

La position de la SFSPM sur le THS : évaluation du risque et du bénéfice à travers une étude bibliographique

» Conseil scientifique de la SFSPM

En 2002 et 2003, plusieurs études remettant en cause le rapport risque-bénéfice du traitement hormonal de la ménopause ont été publiées. Ces études sont d'une part les essais WHI, essais randomisés effectués aux États-Unis et, d'autre part, une étude de cohorte anglaise, la Million Women Study (MWS).

LA WHI (WOMEN HEALTH INITIATIVE)

Elle a mené deux essais thérapeutiques randomisés, en double aveugle, ayant comme premier objectif l'évaluation de la protection cardiovasculaire chez la femme ménopausée. Dans le premier essai, la randomisation s'est effectuée entre une association d'estrogènes conjugués équins (0,625 mg) et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) (Prempro®) et un placebo pendant 5 ans chez 16 000 femmes âgées de 50 à 79 ans, ménopausées, non hystérectomisées. Le second essai concernant les femmes hystérectomisées, soit 10 739 femmes de 50 à 79 ans, a randomisé pendant la même période (1993 à 1998) des estrogènes conjugués équins (0,625 mg) contre un bras placebo.

L'essai E + P

Publié en juillet 2002 (1), il a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein de 1,26 (1,01-1,56), chez les utilisatrices et une absence d'effet protecteur sur le plan coronarien. La correspondance en valeur absolue dans cette population est de 8 cas supplémentaires de cancer du sein pour 10 000 femmes par an et de 7 cas supplémentaires d'infarctus du myocarde pour 10 000 femmes par an.

Dans une étude complémentaire qui vient d'être publiée (2), les auteurs confirment les critiques émises dès la parution des résultats de la WHI par de nombreux médecins et statisticiens (3, 4) : seules les femmes déjà traitées avant l'entrée dans l'essai E+P soit 26,1% ont un surrisque de cancer du sein, correspondant à une durée supérieure aux 5,6 ans de traitement de l'essai. Il est d'ailleurs écrit en toute lettre dans la publication de 2002 (page 328) que les femmes n'ayant jamais utilisé de traitement de la ménopause avant de rentrer dans l'essai thérapeutique et totalisant 5 ans de traitement ont un risque relatif de 1,06 (0,77-1,36) non significatif.

NB : pour participer à l'essai, il fallait être vierge de tout traitement antérieur, mais il suffisait pour répondre à la définition d'avoir arrêté depuis 3 mois le traitement, quelle que soit la durée de prise précédente. Ainsi certaines femmes avaient déjà pris plus de 5 ans, voire 10 ans, avant d'entrer dans l'essai :

- moins de 5 ans : 1538 femmes (69,1%) ;
- entre 5 et 10 ans : 426 femmes (19,1%) ;
- ≥ 10 ans : 262 femmes (11,8%) .

Ce fait avait été relevé et analysé dans le rapport d'orientation de l'ANAES en 2004 (10).

L'essai estrogènes seuls

Il a été publié une première fois en 2004 (6) puis réactualisé récemment (7). Il ne permet pas de mettre en évidence de surrisque de cancer du sein dans le bras traité par rapport au bras placebo après 7,1 ans de prise. Il montre une diminution de ce risque chez les femmes traitées antérieurement dans le groupe placebo par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de traitement. Cet essai a inclus 45% de femmes obèses (IMC ≥ 30 de femmes en surpoids peut rendre compte de l'incidence élevée du cancer du sein dans le groupe sans traitement. Il faut cependant noter que 40% avaient une ovariectomie associée à une hystérectomie, ce qui confère un risque moindre).

Une publication récente de la cohorte des infirmières américaines va également dans le même sens : l'étude prospective de cohorte concernant 11 508 femmes ménopausées hystérectomisées ne met en évidence une augmentation du risque du sein qu'après 15 ans de traitement (8).

Les données de ces études sont en accord avec ce qui était antérieurement connu. Il s'agissait cependant d'études de méthodologie plus discutée (études cas-témoins et d'observation) (5).

La nouveauté apportée par ces études randomisées était la mise en évidence de l'absence d'effet protecteur sur le plan coronarien du traitement utilisé sur la population américaine. En effet, les études d'observation précédemment publiées, dont le biais principal était certainement d'avoir sélectionné des femmes en bonne santé, permettaient de conclure à un effet protecteur du traitement sur le plan coronarien, ce qui équilibrait la balance bénéfice/risque, liée au surrisque de cancer du sein.

Une analyse récente (9) vient d'être publiée par les investigateurs eux-mêmes de la WHI : l'analyse par sous-groupes de tranches d'âge permet de mettre en évidence un effet protecteur sur les coronaropathies chez les femmes de 50-59 ans, mais avec un manque de puissance lié à l'effectif de cette tranche d'âge (pour mémoire, la répartition de la WHI se faisait ainsi : 2 839 patientes [50-59 ans] soit 33,4% ; 3 853 patientes [60-69 ans] soit 45,3% et 1 814 patientes [70-79 ans] 21,3% avec un âge moyen de 63,2). Dans le rapport d'orientation de l'ANAES en mai 2004, l'analyse par sous-groupe en fonction de l'âge avait déjà apporté les mêmes conclusions en ce qui concerne le sous-groupe des femmes de 50 à 59 ans, traitées dès l'apparition de la ménopause.

LA MWS (MILLION WOMEN STUDY) (11)

Elle a inclus plus d'un million de femmes invitées à un dépistage mammographique, dont environ 50% recevaient un traitement substitutif. Elle rapporte une augmentation du risque relatif (RR) du cancer du sein quel que soit le traitement, mais aucun d'entre eux ne contenait de progestérone naturelle. L'étude sur le taux de dépistage des faux positifs, lié à la prise hormonale, a été publiée récemment par Emily Banks à partir de cette cohorte (12, 13).

L'étude de la MWS ne s'intéresse qu'au risque augmenté de cancer, sans mentionner les effets cardiovasculaires. Il ne s'agit pas d'une étude randomisée. De 1996 à 2001, les femmes de 50 à 64 ans invitées au dépistage ont rempli un questionnaire. Le dépistage se faisait tous les 3 ans. La population a été croisée avec les données des registres des cancers invasifs du sein. La méthodologie de l'étude non randomisée a été critiquée par de nombreux auteurs dès sa parution (14-17).

Le retentissement de ces études a été très important, à tel point qu'elles ont fait modifier les AMM et RCP des traitements substitutifs de ménopause. L'AFSSAPS à la suite de l'EMA (agence européenne pour les médicaments) puis l'ANAES ont émis des énoncés de bonnes pratiques cliniques et d'informations pour les femmes ménopausées. À la suite de ces diverses publications, associées à des réactions alarmistes de la presse grand public, les prescriptions de THS de ménopause ont chuté aussi bien en Europe qu'aux États-Unis. En France, une chute moyenne de 30% a été observée (18). Beaucoup de commentaires ont été publiés, dont certains ont mis l'accent sur le rôle délétère de l'âge dans la population américaine, et sur l'erreur méthodologique de transposer des résultats issus d'une étude randomisée, certes, concernant une population recevant certaines molécules, à une autre population, ne présentant pas les mêmes facteurs de risque, avec d'autres produits, pharmacologiquement différents (19-22).

PUBLICATIONS FRANÇAISES RÉCENTES

Depuis, des publications françaises récentes ont été publiées, et ces différentes données actualisées ont amené l'AFSSAPS à revoir ses positions et à publier une nouvelle mise au point, qui reste prudente.

► La première est une étude du groupe de F. Clavel-Chapelon, portant sur les femmes adhérentes à la MGEN (23). Elle inclut un suivi d'environ 70 000 femmes, qui ont répondu depuis juin 1990 à un autoquestionnaire renvoyé tous les deux ans. Une première publication a été effectuée par l'*International Journal of Cancer* accessible en ligne en novembre 2004 ; 54% de la population utilisaient un traitement hormonal de la ménopause (ce qui correspond à un pourcentage supérieur à celui de la population française en général) avec une durée moyenne de traitement de 2,8 ans. Le profil des femmes traitées était différent de celui des femmes ne prenant pas de traitement en ce qui concerne les principaux risques de cancer du sein. Le risque relatif de cancer du sein chez les femmes traitées dans leur ensemble est de 1,2 (1,1-1,4). Avec les estrogènes seuls, l'augmen-

tation n'est pas significative. Avec les estroprogestatifs, les auteurs notent une augmentation significative du risque relatif à 1,3 (1,1-1,5). Cependant, lorsque la progestérone micronisée est différenciée des autres progestatifs, le risque devient non significatif pour la progestérone micronisée à 0,9 (0,7-1,2). Dans la première publication, la faiblesse des effectifs a été soulignée, ainsi que le manque de résultats exprimés en risque absolu (24).

► La deuxième publication, issue du groupe de P.-Y. Scarabin, relate une étude cas-témoins chez des femmes ayant fait une thrombose veineuse profonde, montrant une augmentation de RR de trois fois avec l'estradiol oral et inexistant avec l'estradiol par voie extradigestive (percutanée, transdermique ou nasale). Ces données ont été confirmées récemment dans des sous-groupes de patientes obèses et thrombophiliques (25, 26).

Enfin, il faut noter la parution récente d'une nouvelle analyse de l'étude des nurses (27). Il s'agit d'une cohorte de 121 000 infirmières âgées de 30 à 55 ans débutée en 76 et suivie depuis. La réanalyse de la série met en évidence un certain nombre d'explications dans les différents résultats entre la WHI et cette étude : la population des infirmières est plus jeune. Le traitement a été prescrit immédiatement après la ménopause, chez des femmes symptomatiques. Leur facteur de risque de cancer du sein était différent de la population de la WHI. La réanalyse récente confirme une diminution du risque des événements coronariens chez les femmes sous traitement et reste présent même après ajustement sur les différents facteurs de risques connus.

Il apparaît également, lorsque les analyses sont réalisées en fonction du temps écoulé depuis la ménopause, que l'effet protecteur soit perdu chez les patientes âgées qui commencent le traitement longtemps après le début de la ménopause (28).

En prenant connaissance de ces publications, la SFSPM considère que :

Le traitement de la ménopause a avant tout l'objectif de traiter le syndrome climatérique sur lequel il est parfaitement efficace.

► L'estradiol et le THS combiné sont **les traitements les plus efficaces sur les symptômes liés à la carence estrogénique postménopausique** : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, insomnie, douleurs articulaires, dépression, baisse de libido, sécheresse vaginale. Il sont aussi capables d'améliorer la qualité de vie des femmes traitées, si elles sont symptomatiques avant traitement (niveau de preuve 1).

► De plus, il est montré que les estrogènes sont capables de s'opposer à la résorption osseuse, le THS est donc associé à **un bénéfice sur la prévention de l'ostéopénie et de l'ostéoporose postménopausique en diminuant le risque fracturaire (niveau de preuve 1)**. Le THS n'est pas un traitement de l'ostéoporose mais c'est le seul traitement préventif qui ait fait à ce jour sa preuve, en population générale non sélectionnée.

► L'incidence des maladies **cardiovasculaires** est inférieure chez les femmes par rapport aux hommes avant la ménopause et ceci est attribué à l'effet cardioprotecteur de l'estradiol. De nombreuses études épidémiologiques cas-témoins ou d'observations publiées depuis une vingtaine d'années ont été dans le

sens de l'effet bénéfique de l'estradiol. Il est possible que l'absence d'effet protecteur des études américaines soit lié à l'âge des femmes incluses, au délai d'introduction du traitement par rapport à la date d'installation de la ménopause et aux produits employés différents des produits français. Le risque cardiovasculaire inhérent au traitement **chez des femmes de 50 à 60 ans tout juste ménopausées** ne peut être retenu contre le traitement hormonal substitutif qu'il soit dans l'étude américaine ou qu'il soit avec des produits cutanés et de la progestérone naturelle comme ceux testés par l'étude de P.-Y. Scarabin.

Il ne semble pas raisonnable de réintroduire un traitement de la ménopause chez une patiente âgée, à distance de la ménopause, chez qui il ne peut plus s'agir de prévention.

► **Cancer du sein** : il est depuis longtemps attribué à l'estradiol un rôle de promoteur dans le cancer du sein. **Un surrisque de cancer du sein, faible, est montré depuis de nombreuses années entre 1,2 et 3 sous THS (méta-analyse, Lancet 1987)**. De plus, la plupart des études de cohortes ont montré un meilleur pronostic des cancers diagnostiqués sous THS en raison d'une taille plus faible, d'une meilleure différenciation, voire dans certaines études de type lobulaire. De surcroît, le surrisque disparaît à l'arrêt du THS, ceci pouvant s'expliquer par un **effet promoteur** du traitement sur les cancers ou lésions précancéreuses hormonodépendantes. Les résultats récents confirment un surrisque lié au THS **sauf peut-être lors d'un traitement associant estradiol et progestérone (recul peut-être insuffisant)**. Le **surrisque lié aux estrogènes apparaît décalé dans le temps, plus faible** que celui lié aux estroprogestatifs (sauf avec la progestérone micronisée), il n'apparaît que très tardivement.

Pour ce qui concerne :

► L'endomètre : l'adjonction d'un progestatif aux estrogènes chez les femmes non hystérectomisées permet de faire disparaître le surrisque lié aux estrogènes à condition que la prise soit suffisamment prolongée. L'association à un progestatif n'est pas utile chez les patientes hystérectomisées.

► Le côlon : il existait peu de données sur THS et les cancers colorectaux avant les publications randomisées récentes. Rappelons qu'il existe une protection dans la WHI qui n'est pas retrouvée dans l'étude sous estrogène seul. Il n'existe pas de données sur ce sujet avec les traitements par voie cutanée et la progestérone naturelle.

La SFSPM confirme l'importance de respecter les contre indications et les limites d'emploi du THS mais considère que la balance bénéfique/risque du THS est favorable à celui-ci chez les femmes de la cinquantaine, indemnes de pathologies mammaires, ayant un syndrome climatérique et/ou un risque d'ostéoporose. L'augmentation du risque de cancer du sein est faible et acceptable dans ce contexte, notamment pour des durées d'utilisation inférieures à 10 ans. ■

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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;288:321-33
2. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative ran-

3. domized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 55:103-15, 2006
3. Kelly PT. Women's Health Initiative results: breast cancer risk in perspective. *Breast J* 2003;9:449-51.
4. Lê MG, Plu-Bureau G. THS et cancer du sein : le verdict est-il définitif ? *Ref Gynecol Obstet* 2003;10:3-7.
5. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
7. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-57.
8. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-32.
9. Hsia J, Langer RD, Manson JE et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-65.
10. Les traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause. *Rapport d'Orientation. ANAES/AFFSSAPS*, 2004.
11. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
12. Banks E, Reeves G, Beral V et al. Hormone replacement therapy and false positive recall in the Million Women Study: patterns of use, hormonal constituents and consistency of effect. *Breast Cancer Res* 2006;8:R8.
13. Banks E, Reeves G, Beral V et al. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2004;329:477.
14. Olsson H. What can we learn from the Million Women Study. *Maturitas* 2003;46:87-9.
15. Pines A. The Million Women Study: what is missing. *Maturitas* 2003;46:103-4.
16. Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas* 2003;46:1-6.
17. Braendle W. The Million Women Study, an additional observational study with the implications and limits of an observational study. *Maturitas* 2003;46:101-2.
18. Gayet-Ageron A, Amamra N, Ringa V et al. Estimated numbers of postmenopausal women treated by hormone therapy in France. *Maturitas* 2005;52:296-305.
19. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. A clinician's view. *Maturitas* 2004;49:51-7.
20. Lesur A. De la difficulté d'une "information éclairée" sur le traitement hormonal de la ménopause (éditorial). *La lettre du Sénologue* 2004;23:3-5.
21. Lopes P. Comments on the Women's Health Initiative (WHI) and the Million Women Study (MWS) which question the usefulness of hormone substitution during menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32(6):500-2.
22. Speroff L. Progesterone may increase breast cancer risk less than progestin. First to know. Site NAMS (www.menopause.org/news), 2005.
23. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54.
24. Lopès P, Lesur A, Tremollières F. Will publication of the French study E3N change prescription practices for hormone replacement therapy in menopausal women? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005;34:101-4.
25. Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonica M, Oger E et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006;4:71-6.
26. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-500.
27. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:35-44.
28. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO. Updating the EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. *Maturitas* 2006;55:1-4.