



1. Editorial : CI RIBOT (à propos des derniers résultats de l'étude WHI parus dans le JAMA)

2. Anastrozole et augmentation de l'incidence des fractures

2. L'arrêté du 3 mars 2003

3. Sur la toile

1. Editorial : Pr CI RIBOT

Etude WHI (suite)

Chapitre III : "Où l'on apprend que le traitement hormonal de la ménopause rend fou "

En plus de favoriser les infarctus et autres accidents coronariens, les phlébites et les embolies pulmonaires, les accidents vasculaires cérébraux, les formes les plus graves du cancer du sein (comme on pourra le lire dans le chapitre IV, prochain N° de la lettre du GRIO...), voilà maintenant que le " traitement hormonal de la ménopause " augmente le risque de démence et altère les capacités de la mémoire. Telles sont les conclusions des récentes publications de la WHI, dont les résultats de plus en plus inquiétants tombent sans discontinuer depuis quelques mois dans le JAMA. N'en jetez-plus !

Quelles sont les données ?

- 4 531 femmes (sur les 16 805 femmes incluses dans la WHI) âgées de plus de 65 ans, dont la moitié avait reçu le placebo et l'autre l'association combinée continue, estrogènes conjugués équins (ECE) + acétate de médroxyprogestérone (MPA), ont contribué à une sous-étude sur les fonctions cognitives (WHIMS).
- Le suivi moyen a été de 4 ans avec une évaluation régulière tous les ans.
- Les résultats concernant la survenue des "probables démences" sont résumés sur le tableau ci-dessous :

Placebo	ECE + MPA	Risque Relatif (IC 95 %)
21	40	2,05 (1,21-3,48)

En valeur absolue, le nombre de cas supplémentaires chez les femmes traitées est ainsi de 23 cas/10 000 femmes/an.

Que faut-il en penser ?

Il ne sert à rien d'ergoter sur les chiffres ou la méthodologie statistique. Je crois que face à cette avalanche de données accablantes, qui laissent à penser que les américains ont enfin découvert leur "arme de destruction massive", deux attitudes doivent être discutées :

- La première est d'admettre que ces résultats sont **extrapolables** à toutes les formes d'administration des hormones sexuelles aux femmes ménopausées et que pour des raisons qui nous échappent, cette administration est effectivement dangereuse.

Il faut oublier la physiologie, les résultats des multiples travaux expérimentaux et cliniques, faire fi de l'observation clinique, toutes données qui nous le savons, pèsent peu de poids face à "l'evidence based medicine". Cette opinion est actuellement partagée par beaucoup, pour certains par idéologie, pour d'autres par prudence. Quoi qu'il en soit et dans cette optique, la seule conclusion pratique est de mettre le THS "hors la loi". Que représentent en effet, les avantages sur la qualité de vie (discutés du reste dans la WHI), les 5 fractures du col du fémur, les 6 cancers du colon évités face aux 35

accidents vasculaires artériels et veineux, aux 8 cancers du sein, aux 20 démences supplémentaires qui seront observés chaque année chez 10 000 femmes traitées. Dans cette optique également, à quoi rime de proposer, même pour une durée maximale de 5 ans, un traitement dont la majorité des effets secondaires surviennent durant les 2 ou 3 premières années.

- La seconde - *et personne ne sera étonné que je me place plutôt dans cette perspective* - est de considérer que ces résultats sont **spécifiques** d'une population donnée, qui a reçu un traitement associant des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone tous les jours, schéma thérapeutique qui n'a rien d'un **traitement hormonal substitutif**, ni par les molécules utilisées, ni par leur voie et leur mode d'administration. Quant à la population, on ne saurait considérer cette cohorte, âgée en moyenne de 63 ans, dont plus d'un tiers avait une obésité et dont 16 % avait déjà reçu un traitement hormonal, comme représentative des femmes vues en début de ménopause pour une stratégie de prévention primaire. Est-ce vraiment de " *evidence based medicine* " ou de " *evident bad medicine* " ?...

Il faut alors comprendre avant d'admettre les raisons de certains effets secondaires inattendus (notamment au plan vasculaire et sur les caractéristiques des tumeurs du sein) et savoir qu'actuellement, au moins 2 voies d'explication apparaissent :

- La première tient aux caractéristiques pharmacologiques intrinsèques à ce schéma thérapeutique, dont les effets sur les marqueurs de l'inflammation sont de plus en plus documentés. Cet effet pro-inflammatoire est d'autant plus important à considérer que l'on connaît son rôle central dans la physiopathologie des lésions vasculaires périphériques ou cérébrales et du cancer du sein.
- La seconde tient à une susceptibilité génétique face à certains risques pathologiques qui pourrait être révélée par un traitement hormonal et les premiers résultats étayant cette hypothèse commencent à apparaître.  
Dans cette optique, il faut donc disposer de travaux complémentaires, notamment cliniques, puisque le rôle des marqueurs intermédiaires, plus que jamais, apparaît comme secondaire.

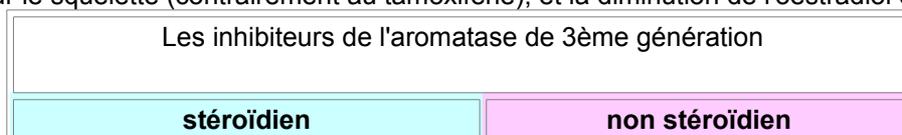
Dans tous les cas et quel que soit le cadre dans lequel on se place, il est certain qu'un des points positifs de ces résultats est d'inciter à une meilleure évaluation des indications du traitement hormonal. Il est temps de reconnaître que la mise en route d'un tel traitement chez une femme qui aborde sa phase post-ménopausique ne doit plus être posée qu'après une évaluation soigneuse de tous les risques de santé potentiels, qu'ils soient osseux, vasculaires, gynécologiques ou autres. C'est la seule voie qui devrait permettre, dans l'attente de résultats complémentaires, de ne pas jeter aux orties un traitement dont beaucoup de femmes peuvent réellement bénéficier.

Références

- Ockene JK et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003;289 2651-2662 [[résumé](#)]
- Rapp SR et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003;289 2663-2672 [[résumé](#)]
- Wassertheil-Smoller S et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. JAMA 2003;289 2673-2684 [[résumé](#)]

## 2. inhibiteurs de l'aromatase : attention à l'os !

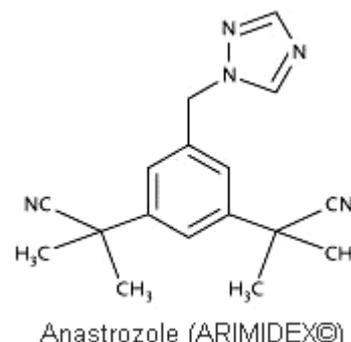
Des articles récents font le point concernant la place des inhibiteurs de l'aromatase dans la prise en charge du cancer du sein (Goss, Smith, Winer). Les anti-aromatases de 3ème génération (tableau ci-dessus) sont de puissants inhibiteurs de l'enzyme permettant la conversion dans les tissus périphériques de l'androsténone en œstrogène, source principale d'oestradiol chez la femme ménopausée. Ces médicaments représentent un progrès important dans la prise en charge du cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux chez la femme ménopausée. Ils sont administrés per os, et bien tolérés. On peut légitimement s'attendre à des effets délétères sur le remodelage osseux, à la fois par l'absence d'effet *estrogen-like* sur le squelette (contrairement au tamoxifène), et la diminution de l'oestradiol circulant.



exémestane ( <b>Aromasine</b> ®)	anastrozole ( <b>Arimidex</b> ®) létrozole ( <b>Femara</b> ®)

La publication en juin 2002 des résultats de l'étude **ATAC** (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*) est très intéressante à ce point de vue : le but était de comparer tamoxifène et anastrozole, ou l'association des deux, comme traitement adjuvant du cancer du sein. Les résultats

sont résumés dans le tableau ci-dessous : le critère principal est le délai avant récurrence. Les récurrences sont moins fréquentes dans le groupe traité par anastrozole. Les effets secondaires ont été colligés, en particulier fractures. Malgré une médiane de suivi relativement brève (33.3 mois), on constate une incidence de fractures supérieure. La différence n'est pas significative pour les fractures ostéoporotiques (tassement vertébral, col du fémur, poignet). Il faut souligner que les modalités de recueil des événements fracturaires ne sont pas précisées : il n'est pas impossible que l'incidence des tassements vertébraux soit sous-évaluée. Les résultats moins intéressants de l'association pourraient être liés à des phénomènes de compétition tamoxifène / anastrozole.



	Anastrozole	Tamoxifène	Anastrozole + Tamoxifène
nombre de patientes	3125	3116	3125
âge	64.1 +/- 9.0	64.1 +/- 9.0	64.3 +/- 9.1
pourcentage de patients sans récurrences	89.4 %	87.4 %	87.2 %
Fractures	183	115	142
Dont fémur, rachis, poignet	70	48	51

Des données concernant la densité osseuse et les marqueurs du remodelage (308 patientes de l'étude ATAC + 39 contrôles) ont été présentées au congrès de l'ASBMR en septembre 2002 (Eastell) : à un an, la DMO lombaire diminue de 2.6% dans le groupe traité par anastrozole, alors qu'elle augmente de 1.0 % sous tamoxifène. Les NTX évoluent en sens inverse.

Au congrès de l'[American Society of Clinical Oncology \(ASCO\)](#) de Chicago en juin 2003, on confirme à 47 mois de médiane de suivi les résultats à 33 mois (Klijn). Les résultats concernant l'incidence fracturaire semestrielle jusqu'au 48ème mois ont également été rapportés (bras anastrozole versus bras tamoxifène) (Locker) : la différence d'incidence fracturaire est significative à 18 & 24 mois. L'acide zolédronique évite la perte osseuse (Gnant), mais il s'agit de résultats ne concernant que 138 patientes non ménopausées. A noter lors du congrès de l'ASBMR 2003 (Minneapolis - 19/23 septembre 2003) l'organisation d'un [symposium dédié à l'aromatase et l'os](#).

**En pratique**, on peut retenir qu'il est très utile de surveiller en densitométrie les femmes prenant un inhibiteur de l'aromatase, contrairement à celles sous tamoxifène. Ce d'autant que les résultats de l'étude ATAC laissent augurer que l'Arimidex obtiendra bientôt une extension d'AMM comme traitement adjuvant du cancer du sein.

**Références :**

- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2131-9. [[résumé](#)]
- Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Clack G, Adams JE. Effect of Anastrozole on Bone Density and Bone Turnover: Results of the Arimidex (Anastrozole), Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) study. *ASBMR* Sept 2002, San Antonio. Abstract N° 1170
- Gnant M, Hausmaninger H, Samonigg H, et al. Changes in bone mineral density caused by anastrozole or tamoxifen in combination with goserelin (+/- zoledronate) as adjuvant treatment for hormone receptor-positive premenopausal breast cancer: results of a randomized multicenter trial. Program and abstracts of the 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 11-14, 2002; San Antonio, Texas. Abstract 12. [[sommaire des abstracts](#)]
- Goss P. Anti-aromatase agents in the treatment and prevention of breast cancer. *Cancer Control*. 2002;9(2 Suppl):2-8 [[résumé](#)][[fac-similé](#)]
- Klijn J et al. The ATAC (anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial : an efficacy update, focusing on breast cancer (BC) events, based on a median follow-up of 47 months. *ASCO Chicago 2003 Abstract N° 338*
- Locker GY et al. The time course of bone fractures observed in the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial *ASCO Chicago 2003 Abstract N° 98*
- Ravdin P. Aromatase inhibitors for the endocrine adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet*. 2002 Jun 22;359(9324):2126-2127
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *NEJM* 2003;348:2431-2442
- Winer EP, Hudis C, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors as Adjuvant Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2002 *J Clin Onc* 2002;33:317-3327 [[résumé](#)] [[fac-similé](#)] & *J Clin Onc* 2003: 2597-2599.

3. au [JO](#) du 19 mars 2003, la publication de l'arrêté du 3 mars 2003 les listes des **dispositifs médicaux soumis à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité** mentionnés aux articles L. 5212-1 et D. 665-5-3 du code de la santé publique. Cet arrêté concerne les absorptiomètres à rayons X (faisant partie des *dispositifs médicaux à finalité diagnostique ou thérapeutique exposant les personnes à des rayonnements ionisants*). Ceux-ci sont soumis :

- à l'obligation de maintenance (**immédiatement applicable !!!**)
- au contrôle de qualité interne
- au contrôle de qualité externe

Le GRIO, via l'organisation du contrôle de qualité, s'implique de longue date dans cette démarche. Une commission se met en place afin de proposer les modalités d'applications de cet arrêté.

### 3. Sur la toile

A signaler l'ouverture des pré-inscriptions pour le diplôme d'université "**Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale**". Il s'agit d'un enseignement dispensé via l'internet (*e-learning*), qui concerne tous ceux qui souhaitent pouvoir mieux lire les résultats des essais cliniques, ce qui est particulièrement précieux dans le domaine de l'ostéoporose.

- Pour tout renseignement : [www.spc.univ-lyon1.fr/DUinterpretation](http://www.spc.univ-lyon1.fr/DUinterpretation).
- Responsable : Docteur Michel Cucherat Service de Biostatistique CHU Lyon EA 643 Faculté Laennec BP 8071 69376 LYON CEDEX 08. Mail [mcu@upcl.univ-lyon1.fr](mailto:mcu@upcl.univ-lyon1.fr)