

PLACE DU TRAITEMENT SUBSTITUTIF DE LA MÉNopause 1 AN APRÈS LA PUBLICATION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE WHI (WOMEN'S HEALTH INITIATIVE)

A. PINTIAUX (1), F. VAN DEN BRÛLE (2), J-M. FOIDART (3), U. GASPARD (4)

RÉSUMÉ : Selon les différents rapports actuellement disponibles, la grande étude WHI, étude randomisée contrôlée de prévention primaire postménopausique comparant, à un placebo, un traitement par oestrogènes conjugués et acétate de médroxyprogestérone en combiné continu, débouche sur des résultats négatifs. On retrouve à 5,2 ans d'utilisation hormonale substitutive un excédent d'accidents coronariens, vasculaires cérébraux et thromboemboliques veineux, un risque de cancers mammaires, en nombre accru et diagnostiqués plus tardivement, et un risque augmenté de troubles cognitifs et de démences. Par contre, une diminution des fractures ostéoporotiques et du cancer colorectal est observée sous hormonothérapie. Dès lors, le traitement substitutif ne peut plus être recommandé au long cours, pour la prévention ou le traitement de pathologies chroniques; il reste licite pendant 4 à 5 ans pour le traitement des troubles vasomoteurs et trophiques génitaux, voire pour certains aspects de la qualité de vie. Une utilisation plus longue demande l'évaluation scrupuleuse du rapport risque-bénéfice pour chaque femme ménopausée. Le traitement doit probablement recourir à des doses faibles, des voies et des régimes d'administration différents, voire des substances ou des associations nouvelles, notamment pour éviter le piège cardiovasculaire ou mammaire. Ces nouvelles approches demandent de nouvelles validations.

RAPPEL SUCCINCT DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE WHI

En juillet 2002, le monde de la ménopause est ébranlé par les résultats de la WHI, étude arrêtée prématurément en raison de l'atteinte du seuil prédéfini d'effets indésirables notamment en termes de cancer mammaire, mais aussi de pathologie cardio-vasculaire.

Cette étude randomisée contrôlée porte sur 16.000 femmes traitées par la dose classique d'oestrogènes équins conjugués (CEE: 0,625 mg) associés à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA: 2,5 mg) (traitement de ménopause de référence aux USA), *versus* placebo. Cette étude confirme, pour la première fois, l'utilité et l'efficacité du Traitement Hormonal Substitutif (THS) de la ménopause en terme de réduction significative des fractures par ostéoporose. Elle montre également l'intérêt de ce traitement en terme de réduction significative du risque de cancer du côlon et, d'autre part, confirme l'aug-

PLACE OF POSTMENOPAUSAL HORMONE THERAPY ONE YEAR AFTER PUBLICATION OF THE RESULTS OF WHI

SUMMARY : The currently reported data concerning the large WHI randomized controlled trial compare the impact of continuous combined conjugated estrogens + medroxyprogesterone acetate vs placebo in postmenopausal women. These results appear largely pessimistic. After 5.2 years of hormone replacement, an excess of coronary heart disease, cerebrovascular disease, venous thromboembolism, breast cancer incidence and extension, mild cognitive impairment and dementia is recorded. By contrast, osteoporotic fracture risk and colorectal cancer are decreased during hormone replacement. Accordingly, this hormonal treatment can no longer be recommended on a long term basis, except after extensive risk-benefit balance evaluation. It should no longer be prescribed for prevention of chronic diseases. It remains indicated during 4-5 years for relief of vasomotor symptoms, genital atrophy and, potentially, for some aspects of quality of life. HRT should probably be prescribed in minimal-effective dosages; new regimens, routes of administration, new compounds and associations should be envisaged in order to avoid cardiovascular or breast problems. However these new approaches ask for thorough validation studies.

KEYWORDS : *Hormone replacement therapy - Conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate - Coronary heart disease - Cerebro-vascular disease - Venous thromboembolism - Breast cancer - Colorectal cancer - Osteoporosis - Dementia*

mentation du risque de cancer du sein après cinq ans d'utilisation.

Mais, fait inattendu, elle balaye le dogme de la protection cardiovasculaire (1, 2). En effet, le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral apparaît accru sous cette combinaison hormonale (3), sans cependant que la mortalité liée à ces pathologies soit augmentée sous traitement, par rapport au groupe placebo.

L'absence d'intérêt du THS dans le domaine de la protection cardio-vasculaire secondaire avait été publiée en 1998 (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study). Les experts avaient exprimé leur conclusion en indiquant clairement que le traitement hormonal substitutif ne devait plus désormais être prescrit dans un but de protection cardio-vasculaire secondaire (4).

Actuellement, la même recommandation est formulée pour la prévention cardio-vasculaire primaire.

Néanmoins, à ce stade, il est important de souligner que cette recommandation ne vaut, que pour l'association oestro-progestative étudiée. En effet, l'étude WHI comporte également

(1) Chef de Clinique Associé, CHR Citadelle, (2) Maître de recherches du FNRS et Professeur de Clinique, CHU Sart Tilman, (3) Professeur Ordinaire, (4) Professeur Ordinaire, Université de Liège, Département de gynécologie-obstétrique.

un bras de 8.000 femmes environ sous œstrogènes seuls, *versus* placebo, que la Commission d'Evaluation et de Sécurité n'a pas jugé nécessaire d'arrêter. Les résultats en terme d'incidents cardio-vasculaires dans cette branche thérapeutique ne nous sont donc pas encore accessibles.

Le groupe sous C.E.E. + M.P.A. a atteint un nombre de cancers du sein prédéterminé maximal et a donc été arrêté prématurément. L'étude a en effet duré 5,2 ans, au lieu des 8,5 ans prévus au départ. Il apparaît qu'en terme de cancers du sein, le groupe œstrogènes seuls n'a pas atteint encore ce seuil maximal. Le rôle de l'acétate de médroxyprogestérone devra donc être clarifié en terme de risque induit de cancer du sein.

Des remarques peuvent être formulées quant à l'interprétation des résultats de l'étude WHI et à leur extrapolation à d'autres traitements de la ménopause.

L'âge moyen de la population étudiée de la WHI est de 63 ans. Les patientes présentent, pour plus de la moitié, des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète). La tranche d'âge 50–59 ans ne représente qu'un tiers des patientes de cette étude. Dans ce contexte, seule l'étude de cette tranche peut représenter un impact cardiovasculaire primaire.

Il faut également souligner que 70 % des patientes présentent un surpoids ou une obésité. On peut dès lors remarquer que cette combinaison hormonale particulière est administrée à des femmes à risque cardio-vasculaire. Néanmoins, la randomisation correcte de l'étude WHI fait que les caractéristiques cliniques des femmes ménopausées sont superposables dans le bras actif et dans le bras placebo. De plus, lorsqu'on calcule les risques encourus, c'est-à-dire sur le plan vasculaire, par tranches d'âge, ou de poids, l'influence de ces paramètres n'entraîne pas de différence par rapport aux résultats globaux.

En ce qui concerne la nature et le type de traitement hormonal combiné-continu utilisé, il s'agit d'une dose d'œstrogènes classique, qui est de moins en moins utilisée en Europe pour ses effets secondaires, bien connus des cliniciens (mastalgies, oedèmes, métorragies). Cette combinaison contient un progestatif qui possède des affinités pour le récepteur des glucocorticoïdes. Cette propriété n'est pas favorable en terme de métabolisme glucidique et lipidique, d'athérogenèse et d'hémostase. En effet, on observe un effet procoagulant par l'activation du récepteur des glucocorticoïdes, avec expression du récepteur de la thrombine et augmentation de l'ex-

pression du facteur tissulaire des cellules musculaires lisses (5).

Dans notre pays, l'utilisation d'une telle hormonothérapie (œstrogène conjugué + acétate de médroxyprogestérone) n'est généralement pas prescrite aux patientes à risque cardio-vasculaire, hypertendues, diabétiques et en surpoids. Des formulations moins dosées, des voies non orales, des progestatifs différents ne possédant pas cet effet glucocorticoïde-like sont alors des premiers choix.

Néanmoins, au cours des mois qui suivirent la parution des résultats de cette étude, de nombreux médecins inquiets ont conseillé l'arrêt des traitements hormonaux de substitution (THS), quels qu'ils soient. Les médias se faisant l'écho de la WHI, de nombreuses femmes ont également, spontanément, suspendu leur hormonothérapie de ménopause.

Actuellement, nous sommes confrontés au problème de ces patientes qui, ayant arrêté le THS, observent la réapparition d'une symptomatologie invalidante vasomotrice, de troubles de l'humeur, du sommeil, de la fonction sexuelle, urinaire ou d'anomalie trophique génito-urinaire.

Cette population bénéficiait de l'hormonothérapie substitutive et se trouve actuellement ainsi que leur médecin face à un dilemme : reprendre un traitement leur procurant un ou des bénéfices, mais potentiellement générateur d'effets délétères cardio-vasculaires et mammaires, même si, par rapport aux femmes non traitées, cet accroissement de risque est très limité.

Durant cette année, face à la situation de "crise", des comités d'experts se sont formés afin de dégager de nouvelles lignes de conduite et de définir des paramètres permettant de mieux cibler les patientes à risque.

La prise en charge d'une ménopause implique la définition des buts recherchés :

- action sur des plaintes spécifiques (phénomènes vasomoteurs, troubles trophiques urogénitaux, troubles de l'humeur ou du sommeil);
- réalisation d'une prévention ou d'un traitement de la perte osseuse.

La prise en charge de la ménopause dépasse largement le cadre de la prescription du traitement hormonal substitutif. Cette prise en charge ne peut être efficace qu'après recherche minutieuse des facteurs de risque de la patiente (risques sénologiques, osseux, thromboemboliques, cardiovasculaires). Un choix thérapeutique ciblé devra ensuite être réalisé en fonction

des buts recherchés et des facteurs de risque en présence.

En termes de marqueurs de risque cardio-vasculaire, l'HTA, le tabagisme, la dyslipidémie, le diabète, les anomalies procoagulantes de l'hémostase, sont reconnus (5).

L'amélioration du profil lipidique observée sous THS néanmoins n'est pas suivie d'un gain clinique comme le constate l'étude WHI (3). La valeur prédictive du bilan lipidique sous hormonothérapie est donc modifiée et les experts dans ce domaine recommandent la prudence quant à l'extrapolation de "bénéfices" biologiques à un impact clinique positif.

Dans l'avenir, certains marqueurs plus fins de l'inflammation, de la clairance des lipides, de l'hémostase, du métabolisme glucidique pourront mieux prédire le risque cardio-vasculaire et aider le praticien dans une prescription mieux adaptée (5).

Au niveau mammaire, la WHI révèle un risque relatif de cancer du sein de 1.26 sous THS combiné continu après 5.2 ans de suivi. L'augmentation du risque de cancer mammaire sous hormonothérapie avait déjà été observée à plusieurs reprises et une méta-analyse regroupant 51 études en faisait état en 1997 dans le Lancet (6, 7).

Le type histologique de cancer mammaire pourrait également être influencé par la prise d'une hormonothérapie. L'examen de 9 registres américains d'oncologie permet d'observer une incidence stable du carcinome canalaire de 1987 à 1999, alors que le carcinome lobulaire représente en 1999, 15,6 % des cancers mammaires, au lieu de 9,5 % en 1987 (8). Un lien est donc suggéré mais non prouvé entre le type histologique et l'utilisation du THS largement prescrit aux USA au cours de cette période. Il se vérifie de nouveau dans l'étude WHI (9).

Le schéma de prescription pourrait également être déterminant sur la pathologie du sein : en effet, l'examen d'une cohorte de 29.508 femmes suédoises de 1990 à 1992 montre, sous traitement estroprogestatif combiné continu, le plus grand accroissement de risque de cancer mammaire par rapport au groupe de patientes contrôles; sous estrogènes seuls, le risque n'apparaissait pas modifié et sous estroprogestatifs séquentiels, un risque intermédiaire était observé (10). Ceci est également observé dans une autre grande étude, américaine cette fois, rapportée par Porch et coll. (11).

Fin mai 2003, une étude de l'impact du THS sur les fonctions cognitives et l'incidence de démence paraît dans le JAMA (12). The

Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) concerne un sous-groupe de la WHI de 4.532 femmes âgées de 65 ans et plus, utilisant le traitement hormonal combiné continu précité pendant 4 ans. Un rôle positif sur l'apprentissage et le processus de mémorisation, diverses actions neurotrophiques, neuroprotectrices, modulatrices de neurotransmetteurs ont été attribués aux estrogènes à partir de modèles animaux ou d'observations *in vitro*. Un rôle protecteur des estrogènes vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer avait été supposé. Encore actuellement, nombre de patientes poursuivent le THS dans un but de prévention de la démence qui menace plus de 33 % des femmes de 65 ans et plus.

Néanmoins, ce dernier bastion de l'intérêt du THS vient de tomber ! En effet, le risque relatif de démence apparaît significativement accru, de 2,05 dans la WHIMS. Cela représente 23 cas de démence supplémentaires pour 10.000 femmes par année. Cette étude observe une augmentation de risque pour tout type de démence, mais c'est au niveau des démences d'origine vasculaire que l'augmentation de risque est la plus marquée (12). De façon concordante, en terme de répercussions cardiovasculaires, la WHI rapporte un RR de 1,29 d'événement coronarien et de 1,41 d'accident vasculaire cérébral (3), cette dernière observation n'étant peut-être pas innocente quant au risque de démence d'origine vasculaire...

ADAPTATIONS ACTUELLEMENT PROPOSÉES CONCERNANT LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

L'indication clé du THS reste inchangée.

Celui-ci est principalement prescrit pour contrer les plaintes climatériques. Actuellement, les experts émettent d'importantes réserves face à une utilisation à long terme vu les répercussions cardiovasculaires, mammaires et cognitives.

Les bénéfices potentiels comportent, outre la résolution de plaintes vasomotrices, la prévention de l'atrophie urogénitale, et pour certaines patientes, une amélioration de la qualité du sommeil, parmi d'autres paramètres de la qualité de vie.

En termes de prévention et de traitement de l'ostéoporose, le traitement hormonal substitutif a prouvé son efficacité : néanmoins, il existe des alternatives aussi performantes ne présentant pas les mêmes effets indésirables.

Dans un but premier de protection cardio-vasculaire primaire ou secondaire, le THS n'a plus de place. De plus, il ne semble plus avoir aucune place dans la prévention des démences.

Avant l'instauration d'un THS, la possibilité de thérapeutiques alternatives doit être considérée.

Le dosage minimum efficace de l'hormonothérapie doit être choisi.

L'utilité de la thérapeutique doit être remise en question régulièrement.

Pour chaque patiente, la réalisation de la balance risque/bénéfice est recommandée, le dosage adapté (minimum efficace), la voie d'administration la plus adéquate choisie : on est évidemment confronté à l'individualisation des thérapeutiques.

Chez la patiente hystérectomisée, l'adjonction d'un progestatif à l'estrogénothérapie est déconseillée.

Si la WHI et la WHIMS étudient une seule combinaison hormonale et un seul schéma d'administration, en l'absence de données suffisantes sur les autres préparations hormonales, la prudence est de rigueur et se généralise à toutes les thérapeutiques substitutives estroprogestatives de la ménopause.

La gestion de la ménopause ne peut considérer uniquement les estrogènes et les progestatifs, l'arsenal thérapeutique se doit d'être élargi à diverses autres classes médicamenteuses.

6. 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.
7. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al.— Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 2000, **283**, 485-491.
8. Li C, Anderson B, Daling J, Moe R.— Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA*, 2003, **289**, 1421-1424.
9. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al.— Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The women's health initiative randomized trial. *JAMA*, 2003, **289**, 3243-3253.
10. Olsson H, Ingvar C, Bladström A.— Hormone Replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer*, 2003, **97**, 1387-1392.
11. Porch JV, Lee IM, Cook NR, et al.— Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk : the Women's Health Study (United States). *Cancer causes and control*, 2002, **13**, 847-854.
12. Shumaker S, Legault C, Rapp S, 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.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. The Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases.— The European Consensus Development Conference 2002 : Sex Steroids and Cardiovascular Diseases; On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas*, 2003, **44**, 69-82.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. Pintiaux, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR La Citadelle, 1, Bd du XII^{ème} de Ligne, 4000 Liège.