



## Après les dernières études, que penser du traitement hormonal substitutif de la ménopause ?

Dans le Bibliomed du 9 mars 2001<sup>1</sup>, nous évoquons le problème de la relation entre traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) et risque cardiovasculaire en raison des discordances entre les études observationnelles faisant évoquer un bénéfice et des études randomisées semblant montrer une augmentation du risque. Les résultats définitifs de la Women's Health Initiative (WHI) parus cet été<sup>2</sup> semblent confirmer ce risque. Il nous a paru intéressant de présenter et analyser ces résultats, ainsi que quelques aspects des réactions qu'ils ont suscité, et de tenter de proposer une attitude concrète.

**L'étude WHI<sup>2</sup>** est une étude randomisée ayant réparti 16608 femmes en deux groupes. 8506 recevaient un THS avec 0,625 mg d'estrogène équin associé à 2,5 mg de médroxyprogestérone, 8102 recevaient un placebo. Prévue pour 8 ans l'étude a été interrompue au bout de 5 ans, le rapport bénéfice/risque semblant défavorable. Durant l'étude, il y a eu 3,5% de perdus de vue, 42% d'arrêt de traitement dans le groupe THS et 38% dans le groupe placebo. L'analyse était faite en intention de traiter.

Après 5 ans, chaque année on notait pour 10.000 femmes des événements supplémentaires dans le groupe THS par rapport au placebo: 38 vs 30 cancers du sein, 37 vs 30 événements coronariens, 29 vs 21 AVC, 16 vs 8 embolies pulmonaires. A l'inverse, on notait 10 vs 16 cancers colorectaux, et 10 vs 15 fractures de hanche. Globalement le risque absolu est faible, avec sur les 5 ans de suivi, 527

événements chez les 8506 femmes sous THS et 362 chez les 8102 sous placebo. Le risque relatif était pour le cancer du sein, les accidents coronariens, les AVC, les embolies pulmonaires, de 1,26, 1,29, 1,14, 2,13. La mortalité globale est similaire dans les deux groupes.

Le risque cardiovasculaire survient surtout dans les deux premières années, mais persiste au-delà, celui de cancer va en croissant à partir de la troisième année.

### **Les réactions ont été doubles.**

- celles des médecins vont de l'acceptation des données de l'essai avec un questionnement sur les conclusions à en tirer (JAMA, Ann. Intern. Medicine, Lancet), à une mise en doute.<sup>3</sup>

- celles des femmes est illustrée par la phrase de Maryse Wolinski (Paris Match) "Encore un discours contre les femmes qui vise à nous paniquer", montrant bien toute la charge affective qui entoure le THS.

Ainsi cette étude, avec le niveau de preuve élevé d'une étude randomisée de grande qualité, confirme l'augmentation du risque de cancer du sein par le THS, et surtout montre une augmentation du risque cardiovasculaire, contrairement aux études observationnelles qui avaient fait évoquer un bénéfice. La différence entre les deux types d'études s'explique par les biais de recrutement d'une étude observationnelle.

**Cependant l'étude présente des biais.** La population suivie semble différente de celle recevant le THS en France : 66% de plus de 60 ans, 34% d'obèses, 35% d'hypertendues, mais l'analyse ne montre pas de différences en fonction de ses paramètres. Surtout, les produits utilisés sont différents de ceux utilisés en France, et il est possible que la voie transdermique, souvent choisie chez nous, ait des conséquences cardiovasculaires différentes. Mais cette hypothèse n'a jamais été confirmée par une étude randomisée.

**En pratique** retenons avec S. Fletcher<sup>4</sup> que le THS est en grosse partie un traitement préventif pour lequel le "primum non nocere" s'impose plus qu'ailleurs. Même si le risque absolu d'effets négatifs est faible, on ne peut les ignorer. L'argument de prescription évoquant un possible bénéfice cardiovasculaire, doit être abandonné, jusqu'à preuve, inexistante actuellement, d'un effet bénéfique avec la voie transdermique.

- La prescription pour prévenir l'ostéoporose, qui nécessite une durée prolongée, rarement suivie dans les faits, doit être discutée en fonction des traitements alternatifs.

- La prescription d'une durée plus limitée pour le traitement des troubles fonctionnels de la ménopause doit mettre en balance l'importance des troubles et la demande, avec le risque cardiovasculaire qui est précoce.

La décision de prescription du THS ne peut être systématique. Elle se base sur les données objectives et la demande de la femme dans toutes ses composantes. Il faut alors apporter une information la plus objective possible, en évitant de trop l'influencer par nos propres croyances. C'est cela le partage de la décision.

1-Collectif. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque cardiovasculaire. Bibliomed 2001; 216.

2-Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits of estrogène plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288: 321-333

3- Luzuy F. Les risques-bénéfices du THS post ménopausique : une différence individuelle Med Hyg 2002 ;60:1563-8

4-Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. JAMA. 2002;288: 366-368

**Mots-clé:** THS, ménopause, essai contrôlé, risque, cardiovasculaire, sein, cancer, fracture, ostéoporose

*Numéro 275 du 26 septembre 2002*

Les articles cités peuvent être fournis (contre paiement des frais de reproduction et d'envoi)  
Rendez-Vous aussi sur notre site: <http://www.unaformec.org>