healthy Postmenopausal Women (WHI). JAMA 2003, 289, 24, 3243 - 538
8. Manson E.J. et al. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 2003, 349, 523 -34
9. Culey J.A. et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. JAMA 2003, 290, 13, 1729 -38.

10. Anderson G.L. et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. JAMA 2003, 290, 13, 1739 - 48
11. Scarabin P.Y. et al. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003, 362, 428 - 32
12. Beral V Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women study (MWS). Lancet 2003, 362, 419-27