



Prise de position sur l'hormonothérapie substitutive postménopausique après la WHI et la HERS

M. Birkhäuser, Chr. de Geyter, P.J.Keller, F.Luzuy

L'indication classique à une hormonothérapie substitutive (HTS) est le traitement des symptômes climactériques. HERS et WHI, deux études randomisées, double-aveugles, contrôlées par placebo, ont cherché à découvrir si une hormonothérapie substitutive se prête aussi à la prévention des maladies cardiaques coronariennes comme le laissent supposer la majorité des études d'observation publiées jusqu'à présent. Cette lettre d'expert essaie de démontrer les conséquences pratiques découlant des données disponibles à ce jour.

1. Que sont les études HERS et WHI ?

HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, JAMA 1998;280:605-613.*): La HERS est une étude américaine, randomisée, double-aveugle, contrôlée par placebo, sur les effets d'une hormonothérapie substitutive/traitement combiné-continu (HTS-TCC: 0,625 mg d'estrogènes équinés conjugués (CEE) + 2,5 mg d'acétate de médroxy-progesterone (MPA) /jour) chez des femmes ménopausées (n=2,763) souffrant de maladies cardiaques coronariennes documentées (MCC). Leur âge moyen était de 67 ans, allant de 55 à 79 ans. L'étude initiale (HERS I) prit fin après une durée moyenne de 4,2 ans. Elle a été poursuivie de manière ouverte (HERS II) à la suite d'une analyse post-hoc suggérant un risque accru d'incidents coronariens durant la première année, mais un risque diminué durant les 3 à 5 années suivantes. Les participantes (HERS II) furent alors priées de poursuivre leur traitement (soit HTS-TCC, soit pas d'hormones actives). Au total 93% des participantes de la HERS I (n=2,321) continuèrent leur traitement pour 2,7 années supplémentaires (durée moyenne totale: 6,8 ans). L'ensemble des femmes présentant une compliance suffisante (prise du traitement hormonal supérieur ou égal à 80% des exigences) diminua de 81% la première année à 45% la sixième année. Dans le groupe placebo, la prise de la substitution hormonale passa de 0% la première année, à 8% la sixième année.

WHI (*Women's Health Initiative, JAMA 2002;288:321-333.*): La WHI fut entreprise en Amérique en tant qu'étude multicentrique, sponsorisée par le NIH en 1993. Elle est composée de 3 études cliniques cohérentes et d'une étude d'observation chez des femmes postménopausées, dont l'âge se situait entre 50 et 79 ans, (âge moyen 63,2 ans) apparemment en bonne santé. Des 13'000 femmes contactées, seules 5% d'entre elles ont accepté de participer à l'étude, de sorte que celle-ci n'est pas représentative de l'ensemble de la population. Au début de l'étude 7,7% des femmes souffraient d'une maladie cardio-vasculaire, 35% d'une hypertension artérielle soignée ou non-traitée, et plus de 25% prenaient soit une statine soit de l'aspirine. L'étude randomisée, double-aveugle et contrôlée par placebo compare un bras placebo (n=8'102) et un autre avec une HTS-TCC (0,625 mg CEE+ 2,5 mg MPA/jour) chez des femmes non hystérectomisées (n=8'106). Un troisième groupe de femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie reçut uniquement 0,625 mg de CEE (n=9'702). Dans le groupe HTS-TCC, 33,4% des femmes étaient âgées de 60 à 69 ans, 45,3% de 60 à 69 ans, et 21% de 70 à 79 ans. Le bras HTS-TCC prit fin en juillet 2002, après une durée d'observation moyenne de 5,2 ans, car le Data and Safety Monitoring Board américain (DSMB) jugea l'ensemble des risques trop élevé par rapport au bénéfice. A la fin de l'étude le taux de drop-out pour l'HTS-TCC était de 42%, celui du placebo de 34%. Le bras de l'étude utilisant un traitement par estrogène seul (0,625 mg de CEE/jour) se poursuit, car le DSMB n'a pas constaté d'augmentation des risques par rapport aux bénéfices. D'autres études partielles de la WHI se poursuivent également, notamment celles qui s'occupent de la mémoire, de la démence, de l'alimentation basée sur un faible apport en matières grasses, ainsi que de l'importance d'un apport en calcium et en vitamine D.

2. Résultats cliniques importants de HERS et WHI (RR = risque relatif; AR = risque absolu; CI = limites de confiance corrigées (WHI: n = nominales, c = corrigées); significatif = s.; non-significatif = n.s.; "HERS" = résultats de HERS I + HERS II):

Effet sur le risque de maladies coronariennes

WHI: RR 1,29 (CI (n) 1,02-1,63); risque augmenté de 29% (s.); AR 0,37% vs 0,30% (= 37 cas / 10'000 femmes/an contre 30 pour le placebo)

HERS: RR 0,99 (CI 0,84-1,17); risque diminué de 1% (n.s.); AR 3,66% vs 3,68% (=366 cas /10'000 femmes/an contre 368 pour le placebo)

Durant la première année de traitement, le risque d'une maladie cardiovasculaire augmenta dans la WHI et dans la HERS, par contre, ce risque de maladie cardiovasculaire n'est plus augmenté de manière significative durant les années suivantes.

Effet sur le risque d'un accident vasculaire-cérébral

WHI: RR 1,41 (CI (n) 1,02-1,63); risque augmenté de 41% (s.); AR 0,29% vs 0,21% (29 vs 21 évènements/ 10'000 femmes/an)

HERS: RR 1,09 (CI 0,88-1,35); risque augmenté de 9% (n.s.); AR 2,12% vs 1,95% (212 vs 195 évènements/ 10'000 femmes/an)

Effet sur le risque d'une maladie veineuse thrombo-embolique

WHI: RR 2,11 (CI (c) 1,26-2,82); risque augmenté de 111% (s.); AR 0,34% vs 0,16% (34 vs 16 évènements/ 10'000 femmes/an)

HERS: RR 2,08 (CI 1,28-3,55); risque augmenté de 108% (s.); AR 0,59% vs 0,28% (59 vs 28 évènements/ 10'000 femmes/an)

Effet sur le risque d'un cancer du sein

WHI: RR 1,26 (CI (c) 1,00-1,59); risque augmenté de 26%; AR 0,38% vs 0,30% (38 vs 30 évènements/ 10'000 femmes/an)

HERS: RR 1,27 (CI 0,84-1,94); risque augmenté de 27% (n.s.); AR 0,59% vs 0,47% (59 vs 47 évènements/10'000 femmes/an)

Effet sur le risque d'un cancer du colon

WHI: RR 0,63 (CI (c) 0,32-1,24); risque diminué de 37% (n.s.); AR 0,10% vs 0,16% (10 vs 16 évènements/10'000 femmes/an)

HERS: RR 0,81 (CI 0,46-1,45); risque diminué de 19% (n.s.); AR 0,25% vs 0,31% (25 vs 31 évènements/ 10'000 femmes/an)

Effet sur le risque de fractures ostéoporotiques

WHI: RR 0,66 (CI (c) 0,63-0,92); risque diminué de 34% (s.); AR 1,47% vs 1,91% (147 vs 191 évènements/ 10'000 femmes/an)

3. Signification

La HERS et la WHI se servent pour l'HTS-TTC d'un dosage oral de 0,625 mg/jour de CEE combiné à 2,5 mg/jour de MPA. La randomisation de la plupart des participantes n'a eu lieu que 10 ans, au minimum, après la ménopause. Aucune des études n'examina des femmes péri-ménopausées ou des femmes ayant eu une ménopause prématurée (40 à 50 ans), ou enfin des femmes avec une ménopause précoce (<40 ans). Les deux études ont enrôlé des groupes de femmes d'âge auquel, en Europe, on n'a pas l'habitude de commencer une HTS (âge typique, pour l'Europe: 40 à 55 ans). Pour comprendre la discussion sur les effets cardiovasculaires d'une HTS, il est indispensable de faire la différence entre une prévention primaire et une prévention secondaire. La prévention primaire se définit par le début de la prophylaxie chez la femme encore en bonne santé, immédiatement après la ménopause. Par conséquent, la prévention primaire suit immédiatement la production antérieure d'estrogènes endogènes. Cette condition est remplie dans les études d'observations disponibles aujourd'hui, mais elle n'est pas respectée dans la WHI, à cause de l'âge avancé des patientes au début de l'étude (en moyenne de 63,2 ans) et des maladies préexistantes à ce moment. La WHI ne remplit pas les conditions requises dans les études d'observation antérieures sur la prévention cardiovasculaire primaire. HERS a été conçue comme étude de prévention secondaire. On peut

conclure des études WHI et HERS que l'HTS n'est pas indiquée, si elle a pour seul but une prévention cardiovasculaire. A l'opposé, les grandes études d'observation de qualité, démontre qu'une prévention primaire par l'HTS diminue, à long terme, le risque cardiovasculaire en moyenne de 35%. La Nurses Health Study montre, en outre, que le bénéfice cardiovasculaire est plus important chez les femmes à haut risque personnel et familial que chez les femmes sans facteur de risque.

Une augmentation initiale significative du risque thromboembolique veineux a été observée dans les deux études.

Le risque de cancer du sein augmente, sous l'HTS, proportionnellement avec la durée du traitement. Selon des données plus anciennes, l'HTS augmente de 2,1 % le risque de base du cancer du sein et correspond, ainsi, au risque d'une femme dont la ménopause aurait débuté une année plus tard. La WHI a montré une diminution significative du risque de fractures ostéoporotiques. Ceci correspond aux résultats d'études antérieures sur la réduction du risque de fractures sous traitement oestrogénique ou oestroprogestatif. Enfin, dans l'étude WHI, le risque de cancer du colon diminue, mais de manière non-significative.

Le risque de cancer du sein et des maladies cardiovasculaires dans le bras de la WHI utilisant uniquement les CEE, chez des femmes hystérectomisées, (étude qui est poursuivie encore actuellement) n'a pas été publié. Cependant, après 5,2 années, la WHI n'a pas annoncé d'augmentation du risque de cancer du sein, ni des maladies cardiovasculaires dans ce groupe.

4. Les limites de la WHI: La WHI n'a pas été conçue pour évaluer l'effet d'une HTS sur les principales indications actuelles, c'est à dire sur le traitement du syndrome climactérique et sur l'amélioration de la qualité de vie, car elle a inclus des femmes plus âgées, pour la plupart sans troubles de ce genre. Ceci est également valable pour la HERS. La WHI n'évalue pas non plus d'autres altérations dues à la ménopause, tels que les fonctions cognitives, la maladie de Alzheimer et le diabète sucré, qui pourraient être influencées de manière positive ou négative par une HTS. Par contre deux études secondaires de la WHI, la « WHI Memory Study » (WHIMS) et la « WHI Study of Cognitive Aging » (WHISCA), pourraient éventuellement contribuer à évaluer, si une HTS influence positivement les altérations cognitives qui se manifestent avec l'âge.

Finalement, la WHI, comme les auteurs le soulignent d'ailleurs eux-mêmes, ne dit pas, si l'usage du 17-béta-estradiol, d'autres progestatifs fréquemment employés en Europe, d'autres formes galéniques (transdermique, intranasal, souscutané) ou d'autres schémas d'application donneraient des résultats identiques ou différents à ceux obtenus par l'HTS-TCC utilisée dans la WHI et la HERS.

En Angleterre, la WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause, utilisant la même combinaison de CEE/MPA que la HERS et la WHI) a été interrompue, à la suite de l'arrêt du bras THS-TCC de la WHI, pour des raisons scientifiques et pratiques (difficultés de recrutement), bien que le rapport risque/bénéfice pour les patientes n'ait jamais été mis en cause.

5. Recommandations pour la pratique clinique

1. Le traitement du syndrome climactérique et l'amélioration de la qualité de vie, manifestement affectée par un déficit en estrogènes, sont les indications principales pour une HTS. Dans ces deux cas, l'HTS reste le moyen de traitement le plus efficace. Contre des troubles plus légers, il y a des alternatives, telles que les produits à base de plantes ou les méthodes de médecine complémentaire.
2. Toute HTS requiert une indication claire et une évaluation individuelle des bénéfices et des risques qui doivent être discutées en commun avec la patiente pleinement informée.
3. Le traitement court se définit comme une période de 3 à 5 ans. Une HTS (œstrogène seul ou oestroprogestatif) ne doit être poursuivie que tant qu'une indication existe. Une thérapie à long terme est justifiée chez les femmes, dont les symptômes ne peuvent être soulagés que par l'administration d'estrogènes, chez les femmes symptomatiques à risque d'ostéoporose élevé, et dans le but d'une prévention de l'ostéoporose, uniquement, lorsque aucune alternative n'entre en ligne de compte.
Principalement chez les femmes plus âgées, la dose orale d'estrogènes peut être réduite à 0,3 mg de CEE/jour (ou 0,625 mg tous les 2 jours), respectivement à 1 mg de 17-béta-estradiol/jour, ou bien à 25 µg d'estradiol/jour par voie transdermique. Pour le tibolone, 1,25 mg semble être suffisant.
4. Les résultats de la WHI et de la HERS ne peuvent pas être reportés à des femmes à ménopause prématurée (âgées de 40-50 ans) ou précoce (âgées de < 40 ans), ni à des femmes ménopausées à l'âge habituel, ayant des symptômes péri- ou postménopausiques.
5. Une HTS améliore les troubles urogénitaux et contribue à maintenir une sexualité épanouie en traitant la dyspareunie. En l'absence d'indication systémique, les estrogènes peuvent être appliqués localement.
6. L'effet d'une HTS sur la libido est controversé, mais il existe des données révélant un effet bénéfique d'une administration de tibolone ou d'androgènes.
7. Sous HTS les douleurs non-spécifiques des articulations et des membres, fréquentes en péri/postménopause, diminuent. La peau et les muqueuses, ainsi que les tissus conjonctifs profitent d'un traitement par des estrogènes. Le vieillissement de la peau peut être ralenti, mais non pas arrêté. Les lésions cutanées, dues à une exposition excessive au soleil, ne peuvent pas être corrigées par les estrogènes.
8. Les fonctions cognitives peuvent s'améliorer sous un traitement par des estrogènes. Contrairement à la dépression endogène, une réaction dépressive postménopausique peut être influencée favorablement par des estrogènes. L'effet de certains antidépresseurs est stimulé par les estrogènes.
9. D'après les données actuelles, l'HTS n'est pas indiquée pour la prévention au niveau cardiovasculaire. Par contre, chez les femmes à haut risque cardiovasculaire, qui prennent des estrogènes à cause du syndrome climactérique, une HTS semble diminuer le risque cardiovasculaire à long terme, comme cela a été observé dans des études observationnelles de qualité. Toutefois il n'est pas recommandé d'instaurer une HTS dans le but d'une prévention cardiovasculaire primaire uniquement, tant que cette indication n'aura pas été confirmée par de nouvelles données.
10. L'HTS convient à la prévention de l'ostéoporose postménopausique et à celle des fractures ostéoporotiques. Pour chaque femme il est nécessaire d'établir, tout d'abord, un bilan individuel des risques et des bénéfices et de choisir éventuellement une alternative (par ex. raloxifène, biphosphonates). Il convient d'opter pour la posologie la plus faible et la plus appropriée pour obtenir un effet thérapeutique („principe du Low-Dose“). L'effet sur le métabolisme osseux varie individuellement.
11. L'administration cyclique ou continue d'un progestatif a pour but de protéger l'endomètre chez la femme possédant un utérus intact. Comme alternative à l'administration systémique, les progestatifs peuvent également être appliqués localement, de manière intra-utérine. Dans le cas d'une administration vaginale d'estrogènes local, il n'est pas nécessaire d'ajouter un progestatif, sauf s'il s'agit d'une préparation dépôt d'estradiol.
12. Pour la prévention cardiovasculaire primaire, chez la femme immédiatement après l'instauration de la ménopause, nous ne disposons pas, à ce jour, d'études prospectives, randomisées, double-aveugles et contrôlées par placebo. Celles-ci sont néanmoins difficiles à réaliser, du fait que les personnes de ce groupe d'âge présentent bien souvent des troubles climactériques et que, dans le groupe qui recevrait des oestrogènes, les saignements vaginaux seraient inévitables.

SOCIÉTÉ SUISSE DE MÉNOPAUSE, Président: Prof. M. Birkhäuser

SOCIÉTÉ SUISSE DE GYNÉCOLOGIE & OBSTÉTRIQUE, SSGO, Président: Dr. L. Bronz

Auteurs: M. Birkhäuser, Berne; Chr. de Geyter, Bâle; P.J. Keller, Zurich; F. Luzuy, Genève

Références: Pour obtenir les références merci de me contacter par e-mail: isabel.schmied@fhk.usz.ch

Date: 09.12.02

14.Expertenbrief, 16.12.02, französisch/is