L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS

Balance bénéfice/risque du traitement oestroprogestatif postménopausique en péril dans l'étude Women's Health Initiative : attitude pratique du clinicien

U. GASPARD (1), F. VAN DEN BRÛLE (2), A. PINTIAUX (3), J.M. FOIDART (1)

RÉSUMÉ : Les résultats de l'étude Women's Health Initiative (WHI) sponsorisée par les NIH ont jeté un trouble considérable dans le traitement de la ménopause. Cette étude se focalise sur les risques et bénéfices de stratégies thérapeutiques hormonales avec l'espoir de réduire la prévalence des affections coronariennes, mammaires, du cancer du côlon et des fractures chez la femme ménopausée. Un bras de l'étude, en double aveugle, contrôlée contre placebo a dû être arrêté prématurément en raison de la mise en évidence d'un excès de risque par rapport aux bénéfices. Dans ce groupe traité par une combinaison oestroprogestative (oestrogènes conjugués équins 0.625 mg plus 2,5 mg d'acétate de mestroxyprogestine/jour), l'étude WHI révèle une augmentation du risque de cancer mammaire, et un léger accroissement du taux d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Dans cet article, nous informons nos collègues des résultats détaillés de cette étude, nous en commentons les limitations, nous discutons les observations nouvelles et intégrons les autres à celles de la littérature antérieure que l'étude WHI confirme. Enfin, il est important, pour le praticien prescripteur de dégager des conclusions pratiques et des recommandations thérapeutiques à la lumière de ces nouvelles données. Le Département de Gynécologie-Obstétrique de l'Université de Liège estime, en accord avec l'European Menopause Society et l'International Menopause Society qu'il n'y a pas d'alternative au traitement hormonal substitutif pour les symptômes de la ménopause. Nous devrions strictement adhérer aux indications traditionnelles des hormones, notamment les symptômes vasomoteurs et l'ostéoporose. Nous pouvons continuer à recommander une hormonothérapie dans ces indications chez les femmes normales symptomatiques. Le risque de cancer mammaire apparaît après plusieurs années d'utilisation et les risques cardio-vasculaires en dessous de 60 ans sont faibles. L'âge des patientes était de 63 ans à l'inclusion dans l'étude WHI. Une surveillance sénologique (clinique, radiologique et échographique) régulière est indispensable. Les patientes qui bénéficient d'un traitement hormonal depuis plus de 5 ans doivent discuter avec leur médecin afin d'évaluer individuellement, dans chaque cas, le rapport risque-bénéfice. Il est important de prendre en compte la qualité de la vie. Il appartient à chaque femme dûment informée de décider de la poursuite de son traitement. Il est finalement impossible actuellement d'évaluer si d'autres associations oestroprogestatives, d'autres voies d'administration et d'autres molécules telles que l'estradiol et la progestérone ou d'autres progestatifs, les SERMS et la Tibolone ne pourraient pas avoir un impact très différent de celui de la combinaison évaluée dans l'étude WHI. Il appartient donc au clinicien de juger, à partir des données épidémiologiques complexes obtenues chez les femmes âgées (63-68 ans) à haut risque cardio-vasculaire de l'étude WHI, si il est possible ou non dans chaque cas individuel de recommander la poursuite ou l'initiation d'une hormonothérapie substitutive.

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE : RESULTS, ANALYSIS AND IMPLICATIONS

SUMMARY : The Women's Health Initiative (WHI) is sponsored by the NIH. The study focuses on risk and benefits of strategies that could potentially reduce the incidence of heart disease, breast and colon cancer, and fractures in postmenopausal women. One arm of the study, a double-blind, placebo-controlled trial, looking at the effects of continuous combined estrogen-progestin regimen was stopped prematurely based on health risks which exceeded health benefits. The main reason for this decision was the increase in risk of invasive breast cancer, as well as a slight increase in the rate of myocardial infarction and stroke. In this paper, we inform our colleagues of the detailed results of the study. We comment on its limitation and discuss the new original observations. Finally, we integrate the others to previous world literature data that are confirmed by the WHI study. It is important for the individual prescribing practitioner to issue practical conclusions and therapeutic recommendations. The department of Obstetrics and Gynaecologic of the University of Liege, in agreement with the European Menopause Society and the International Menopause Society, is convinced that there is no alternative to the hormone replacement therapy for menopausal symptoms. We should stick to the traditional indications for hormones, namely vasomotor symptoms and osteoporosis. We should continue to recommend hormones for symptomatic women. One should realize that the risk for breast cancer appears only after several years of use, and the risk for cardiovascular events below age 60 is very small (the age of the patients was 63 at inclusion in the WHI study). We should encourage women to take the necessary measures for routine, periodic breast examinations (both manual, echographic and radiographic). Women who use HRT for more than 5 years should discuss the latest data of the WHI study with their physician, in order to consider their individual benefit-risk equation. Those who feel good on hormones and are fully satisfied with this treatment should learn of possible harm after long-term use. It is important to take into account the importance of quality of life. We should leave to the patient the final decision whether or not to continue the treatment. It is presently impossible to decide whether other estroprogestin associations, other administration routes and other molecules such as estradiol, natural progesterone or other progestins, SERMS and Tibolone could have an impact very different from that of the estroprogestin combination used in the WHI study. It is the duty of every physician to decide, from the complex epidemiological data obtained in the aged women (63-68 years) with a high cardiovascular risk in the WHI study, if it is possible or not in each individual case to recommend the initiation or pursue of an hormone replacement therapy.

KEYWORDS : *Postmenopause - Hormone replacement therapy - Estrogen - Progestin - Breast cancer - Myocardial infarction - Stroke*

(1) Professeur Ordinaire, (2) Chercheur qualifié FNRS, Département de Gynécologie-Obstétrique de l'Université de Liège.
(3) Spécialiste adjoint CHU Liège.

INTRODUCTION

Malgré l'accumulation de nombreuses études épidémiologiques observationnelles au cours des dernières décennies, l'équilibre entre les risques et les bénéfices issus de l'hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée bien portante reste encore mal défini.

Récemment, deux grandes études thérapeutiques contrôlées, l'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) (1) et l'étude WEST (Women's Estrogen and Stroke Trial) (2) ont montré que l'administration, dans le premier cas, d'oestrogènes conjugués équins (0,625 mg) combinés au progestatif, l'acétate de médroxyprogestérone (AMP 2,5 mg) et, dans le 2ème cas d'oestradiol 17b seul (1 mg) ne se différencie pas du placebo au sein de larges groupes de femmes ayant présenté auparavant un accident coronarien ou un accident vasculaire cérébral; en d'autres termes que le traitement substitutif n'exerçait pas de rôle préventif secondaire des accidents cardiovasculaires chez la femme ménopausée.

Ceci était certainement décevant, car de nombreuses études observationnelles avaient laissé entrevoir un effet préventif secondaire des oestroprogestatifs et des oestrogènes (3). Cependant, à l'instar de la grande étude observationnelle des infirmières américaines (Nurses'Health Study) (4), on pouvait encore espérer que les oestrogènes et les oestroprogestatifs exerçaient un rôle protecteur vis-à-vis de la survenue d'une coronaropathie, entraînant une réduction allant jusqu'à 50 % des cas, par rapport aux non utilisatrices.

C'est dans ce contexte que l'étude prospective thérapeutique randomisée de prévention primaire de la Women's Health Initiative (WHI) (5) a été instaurée en recrutant aux USA, entre 1993 et 1998, environ 27.000 patientes ménopausées âgées de 50 à 79 ans afin d'évaluer l'impact potentiellement protecteur de l'hormonothérapie sur l'occurrence d'un premier accident coronarien, sur l'occurrence d'un cancer du sein invasif et l'évaluation d'un index global résumant partiellement la balance risque/bénéfice du traitement et recouvrant la survenue de : accidents coronariens + accidents vasculaires cérébraux + embolies pulmonaires + cancer de l'endomètre + cancer colorectal + fracture de hanche, et mort due à une autre cause. L'étude était disposée en trois bras : un bras comprenant 10.739 femmes hystérectomisées recevant un œstrogène seul sous forme d'oestrogènes conjugués équins (ECE) à la dose de 0,625 mg/j, les deux autres bras étant randomisés entre 8.506 femmes ménopausées bien portantes recevant une préparation oestroprogestative combinée continue d'ECE et d'AMP citée plus haut et 8.102 femmes recevant un placebo. Cette étude devait durer 8,5 ans mais l'étude du bras ECE + AMP a été arrêtée précocement le 31 mai 2002 par le Data and safety monitoring board (DSMB) parce que, selon les normes du protocole, les effets adverses observés au niveau de l'index global d'équilibre bénéfice/risque excédaient nettement les bénéfices (5). Par contre, cet équilibre reste encore incertain en ce qui concerne le bras comportant l'administration d'oestrogène seul à des femmes hystérectomisées, et l'étude est prévue pour continuer jusqu'en mars 2005, moment où le follow up sera de 8,5 ans.

RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉTUDE WHI

La comparaison des événements cliniques survenant pendant la période de 5,2 ans d'observations du groupe sous oestroprogestatif (E + P) et du groupe placebo est reprise en détail au tableau I.

La mortalité est identique dans les deux groupes, que les causes soient prises isolément ou groupées; cependant, le recul est trop faible pour en tirer une conclusion définitive.

TABLEAU I. COMPARAISON DES ÉVÉNEMENTS CLINIQUES SURVENUS CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES RECEVANT UN OESTROPROGESTATIF (E+P) (N=8.506) OU UN PLACEBO (N=8.102) DANS L'ÉTUDE RANDOMISÉE WHI.

Evénements cliniques	Risques relatifs nominaux (IC 95 %)*	Risque absolu pour 10.000 femmes/an	
		E+P	Placebo
- accidents coronariens	1,29 (1,02 - 1,63)	37	30
- accidents vasculaires cérébraux	1,41 (1,07 - 1,85)	29	21
- thromboembolies veineuses	2,11 (1,58 - 2,82)	34	16
- cancer du sein invasif	1,26 (1,00 - 1,59)	38	30
- cancer colorectal	0,63 (0,43 - 0,92)	10	16
- fractures de la hanche	0,66 (0,45 - 0,98)	10	15
- index global de balance risque/bénéfice	1,15 (1,03 - 1,28)	170	151

(*) IC, intervalle de confiance. Toutes ces valeurs excluent l'unité et correspondent à des différences statistiquement significatives au seuil P < 0,05 pour chacun des risques relatifs entre les groupes E+P et placebo (Adapté de réf. 5).

- Pour les *accidents coronariens aigus*, l'accroissement relatif est de 29 % sous E+P par rapport au groupe placebo, l'accroissement du risque absolu est faible et porte surtout sur les infarctus du myocarde non fatals. Il débute tôt dans le décours du traitement et diminue discrètement par la suite.

- L'accroissement relatif des *accidents vasculaires cérébraux* sous E+P est de 41 % plus élevé que sous placebo mais l'augmentation en valeur absolue est faible, portant essentiellement sur des événements non fatals. Ces accidents débutent tôt sous traitement et leur taux reste soutenu.

- La fréquence des *accidents thrombotiques veineux,* qu'il s'agisse de thromboses veineuses profondes ou d'embolie pulmonaire, est double dans le groupe traité par E+P vs placebo. L'accroissement est particulièrement marqué la 1ère année, avec tendance à un léger tassement par la suite.

Au total, *l'ensemble des événements cliniques d'ordre cardiovasculaire* conduit à un accroissement relatif de 22 % d'hospitalisations dans le groupe des femmes traitées par rapport au groupe placebo, et ceci bien que certains facteurs de risque tels que le status lipidique aient été nettement plus favorables sous E+P.

- L'accroissement relatif des *cancers du sein invasifs* est de 26 % chez les femmes traitées par E+P, avec un excès de 8 cas pour 10.000 femmes par an par rapport au groupe placebo ou encore un accroissement annuel excédentaire de 0,08 % chez les femmes traitées. L'accroissement de fréquence ne se produit qu'à partir de la 4ème année de traitement. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la fréquence de diagnostic du cancer du sein *in situ*.

- Une diminution significative du risque relatif du *cancer colorectal* est observée sous E+P par rapport au placebo; elle s'améliore encore après trois ans de traitement. Par ailleurs, l'incidence du *cancer de l'endomètre* n'est pas affectée par le traitement E+P par rapport au placebo; il en est de même pour le cancer pulmonaire et les autres cancers.

- Une diminution significative de l'ensemble des *fractures ostéoporotiques* est observée, aussi bien au niveau de la colonne que de la hanche et d'autres sites, atteignant une réduction du risque relatif de 23 à 24 % chez les femmes traitées par rapport au placebo. On observe un accroissement cumulé du bénéfice obtenu chez les femmes traitées en fonction de l'augmentation de la durée de traitement.

Au total, l'index global de l'équilibre risque/bénéfice calculé sur les paramètres cliniques rapportés ci-dessus montre un accroissement nominal significatif des effets adverses de l'ordre de 15 % chez les femmes recevant des oestroprogestatifs par rapport aux témoins recevant un placebo.

Ceci correspond en fait à un risque absolu très faible d'événements cliniques lorsqu'on considère chaque femme individuellement. Ainsi, l'accroissement du risque sous oestroprogestatif signifie que chez 10.000 femmes qui prendront cette thérapeutique hormonale substitutive, il apparaîtra au cours d'une année 7 accidents coronariens de plus, 8 accidents vasculaires cérébraux de plus, 8 embolies pulmonaires de plus, 8 cancers du sein invasifs de plus ainsi que 6 cancers colorectaux en moins et 5 fractures de hanche en moins que chez les femmes sous placebo. Sur une période de 5 ans, ceci représente un excès d'événements cliniques d'un pour cent chez les femmes utilisant un oestroprogestatif par rapport aux non utilisatrices (6).

LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE WHI SONT-ILS INATTENDUS ?

Plusieurs des résultats observés dans le décours de cette grande étude dont la conception et l'exploitation statistique apparaissent de qualité (6) étaient attendus sur la base de nos connaissances antérieures et plus actuelles :

- L'accroissement du risque de *cancer du sein invasif* sous traitement E+P ressort des études observationnelles antérieures (7) et de la réanalyse collaborative d'Oxford (8); cette dernière soulignait surtout, au-delà de 5 ans d'utilisation hormonale, la similitude de l'accroissement du risque de cancer du sein chez la femme ménopausée traitée et chez la femme non ménopausée et toujours soumise à l'action de son activité ovarienne personnelle. La WHI est la première étude randomisée étudiant ce problème, avec une observation similaire et un accroissement significatif comparable, mais seulement à partir de la 4ème année du traitement.

- La diminution des taux de *cancers colorectaux* observée chez les patientes traitées par E+P dans l'étude WHI confirme les résultats des études observationnelles (9); l'incidence du cancer endométrial n'est pas affectée par la prise au long cours d'un oestroprogestatif combiné continu, ce qui est une observation désormais classique (10).

- La diminution significative des *fractures ostéoporotiques* à différents sites, y compris au niveau vertébral et de la hanche, chez les

femmes traitées par E+P, est démontrée pour la première fois par une étude randomisée de grande envergure et correspond bien aux données des études observationnelles (11).

C'est en fait en ce qui concerne la *prévention primaire des accidents cardiovasculaires* que les données de l'étude WHI sont - mais seulement partiellement - inattendues.

En effet, toutes les études observationnelles et leurs métanalyses mettent en évidence un excès d'accidents thromboemboliques veineux de l'ordre de 2 à 3 fois sous E+P par rapport à l'utilisation du placebo chez les femmes ménopausées, et ceci encore plus particulièrement dans le décours des deux premières années d'administration d'E+P. Ceci est également observé dans l'étude WHI, aussi bien au niveau des thrombophlébites profondes qu'au niveau des embolies pulmonaires.

En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux, l'étude observationnelle des infirmières américaines (4) a montré un léger excès sous E seul en fonction de la dose et sous E+P, tandis que l'étude randomisée HERS (1) soulevait l'hypothèse d'un accroissement du risque d'accident vasculaire cérébral sous E+P, alors que l'étude randomisée de prévention secondaire WEST (2) ne montrait pas d'effet des oestroprogestatifs. L'étude de prévention primaire randomisée de la WHI est, par contre, plus catégorique et montre un risque d'AVC accru sous traitement oestroprogestatif postménopausique par rapport au placebo, accroissement qui reste stable en fonction du temps de traitement, et qui conserve sa signification statistique après ajustement pour les facteurs de risque.

Enfin, un des éléments primordiaux de l'étude WHI est de montrer un excès significatif d'accidents coronariens chez les femmes ménopausées bien portantes traitées par E+P dans un but de prévention primaire, alors que de nombreuses études observationnelles ont, au contraire, montré un effet protecteur des oestrogènes et des oestroprogestatifs (4) chez les femmes n'ayant pas présenté de coronaropathie antérieure.

L'accroissement d'infarctus du myocarde noté dans l'étude WHI débute dès la première année de traitement E+P et se poursuit sans tendance statistique nette à la diminution ultérieure. Ces données sont même plus péjoratives que celles des études randomisées de prévention secondaire de la pathologie coronarien apparentées à l'étude HERS (1).

Le résultat négatif de l'étude WHI est donc un élément réellement nouveau impliquant un effet adverse au niveau coronarien du traitement oestroprogestatif même si l'excès de risque qui en découle (7 accidents coronariens en plus pour 10.000 femmes traitées par an) est faible. Aussi, l'American Heart Association, estime dans un communiqué de presse du 09/07/2002 que les femmes ménopausées ne devraient ni commencer ni continuer une hormonosubstitution oestroprogestative dans le seul but de prévenir de manière primaire aussi bien que secondaire l'occurrence d'une pathologie coronarienne.

DISCUSSION ET IMPLICATION CLINIQUE

1) Les critiques de l'étude WHI

L'examen critique de l'étude WHI - seule étude thérapeutique randomisée contrôlée de prévention primaire de très grande envergure comparant la prise au long cours d'un oestroprogestatif à un placebo - révèle un certain nombre de points qui relativisent quelque peu l'impact des résultats rapportés.

On peut en effet regretter un nombre relativement élevé de "drop outs", la nécessité de levée de l'insu plus fréquente dans le groupe E+P que placebo et, de ce fait, le plus grand nombre de procédures conduisant à un diagnostic pathologique, le recours à un seul type d'oestrogène et de progestatif, le recours à un seul niveau de dose, etc., mais ces éléments n'apparaissent pas déterminants (6).

Les patientes, environ 16.000, avaient un âge moyen de 63 ans à l'inclusion dans l'étude. Plus de la moitié d'entre elles présentaient des facteurs de risque de coronaropathie (36 % d'hypertendues, 12,5 % d'hypercholestérolémiques et 4,4 % de diabétiques). Un tiers étaient obèses (BMI > 30), 50 % étaient tabagiques, 6 % avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire!

En outre, 25 % de ces femmes utilisaient déjà ou avaient antérieurement pris une hormonothérapie substitutive.

On ne peut donc considérer au sens strict la WHI comme une étude de prévention primaire chez la femme normale récemment ménopausée.

En effet, l'étude s'est terminée à un âge moyen de 68,5 ans et l'aspect "prévention primaire" est sujet à caution car de nombreuses femmes de cet âge présentent une athérosclérose significative.

2) Le type de molécules étudiées

Il est difficile - si même on ne peut complètement écarter l'hypothèse - de considérer que les ECE et l'AMP utilisés ici jouent un rôle causal

spécifique. En effet, les études observationnelles (tant sur le plan cardiovasculaire que du cancer du sein) et divers essais randomisés ont fourni des résultats comparables avec d'autres formulations et d'autres produits.

3) L'impact négatif d'un progestatif

Tant sur le plan cardiovasculaire que sur le plan du cancer du sein, l'addition, si nécessaire lorsque l'utérus est présent, d'un progestatif se positionne régulièrement comme un facteur péjoratif (4, 12). D'ailleurs, dans l'étude WHI, le bras oestrogène seul semble affecté de moins d'effets adverses que le bras oestroprogestatif, et son étude n'en est pas actuellement arrêtée !

4) La balance bénéfice/risque doit être appréciée individuellement

Quant aux facteurs ayant entraîné l'arrêt précoce du bras E+P de l'étude WHI, ils ne constituent pour le clinicien qu'une partie des éléments sur lesquels ce dernier base son appréciation de l'équilibre bénéfice/risque. En effet, l'indication principale sur laquelle est basée l'hormonosubstitution est la présence de troubles vasomoteurs perturbants, d'atrophie vaginale, et la chute de qualité de vie accompagnant particulièrement les premières années ménopausiques; la seconde indication réside dans la prévention de l'ostéoporose. Si cette dernière est bien prise en compte dans l'étude WHI - et se trouve remarquablement justifiée par les résultats positifs de cette même étude - le syndrome ménopausique pourtant incontournable dans l'approche clinique, n'est pas pris en considération par l'étude randomisée de la WHI, alors qu'il s'agit d'un important élément positif en faveur du traitement.

Ainsi, les grandes études épidémiologiques ne relèvent pas habituellement d'une conception similaire à la "vraie vie", où le clinicien est appelé à faire des choix thérapeutiques plus diversifiés et individualisés, basés sur une équation risque/bénéfice plus complexe et souvent différente d'une patiente à l'autre : *l'épidémiologie demande une standardisation, la clinique demande une individualisation*. Il ne serait pas étonnant que l'adaptation des indications, des schémas thérapeutiques, des doses, des voies d'administration jouent un rôle (non encore quantifié) dans l'équation bénéfice/risque et que dès lors, épidémiologie et clinique ne conduisent pas toujours à des résultats convergents.

5) Le risque réel, bien que faible, doit être pris en compte

Il n'en reste pas moins que, même si en termes de risque absolu et d'excès de risque du traitement E+P par rapport au placebo, le nombre d'événements cliniques adverses additionnels observés n'est que de 1 pour 100 femmes suivies pendant 5 ans, cette valeur ne doit pas être prise à la légère. Un faible excès de risque, lorsqu'il s'applique à une thérapeutique supposée préventive, administrée à une très large population de femmes ménopausées en bonne santé finit par se traduire par un nombre substantiel de situations pathologiques provoquées, et nous rend mal à l'aise par rapport à l'adage "Primum non nocere".

6) Et demain, que prescrire?

Peut-on traduire dans notre stratégie thérapeutique de la ménopause les données récemment apportées par l'étude WHI ?

Grâce à cette étude, nous cernons en tout cas plus précisément le fait que le traitement oestroprogestatif - par ailleurs positif pour la suppression du syndrome ménopausique et de l'atrophie vaginale, et pour l'amélioration des paramètres de la qualité de vie - est efficace comme prévention de la perte minérale osseuse et des fractures ostéoporotiques et diminue le risque de cancer colorectal.

L'étude WHI nous renforce dans l'idée que le risque procoagulant (prothrombotique) des oestroprogestatifs oraux est une réalité incontournable, et qu'il conduit à plus d'accidents thromboemboliques veineux et, additionnellement (notion nouvelle soulignée par l'étude WHI) plus d'accidents cérébrovasculaires et coronariens que sous placebo. De plus, cette étude confirme un excès de risque de cancer du sein sous traitement E+P et l'accroissement de la promotion de celui-ci dès la 4ème année de traitement substitutif combiné.

Il est logique de penser qu'en recourant à des traitement E+P moins dosés, à des voies d'administration non orales, évitant le premier passage hépatique, à des molécules différentes telles que la tibolone, on stimule moins les facteurs procoagulants - mais nous manquons cruellement d'études dans ce domaine capital, en vue de diminuer le risque vasculaire lié à la substitution hormonale. On sait par contre que les SERMs (tamoxifène, raloxifène) présentent un risque procoagulant semblable à celui des oestrogènes "classiques". Enfin, le risque cardiovasculaire du traitement E+P débute dès la première année

de traitement : la problématique thérapeutique est donc présente d'emblée.

Sur le plan de la promotion du cancer du sein, l'étude WHI réaffirme le rôle délétère du traitement oestroprogestatif surtout au-delà de 4 ans d'administration et confirme que l'impact négatif de l'administration exogène de l'hormonosubstitution est identique à l'impact négatif de la sécrétion hormonale endogène chez la femme ménopausée de plus de 50 ans. L'administration oestroprogestative devrait donc être centrée sur les 3-4 premières années de ménopause, et suivie par une autre formule : des éléments encore très indirects indiquent que les faibles doses d'oestrogènes pourraient exercer moins d'effet promoteur du cancer du sein et il est de mieux en mieux établi que les SERMs ont une action protectrice. Le rôle du progestatif additionné à l'oestrogène semble par contre accroître l'effet promoteur.

En tenant compte de cet ensemble de faits, on peut considérer que la femme récemment ménopausée, symptomatique, présentant de ce fait une diminution de qualité de vie, et d'autant plus si elle présente une accélération marquée du turn-over de son métabolisme osseux ou une ostéopénie, constitue une candidate au traitement substitutif.

Bien entendu, les contre-indications d'ordre gynécologique (utéro-annexiel et mammaire) seront prises en considération et une attention particulièrement renforcée sera apportée aux contre-indications d'ordre cardiovasculaire : antécédents thromboemboliques veineux, cérébrovasculaires et coronariens. L'hypertension, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, le diabète seront "normalisés" ou équilibrés au mieux selon le cas. Ceci implique une surveillance gynécologique, densitométrique et sénologique ainsi que, le cas échéant, une mise au point cardiologique/hémostasiologique. L'anamnèse soigneuse et le bon sens clinique devront toujours prévaloir, les examens complémentaires ne trouvant leur place que sur indication et non dans un réflexe systématique.

Les 3-4 premières années postménopausiques pourraient dans ce cas être couvertes par une thérapeutique ou séquentielle ou combinée continue par des oestroprogestatifs de dosage minimal effectif par voie orale en exigeant un progestatif de la plus grande neutralité métabolique ou en recourant à des oestrogènes par voie transdermique ou transnasale aussi à la dose minimale effective, complétés par un progestatif comme mentionné plus haut. La tibolone, peut-être à demi dose si celle-ci s'avère efficace, est également envisageable.

Au-delà des 3-4 années initiales, qui sont les plus importantes en terme de syndrome climatérique et de résorption osseuse excédentaire, il faut s'interroger sur la nécessité de continuer le traitement (en explorant particulièrement ces deux paramètres), s'assurer d'un status sénologique et cardiovasculaire correct avant de continuer la substitution, en privilégiant toujours les faibles doses et les voies non orales plus encore qu'auparavant.

Dans le contexte de l'épargne du risque mammaire, des pistes nouvelles sont explorées telles que l'association d'une faible dose d'oestrogène avec un SERM (raloxifène, bazedoxifene). Dans ce cas cependant il faut rappeler que le risque cardiovasculaire persiste.

EN CONCLUSION

La meilleure définition des risques, grâce aux données épidémiologiques récentes apportées par l'étude WHI, exige plus d'attention dans l'anamnèse et l'examen des femmes ménopausées, et plus de discernement dans l'établissement des indications de traitement.

La nature de ces traitements, leur dosage, leur voie d'administration et leur durée doivent être adaptés en fonction des données désormais plus exigeantes concernant particulièrement le risque cardiovasculaire et mammaire. Il faut se faire à l'idée que l'oestrogène sans effet sur l'endomètre, sur la coagulation et sur le sein n'existe pas encore et que nous manquons cruellement d'études thérapeutiques randomisées concernant les variantes de nos traitements hormonaux.

Enfin, toute une série d'alternatives non hormonales, parfois imparfaites, parfois très performantes, existent pour le traitement des troubles climatériques, de la sécheresse vaginale, de l'hypercholestérolémie, de l'ostéoporose qui rendent l'hormonosubstitution certainement beaucoup moins incontournable.

RÉFÉRENCES

1. Hulley S, Grady D, Bush T, et al.— Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, 1998, **280**, 605-613

2. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al.— A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1243-1249

3. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ.— Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses'Health Study. *Ann Intern Med*, 2001, **135**, 1-8

4. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al.— A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 933-941

5. 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

6. Fletcher SW, Colditz GA.— Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. *JAMA*, 2002, **288**, 366-368

7. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al.— The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1589-1593

8. 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**, 1047-1059

9. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ.— Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer : a review and meta-analysis. *Am J Med*, 1999, **106**, 574-582

10. The Writing Group for the PEPI Trial.— Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women : the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial. *JAMA*, 1996, **275**, 370-375

11. Torgerson DJ, Bell-Seyer SE.— Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2001, **285**, 2891-2897

12. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al.— Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 2000, **283**, 485-491.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. U. Gaspard, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.