

La Lettre du - N°8 - septembre 2002

Sommaire :

Polémique concernant les effets délétères du traitement hormonal substitutif: l'avis du Dr E. Drapier-Faure - LYON

1. Que penser de la polémique au sujet des articles concernant les effets délétères du traitement hormonal substitutif

L'article concernant le traitement hormonal substitutif parus dans le JAMA ce été (référence et liens ci dessous) a fait couler beaucoup d'encre, que ce soit dans la presse grand public, comme dans celle destinée aux médecins.



Il nous a semblé utile de solliciter l'avis du Dr **E.DRAPIER-FAURE**, expert reconnue dans le domaine de la Ménopause

L'article : Rossouw J.E. *et al* : Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333

La Women's Health Initiative (WHI) est une étude randomisée, menée dans 40 centres aux USA, dont l'objectif était d'évaluer les bénéfices et les risques d'un traitement hormonal substitutif. L'incidence de 7 pathologies était enregistrée : maladies cardio-vasculaires, accidents vasculaires cérébraux, accidents thrombo-emboliques, fractures du col du fémur, cancers du sein, de l'endomètre et du colon.

L'étude devait durer 8 ans, mais elle a été arrêtée prématurément à 5,2 ans car les auteurs ont estimé que les risques pour les femmes qui prenaient le THS devenaient supérieurs aux bénéfices et dépassaient les limites statistiques fixées au départ. En fait, l'étude n'a été arrêtée que pour le bras comparant 8 506 femmes prenant en continu chaque jour 0,625mg d'**estrogènes conjugués** et 2,5 mg de **médroxyprogestérone** à 8 506 femmes prenant un **placebo**. En revanche, le bras comparant les femmes hystérectomisées prenant donc seulement des estrogènes conjugués sans progestatif associé à un groupe placebo continue puisque là - élément inattendu - les risques ne dépassent pas les bénéfices.

Quelques chiffres :

- la mortalité globale est identique dans le groupe THS et dans le groupe placebo RR = 0,98 (0,82 - 1,18) ;
- l'excès d'événements graves dans le groupe THS est de 19 pour 10 000 AF (1 000 femmes suivies 10 ans)
- le cancer du sein : son augmentation (connue depuis la méta-analyse d'Oxford publiée en 1997) correspond en risque absolu à 8 cas en plus dans le groupe THS pour 10 000 AF. Ce risque est minime à l'échelle individuelle. Il correspond à un risque relatif RR = 1,26 (1-1,59). L'augmentation dans cette étude est sensible dès la quatrième année mais 25 % des femmes avaient déjà pris un THS avant leur entrée dans l'étude.
- Les risques cardio-vasculaires, évalués en risque absolu, sont également très faibles :
 - infarctus du myocarde : 7 cas supplémentaires pour 10 000 AF RR = 1,29 (1,02 - 1,63)
 - accidents vasculaires cérébraux : 8 cas supplémentaires RR = 1,41 (1,07 - 1,85)
 - embolies pulmonaires : 8 cas supplémentaires RR = 2,13 (1,39 - 3,25). Le risque était déjà connu par les études antérieures.
- On note une diminution significative :
 - du cancer du colon : 6 cas en moins dans le groupe THS RR = 0,63 (0,43 - 0,92). Cette diminution du risque était connue mais non démontrée
 - des fractures du col du fémur : 5 cas en moins, toujours pour 10 000 AF RR = 0,66 (0,45 -

0,98). Le délai de suivi est trop court pour évaluer le bénéfice réel du THS. Néanmoins il s'agit de la première étude randomisée démontrant l'efficacité des estrogènes en terme de risque fracturaire

COMMENTAIRES

a) Les résultats de la WHI :

- ne concernent qu'un type de THS à savoir 0,625 mg d'estrogènes conjugués associés à 2,5 mg de MPA. Ces deux molécules sont très peu prescrites en France.
- ne concernent qu'une sous-population de femmes américaines :
 - âgées de 63,2 ans en moyenne (65 % ont plus de 60 ans)
 - obèses (30 % ont un BMI supérieur à 30 & 35% ont un BMI compris entre 25 et 30)
 - 35 % sont hypertendues

b) La WHI n'est, en fait, pas une étude de prévention primaire des MCV :

- les femmes sont trop âgées,
- le THS a été débuté sur des artères probablement déjà athéromateuses (les études chez l'animal ont montré l'inefficacité des estrogènes si l'endothélium est déjà lésé),
- les doses d'estrogènes sont trop fortes pour des femmes âgées,
- le choix du progestatif n'est pas adéquat pour cette population.

En résumé, le traitement prescrit n'était pas adapté à la population qui a été incluse.

c) La WHI confirme l'augmentation du cancer du sein pour un THS de longue durée.

C'est un effet peu important mais logique. Il est similaire à ce qui se passe en cas de ménopause tardive. Plus le THS est pris longtemps, " plus il induit des ménopauses tardives ". Les estrogènes ont un effet promoteur, l'effet devrait probablement être identique quelque soit la molécule d'estrogènes et probablement quelque soit la dose.

La WHI met en cause, pour l'instant, avant tout la médroxyprogestérone dans l'augmentation du risque du cancer du sein, puisque les femmes hystérectomisées prenant des estrogènes conjugués seuls n'ont pas vu à 5 ans une augmentation significative de leur risque de cancer du sein !

A ce jour, il n'existe cependant pas d'explication pour mettre en cause le progestatif : est-ce l'action de la molécule elle-même ? Son interaction possible avec les estrogènes ? Sa prescription en continu ? Rien ne permet de favoriser une hypothèse plutôt qu'une autre. Il faudra attendre les résultats du groupe des femmes hystérectomisées pour confirmer ou infirmer le rôle néfaste ou neutre de la MPA.

CONCLUSIONS

Les résultats de cet essai randomisé ne s'appliquent qu'à une population donnée (dont les critères ont été décrits ci-dessus). Ils ne peuvent être en aucun cas extrapolés à la population française, prenant des estrogènes dès la ménopause.

A ce jour, on ne peut savoir si les autres types d'estrogènes, en particulier ceux prescrits en dehors des USA, donnés par des voies différentes, à des doses différentes, associés à des progestatifs différents, donneraient des résultats différents surtout en ce qui concerne les maladies cardio-vasculaires.

Espérons que l'étude WISDOM, étude randomisée anglaise, dont les résultats sont prévus pour 2008, nous apportera des résultats autres.....

Les références bibliographiques et les commentaires

JAMA	<p>Sur le site du JAMA : http://jama.ama-assn.org</p> <p>Les articles publiés dans le N° 3, vol 288, du 17 juillet 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none">• Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. pp 321-333• SW Fletcher, GA Colditz. Failure of Estrogen Plus Progestin Therapy for Prevention Editorial.• JV Lacey et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer.• KL Noller. Estrogen Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer - Editorial <p>A consulter également les résultats de HERS II publiés dans le N° 1, vol 288, du 3 juillet 2002 :</p> <ul style="list-style-type: none">• D. Grady et al. for the HERS Research Group. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). pp 49-57 (résumé, texte, fac-simile)• S.Hulley et al. for the HERS Research Group. Noncardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. pp 58-66 (résumé, texte, fac-simile)
BMJ	JC Stevenson, MI Whitehead. Hormone replacement therapy. Editorial. BMJ 2002; 325:113-114. [texte] [fac-simile]
sur le site de Wyeth	Wyeth informs physicians of WHI findings. Company reaffirms role of combination HRT in menopausal treatment. Estrogen-only arm to continue.
sur le site de l'AFSSAPS	COMMUNIQUE DE PRESSE du 12 juillet 2002 (onglet "communiqués de presse") : Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause

GLOSSAIRE

Les "**megatrials**" concernant le traitement de la ménopause

- **HERS** : Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study
- **PEPI** : Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention
- **WHI** : Women's Health Initiative
- **WISDOM** : Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause

MPA : médroxyprogestérone : Gestoral, Divina
Estrogènes sulfoconjugués équinés : Prémarin

BMI : Body Mass Index : poids du corps (en kg) divisé par la taille (en m) au carré, exprimé en kg/m². Les

normes dépendent de l'âge. Pour les femmes après la ménopause, la fourchette normale s'étend de 23 à 28 kg/m². Une valeur supérieure à 30 correspond pour beaucoup à une obésité.

RR : Risque Relatif : rapport du risque sous traitement (proportion d'individus chez qui est survenu un accident) divisé par le risque observé dans le groupe contrôle

AF : Année Femme. Voir Année-Patient : par exemple un patient suivant un traitement donné pendant une année, ou quatre patients le prenant pendant trois mois...