

Hormones et ménopause

Hormonothérapie substitutive:

Comment interpréter l'information médiatique récente?

Philippe R. Koninckx

Département Obstétrique - Gynécologie, UZ Gasthuisberg,
Louvain

L'article paru récemment dans le Journal of the American Medical Association (JAMA), faisant état des premiers résultats de l'étude "Woman's Health Initiative" (WHI), a suscité bien des commentaires dans la presse. Chaque femme suivant un traitement hormonal substitutif, de nombreux généralistes et gynécologues s'interrogent. La "Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie" (association flamande d'obstétrique et de gynécologie, VVOG) a décidé d'organiser un débat à ce sujet.

L'étude et ses résultats

L'étude WHI est une étude prospective randomisée à grande échelle concernant l'utilisation postménopausale d'hormones. Les effets de la prise journalière de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués (Premarin®) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (Premplus®) sont comparés à un groupe témoin sans traitement. Sur une période de 5 ans, le risque relatif (RR, le rapport entre le risque chez les femmes traitées comparées aux femmes non traitées) était de 1,29 pour l'infarctus du myocarde, de 1,41 pour l'hémorragie cérébrale, de 2,12 pour la thrombose veineuse, de 1,26 pour le cancer du sein, de 0,63 pour le cancer du côlon, de 0,83 pour le cancer de l'utérus et de 0,76 pour les fractures de la hanche ou du rachis. Ce qui, en chiffres absolus, représente pour 10.000 femmes par an une augmentation de 7 cas d'infarctus, de 8 hémorragies cérébrales, de 8 thromboses avec embolie pulmonaire, de 8 carcinomes mammaires et une diminution de 6 cancers du côlon et de 6 fractures de la hanche.

Interprétation des résultats

1. L'étude même

La seule et unique conclusion formulée par les auteurs est que ce traitement ne doit pas être administré en prévention de l'infarctus du myocarde. Ce qui confirme l'étude HERS qui, elle non plus, n'a pu démontrer d'utilité réelle de l'administration de ces molécules en prévention secondaire, c'est-à-dire chez des femmes ayant déjà présenté un infarctus. Les résultats des deux études sont d'ailleurs

assez surprenants puisque ces deux grandes études randomisées prospectives ont été mises sur pied suite à une série de grandes études épidémiologiques ayant démontré une réduction de 40 à 50% des accidents cardiovasculaires. Tout n'est pas dit au sujet de l'interprétation de ces résultats qui dépend partiellement du point de vue de l'observateur. Il ne fait pas de doute que les deux types d'étude ne sont pas effectués avec les mêmes groupes de femmes. Les études épidémiologiques (montrant 50% de réduction des infarctus) incluent toutes les patientes prenant toutes sortes d'hormones. Celles-ci constituent un excellent paramètre de la réalité au niveau de la population. Une critique possible de ces études est que des femmes optant spontanément pour un traitement hormonal différent de celles qui ne prennent pas d'hormones. La diminution des accidents cardiovasculaires n'est dès lors pas la conséquence de la prise d'hormones, mais du fait que les sujets étudiés présenteraient d'emblée un risque plus faible. Les utilisatrices d'hormones sont en général moins corpulentes, ont d'autres habitudes alimentaires, font plus de sport et jouissent peut-être d'une meilleure santé globale. Les résultats de l'actuelle étude WHI (montrant une augmentation minimale du risque d'accidents cardiovasculaires) sont le fruit d'une étude clinique randomisée. Ils ne sont applicables qu'au groupe de femmes correspondant aux critères d'inclusion de l'étude, et uniquement pour les produits utilisés et les doses administrées. Les données montrent que les femmes étudiées étaient fort corpulentes (obésité extrême pour un tiers d'entre elles). Dans le cadre de l'assurance maladie américaine, ce type de longues études contre placebo est surtout effectué dans un groupe socio-économique sans aucun doute fort différent du patient moyen sous bien des aspects du mode de vie, d'habitation et de santé. Extrapoler sans plus les résultats de cette étude à toute la population et pour tous les produits ne se justifie guère sur le plan scientifique, comme les auteurs le soulignent d'ailleurs. C'est précisément ici qu'il existe des divergences fondamentales d'opinion sur l'importance et l'interprétation des ECR (RCT, randomized clinical trials, essais cliniques randomisés). L'ECR est incontestablement supérieur du point de vue scientifique et mathématique, puisqu'il n'y a guère de distorsion des résultats. Par contre, les résultats ne valent que pour les personnes ayant satisfait aux critères d'inclusion et toute généralisation est en fait illégitime. Dans cette étude en particulier, il s'agit de femmes américaines corpulentes de 62 ans en moyenne. Les patientes sont hautement sélectionnées, ce qui réduit fortement l'intérêt de l'étude pour la population générale. A peine 18.000 des 180.000 patientes non hystérectomisées y ont participé, et 40% d'entre elles ont interrompu le traitement prématurément. Le mode de recrutement, le fait que la grande

majorité ne prenait pas d'hormones au début alors qu'elles étaient âgées de plus de 60 ans en moyenne, et que 40% ont arrêté le traitement, ainsi que leur excès pondéral soulignent le fait qu'il s'agit d'un groupe extrêmement spécifique. Dès lors, les résultats ne sont pas simplement extrapolables à toutes les femmes.

2. Interprétation de l'étude

- Certains résultats de cette étude WHI sont les mêmes et confirment les résultats des études épidémiologiques sur l'administration d'hormones. Nous pouvons considérer comme établi avec grande certitude que la substitution hormonale prévient l'ostéoporose ainsi que les fractures qui en sont la conséquence, que le risque de cancer du côlon est réduit de 50%, et qu'en outre le risque de cancer utérin diminue. Une légère augmentation du risque de thrombo-embolie par usage d'hormones est confirmé. Celle-ci est minimale, et plus faible qu'avec la contraception orale (la "pilule"). Le risque de thrombose veineuse profonde est normalement de 2 femmes/10.000/an. Le risque grimpe à 4/10.000/an en cas de l'administration postménopausale d'hormones et à 6/10.000/an par la contraception orale. Ce que chaque clinicien savait, à savoir que la prudence s'impose chez les femmes présentant un risque accru de thrombose, trouve sa confirmation dans la présente étude. Pour la première fois, il est démontré que des antécédents thrombotiques s'accompagnent d'un risque accru.

- Les données épidémiologiques sur le cancer mammaire sont également pleinement confirmées. Cette étude a trouvé un risque relatif de 1,26 contre 1,35 dans les études épidémiologiques. Pour comprendre que l'augmentation d'un risque relatif à 1,25 est en fait très faible, il faut savoir que le surpoids à lui seul fait grimper le risque relatif à 1,60. Si un premier enfant est né après l'âge de 30 ans, celui-ci est encore légèrement plus élevé. Plus important est le concept qu'un nombre plus élevé de cancers du sein découverts ne signifie nullement que leur nombre soit plus élevé en raison du traitement hormonal, et encore moins que ceci implique un risque de santé. Il est en effet bien connu - tout le monde s'accorde à le dire - que les hormones accélèrent la croissance de cancers mammaires existants. Dès lors, on en détectera plus. Ce qui signifie que la détection est plus précoce. En outre, les cancers découverts lors de l'administration postménopausale d'hormones sont moins agressifs, ont un pronostic plus favorable et présentent moins de métastases. On commence même à démontrer depuis peu que la survie est plus favorable. Le fait que l'augmentation des cancers du sein n'apparaisse qu'après quelques années dans cette étude WHI

est un argument de plus. Il est dès lors logique de poser que grâce au traitement hormonal après la ménopause des cancers préexistants sont plus rapidement découverts, dans un stade moins agressif, et avec un pronostic meilleur, moins de métastases, et plus que probablement une meilleure survie. Compte tenu des estimations du nombre de cancers sous-cliniques dans ces groupes d'âge, il est plutôt étonnant que le nombre de cancers connaissant une croissance accélérée ne soit pas plus élevé. Il est dès lors regrettable que cette étude ait été arrêtée précocement sous prétexte du nombre de cancers du sein. Ce qui crée l'impression erronée qu'il y a un problème alors qu'en réalité l'étude a été arrêtée pour des raisons d'assurance. En effet, chaque étude est obligatoirement assurée. Lors de la mise sur pied de la présente étude il y a une dizaine d'années, l'augmentation de cancers du sein n'était pas encore si nette, et une limite de l'augmentation du risque relatif à 1,25 était normale.

- En ce qui concerne les accidents cardiovasculaires, les données épidémiologiques (forte diminution du risque) et les résultats de l'étude (augmentation minime) sont réellement contradictoires. Sur le plan strictement scientifique, il faut admettre que les deux types d'études ont leurs limites spécifiques que nous avons exposées ci-dessus. La conséquence pratique pour le patient est qu'il vaut mieux tenir compte des risques individuels, et que chez des femmes hystérectomisées, les œstrogènes seuls ou avec une dose réduite de progestatifs sont peut-être préférables. Espérons que les résultats des autres grandes études en cours apportent une réponse, mais on peut craindre à raison que la sélection des patientes provoquera un biais dans ces études également. Tout compte fait, il est dommage que la diminution de 50% des risques cardiovasculaires n'ait pas été nettement confirmée. D'autre part, l'augmentation minimale dans cette étude n'est pas un argument s'opposant à l'utilisation de ces hormones.

- Soulignons qu'il est impossible de tirer des conclusions à propos de certaines hormones particulières et de leur dosage. Tant pour l'œstrogène conjugué comparé à l'œstradiol pur, que pour les multiples progestatifs utilisés. Ceci correspond au débat sur la contraception orale, où de nouvelles pilules contenant des nouveaux progestatifs ont été introduites, espérant un effet plus favorable sur le plan cardiovasculaire. Des rapports faisant état d'une augmentation du nombre de thromboses au lieu d'une réduction ont semé une grande confusion. On peut admettre que les effets observés s'expliquent par le fait que les "nouvelles" pilules sont surtout prescrites à des patientes présentant un risque accru, espérant qu'elles

seraient légèrement meilleures. En pratique, il est apparu qu'il n'y a provisoirement pas de raison permettant de préférer une hormone à une autre.

Conclusion

Nous concluons que cette dernière étude WHI sur l'usage d'œstroprogestatifs après la ménopause est une large étude bien conduite, confirmant que les hormones administrées en postménopause permettent de réduire le risque d'ostéoporose et de cancer du côlon. L'effet favorable sur le cancer de l'utérus en cas d'usage d'œstroprogestatifs est confirmé. Les données acquises sur la légère augmentation du nombre de cancers du sein détectés sont également confirmées. Ceci peut s'expliquer parfaitement par une croissance accélérée, permettant la détection plus précoce de cancers moins agressifs, présentant moins de métastases, ce qui est plutôt positif. Le risque à peine augmenté de thrombo-embolie est également confirmé mais l'usage d'hormones en prévention primaire ou secondaire d'accidents cardiovasculaires reste obscur.

Ceci signifie pour la patiente et pour le médecin:

1. La prudence s'impose chez les patientes présentant des antécédents de thrombo-embolie ou un risque d'accident cardiovasculaire.
2. Il est préférable d'évaluer avec la patiente le risque de cancer du sein (ou plutôt sa réduction).
3. Il n'existe pas d'arguments médicaux pour priver une patiente du traitement hormonal.
4. L'augmentation de la qualité de vie reste importante.

Enfin, le débat au sujet des différences entre les types et dosages d'œstrogènes et de progestatifs, qui sévit depuis 15 ans, s'est ranimé sans que personne ne soit capable de donner une réponse décisive. Compte tenu des différences tout au plus minimales, il ne faut pas s'attendre à une réponse dans les décennies à venir.