

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

LUZUY F

*Traitement hormonal de substitution en 2007. Nécessité de
revisiter les risques*

Journal für Menopause 2007; 14 (4) (Ausgabe für Schweiz), 8-12

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Traitement hormonal de substitution en 2007

Nécessité de revisiter les risques

Résumé de cet article

En 2002, la publication où l'étude WHI venait contredire toutes les études précédemment publiées sur les relations entre traitement hormonal de substitution (THS) et risque cardiovasculaire/incidence des cancers du sein. Depuis lors, un certain nombre d'objections ont été émises vis à vis de cette étude. Pour nos patientes, il est maintenant nécessaire de retrouver un peu de sérénité: une grande étude française de l'Inserm a abouti à des résultats différents, une sélection plus objective du WHI a apporté un nouvel éclairage sur la relation THS/MCV/cancer du sein. Ce sont ces nouvelles perspectives qui doivent nous permettre de réévaluer, avec nos patientes, la balance «bénéfices-risques» du THS, avec plus d'objectivité.

Mots clés: Traitement hormonal de substitution

Hormonal replacement therapy in 2007: views about risks and benefits

The results of the Women's Health Initiative (WHI), a randomized trial conducted on older post-menopausal women, provided no evidence for beneficial cardiovascular effect of CEE treatment and negative effect on breast cancer.

There have been numerous explanations put forth for that unexpected outcome. The two most consistent explanations relate to time since menopause („the timing hypothesis“) and the need for a lower estrogen dose and different progestogen.

Randomized controlled trials of hormone therapy submit a cohort of selected women to either a standard product or placebo. In clinical practice it is advised that women should be assessed as individuals; that is, their personal and medical profiles should be evaluated in order to choose a regimen that will maximize benefit and minimize risk.

Keyword: Hormonal replacement therapy

Introduction

La ménopause est un phénomène naturel qui représente l'ultime étape de la vie féminine. Au delà des bouleversements physiologiques, la femme doit trouver un chemin pour accepter, voir modifier un état physique et parfois moral dans ce passage obligé. Peu de place lui est donnée depuis

2002. Le balancier de tout hormone s'est brusquement transformé en rejet pur et simple d'une prise en charge médicale de la ménopause. Ceci au détriment d'un concept simple. Le traitement hormonal de substitution (THS) est un vrai traitement médical avec ses indications, ses contre-indications, ses durées de prescription et ses alternatives (tableau 1).

1. La nécessité de revisiter le risque cardio-vasculaire

Un nouveau concept est en train de prendre forme: «la fenêtre d'opportunité». Depuis plus de 20 ans, on a mis en évidence les effets positifs des oestrogènes sur une multitude de risques cardiovasculaires: amélioration du profil lipidique avec hausse du HDL, baisse du LDL cholestérol, action anti-oxydante, inhibition de l'agrégation plaquettaire, diminution de marqueurs de l'inflammation type CRP sous réserve d'une voie transdermique. Ces effets positifs se retrouvent avec constance dans la plus grande étude d'observation jamais entreprise dans le domaine de la ménopause (la Nurse Health Study): une nouvelle analyse des données de cette étude a été publiée en 2006 par F. Grodstein.¹

Le début du THS en fonction de l'âge et de la survenue de la ménopause influence directement le risque coronarien. Dans l'étude, les femmes qui ont commencé un THS au moment de leur

Maladie coronaire

Maladie coronaire (mort et infarctus du myocarde non fatal)		
2002	2003	2004–2005–2006
WHI-2002 (CEE + MPA) 164 versus 122; RR: 1,29 (1,02–1,63)	WHI-2003 (CEE + MPA) 188 versus 147; RR: 1,24 (1,00–1,54)	WHI-2004 (ECE seuls) 177 versus 199; RR: 0,91 (0,75–1,12)
	Cas supplémentaires: 6/10'000 femmes-années	WHI-2006 (ECE seuls) - Femmes âgées de 50 à 59 ans: 21 versus 34; RR: 0,63 (0,36–1,08) - Femmes âgées de 60 à 69 ans: 96 versus 106; RR: 0,94 (0,71–1,24) - Femmes âgées de 70 à 79 ans: 84 versus 77; RR: 1,11 (0,82–1,52)

Tableau 1: Nécessité de revisiter les risques de maladie coronaire

ménopause ont une diminution significative des incidents cardio-vasculaires (MCV) de près de 30% lorsqu'on les compare aux femmes sans THS.

Pour rappel, cette étude suit 120'700 femmes infirmières nord-américaines, âgées de 30 à 55 ans, par questionnaire, depuis 1976. Les femmes qui ont commencé un traitement près de leur ménopause ont eu une réduction significative des risques cardio-vasculaires (RR 0,66; IC 95%; 0,54–0,84 pour les oestrogènes seuls, RR 0,72; IC 95%; 0,56–0,92 pour les oestroprogestatifs).

Alors que pour les patientes qui commencent un THS 10 ans après la ménopause, il n'y a aucun bénéfice (RR 0,87; IC 95%; 0,69–1,10 oestrogènes seuls, RR 0,90; IC 95%; 0,62–1,29 pour les oestroprogestatifs). Les femmes les plus âgées étaient démographiquement identiques à celle du groupe Women's Health Initiative (WHI).¹¹ Est-il possible de retrouver ces résultats en les adaptant à l'étude randomisée WHI?

Toujours en 2006, J. Hsia² a démontré le bien-fondé de ce concept de «fenêtre thérapeutique». En effet, la sous-analyse par groupe d'âge appliquée à WHI suggère une diminution du MCV dans la tranche d'âge des 50–59 ans. Sous THS par oestrogènes seuls, le risque est encore diminué: (RR 0,61; IC 95%; 0,25–1,50); 60–69 ans (RR 0,86; IC 95%; 0,60–1,25); 70–79 ans (RR 1,10; IC 95%; 0,69–1,73). Ces résultats ont été confirmés à nouveau pour le traitement oestroprogestatif combiné par l'article de S. R. Salpeter.³ Dans le groupe des femmes jeunes, on constate une réduction de 32% du risque cardio-vasculaire (RR 0,68; IC 95%; 0,48–0,96).

Sans reprendre les données de mon précédent article de 2004⁴, les études d'observation représentent la réalité de nos cabinets médicaux que ce soit en Europe ou aux Etats-Unis.

80% des patientes traitées par THS le sont entre 35 et 55 ans. Leurs premières motivations de consultation, pour une majorité d'entre elles, sont liées aux symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, transpiration nocturne ou troubles du sommeil). Ces symptômes

Cancer du sein

Etudes randomisées		
2002	2003	2004–2005–2006
WHI-2002 (ECE +MPA) Invasif: 166 versus 124; RR: 1,26 (1,00–1,59) Cas supplémentaires : - Pour 5 ans de traitement 6/1'000 femmes - Pour 7 ans de traitement 18/1'000 femmes	WHI-2003 (ECE +MPA) Invasif: 199 versus 150; RR: 1,24 (1,00–1,54) In situ: 47 versus 37; RR: 1,18 (0,77–1,82) – NS Histologie et grade similaires Tumeurs plus grandes sous THM: 1,7 ± 1,1 cm versus 1,5 ± 0,9 (p=0,04) Tumeurs plus souvent régio- nales /métastasées: 25,4% versus 16,0% (p=0,04) Envahissement ganglionnaire plus fréquent: 25,9% versus 15,8% (p=0,03)	WHI-2004 (ECE seuls) Durée de suivi: 6,8 ans Invasif: 94 versus 124; RR: 0,77 (0,59–1,01) WHI-2006 (ECE seuls) Durée de suivi: 7,1 ans Invasif: 104 versus 133; RR: 0,80 (0,62–1,04)

Tableau 2: Risques de cancer du sein: études randomisées

sont et doivent être la première cause de la mise en route d'un THS.

D'un autre côté, 90% des patientes choisies pour une étude randomisée sont plus âgées que 55 ans et asymptomatiques pour des raisons évidentes. Dans l'article de S. R. Salpeter³, la méta-analyse complétée pour plus de 39'049 patientes confirme ces données tout comme celui de J. A. Menson.⁵ Est-il possible de prouver ces données d'observation par des études randomisées? Il semble qu'il faudra attendre le résultat des études Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)⁶ et Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)⁷ dont les résultats sont attendus pour 2010.

2. La nécessité de revisiter le risque du cancer du sein

A l'échelle mondiale en 2002, le cancer du sein a tué 6,7 millions de femmes et il a été diagnostiqué 10,9 millions de nouveaux cas.⁸ A l'échelle de la Suisse, cela représente en 2004: 1'380 décès et 5'277 nouveaux diagnostics. Ces chiffres sont la réalité, loin de moi l'idée de prouver que le THS n'a aucune influence sur le cancer du sein (tableau 2).

Mais les mots-clés devraient être:

1. la dose et le choix du produit
2. la durée du traitement

La méta-analyse du «Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer»⁹ basée sur plus de 51 études

épidémiologiques avec un suivi de 52'705 cas de cancers et 108'411 témoins montre une discrète augmentation du cancer du sein sous THS (RR 1,02; IC 95%; 1,01–1,03) par année d'utilisation, comparable à une ménopause tardive (RR 1,03; IC 95%; 1,02–1,03) en dehors de tout traitement.

Cependant la portée de cette méta-analyse est réduite en raison du fait que les investigateurs ne disposaient de données sur le type de THS que pour le 39% des patientes de l'étude; de plus, il n'y avait pas de distinctions entre traitement oestrogénique et traitement oestroprogestatif combiné.

En ce qui concerne l'étude WHI², les patientes sous THS combiné présentent un risque relatif de cancer du sein après 5 ans de 1,26 (RR 1,26; IC 95%; 0,83–1,92).

L'étude des sous-groupes des patientes WHI a été publiée en 2003 par R. T. Chlebowski.¹⁰ Elle apporte une vision quelque peu différente concernant ce risque de cancer. Dans le sous-groupe de patientes ayant utilisé un THS combiné avant d'entrer dans l'étude, les résultats sont radicalement différents. Celles qui n'ont jamais eu de THS auparavant, soit 74% d'entre elles, n'ont aucune augmentation de cancer du sein pendant les 5 ans (RR 1,03; IC 95%; 0,34–1,82) alors que pour les autres, le risque relatif est de 2,16 (RR 2,16; IC 95%; 0,26–7,05). Pour le groupe WHI

des femmes hystérectomisées¹¹, les résultats sont encore plus encourageants: pour 10'739 femmes post-ménopausiques, d'âge moyen 63 ans et avec un suivi de plus de 7 ans, le risque relatif est à 0,77 (RR 0,77; IC 95%; 0,59–1,01) ce qui correspond à un effet neutre à protecteur.

Plus récemment, une étude d'observation française a été à l'origine d'une nouvelle prise de conscience des nouvelles possibilités thérapeutiques du THS par rapport au risque de cancer du sein. Si les patientes sont différentes dans nos cabinets, les traitements ne sont pas et de loin identiques.

Initiée en 1990, la cohorte E3N¹² a eu pour objectif principal la recherche des facteurs de risques de cancer chez la femme, notamment liés à leur mode de vie (alimentation, prise de traitements hormonaux). Elle se compose de 98'997 femmes volontaires adhérentes à une mutuelle de l'enseignement, interrogées tous les deux ans par auto-questionnaire sur leur mode de vie et l'évolution de leur état de santé, en particulier la survenue de cancer. L'âge moyen à l'inclusion était de 49,4 (ET = 6,7). E3N est la partie française de EPIC (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition) vaste étude européenne coordonnée par le centre international de recherche sur le cancer avec 500'000 patientes dans plus de 10 pays européens.

Le dernier questionnaire a été envoyé en juillet 2005 et les résultats sont en cours de publication. Ils ont été présentés à l'automne 2005 à Buenos Aires lors du congrès mondial sur la ménopause. La répartition des traitements est très intéressante puisque 70% de la prise d'oestrogènes se fait par voie cutanée et 30% par voie orale, exclusivement sous forme de 17- β -oestradiol associée à de la progestérone micronisée orale.

Globalement, le risque relatif de cancer du sein est de 1,4 (IC 95%; 1,2–1,6) sur l'ensemble des patientes mais avec un effet neutre et un risque relatif à 1 en ce qui concerne la combinaison 17- β -oestradiol plus progestérone micronisée (RR 1,0; IC 95%; 0,7–1,2). La der-

nière évaluation à plus de 7 ans ne montre aucune augmentation pour cette période de traitement!

Sur l'ensemble des études, les cancers du sein apparus après THS sont caractéristiques. Il y a plus de cancers lobulaires (RR 1,8; IC 95%; 1,4–2,4) que de cancers canalaux (RR 1,3; IC 95%; 1,2–2,5). Mais sans aggravation sur le risque métastatique au niveau du creux axillaire.

Conclusion

Par rapport à cette période charnière, en 2007, notre préoccupation en tant que médecin doit être de reconsidérer les attentes des patientes: leur qualité de vie après la ménopause.

Nécessité d'apprécier les attentes mais aussi les symptômes des femmes ménopausées en fonction de leur réalité socioculturelle à côté des données purement biologiques.

Contrairement à ce qui a été dit en 2002, sur la base des résultats WHI, ces données alarmistes ne sont pas forcément pertinentes pour des patientes plus jeunes ainsi que pour des femmes sous traitements différents. Les résultats des études récentes nous rappellent que le THS n'est pas encore univoque mais qu'il faut prendre en compte de très nombreux facteurs, à commencer par le mode d'administration des produits utilisés mais aussi leur dénomination chimique ainsi que leur dosage.

Le THS devrait être choisi avec la patiente en connaissance de cause. Concernant l'éternelle question de la durée: la réponse est individuelle. Ce qui sous-entend de chaque fois mettre dans la balance les risques et les bénéfices.

Concernant la préoccupation du cancer du sein: l'option dite naturelle, 17- β -oestradiol et progestérone orale, semble être le premier choix et dénuée d'effets négatifs. Enfin, du point de vue cardiovasculaire: est-il vraiment possible de comparer les études d'observation et les études randomisées?¹³ Il me semble de plus en plus évident que la pratique de notre cabinet s'apparente à cette large étude d'observation.

Bibliographie

- ¹Grodstein F et al: Hormone therapy and coronary heart disease. *J Women's Health* 2006; 15: 35–44
- ²Hsia J et al: For the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357–365
- ³Salpeter S R et al: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363–366
- ⁴Luzuy F: Traitement hormonal de substitution chez la femme ménopausée: le point de vue du gynécologue. *Med Hyg* 2004; 62: 286–8
- ⁵Manson J E et al: Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006; 13(1): 139–147
- ⁶Hodis H N: USC Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Available at: www.usc.edu/medicine/arj. Accessed June 9, 2006
- ⁷Harman S M et al: KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8: 3–12
- ⁸Rossouw J E et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321–33
- ⁹Collaborative 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
- ¹⁰Chlebowski R T et al: Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*, June 25, 2003; 289(24): 3243–3254
- ¹¹Women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701–12
- ¹²Fournier A et al: Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448–454
- ¹³Lawlor D A et al: Commentary: the hormone replacement coronary heart disease conundrum: is this the death of observational epidemiology? *Int J Epidemiol* 2004; 33: 464–467

Dr. med. Frank Luzuy
Gynécologue obstétricien spécialiste FMH
Chargé d'enseignement à la Faculté de
Médecine de Genève
57, rue du Rhône
1204 Genève
Tél.: +41/223 12 30-60
Fax: +41/223 12 30-15
E-mail: f.luzuy@deckpoint.ch
fch070408

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung