

Inserm



**Institut national
de la santé et de la recherche médicale**

Sociétés de spécialités médicales participant au Comité d'Interface Reproduction Humaine
Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française (FGOLF)
Société Française pour l'Etude de la Fertilité (SFEF)
Société Française de Gynéco-Pathologie (SFGP)
Fédération Française des CECOS (Centres d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperm)
Société Française d'Endocrinologie (SFE)
Société Française de Pédiatrie (SFP)
Société d'Andrologie de Langue Française (SALF)
Association Française d'Urologie (AFU)
Fédération Nationale des BLEFCO (Biologistes des Laboratoires d'Etudes de la Fécondation et de la Conservation de l'Oeuf)
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)
Société Francophone de Primatologie

Traitements Hormonaux de la Ménopause : Tous coupables ? Quels bénéfices ? Quels risques ? Quels choix ?

*Réunion conjointe du Comité d'Interface REPRODUCTION HUMAINE
et de la SOCIETE FRANCAISE D'ENDOCRINOLOGIE*



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Sociétés de spécialités médicales participant au Comité d'Interface Reproduction Humaine
Fédération des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française (FGOLF)
Société Française pour l'Etude de la Fertilité (SFEF)
Société Française de Gynéco-Pathologie (SFGP)
Fédération Française des CECOS (Centres d'Etude et de Conservation des Œufs et du Spermé)
Société Française d'Endocrinologie (SFE)
Société Française de Pédiatrie (SFP)
Société d'Andrologie de Langue Française (SALF)
Association Française d'Urologie (AFU)
Fédération Nationale des BLEFECO (Biologistes des Laboratoires d'Etudes de la Fécondation et de la Conservation de l'Œuf)
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF)
Société Francophone de Primatologie

Traitements Hormonaux de la Ménopause : Tous coupables ? Quels bénéfices ? Quels risques ? Quels choix ?

*Réunion conjointe du Comité d'Interface REPRODUCTION HUMAINE
et de la SOCIETE FRANCAISE D'ENDOCRINOLOGIE*

Vendredi 26 Mars 2004

Faculté Necker

156 rue de Vaugirard – 75015 PARIS (Amphithéâtre 1^{er} sous-sol)

8h15-8h45 Accueil des participants
Ouverture F. Kuttenn (Hôpital Necker et Inserm U548, Paris)
8h45 **Introduction** V.Ringa (Inserm U149, Villejuif)

1^{ère} Session : *Président : F. Piette (Hôpital Charles Foix, Ivry)*
Modérateurs : J.Bouyer (Inserm U569, Kremlin-Bicêtre), W.Rostene (Inserm EMI 350)

Traitements Hormonaux Substitutifs (THS) : Bénéfices attendus

9h00 - **L'os à la ménopause. THS et os.** Cl. Ribot (Hôpital Rangueil, Toulouse)
9h15 - **Les femmes à risques osseux. Alternatives aux estrogènes : Avantages et Incertitudes.** C. Cormier (Hôpital Cochin, Paris)
9h30 *Discussion*
9h45 - **Ménopause, THS et Qualité de Vie : Bénéfices attendus.** D. Delanoé (Paris),
10h00 - **THS et Qualité de Vie : Bénéfices mesurés. Evolution de la consommation de THS au cours des 20 dernières années.** S.Rozenberg (Hôpital St Pierre, Bruxelles)
10h30 *Discussion*
10h45 *Pause*

2^{ème} Session : *Président : G. Breart (Inserm U149, Paris)*
Modérateur : A. Gompel (Hôtel-Dieu, Paris)

THS et Sein

11h15 - **Les risques de cancer du sein selon WHI et WMS**
G. Plu-Bureau (Inserm U521, et Hôpital Necker, Paris)
11h40 - **Effet de différentes associations estroprogestatives sur la biologie cellulaire du sein.** Th. Maudelonde (Inserm U540, Montpellier)
12h05 - **Evolution de la mortalité et morbidité par cancer du sein en France dans les tranches d'âge utilisatrices de THS**
A. V. Guizard (Centre F. Baclesse, Caen ; Réseau FRANCIM)
12h30 *Déjeuner*

3^{ème} Session : *Président : Ph. Bouchard (Hôpital St Antoine, Paris)*

Modérateurs : J.N. Fiessinger (HEGP, Paris), F. Kuttenn (Hôpital Necker, Paris et Inserm U584),

THS et Vaisseau

13h45 - Les Risques Veineux selon HERS, WHI, et ESTHER. E. Oger (CHU Brest et Inserm U258)

14h05 - Effets de différents THS sur l'hémostase. M. Aiach (Inserm U428, Paris)

14h25 Discussion

14h35 - Les risques artériels selon HERS, WEST, WHI et EVA. D. Mottier (Brest)

14h55 - Oestrogènes et Paroi Artérielle. F. Bayard (Inserm U589, Toulouse)

15h15 Discussion

15h25 - Effets de différents THS sur les facteurs de risque artériel

B. de Lignières (Hôpital Necker, Paris)

15h45 - Evolution de la mortalité et morbidité cardiovasculaire féminine en France dans les tranches d'âge utilisatrices de THS

B. Begaud (Université Victor Segalen, Bordeaux)

16h05 Discussion

16h15 Pause

4^{ème} Session : *Président : B. Begaud (Université Victor Segalen, Bordeaux)*

Modérateur : J.C. Thalabard (Hôpital Necker, Paris)

Les THS en 2004

16h45 Table Ronde : Les Pratiques Cliniques après les Etudes. Prise en compte des bénéfices, précautions et choix possibles : avec Cl. Pelissier (Paris), V. Kerlan (CHU Brest), Ph. Bouchard (Hôpital St Antoine, Paris), A. Gompel (Hôtel-Dieu, Paris), B. de Lignières (Paris), F. Kuttenn (Necker, Paris).

17h25 Table ronde : Les études françaises disponibles

- cohorte GAZEL, E3N, Etude Necker, Etude Mission

- IMEP, Esther, CIC-Lyon, 3-Cités, CIC-St Antoine

Participants : V. Ringa (Inserm U 149, Villejuif), F. Clavel (Inserm U521, Villejuif), B. de Lignières (Hôpital Necker, Paris), P. de Reilhac (Nantes), E. Oger (CHU Brest), C. Cornu (CIC Lyon), Cl. Berr (Inserm E0361, Montpellier), T. Simon (St Antoine, Paris).

18h05 Table ronde : Intérêt et faisabilité d'un essai français ou européen.

Participants : B. Begaud, R. Ancelle-Park (InVS, St Maurice), C. Cornu, D. Mottier (Brest), E. Oger, E. Postaire (DAPS, Inserm), V. Ringa,

19h00 Conclusions : *F. Kuttenn ; J.M. Alexandre(HEGP, Paris)*

INSCRIPTION OBLIGATOIRE ET GRATUITE :

Bulletin ci-joint à retourner à :

E_Mail : frederique.kuttenn@nck.ap-hop-paris.fr

ou

Fax : [01.44.49.25.58](tel:01.44.49.25.58)

COORDONNEES

Pr Martine AIACH
Service d'Hématologie A
Hôpital Européen Georges Pompidou
20 rue Leblanc
75908 PARIS Cedex 15
Tél : 01.56.09.39.01
Fax : 01.56.09.39.13
martine.aiach@egp.ap-hop-paris.fr

Pr Jean-Michel ALEXANDRE
Service de Pharmacologie
Hôpital Européen Georges Pompidou
20 rue Leblanc
75908 PARIS Cedex 15
Tél : 01.56.09.39.91
Fax : 01.56.09.39.92
jean-michel.alexandre@egp.ap-hop-paris.fr

Dr Marie-Laure ANCELIN
Inserm E361
Hôpital La Colombière
Pavillon 42
39 avenue Flahault
BP 34493
34093 MONTPELLIER Cedex 5
Tél : 04.99.61.45.62
Fax : 04.99.61.45.79
ancelin@montp.inserm.fr

Pr Francis BAYARD
Inserm U589
Institut Louis Bugnard
Bât. LE3, 3^{ème} étage
CHU Rangueil
31403 TOULOUSE Cedex 04
Tél : 05.61.32.21.43
Fax : 05.61.32.21.41
bayard@toulouse.inserm.fr

Pr Bernard BEGAUD
Dept de Pharmacologie
Université Victor Segalen, Bordeaux 2
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex
Tél : 05.57.57.13.00 (sec. Université) ou 15.60 (service) ou 15.61 ou 05.56.24.58.89
Fax : 05.57.57.17.94
president@u-bordeaux2.fr

Dr Claudine BERR
INSERM E 0361, Pathologies du système nerveux: recherche épidémiologique
et clinique
Hôpital La Colombière,
Pavillon 42 "Calixte Cavalier"
39 Avenue Charles Flahault
BP 34493
34093 MONTPELLIER Cedex 5
Tel : 04.99.61.45.66 ou 06.81.55.28.28
Fax : 04.99.61.45.79
berr@montp.inserm.fr

Pr Philippe BOUCHARD
Service d'Endocrinologie
Hôpital St Antoine
184 rue du Fg St Antoine
75012 PARIS
Tél : 01.49.28.24.09
Fax : 01.49.28.20.69
philippe.bouchard@sat.ap-hop-paris.fr

Dr Jean BOUYER
Inserm U569
82 rue du Général Leclerc
94276 LE KREMLIN BICETRE Cedex
Tél : 01.45.21.23.40 ou 22.51 ou 23.31
Fax : 01.45.21.20.75
bouyer@vjf.inserm.fr

Pr Gérard BREART
Inserm U149 – Bât. Baudelocque
123 bd du Port Royal
75014 PARIS
Tél : 01.42.34.55.85 ou 70
Fax : 01.43.26.89.79
breart@cochin.inserm.fr

Dr Françoise CLAVEL
Inserm U521
Institut Gustave Roussy
39 rue Camille Desmoulins
94805 VILLEJUIF Cedex
Tél : 01.42.11.41.48
Fax : 01.42.11.40.00
clavel@igr.fr

Dr Catherine CORMIER
Service de Rhumatologie A
Hôpital Cochin
27 rue du Fg St Jacques
75679 PARIS Cedex 14
Tél : 01.58.41.25.71
Fax : 01.58.41.26.23
catherine.cormier@cch.ap-hop-paris.fr

Dr Catherine CORNU
CIC
Hôpital Cardiologique
28 avenue Doyen Lépine
69500 BRON
Tél : 04.72.35.72.31 ou 04.72.68.49.39
Fax : 04.72.35.73.64
catherine.cornu@chu-lyon.fr

Mme Maryse CORNUT
INSERM
Service Information Scientifique et Communication
101 rue de Tolbiac
75654 PARIS Cedex 13
Tél : 01.44.23.60.78
Fax : 01.44.23.60.69

Dr Daniel DELANOE
CMPP L'imagerie
8 allée du Puits Farouche
94400 VITRY SUR SEINE
Fax Bur : 01.42.79.16.42
50 rue du Temple (domicile)
75004 PARIS
Tél : 06.07.15.06.26
daniel.delanoe@wanadoo.fr

Pr Jean-Noël FIESSINGER
Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle
HEGP
20 rue Leblanc
75908 PARIS Cedex 15
jean-noel.fiessinger@egp.ap-hop-paris.fr

Pr Anne GOMPEL
Service de Gynécologie
HOTEL DIEU de Paris
1 Place du Parvis Notre-Dame
75181 PARIS Cedex 4
Tél : 01.42.34.80.99 ou 80.67
Fax : 01.43.29.87.66
anne.gompel@htd.ap-hop-paris.fr

Dr Anne-Valérie GUIZARD
Registre Général des Tumeurs du Calvados
Centre François Baclesse
Avenue du Général Harris
BP 5026
14076 CAEN Cedex 05
Tél : 02.31.45.50.44
av.guizard@baclesse.fr

Claudette HASENFUSS
Inserm DISC- Information Scientifique Technique
Hôpital Paul Brousse - Bât. Leriche
BP 1000 - 94817 Villejuif Cedex
Tél : 01 45 59 52 91
Fax : 01 45 59 51 29
hasenfus@vjf.inserm.fr

Pr Véronique KERLAN
CHU La Cavale Blanche
Service d'Endocrinologie
Bd Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex
Tél : 02.98.34.71.19
Fax : 02.98.34.78.00
veronique.kerlan@chu-brest.fr

Pr Frédérique KUTTENN
Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75015 PARIS
Tél : 01.44.49.43.82
Fax : 01.44.49.25.58
frederique.kuttenn@nck.ap-hop-paris.fr

Dr Bruno de LIGNIERES
Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75015 PARIS
Tél : 06.82.19.09.71
delignieres-bruno@wanadoo.fr

Pr Thierry MAUDELONDE
Unité Inserm U540
60 rue de Navacelles
34090 MONTPELLIER
Tél : 04.67.04.37.73 ou 37.60
Fax : 04.67.54.05.98
maudelo@montp.inserm.fr

Pr Dominique MOTTIER
Service de Médecine Interne et Pneumologie
Hôpital la Cavale Blanche
Bd Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex
Tél : 02.98.34.73.36
Fax : 02.98.34.79.44
dominique.mottier@chu-brest.fr

Mme Michèle NOLAIS
INSERM
DAPS
101 rue de Tolbiac
75013 PARIS
Tél : 01.44.23.61.17
Fax : 01.44.23.60.69
nolais@tolbiac.inserm.fr

Dr Emmanuel OGER
Service de Médecine Interne et Pneumologie
Hôpital la Cavale Blanche
Bd Tanguy Prigent
29609 BREST Cedex
Tél : 02.98.34.73.36
Fax : 02.98.34.79.44
emmanuel.oger@chu-brest.fr
(et Inserm U258)

Mme Martine OROSCO
DAPS
INSERM
101 rue de Tolbiac
75654 PARIS Cedex 13
Tél : 01.44.23.61.20
Fax : 01.44.23.67.11
martine.orosco@tolbiac.inserm.fr

Dr Clara PELISSIER
72 rue d'Auteuil
75116 PARIS
Tél : 01.46.51.16.19
Fax : 01.40.71.89.79

Pr François PIETTE
Service de Médecine Interne
Hôpital Charles Foix
7 avenue de la République
94205 IVRY SUR SEINE Cedex 5
Tél : 01.49.59.44.06
Fax : 01.49.59.44.19
francois.piette@cfx.ap-hop-paris.fr

Dr Geneviève PLU-BUREAU
Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75015 PARIS
Tél : 01.44.49.43.92
Fax : 01.44.49.25.58
genevieve.plu-bureau@nck.ap-hop-paris.fr

Mr Eric POSTAIRE
DAPS (Chef de Pôle – Directeur Adjoint)
INSERM
101 rue de Tolbiac
75013 PARIS
Tél : 01.44.23.61.34
Fax : 01.44.23.67.10
postaire@tolbiac.inserm.fr

Dr Pia DE REILHAC
3 place Ladmirault
44000 NANTES
Tél : 02.40.89.31.10
Dom : 02.40.73.73.52
06.11.97.15.62
pia.dereilhac@wanadoo.fr

Pr Claude RIBOT
Hôpital Paule de Viguié
Unité de Ménopause
330 avenue de Grande Bretagne
TSA 70034
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél : 05.67.77.11.85
Fax : 05.67.77.11.84
ribot.c@chu-toulouse.fr

Dr Virginie RINGA
Inserm U149
Unité de Recherches Epidémiologiques en Santé Périnatale et Santé des Femmes
Institut Gustave Roussy
16 avenue P.V. Couturier
94807 VILLEJUIF Cedex
Tél : 01.45.59.50.07
Fax : 01.45.59.50.89
ringa@vjf.inserm.fr

Dr William ROSTENE
Inserm EMI 0350
184 rue du Fg St Antoine
Bât. Kourlisky
75012 PARIS
Tél : 01.49.28.46.76 ou 77 ou 79
Fax : 01.43.40.82.70
William.Rostene@st-antoine.inserm.fr

Pr Serge ROZENBERG
Département de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital St Pierre
322 rue Haute
1000 Bruxelles
BELGIQUE
Tél : 00.32.2.535.34.08 ou 49.29
Fax : 00.32.2.537.59.29
serge.rozenberg@ulb.ac.be

Dr Hélène SANCHO-GARNIER
Centre de Lutte contre le Cancer Valdorel
Rue de la Croix Verte
34298 MONTPELLIER Cedex 5
Tél : 04.67.61.31.15
Fax : 04.67.61.31.16
hgarnier@valdorel.fnclcc.fr

Dr David SERFATY
Centre de Régulation des Naissances
Hôpital St Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS
Tél : 01.42.49.91.39
drserfatyfncgm@aol.com

Dr Tabassome SIMON
Service de Pharmacologie
Faculté de Médecine St Antoine
27 rue de Chaligny
75012 PARIS
Tél : 01.40.01.13.93 ou 01.49.28.22.02 (sec. Melle Malet)
Fax : 01.40.01.14.04
tabassome.simon@chusa.jussieu.fr

Pr Jean-Christophe THALABARD
Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction
Hôpital Necker
149 rue de Sèvres
75015 PARIS
Tél : 01.44.49.43.91
Fax : 01.44.49.25.58
jean-christophe.thalabard@nck.ap-hop-paris.fr

SOMMAIRE

Coordonnées des Participants

Préface *Gérard Bréart (Inserm U149, Paris)*

Accueil des Participants *F. Kuttenn (Hôpital Necker, Inserm U548, Paris)*

Introduction *V. Ringa (Inserm U149, Villejuif)*

1^{ère} Session : *Président : F. Piette (Hôpital Charles Foix, Ivry)*
Modérateurs : J. Bouyer (Inserm U569, Kremlin-Bicêtre),
W. Rostene (Inserm EMI 350).

Traitements Hormonaux Substitutifs (THS) : Bénéfices attendus

- **L'os à la ménopause. THS et os.** Cl. Ribot (Hôpital Rangueil, Toulouse)
- **Les femmes à risques osseux. Alternatives aux estrogènes : Avantages et Incertitudes.** C. Cormier (Hôpital Cochin, Paris)

- **Ménopause, THS et Qualité de Vie : Bénéfices attendus.** D. Delanoé (Paris),
- **THS et Qualité de Vie : Bénéfices mesurés. Evolution de la consommation de THS au cours des 20 dernières années.** S. Rozenberg (Hôpital St Pierre, Bruxelles)

2^{ème} Session : *Président : G. Breart (Inserm U149, Paris)*
Modérateur : A. Gompel (Hôtel-Dieu, Paris)

THS et Sein

- **Les risques de cancer du sein selon WHI et WMS** G. Plu-Bureau (Inserm U521, et Hôpital Necker, Paris)
- **Effet de différentes associations estroprogestatives sur la biologie cellulaire du sein.** Th. Maudelonde (Inserm U540, Montpellier)
- **Evolution de la mortalité et morbidité par cancer du sein en France dans les tranches d'âge utilisatrices de THS**
A. V. Guizard (Centre F. Baclesse, Caen ; Réseau FRANCIM)

3^{ème} Session : *Président : Ph. Bouchard (Hôpital St Antoine, Paris)*
Modérateurs : J.N. Fiessinger (HEGP, Paris),
F. Kuttenn (Hôpital Necker, Paris et Inserm U584),

THS et Vaisseau

- Les Risques Veineux selon HERS, WHI, et ESTHER.

E. Oger (CHU Brest et Inserm U258)

- Effets de différents THS sur l'hémostase.

M. Aiach (Inserm U428, Paris)

- Les risques artériels selon HERS, WEST, WHI et EVA.

D. Mottier (CHU Brest)

- Oestrogènes et Paroi Artérielle.

F. Bayard (Inserm U589, Toulouse)

- Effets de différents THS sur les facteurs de risque artériel

B. de Lignières (Hôpital Necker, Paris)

4^{ème} Session : *Président : B. Bégaud (Université Victor Segalen, Bordeaux)*
Modérateur : J.C. Thalabard (Hôpital Necker, Paris)

Les THS en 2004

Table Ronde I :

Les Pratiques Cliniques après les Etudes. Prise en compte des bénéfices, précautions et choix possibles :

avec Cl. Pelissier (Paris), V. Kerlan (CHU Brest), Ph. Bouchard (Hôpital St Antoine, Paris), A. Gompel (Hôtel-Dieu, Paris), B. de Lignières (Paris), F. Kuttenn (Necker, Paris).

Table ronde II : 1) Les études françaises disponibles

2) Intérêt et faisabilité d'un essai français ou européen.

- cohorte GAZEL, E3N, Etude Necker, Etude Envol, Etude Mission

- Esther, CIC-Lyon, 3-Cités, CIC-St Antoine

Participants : V. Ringa (Inserm U 149, Villejuif), F. Clavel (Inserm U521, Villejuif), B. de Lignières (Hôpital Necker, Paris), D. Serfaty (Paris), P. de Reilhac (Nantes), E. Oger (CHU Brest, Inserm U258), C. Cornu (CIC Lyon), Cl. Berr (Inserm E0361, Montpellier), T. Simon (St Antoine, Paris).

Conclusion *B. Bégaud (Université Victor Segalen, Bordeaux)*

PREFACE

Le traitement hormonal de la ménopause offre depuis près de 40 ans aux femmes qui souffrent de symptômes climatériques un soulagement indiscutable. C'est aussi le premier traitement qui s'est avéré efficace sur la prévention de la perte osseuse postménopausique. Sur ces 2 aspects, ses effets ont été prouvés et son évaluation répond tout à fait aux exigences de la médecine fondée sur les preuves. Son effet protecteur sur le risque cardiovasculaire est suggéré depuis plus de 10 ans par de nombreuses études d'observation. Malgré son effet délétère sur le risque de cancer du sein d'une part, reconnu par la communauté scientifique depuis 1997 mais jugé « modéré » en termes de risque relatif, et sur le risque thromboembolique veineux d'autre part, jugé modéré en termes de risque absolu, le rapport bénéfice-risque du traitement hormonal de la ménopause a été jusqu'à 2002 estimé positif.

En 2002 ont été publiés les résultats d'un vaste essai randomisé nord américain, résultats qui n'ont pas confirmé l'effet protecteur du traitement hormonal sur le risque cardiovasculaire, mais qui ont au contraire montré un effet délétère du traitement évalué. La mise en évidence de cet effet négatif du traitement sur une affection responsable d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables ont conduit les médias, la communauté scientifique, les agences responsables de la sécurité des produits pharmacologiques et les femmes elles-mêmes à une remise en cause massive du rapport bénéfice-risque du traitement hormonal. Or, cette remise en cause soulève des problèmes importants en termes de prise en charge des femmes ménopausées. Il n'existe en particulier à ce jour aucun autre traitement efficace contre les symptômes vasomoteurs, et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes à risque en début de ménopause devient très difficile à mettre en œuvre. A ces difficultés pratiques viennent s'ajouter des questions qui concernent l'extrapolation des résultats à des traitements hormonaux autres que ceux qui ont été évalués dans l'essai américain (le THS évalué était constitué d'une association d'estrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone, association peu utilisée par les gynécologues français), et ce d'autant plus qu'il semble exister un effet différentiel des traitements sur le risque veineux thromboembolique selon la voie d'administration des estrogènes. La période d'instauration du

traitement a aussi été évoquée comme étant un élément important pouvant jouer sur le rapport bénéfice-risque.

L'évaluation de ce rapport est rendue d'autant plus complexe que le THS agit sur plusieurs cibles, que ses effets se manifestent sur différents aspects de la santé (symptômes vasomoteurs, troubles trophiques, ostéoporose ...), et qu'il n'existe pas à ce jour de traitement alternatif qui possède les mêmes propriétés. C'est aussi le seul traitement pour lequel on dispose d'un recul de plusieurs dizaines d'années, ce qui n'est pas le cas pour les traitements spécifiques de l'ostéoporose comme les biphosphonates ou pour les Serms. Il faut aussi souligner le danger potentiel que représente l'utilisation de traitements « naturels » dont on ignore les effets précis. Comme dans toute analyse pharmacoépidémiologique, il est difficile de statuer sur les effets d'une stratégie médicamenteuse sans la comparer aux autres possibilités.

L'objectif de ce colloque est de faire le point sur les connaissances les plus récentes pour répondre à ces questionnements, d'apporter les éléments les plus solides possibles pour permettre une prise en charge médicale optimale des femmes ménopausées en France et de mener une réflexion sur les études qui permettraient de faire avancer la médecine dans ce domaine. Les nombreuses discussions qui ont eu lieu lors de cette journée illustrent bien la complexité de ces objectifs.

Gérard Bréart

INTRODUCTION DU COLLOQUE

F. KUTTENN

Endocrinologie et Médecine de la Reproduction
Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15

Il revient au Comité d'Interface « Reproduction Humaine » de l'Inserm d'avoir souhaité organiser cette réunion scientifique sur la Ménopause et ses Traitements, sujet chaud et dramatiquement urgent après le déferlement des études américaines et anglaises.

Le Comité d'Interface a considéré qu'il s'agissait d'un problème majeur, concernant 10 millions de femmes en France, mais de toute façon à un moment ou l'autre la moitié de la population – et par ses retombées... l'autre moitié...

Le Comité a souhaité faire le point, dans le cadre d'un Colloque et d'un Travail de Réflexion indépendant, dont les objectifs sont :

- l'examen du retentissement de la Ménopause, et les réponses apportées par les Traitements actuellement proposés en terme de qualité de vie,
- l'analyse des études anglosaxonnes récentes et leurs arguments de mise en accusation du THS au niveau principalement de 2 tissus-cibles : - le sein, et - les vaisseaux,
- la mise en évidence d'éventuelles différences de retentissement en fonction des Traitements (molécules, voies d'administration...)
- et l'étude de la Faisabilité d'Essais Français et/ou Européens.

Nous espérons que ce Colloque sera l'occasion d'échanges fructueux entre prescripteurs et décideurs, et qu'il sera aussi l'occasion de donner une impulsion et de trouver des moyens pour réaliser les études qui nous manquent.

A tous, je souhaite une Bonne Journée.

INTRODUCTION : LES TRAITEMENTS HORMONAUX SUBSTITUTIFS (THS) DE LA MENOPAUSE EN 2004

V. RINGA

Inserm U149, IGR, Villejuif.

En France, les femmes candidates au THS

Les données INSEE montrent qu'en 2004, plus de 11 millions de femmes en France sont âgées de 50 ans et plus. Parmi ces femmes, plus de 5 millions ont entre 50 et 65 ans et représentent la population susceptible de recevoir un THS. D'après différentes sources de données (enquête Sofres D Delanoe, enquête centres de santé du BEH) (1) on peut raisonnablement estimer à 30 % la prévalence d'utilisation des THS en France chez les femmes entre 50 et 65 ans, avant 2002, année de publication des résultats de l'étude WHI. Ainsi, en France plus de 10 millions de femmes sont potentiellement concernées par les traitements de la ménopause, et 1 500 000 d'entre elles seraient des utilisatrices de THS, directement concernées par ses effets bénéfiques ou délétères.

L' Histoire des THS à travers les études

L'histoire des THS remonte à presque 40 ans, puisque c'est en 1966 qu'a été publié aux USA « *Feminine forever* », un ouvrage dans lequel Robert Wilson (2) vantait les très grands avantages du traitement estrogénique. Les résultats d'essais cliniques prouvant l'efficacité des estrogènes sur les bouffées de chaleur n'ont été publiés que dans les années 1980. C'est aussi à cette époque qu'à partir de résultats d'enquêtes d'observation, l'effet cancérigène sur l'endomètre des oestrogènes administrés seuls a été reconnu. Ainsi, à partir de ce moment, il a été décidé d'associer des progestatifs aux oestrogènes pour assurer la protection de l'endomètre chez les femmes qui n'étaient pas hystérectomisées.

C'est aussi durant ces années que sont parues les premières études d'observation (3) suggérant un effet protecteur des oestrogènes sur le risque de maladie cardiovasculaire. Et c'est en 1984 qu'a été publiée la première étude d'observation suggérant aussi un effet protecteur des oestrogènes sur le risque de maladie d'Alzheimer (4).

Les années 1990 sont très importantes dans l'histoire des THS puisqu'en 1991 paraissent deux méta-analyses (5, 6) réunissant des études d'observation portant sur le lien entre prise d'oestrogènes et risque de cancer du sein. Leurs résultats sont divergents, l'une concluant à l'absence d'effet délétère des estrogènes, l'autre à une augmentation du risque de cancer du sein liée à la prise d'oestrogènes. En 1993, au cours d'une Conférence de Consensus Internationale, les oestrogènes sont reconnus comme premier traitement préventif de l'Ostéoporose post-ménopausique (7). En 1995 paraît une étude très importante, l'essai randomisé Nord-Américain PEPI, qui montre une protection du traitement hormonal substitutif sur les paramètres lipidiques, marqueurs du risque cardiovasculaire (8). En 1997, la méta-analyse du Groupe d'Oxford est publiée, elle conclut à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par oestrogènes (9). L'année suivante, une autre méta-analyse vient confirmer que les traitements hormonaux substitutifs sont efficaces sur les symptômes d'atrophie uro-génitale(10). Jusqu'alors, ces traitements étaient utilisés sans que leur efficacité ait été clairement mise en évidence. C'est aussi une année importante puisque c'est celle de la publication de l'essai HERS (10), qui ne réussit pas à montrer que les oestrogènes (en l'occurrence les oestrogènes conjugués équinés administrés par voie orale, Prémairin®) associés aux progestatifs (l'acétate de médroxyprogestérone, MPA) sont efficaces en prévention secondaire chez les femmes qui présentaient des pathologies coronariennes à l'inclusion dans l'essai. Il s'agit d'une date marquante dans l'histoire des THS. Enfin, 1999 est l'année de parution de deux méta-analyses réunissant des études d'observation, et dont les résultats quant à l'effet éventuellement protecteur des oestrogènes sur le cancer du côlon sont convergents, les 2 concluant à un effet protecteur du traitement (11, 12).

La décennie suivante est d'abord marquée par la publication, en 2000 (13) et 2001 (14), d'une méta-analyse et d'une étude de cohorte, portant cette fois sur l'effet des oestrogènes sur le cancer de l'ovaire. Leurs conclusions sont différentes, la méta-analyse ne montrant pas d'effet du traitement, alors qu'une surmortalité due au cancer de l'ovaire apparaît chez les femmes traitées dans la cohorte américaine. L'année 2000 est celle de la parution du deuxième essai qui évalue l'efficacité du THS en prévention secondaire des pathologies coronariennes (15): lui non plus n'apporte pas la preuve d'une protection du THS, et ce malgré une amélioration du profil lipidique due au traitement. Ce paradoxe entre une amélioration au niveau des facteurs biologiques mais sans mise en évidence d'une amélioration en termes cliniques génère de

nombreuses hypothèses. Les années suivantes paraissent 2 études qui vont venir bouleverser les connaissances et les pratiques concernant les THS, la Women's Health Initiative (WHI) en 2002 (16), la Million Women Study (MWS) en 2003 (17).

L'étude WHI est une très vaste étude nord-américaine menée chez des femmes âgées de 50 à 69 ans. Elle comprend plusieurs études dont deux essais randomisés : l'un qui évalue les effets de traitements oestroprogestatifs chez 16 000 femmes ménopausées non hystérectomisées (16), un 2^{ème} essai qui évalue l'effet d'oestrogènes seuls chez 11 000 femmes hystérectomisées (18). Ces deux essais devaient se terminer en 2005, soit après 8 ans et demi de suivi. Or, l'essai oestroprogestatif a été interrompu à 5,2 ans. Début 2004, le bras oestrogènes seuls a lui aussi été interrompu.

L'essai oestroprogestatif avait comme critère d'efficacité principal le risque d'accident coronarien (infarctus du myocarde aigu+hospitalisation, silencieux diagnostiqué sur ECG, décès par accident coronarien). Le deuxième critère était un critère d'effet délétère, à savoir le risque de cancer invasif du sein. Le comité scientifique avait construit un index global comprenant les deux critères principaux et les accidents vasculaires cérébraux, l'embolie pulmonaire, le cancer de l'endomètre, le cancer du côlon, la fracture de la hanche et les décès liés à d'autres causes.

Il a été montré dans cet essai que la prise de THS entraînait une augmentation significative du risque d'accident coronarien (HR : 1,29; IC 95 % 1,02-1,63), une augmentation significative du risque d'accident vasculaire cérébral (HR : 1,41 ; 1,07-1,85), une augmentation significative du risque d'accident thromboembolique veineux (HR : 2,13 ; 1,39-3,25) et une augmentation significative du risque du cancer du sein invasif (HR :1,26 ; 1,00-1,59). La prise de THS a eu aussi comme conséquence une diminution significative du risque de fracture de hanche (HR : 0,66 ; 0,45-0,98) et une diminution significative du risque de cancer du côlon (HR : 0,63 ; 0,43-0,92).

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes, traité et non traité, pour le cancer de l'endomètre et pour la mortalité ou les causes de décès. Une analyse spécifique sur la qualité de vie dans la WHI n'a pas montré d'amélioration sur ce critère (19) chez les femmes traitées. Lors d'analyses complémentaires à la publication *princeps*, il est apparu que les cancers du sein sous traitement étaient un peu plus grands que les cancers du sein en l'absence de THS,

et qu'il y avait deux fois plus de démence dans le groupe traité que dans le groupe non traité (20).

Ces résultats sont présentés volontairement de façon extrêmement factuelle. Les orateurs qui suivront les développeront et discuteront.

L'année 2003 est celle de la publication des résultats de l'étude MWS(), qui est cette fois une étude d'observation qui a concerné au Royaume-Uni plus d'un million de femmes invitées à venir faire des mammographies de dépistage. L'analyse a porté sur 820 000 femmes ménopausées et a montré une augmentation du risque de cancer du sein associé à la prise de traitement hormonal substitutif. Cette augmentation était plus importante avec les oestroprogestatifs (RR : 2 ; IC : 1,91-2,09) qu'avec les oestrogènes seuls (RR : 1,30 ; IC : 1,22-1,38). Elle a été observée uniquement chez les femmes en cours de traitement, elle apparaissait dès la première année de prise et était liée à la durée de la prise.

Que peut-on dire de ces résultats par rapport aux pratiques en France ?

En termes de traitement tout d'abord, il faut remarquer que le traitement évalué dans la WHI était constitué d'oestrogènes conjugués équinés administrés par voie orale et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), et était donné en continu. C'est un traitement qui a été prescrit relativement tardivement dans la mesure où les femmes recrutées dans l'essai avaient en moyenne 63 ans. Ce traitement était prescrit à une dose considérée comme forte (0,625 mg /j d'oestrogène et 2,5 mg/j de MPA). Les traitements évalués dans l'étude MWS sont plus proches des THS utilisés en France que ceux de l'étude WHI, mais certains progestatifs utilisés en France ne sont pas utilisés au Royaume-Uni.

En France, on utilise essentiellement pour les oestrogènes le 17 β -estradiol naturel par voie orale ou plus souvent par voie extradiigestive, transcutanée (gel) ou transdermique (patch), et on y associe un progestatif de synthèse de type prégnane ou norprégnane, ou encore de la progestérone naturelle. Le MPA est rarement prescrit. En outre, les gynécologues ont plutôt pour habitude de prescrire un traitement hormonal en début de ménopause. Quand il s'agit de traiter une femme relativement âgée, à partir de 60 ans, ils utilisent des doses inférieures à celles qui ont été évaluées dans l'étude WHI.

On peut aussi discuter des caractéristiques de la population recrutée dans l'étude WHI par rapport à celles de la population française concernée par les THS. Comme cela a été précisé plus haut, toutes les femmes recrutées dans l'étude WHI avaient en moyenne 63 ans. Parmi elles, 20

% avaient déjà pris un traitement hormonal ; elles étaient relativement « enrobées » puisque leur indice de masse corporelle moyen était de 28,5, ce qui est probablement supérieur à celui des Françaises, qui sont un peu plus minces. Dans la population de l'étude WHI, 10 % des femmes étaient fumeuses, 38 % étaient traitées pour hypertension où hypertendues, environ 7 % recevaient des statines et 20 % de l'aspirine. Une autre caractéristique importante à préciser est que les femmes qui avaient des bouffées de chaleur sévères avaient été exclues de l'essai.

En conclusion, compte-tenu de ces informations, que peut-on dire des effets exacts des THS prescrits en dehors des USA, et en particulier en France ?

- Concernant le cancer du sein :

Des questions se posent sur les oestrogènes : leur effet sur le cancer du sein est-il différent selon le type et les doses d'oestrogènes ?

Des questions se posent sur le rôle des progestatifs , et ce d'autant plus que le risque associé au traitement oestroprogestatif serait d'après la MWS plus important que le risque lié aux oestrogènes seuls. L'effet est-il le même pour tous les types de progestatifs ? Les populations recevant estrogènes seuls ou progestatifs sont-elles comparables ? En particulier, est-ce que le risque de cancer du sein est le même selon le type de ménopause, naturelle ou chirurgicale ? Les femmes traitées par oestrogène seul sont hystérectomisées et peuvent avoir eu une ovariectomie, l'âge de la ménopause chirurgicale étant alors inférieur à l'âge habituel de la ménopause naturelle et leur risque de cancer du sein inférieur de ce fait. Pour interpréter un risque associé aux oestrogènes seuls plus faible chez ces femmes que chez celles qui sont sous oestro-progestatif, il est nécessaire de prendre en compte cette caractéristique.

- Concernant le risque cardiovasculaire :

Peut-on extrapoler simplement les résultats de l'étude WHI aux femmes françaises, qui ont certainement en moyenne un profil de risque cardiovasculaire de base différent de celui des femmes recrutées dans la WHI ?

- En ce qui concerne le risque thrombo embolique, veineux et artériel :

Des questions se posent sur le rôle des voies d'administration des oestrogènes. PY Scarabin montrera en particulier qu'il y a des différences pour le risque thrombo-embolique veineux selon le mode d'administration, oral ou transdermique.

- Quant aux démences :

Le risque évalué dans la WHI serait-il le même avec un traitement hormonal pris plus tôt ?

Ce sont ces questions essentielles qui vont être développées et discutées au cours de cette journée.

REFERENCES

1. Ringa V, Ledesert B, Breart G. Determinants of hormone replacement therapy among postmenopausal women enrolled in the French GAZEL cohort. *Osteoporos Int* 1994;4:16-20.
2. Wilson RA. *Feminine forever*. New York: M Evans; 1966..
3. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.
4. Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 1984;15:335-41.
5. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
6. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-90.
7. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
8. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
9. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
10. Cardozo L, Bachmann G, Mc Clish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet. Gynecol.* 1998;92:722-27.
11. Nanda K, Bastian LA, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 1999;93:880-88.
12. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.

13. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 2000;53:367-75.
14. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001;285:1460-5.
15. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2000;343:522-29.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. 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.
17. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
18. 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.
19. Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.
20. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.

1^{ère} Session : *Président : F. Piette (Hôpital Charles Foix, Ivry)*
Modérateurs : J. Bouyer (Inserm U569, Kremlin-Bicêtre)
W. Rostene (Inserm EMI 350, Hôpital St-Antoine)

Traitements Hormonaux Substitutifs (THS) : Bénéfices attendus

- **L'os à la ménopause. THS et os.** Cl. Ribot (Hôpital Rangueil, Toulouse)
- **Les femmes à risques osseux. Alternatives aux estrogènes : Avantages et Incertitudes.** C. Cormier (Hôpital Cochin, Paris)

- **Ménopause, THS et Qualité de Vie : Bénéfices attendus.** D. Delanoé (Paris),
- **THS et Qualité de Vie : Bénéfices mesurés. Evolution de la consommation de THS au cours des 20 dernières années.** S. Rozenberg (Hôpital St Pierre, Bruxelles)

Traitements Hormonaux Substitutifs (THS) : Bénéfices attendus

Introduction : *W. ROSTENE* (Inserm EMI 350, Hôpital St-Antoine)

Nous vivons plus longtemps aujourd'hui grâce au progrès de la recherche et de la médecine. Nous souhaitons vivre mieux en améliorant notre qualité de vie, notre confort, en faisant reculer la maladie.

Les travaux de recherche fondamentale ont démontré le rôle des hormones, en particulier des oestrogènes, dans ces deux domaines, en rapportant des effets positifs, mais aussi négatifs. Les débats ont surtout porté sur l'aspect sociétal des traitements, aspect sociétal où les ministères sont étrangement absents, et où l'Europe elle-même l'est aussi, où les organismes décideurs ne décident pas, les acteurs, femmes et médecins, ne sachant plus à quel saint (sein) se vouer !!!

L'organisation même de cette réunion est un succès. Elle témoigne de l'importance de ce problème de Santé Publique qui est devenu celui de notre Société.

Nous allons d'abord examiner les bénéfices attendus du THS sur l'os et sur la qualité de la vie, avant d'aborder leurs effets plus discutés sur le sein et les vaisseaux.

Je pense qu'une autre réunion devrait ultérieurement être programmée à la fois pour suivre l'évolution des données et aborder l'implication des oestrogènes dans les maladies neurodégénératives, domaine où existent aussi des analyses divergentes.

LE TRAITEMENT HORMONAL GARDE UNE PLACE DANS LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE EN DEBUT DE MENOPAUSE

C. RIBOT, F. TREMOLLIÈRES, J-M. POUILLES.

Unité Ménopause et Maladies Osseuse Métaboliques
Hôpital Paule de Viguièr 330, Avenue de Grande-Bretagne TSA 70034 –31059 Toulouse Cedex 9

Les dernières recommandations de l'AFSSAPS (décembre 2003) stipulent que le traitement hormonal en début de ménopause devrait être désormais considéré comme un traitement de confort et de deuxième ligne pour la prévention de l'ostéoporose, à n'utiliser qu'en cas « d'intolérance » aux autres molécules disponibles, c'est-à-dire les biphosphonates et les SERMs. Cette position apparaît discutable pour plusieurs raisons :

Tout d'abord, elle prive les femmes d'un traitement préventif à une période de la vie où la substitution estrogénique est la plus adaptée au problème clinique et entraîne le moins de risque. De plus, ces recommandations peuvent inciter à utiliser dès le début de la ménopause des traitements beaucoup plus onéreux dont l'intérêt reste à démontrer chez les femmes ayant un risque d'ostéoporose modéré et dont les risques éventuels à long terme n'ont pas été évalués. Enfin, elle pénalise les femmes qui abordent leur ménopause avec un risque d'ostéoporose reconnu mais qui n'ont pas encore fait de fracture et qui ne peuvent pas assurer le coût d'un traitement non remboursé tel un traitement par un biphosphonate ou un SERM.

Tous ces éléments doivent donc être pris en compte et le but de cette revue est de rappeler les arguments issus des données les plus récentes de la littérature qui plaident en faveur de l'utilisation d'un THS en début de ménopause chez les femmes à risque d'ostéoporose.

Mots clés : estrogènes, ostéoporose, remodelage osseux, fracture, balance risque/bénéfice

1 – Pourquoi le début de la phase post-ménopausique constitue-t-elle une période importante au plan osseux ?

Les estrogènes sont des inhibiteurs physiologiques de l'ostéoclastogénèse qui constitue une des principales conséquences de la carence estrogénique de la ménopause au plan osseux. L'augmentation de l'activité et du recrutement des ostéoclastes est ainsi à la base de l'augmentation du remodelage osseux, au profit de la résorption osseuse qui est observée après la ménopause et qui est à l'origine de la perte osseuse. La cinétique de cette perte osseuse a été largement documentée par de nombreuses études longitudinales (4-8) : au niveau vertébral, elle débute dès les dernières années de la péri-ménopause en fonction du degré de carence estrogénique ; elle est majeure au cours des 2 à 3 premières années de la ménopause avec un taux de perte de l'ordre de 2 à 3 %, puis elle diminue ultérieurement de façon exponentielle au cours des 10 ans qui suivent. La majoration des paramètres biochimiques du remodelage osseux et notamment des paramètres de la résorption a également été montrée par différents travaux basés sur des suivis longitudinaux de femmes abordant leur phase post-ménopausique (5,7,9). Ainsi dans l'étude de Garnéro et al (9), l'augmentation des marqueurs de la résorption osseuse est significative dès la péri-ménopause chez les femmes présentant des irrégularités menstruelles et une élévation de la FSH plasmatique. De même, l'augmentation rapide et intense de l'activité du remodelage osseux en début de ménopause a été récemment documentée par Recker et al (11) à partir de biopsies transiliaques. Parmi les 75 femmes étudiées, initialement non ménopausées, 51 d'entre elles ont débuté leur ménopause au cours des 9,5 années du suivi. Les biopsies ont été réalisées à l'inclusion, puis 12 mois après l'arrêt définitif des règles. La fréquence d'activation qui représente un marqueur de l'activité du remodelage osseux était significativement augmentée après la ménopause avec pratiquement un doublement des valeurs par rapport à la période initiale. Or, l'hyperremodelage osseux est un facteur clé du déterminisme fracturaire ultérieur, comme l'ont montré différents travaux (8,10), notamment en raison des modifications de la microarchitecture osseuse qu'il entraîne, à l'origine d'une désorganisation des travées osseuses et d'une augmentation de leur risque de rupture. Ces modifications architecturales précoces peuvent être objectivées par des techniques de quantification utilisant l'IRM osseuse (12). L'analyse comparative des images trabéculaires osseuses obtenues à 12 mois d'intervalle chez des femmes en début de ménopause ne recevant aucun traitement permet de confirmer l'augmentation significative des paramètres d'érosion trabéculaire, la diminution de l'épaisseur des travées osseuses, tout comme la diminution de la densité volumétrique.

L'ensemble de ces données témoignent donc des modifications rapides de la structure du tissu osseux qui surviennent dès le début de la phase post-ménopausique. Le THS apparaît donc particulièrement adapté à cette période pour contrecarrer ces perturbations. De plus, ses effets bénéfiques extra-osseux notamment sur la symptomatologie fonctionnelle et la trophicité cutanée et muqueuse sont autant d'arguments en faveur de son utilisation préférentielle chez les femmes récemment ménopausées. Des données complémentaires montrent de plus que l'efficacité osseuse du THS sur la perte osseuse post-ménopausique est d'autant plus nette que le niveau du remodelage osseux est élevé (sur la base d'une augmentation des marqueurs plasmatiques de la résorption osseuse) (13).

2 - Efficacité du THS dans la prévention de l'ostéoporose :

Nous disposons jusqu'à présent de très nombreux essais randomisés répondant aux exigences de la méthodologie basée sur les preuves qui avaient démontré la très bonne efficacité de différents schémas d'hormonothérapie pour diminuer l'activité du remodelage osseux et inhiber la perte osseuse post-ménopausique (14,15). En termes d'efficacité anti-fracturaire et même si un grand nombre d'études d'observation étaient disponibles pour témoigner de l'épargne fracturaire associée aux traitements estrogéniques de la ménopause (16), des doutes pouvaient persister quant à la réalité de cet effet et surtout son importance. L'étude WHI (2,17) a confirmé de manière irréfutable cette efficacité et ceci pour toutes les fractures par fragilité (tableau 1). Globalement, la réduction du risque fracturaire (toutes fractures confondues) est de 24 % (risque relatif de 0,76 pour un intervalle de confiance à 95 % de 0,69 à 0,83). Si on exprime ce bénéfice en risque absolu, l'épargne fracturaire est de 47 fractures pour 10 000 femmes traitées et par an. Ce bénéfice est particulièrement net pour les fractures du poignet (18 fractures en moins /10 000 femmes/an) qui représentaient l'évènement fracturaire le plus fréquemment observé (189 fractures dans le groupe THS et 245 fractures dans le groupe placebo) (17). Il est important de souligner que la réduction fracturaire était également significative pour les fractures de hanche (5 fractures en moins / 10 000 femmes/an), ainsi que pour les tassements vertébraux cliniquement symptomatiques (6 fractures en moins /10 000 femmes/an).

Ces résultats ont été rarement mis au premier plan de l'étude WHI : ils ne sont pas sans conséquence. On sait ainsi que la fracture du poignet représente déjà un stade de gravité de la maladie ostéoporotique et un facteur de risque de la récurrence fracturaire des os périphériques, mais également des tassements vertébraux (18). De fait, la diminution de l'incidence de ce type

de fracture ne peut que représenter un marqueur d'efficacité du traitement hormonal pour une prévention plus globale du risque d'ostéoporose. Par ailleurs, aucune radiographie vertébrale n'avait été réalisée de manière systématique, comme cela est habituellement fait dans les grands essais de prévention de l'ostéoporose : plus de 2/3 des tassements vertébraux étant cliniquement asymptomatiques, on peut se demander si l'efficacité réelle du traitement vis-à-vis des tassements vertébraux n'a pas été, en l'absence de confirmation radiographique, sous-estimée.

Tableau I : Efficacité antifracturaire du traitement hormonal dans l'étude WHI (2)

Fractures	TH (n)	Placebo (n)	Épargne fracturaire (/10 000 F/an)	HR [IC 95 %]
Poignet	189	245	- 18	0,67 [0,54 – 0,87]
Vertèbres *	41	60	- 6	0,66 [0,45 – 0,98]
Col du fémur	52	73	- 5	0,67 [0,47 – 0,96]
Toutes Fractures	733	896	- 47	0,76 [0,69 – 0,83]

* Fractures cliniquement symptomatiques

De plus, il est très vraisemblable que les résultats osseux ont été minimisés par le fait que la population traitée était à faible risque d'ostéoporose. Ainsi, les femmes qui avaient des antécédents fracturaire récents et/ou la notion d'un niveau de densité minérale osseuse (DMO) déjà abaissée ont été exclues de l'essai WHI. L'incidence fracturaire apparaît de fait 10 à 15 fois plus faible, en fonction des sites osseux, que dans les essais de prévention de l'ostéoporose par les biphosphonates (19,20) ou les SERMs (21). Du reste, il faut souligner qu'aucun de ces agents n'a fait jusqu'à présent la preuve de son efficacité antifracturaire chez des femmes à faible risque osseux (c'est-à-dire chez des femmes avec un t-score > D2). À l'inverse, dans l'essai WHI seul un faible pourcentage de femmes avait des valeurs de DMO abaissées. Ainsi parmi les 1 025 femmes qui ont bénéficié d'une mesure de DMO par ostéodensitométrie, seules 10 à 12 % présentaient une ostéoporose selon les critères de l'OMS (t-score < - 2,5), malgré un âge moyen de 63 ans. En moyenne, le t-score était de -0,9 pour les vertèbres et de -1,2 à la hanche totale avec pratiquement 40 % des femmes qui présentaient des niveaux de DMO

normaux, voire élevés, ce qu'il faut avant tout rapprocher du fort pourcentage de surcharge pondérale et d'obésité de la population.

Les estrogènes sont donc à ce jour les seuls agents thérapeutiques dont l'efficacité anti-fracturaire a pu être démontré vis-à-vis de tous les types de fractures et de manière indépendante du niveau de densité minérale osseuse initial.

3 – Balance risque/bénéfice du THS en début de phase post-ménopausique :

Comme cela a été souligné, les recommandations de l'AFSSAPS vis-à-vis du THS dans la prévention de l'ostéoporose sont avant tout conditionnées par l'augmentation du risque cardio-vasculaire et mammaire rapportés dans l'étude WHI (Tableau II).

Tableau II : Etude WHI: Risques relatifs d'événements pathologiques

Evènements	Nbre	HR	IC
- Acc Cardio-Vasculaire	286	1,29	1,02-1,63
- Cancer du Sein	290	1,26	1,00-1,59
- AVC	212	1,41	1,07-1,85
- Embolie Pulmonaire	101	2,13	1,39-3,25
- Cancer colo-rectal	112	0,63	0,43-0,92
- Cancer endométrial	47	0,83	0,47-1,47
- Fractures col fémoral	106	0,66	0,45-0,98
- Décès d'autres causes	331	0,92	0,74-1,14

Rappelons les chiffres (2) : en valeur absolue le sur risque chez les femmes traitées était de + 8 cas/10 000 femmes/an pour l'infarctus du myocarde et les AVC, de +13 cas/10 000 femmes/an pour les accidents thromboemboliques veineux et de + 8 cas/10 000 femmes/an pour le cancer du sein. Rappelons également que ces chiffres s'appliquent avant tout à une population particulière, c'est-à-dire à des femmes âgées en moyenne de 63 ans dont plus des 2/3 étaient âgées de plus de 60 ans et ménopausées depuis plus de 10 ans (dont 25 % de plus de 70 ans et de plus de 15 ans d'ancienneté de ménopause) et sont difficilement extrapolables à des femmes plus jeunes. De plus, il est légitime de penser que les caractéristiques cliniques de cette population, dont plus de 66 % présentaient une surcharge pondérale (dont 30 % d'obèses) et plus de 35 % une hypertension artérielle étaient de nature à majorer leur risque cardio-vasculaire

propre. Même s'il est actuellement impossible d'affirmer que l'impact cardio-vasculaire d'un THS aurait été différent si le traitement n'avait été administré qu'à des femmes en début de ménopause et à bas risque cardio-vasculaire, il n'est pas inutile de rappeler que dans l'étude WHI, celui-ci n'était pas majoré de manière significative (0,89 IC 95 % [0,47 - 1,48] lorsque seules les femmes dont l'ancienneté de ménopause était inférieure à 10 ans étaient considérées (22). De même, lorsque l'impact du traitement était examiné en fonction du bilan lipidique initial, seules les femmes dont les taux de cholestérol total à l'inclusion étaient supérieurs à 2,42 g/l avaient une augmentation significative de leur risque cardio-vasculaire (2,03 IC 95 % [1,28 - 3,6]), suggérant l'existence d'une certaine relation entre risque artériel endogène, THS et accident coronarien (22). Il est également difficile de nier que le type de schéma thérapeutique, et notamment la voie orale est susceptible d'avoir contribué à majorer les événements vasculaires, en particulier au plan veineux. Ainsi l'étude française ESTHER (23), même s'il ne s'agit pas d'une étude randomisée, a bien montré que le risque d'accident thromboembolique veineux était particulièrement associé au traitement estrogénique par voie orale et que l'utilisation d'une voie parentérale n'apparaissait pas majorer ce risque. On peut donc se poser la question de ce qu'aurait été la balance risque/bénéfice de l'étude WHI si un traitement hormonal par voie non orale avait été utilisé de nature à réduire le nombre des événements veineux.

En ce qui concerne le risque de cancer du sein, il existe également un certain nombre de limites dont la première est représentée par le fait qu'un pourcentage non négligeable de femmes avaient reçu préalablement à leur inclusion un traitement hormonal. Ainsi, lorsque seules les femmes qui n'avaient jamais reçu de THS avant leur inclusion étaient prises en compte, l'augmentation du risque mammaire au terme des 5,8 ans de suivi n'est plus retrouvé (risque relatif de 1,06 IC 95 % [0,81 à 1,38]).

Enfin, le point certainement le plus important à prendre en compte dans cette discussion est la relation entre le risque osseux et les autres risques de santé de la femme ménopausée. Différentes études (24-27) ont ainsi montré qu'il existait une relation inverse entre le risque d'ostéoporose et le risque de cancer du sein, l'incidence de cette pathologie étant significativement diminuée chez les femmes à risque osseux. Il est donc possible que si seules des femmes à risque osseux élevé avaient été incluses dans l'essai WHI, la balance risque/bénéfice globale aurait été toute autre. Il faut ainsi noter que lorsque la population a été subdivisée en 3 classes de risque osseux (faible, intermédiaire ou élevé) en fonction de la présence ou non des facteurs de risque cliniques, l'index global était de 1,03 [IC 95 % 0,88 - 1,24] chez les femmes considérées comme étant les plus à risque osseux, ce qui est non

significatif et au pire représente une situation neutre (17). De plus, il est important de rappeler que cette notion de « haut risque d'ostéoporose » était dans l'étude WHI plus que sujette à caution en raison d'une part d'un risque fracturaire global relativement faible et d'autre part que cette classification ne reposait que sur des critères cliniques et n'intégrait pas de mesure densitométrique. Or il a été largement démontré qu'une telle approche, en l'absence d'une mesure de la DMO, n'a qu'une valeur prédictive limitée vis-à-vis du risque de fracture (28). Ainsi, compte tenu des bénéfices attendus en termes de réduction de l'incidence fracturaire (d'autant plus marqués que les femmes sont à risque osseux), il n'est pas sûr que la balance risque/bénéfice du traitement hormonal n'aurait pas été plus favorable si seules les femmes réellement à risque d'ostéoporose avaient été considérées. Enfin, l'absence de prise en compte des fractures vertébrales ainsi que du poignet, qui représentent les événements fracturaires les plus fréquents dans cette tranche d'âge, ne peut qu'avoir contribué à minimiser le bénéfice global du traitement.

En synthèse :

1) C'est en début de phase post-ménopausique que le THS apparaît le plus adapté pour prévenir non seulement la perte minérale au plan quantitatif, mais surtout au plan qualitatif, les altérations irréversibles de la microarchitecture osseuse.

2) Son efficacité osseuse est largement établie, bien que pour partie sous-estimée dans l'étude WHI.

3) Le début de la phase post-ménopausique constitue la période où les risques potentiels au plan mammaire et cardio-vasculaire du THS sont les moins marqués.

4 - Conclusion

La place du traitement hormonal dans la prévention de l'ostéoporose doit tenir compte bien sûr des données des grandes études cliniques les plus récentes, mais aussi de la précocité des effets osseux de la carence estrogénique comme des progrès thérapeutiques réalisés dans le domaine de l'ostéoporose.

L'ère de la monothérapie est désormais révolue. Le traitement de l'ostéoporose peut bénéficier actuellement de moyens thérapeutiques différents, qui doivent être utilisés à bon escient, en fonction de l'âge et du problème clinique individuel.

Le traitement hormonal par ses effets osseux et extra-osseux garde une place importante dans cet arsenal thérapeutique, après évaluation précise de la balance risque/bénéfice et une information objective, bases d'une décision partagée.

REFERENCES

- 1 – Recommandations de l'AFSSAPS (décembre 2003). <http://agmed.sante.gouv.fr>
- 2 - 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.
- 3 – Beral V and Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362 ;9382 :419-423.
- 4 – Falch JA, Sanvik L. Perimenopausal appendicular bone loss : a 10-year prospective study. *Bone* 1990 ; 11 :425-428.
- 5 – Gambacciani M, Spinetti A, Taponecco F et al. Bone loss in perimenopausal women : a longitudinal study. *Maturitas* 1994 ; 18 :191-197.
- 6 - Pouillès JM, Trémollières, F, Ribot C. Perte osseuse à la périménopause. *Press Med* 1996 ; 25 :277-280.
- 7 – Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996 ; 97 :14-21.
- 8 - Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women : the OFFELY study. *J Bone Miner Res* 2002 ; 15 :1526-1536.
- 9 - Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 :337-349.
- 10 - Garnero P, Hausher E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict fractures in elderly women : the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-8.
- 11 – Reccker RR, Lappe JM, Davies M, Heaney RP. Transmenopausal changes in activation frequency. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 (S2) :S298.
- 12 – Wehrli FW, Popescu AM, Vasilic B et al. Longitudinal changes in trabecular bone architecture detected by micro-MRI based virtual bone biopsy. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 (S2) :S27.
- 13 – Rosen CJ, Chersnut III CH, Mallinak NJS. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 :1904-1910.
- 14 – Wells G, Tugwell P, Shea B et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002 ; 23 :529-39.

- 15 – Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teusch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002 ; 288 :872-81.
- 16 – Ribot C, Trémollières F, Pouilles JM. Traitement hormonal et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : analyse critique. In : Caulin C, Chastang C, Kuntz D eds. *Evaluation des traitements de la ménopause*. Springer-Verlag. Paris, France. 1992; 61-71.
- 17 – Cauley JA, Robbins j, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on the risk of fracture and bone mineral density. The Women's health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003, 290 :1728-1738.
- 18 - Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 469-75.
- 19 – Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Alendronate reduces the risk of vertebral and clinical fractures in women with existing vertebral fractures : results of the fracture intervention trial. *Lancet* 1996 ; 348 : 1535-41.
- 20 - McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 333-40.
- 21 - Ettinger B, Black D, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-45.
- 22 – Manson JE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *New Engl J Med* 2003 ; 349 :523-534.
- 23 - Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G for the ESTHER Study Group. Differential associations of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32.
- 24 – Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt TM, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women : the Study of Osteoporotic Fractures. *JAMA* 1996 ; 276 : 1404-1408.
- 25 - Zang Y, Kiel D, Kreger B et al. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 611-617.
- 26 - Zmuda JM, Cauley JA, Ljung BM, Bauer DC, Cummings SR . The Study of Osteoporotic Fracture Research Group. Bone mass and breast cancer risk in older women : difference stage at diagnosis. *J Natl Cancer Inst* . 2001 ; 93 : 930-6.
- 27 - Buis DS, LaCroix AZ, Barlo WE, White E, Cauley, JA Bauer DC. Bone mineral density and endogenous hormones and risk of cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 213-22.
- 28 – Black DM, Steinbuch M, Palermo L et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001 ; 12 :519-528.

FEMMES MENOPAUSEES A RISQUE D'OSTEOPOROSE

ALTERNATIVES AUX OESTROGENES :

AVANTAGES ET INCERTITUDES

C. CORMIER

Service de Rhumatologie A, Hôpital Cochin, Paris

1. Les Femmes ménopausées à risque d'ostéoporose.

La définition de l'ostéoporose actuellement reconnue est celle d'une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une altération de la micro-architecture du tissu osseux, responsable d'une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fracture. Il existe une perte osseuse post ménopausique exposant au risque de fracture évalué, à partir de 50 ans, à 17 % pour la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), à 16 % pour les fractures - tassements vertébraux, à 16 % pour les fractures du poignet. On note une augmentation avec l'âge des deux premiers types de fractures, qui ont un retentissement important sur la mortalité et la morbidité. On peut classer les facteurs de risque de fractures en deux types :

a) osseux :

- la densité minérale osseuse (DMO) au mieux appréciée par absorptiométrie à rayons X ou DEXA
- les marqueurs du remodelage osseux mesurés par des dosages biologiques sanguins et urinaires
- l'existence d'antécédents de fractures personnelles (qui multiplie par 2 à 10 le risque de nouvelles fractures).

b) extraosseux : âge, index de masse corporelle, anomalie oculaire et neuro musculaire, chute, antécédent de fracture familial (au 1^{er} degré).

Outre l'existence d'une fracture spontanée, deux paramètres semblent essentiels pour apprécier le risque fracturaire, l'âge et le seuil de DMO. L'utilisation de ces deux paramètres a été présentée par Kanis [1] en privilégiant non pas les risques relatifs mais les risques

absolus de fracture [Tableau.1]. Indéniablement les risques absolus sont très significatifs après 65 ans avec une DMO <-2,5 T score.

[Tableau I]

Prévention : maintenir la DMO au dessus d'un seuil à haut risque de fracture

Probabilité (%) de fracture ostéoporotique en fonction de l'âge et de la DMO

AGE	T score	0	-1	-1,5	-2	-2,5	-3
50-55		3,8	5,9	7,4	9,2	11,3	14,1
60-65		5,1	8,2	10,4	13	16,2	20,2
70-75		7,1	11,5	14,6	18,3	22,8	28,4
80-85		7,7	12,7	16,2	20,5	25,6	31,8

Kanis Osteoporosis Int, 2001

La DMO prend une grande place dans cette tranche d'âge. Une DMO inférieure à -2,5 T score même isolée sans autre facteur de risque incite donc à une thérapeutique. Des facteurs de risque de fractures surajoutés à la DMO basse viennent aggraver le risque ou pourraient être utilisés pour diminuer le seuil de DMO incitant à une thérapeutique, à condition que le traitement ait été validé dans cette situation, ce qui n'est pas toujours le cas.

En l'absence de traitement sans aucun effet négatif, il paraît nécessaire de définir le haut risque de fracture chez la femme plus jeune entre 50 et 65 ans : on peut proposer de cibler un groupe associant à une DMO basse, 1 ou mieux 2 facteurs de risque, multipliant environ par 2 à 4 le risque de fracture. Les scores incitant à traiter devraient alors utiliser parmi les facteurs de risque de fracture les paramètres les plus indépendants possible de la DMO : ainsi le poids est moins indépendant que l'antécédent familial de fracture ou que les marqueurs du remodelage osseux. De plus, les facteurs de risque n'ont pas la même importance pour expliquer le risque

absolu de fracture en fonction de l'âge auquel on les observe : ainsi, la ménopause précoce aura plus d'importance en péri-ménopause que chez la femme âgée, alors que l'antécédent de fracture maternelle aura plus d'importance chez la femme âgée que chez la femme jeune.

A côté des facteurs de risque obtenus par l'interrogatoire, la mesure, dans le sang ou les urines, des marqueurs biologiques du remodelage osseux peut être utile pour définir une femme à haut risque. Chez les femmes de plus de 65 ans, leur augmentation au-dessus des normes préménopausiques expose à un risque de fracture doublé à masse osseuse équivalente [2]. Dans la population plus jeune, on ne dispose pas d'étude fracturaire mais l'augmentation au-dessus des normes préménopausiques prédit une perte osseuse rapide avec 80 % de chance de ne pas se tromper [3] et l'existence d'une perte osseuse rapide double le risque fracturaire. En fonction des études, les marqueurs du remodelage osseux sont au-dessus des normes préménopausiques chez 30 à 50 % des femmes post ménopausiques. En attendant des scores très élaborés, le clinicien doit soit nier l'existence du problème, cataloguant l'ostéopénie de physiologique, soit tenter de définir des populations à haut risque pour lesquelles il aura à proposer des traitements, en pesant les risques et les bénéfices, ou une surveillance. Une femme entre 50 et 60 ans qui présente une ostéoporose densitométrique ou une ostéopénie très significative (<-2 T score) associée à un ou mieux, plusieurs facteurs de risque (en fonction de leur importance par rapport au risque de fracture selon l'âge), devra recueillir une attention particulière surtout si elle a déjà présenté des fractures pour un faible traumatisme.

Les recommandations de l'ANAES [4] pour pratiquer une DMO vont d'ailleurs dans ce sens puisqu'elles ne feront pratiquer une DMO qu'aux femmes ayant au moins un facteur de risque qui pourra être, ensuite, confronté au seuil de DMO.

2. Traitements Alternatifs au THS et ayant une efficacité antifracturaire démontrée (Tableaux II et III)

Les médicaments validés pour épargner les fractures sont des antirésorbeurs et certains stimulateurs de la formation osseuse qui seront rapidement disponibles.

Les traitements antirésorbeurs qui seront privilégiés sont ceux qui ont été validés non seulement en terme de prévention de la perte osseuse jugée par la mesure de densité minérale osseuse (DMO), et par les dosages des marqueurs du remodelage osseux, mais aussi en terme d'épargne de fracture, ce qui est le cas pour 2 biphosphonates de nouvelles générations, l'alendronate et le risédronate, et pour un modulateur sélectif du récepteur des oestrogènes

(SERM), le raloxifène (Tableau II). On sait que tous les THS permettent d'empêcher la perte osseuse et leur capacité d'épargne fracturaire repose sur des études de cohorte, de cas-témoins, de suivi épidémiologique et sur une seule étude randomisée de grande ampleur (étude WHI). La calcitonine et la tibolone n'ont pas fait à ce jour la preuve d'une efficacité antifracturaire. L'effet antifracturaire du calcium et de la vitamine D est démontré dans des populations institutionnalisées particulièrement carencées. La supplémentation vitaminocalcique se justifie cependant de toute manière en cas de carence à corriger, en particulier pour une meilleure efficacité d'autres antirésorbeurs. D'autres traitements ont été développés plus récemment : le ranelate de strontium qui a une action mixte antirésorptive et formatrice et le tériparatide qui est un puissant ostéoformateur (Tableau III). Enfin, à l'exception du THS, les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché pour épargner les fractures n'agissent que lorsqu'il existe une atteinte osseuse authentifiée par l'existence d'une DMO basse, le plus souvent associée à des fractures. Les patients sélectionnés sur des facteurs de risque extra osseux n'ont ainsi pas un risque fracturaire diminué par ces thérapeutiques, alors que ces facteurs sont responsables pour moitié du risque de fracture de l'ESF chez la femme âgée de plus de 75 ans. Il est donc nécessaire d'envisager les avantages et les inconvénients de chaque traitement avant d'envisager une stratégie thérapeutique.

a) Les biphosphonates :

L'édronate (Didronel), biphosphonate de 1^{ère} génération, ne sera utilisé qu'en présence de tassement vertébral, car il n'existe pas de preuve suffisante d'efficacité antifracturaire dans les situations d'ostéoporose sans fracture, ou en présence de fracture périphérique [5]. Même en présence d'un tassement vertébral, il ne sera pas utilisé en première intention du fait d'un poids de preuves moindre par rapport aux biphosphonates de 2^{ème} génération.

L'alendronate (Fosamax) [6], en présence d'au moins un tassement vertébral, réduit de 47 % l'incidence des nouveaux tassements vertébraux, de 51 % l'incidence des fractures de hanche et de 48 % l'incidence des fractures du poignet. Alors qu'aucun effet de prévention de fracture n'est observé avec l'alendronate sur une cohorte de femmes ayant une ostéopénie, en moyenne de -2 T score, en présence d'une ostéoporose densitométrique (<-2,5 T score) il existe une réduction des fractures à expression clinique de 36 %, des fractures du col du fémur de 56 %, et des tassements vertébraux de 44 % (résultats obtenus sur un nombre cependant peu important de fractures).

Le risédronate (Actonel) [7], en présence d'au moins un tassement vertébral, entraîne une réduction de 41 % à 49 % des nouvelles fractures vertébrales et de 33 % à 39 % les

fractures non vertébrales. En présence d'une ostéoporose densitométrique (< -3 T score au fémur chez les femmes de plus de 70 ans), une réduction de 39 % des fractures du col fémoral a récemment été mise en évidence [8] (Tableau II).

b) SERMS : modulateurs sélectifs du récepteur des oestrogènes

Le tamoxifène n'a pas fait la preuve d'épargne fracturaire. Le raloxifène (Evista ou Optruma) dans une étude [9] réduit le nombre de nouvelles fractures vertébrales de 50 % chez des femmes présentant une DMO $< -2,5$ T score et de 30 % en présence d'une fracture vertébrale préexistante au début du traitement. Cette étude a également apporté la preuve d'une réduction du nombre de cancers du sein sous raloxifène dans cette population de femmes ostéoporotiques. Les résultats à 3 ans sont confirmés à 4 ans [10] mais on ne dispose pas à ce jour d'études d'efficacité, ni de tolérance au-delà de ce délai. Dans un sous-groupe à ostéoporose sévère [11], une efficacité sur les fractures non vertébrales est retrouvée. Dans un autre sous-groupe, sélectionné en fonction d'une ostéopénie (entre -1 et $-2,5$ T score) au fémur, il existe une diminution des fractures vertébrales à expression radiologique et clinique [12] (Tableau II).

[Tableau II]

Traitements anti résorbeurs à efficacité antifracturaire							
	Molécule	FV	FNV	Hanche	Âge moyen	Tscore moyen	FV prévalente
Alendronate	Black	-47 %		-51 %	71	-3,3	100 %
	Cummings	-44 %	-36 %		67	-2,2	0 % ($< -2,5$ Tscore)
Risédronate	Harris	-41 %	-39 %	-46 %	69	-2,4	100 %
	Reginster	-49 %	-33 %		71	-2,7	100 %
	Mc Clung	?	?	-30 %	78	-3,7	100 % (ATCD TV?)
Raloxifène	Ettinger						
	≥ 1 FV	-30 %	NS	NS	69	-2,6	100 %
	$< -2,5$ Tscore	-50 %	NS	NS	65	-2,6	0 %
	Delmas FV 63	-27 %	-47 %	NS	70	-2,9	100 %

c) *Les autres traitements à développement plus récents* (Tableau III).

Le ranelate de strontium [13] chez les femmes très ostéoporotiques (-3,6 de T score moyen) diminue le risque de fracture vertébrale de 49 % et dans un sous groupe de patientes ayant reçu suffisamment de traitement, une épargne de fracture non vertébrale de 39 % est observée.

Le tériparatide (parathormone 1-34) est un puissant ostéoformateur qui montre une épargne de fracture vertébrale importante de 66 % et de fracture non vertébrale de 53 % chez des femmes présentant une fracture vertébrale [14].

Au total, il ressort des différentes études que pour les biphosphonates l'épargne fracturaire n'est observée qu'en présence d'une fracture préexistante au traitement ou d'une ostéoporose densitométrique significative, et pour le raloxifène possiblement pour une ostéoporose moins importante et dans une population d'âge moyen supérieur à 65 ans. On remarque que l'épargne fracturaire observée avec le THS dans l'étude WHI est indépendante du statut osseux, mais paraît même observée dans une population à bas risque fracturaire.

[Tableau III]

Traitements nouveaux à efficacité antifracturaire (stimulateur de la formation ou mixte)						
Molécule	FV	FNV	Hanche	Âge moyen	T score moyen	FV prévalente
Strontium Meunier	-49 %			69	-3,6	100 %
PP→ Abstract	-39 %	-16	-41 %	77	-3,1	38 %
Tériparatide Neer	-65 %	-53 %	NS	70	-2,6	100 %

3. Quels effets secondaires et limite d'utilisation des traitements à efficacité anti fracturaire démontrée

a) Les biphosphonates

Ils ont une action rémanente après l'arrêt de la prise, ce qui est un élément positif et témoigne d'une accumulation osseuse. Ils n'ont aucune action systémique. Leur contrainte de prise sur un estomac vide est due à leur faible biodisponibilité. Les effets secondaires digestifs, bien que rares, 1 cas pour 10 000 prescriptions, peuvent en limiter l'utilisation. La durée possible d'utilisation est de 7 à 10 ans [15], puisque dans les dernières publications les paramètres de tolérance sont satisfaisants, notamment en termes d'événement fracturaire. Leur mécanisme d'action impliquant un excès de minéralisation secondaire, avec sur des études animales à long terme et à forte dose la constatation de microcracks dont on ne connaît pas la signification réelle, doit rendre prudent quant à une durée d'administration longue.

b) le raloxifène

Il a une action suspensive et n'empêche pas les bouffées de chaleur, voire les augmente. Il est facile d'emploi par sa prise quotidienne, sans contrainte horaire. Les effets secondaires sont essentiellement un risque thrombo-embolique, surtout dans la première année, comparable en fréquence à ce qui est observé avec le traitement oestroprogestatif per os. La durée de sa tolérance dans le temps est limitée par le recul de son utilisation à 4 ans dans les essais thérapeutiques.

c) Les traitements de développement plus récent.

Le ranelate de strontium est bien toléré avec un recul d'utilisation de 2 ans.

Le téraparatide est d'utilisation plus difficile que les autres classes médicamenteuses citées, car il s'agit d'une injection sous-cutanée. Il peut être responsable d'hypercalcémie modérée et transitoire dont le retentissement clinique est nul, disparaissant rapidement à l'adaptation de la supplémentation calcique.

4. Quand utiliser ces traitements?

Il faut d'abord s'assurer qu'il n'existe pas une cause d'ostéoporose secondaire en faisant un bilan biologique minimal. Le seuil d'ostéoporose défini par l'OMS ($< -2,5$ T score ostéoporose) paraît un élément décisionnel important, mais il est à confronter aux autres facteurs de risque pour déterminer le risque absolu de fracture. Ce risque dépend du degré d'ostéopénie mesurée par DEXA et d'autres paramètres en particulier de l'âge. Les travaux de Kanis sur ces risques absolus doivent être pris en compte (Tableau I), en notant que la population étudiée est suédoise et à risque fracturaire plus élevé que la population française. L'existence d'une ostéopénie modérée peut permettre l'abstention thérapeutique avec une surveillance, le risque absolu étant acceptable. C'est entre 60 et 70 ans que le risque absolu de fracture ostéoporotique à 10 ans paraît important, passant au-dessus de 15 % dans les 10 ans qui suivent la mesure de DMO lorsque l'ostéopénie passe de très significative (entre -2 et $-2,5$) à $< -2,5$. Cependant dans la tranche d'âge 50-60 ans, le risque absolu est déjà supérieur à 10 % lorsqu'il existe une ostéoporose densitométrique. La mesure de DMO devra donc être confrontée aux autres facteurs de risque, ce d'autant plus que la DMO est autour du seuil de $-2,5$ T score. Les facteurs de risque principaux à prendre en compte seront, bien sûr, l'antécédent personnel de fracture mais aussi l'antécédent familial de fracture, l'âge et l'existence d'un haut remodelage osseux au mieux apprécié par la mesure de marqueurs de résorption. Les alternatives au THS ont tous été étudiés chez des femmes de plus de 60 ans.

Les biphosphonates ont montré une épargne de fracture essentiellement dans des populations déjà fracturées ou à DMO inférieure à $-2,5$ T score. Le raloxifène montre une épargne significative de fracture en présence d'une ostéoporose compliquée ou non de fracture vertébrale et d'une ostéopénie définie par un T score de hanche entre -1 et $-2,5$, ce qui témoigne d'une atteinte osseuse déjà évoluée. Le THS, à l'inverse, n'a montré d'efficacité antifracturaire que dans un groupe peu ostéoporotique.

En présence d'une fracture ostéoporotique récente, le niveau de preuves apporté par le THS pour la prévention secondaire de fracture est donc inférieur à celui obtenu avec les traitements alternatifs. Le choix entre SERM et biphosphonate se fera selon la fracture que l'on souhaite prévenir. Si on désire prévenir une fracture vertébrale, on pourra utiliser indifféremment un SERM ou un biphosphonate. Si on souhaite prévenir une fracture périphérique, on privilégiera un biphosphonate de 2^{ème} génération validé en terme d'épargne fracturaire (alendronate ou risédronate). Le choix de prévenir telle ou telle fracture sera orienté essentiellement par l'âge : entre 55 et 70 ans, on privilégiera la prévention de la fracture-tassement vertébral, l'âge moyen de celle-ci étant 60 ans, et ensuite l'extrémité supérieure du

fémur (ESF) dont la fréquence augmente à partir de 70 ans. Pour les âges charnières (autour de 70 ans), et en fonction de l'ancienneté de la ménopause, on pourra s'aider des données de la DMO. Un site trabéculaire plus bas qu'un site cortical incitera à privilégier la fracture vertébrale, l'inverse incitera à privilégier la prévention des fractures périphériques. Le ranélate de strontium, et surtout le téraparatide, répondront aux besoins d'une ostéoporose sévère.

En l'absence de fracture, le THS, s'il peut être administré à dose efficace et qu'il n'y a pas d'argument en faveur de la non réponse en terme de perte osseuse, pourra être adapté ou introduit s'il existe un risque osseux. S'il n'existe pas de troubles climatiques, l'étude WHI et les autorités de santé américaine et européenne déconseillent le THS pour l'absence de bénéfice osseux significatif contrebalançant les effets délétères. Il serait utile de disposer d'études évaluant ces différents risques dans une population jeune de femmes entre 50 et 60 ans, ostéoporotiques ou à haut risque fracturaire, où les preuves manquent pour tous les produits.

Au total, la limitation drastique de la prescription de THS rend difficile l'obtention de preuves scientifiques pour positionner le THS, non pas sur une durée très longue, mais sur une période courte en post-ménopause immédiate et surtout en l'absence de signe climatique quand les facteurs de risque de fracture sont élevés (par exemple, une ostéoporose densitométrique ou une ostéopénie très significative <-2 T score associée à d'autres facteurs de risque de fracture). Le relais serait pris ensuite après réévaluation du risque, selon la gravité du tableau clinique, par un traitement alternatif. Le THS pourrait alors reprendre sa position de prévention, mais ciblée sur une population à risque osseux. Les thérapeutiques alternatives sont en effet, à ce jour, essentiellement validées chez les femmes autour de 65 ans avec fracture. Il serait utile de prévoir des travaux tendant d'une part à préciser le nombre exact de femmes recevant un THS du fait de troubles climatiques, de femmes sans trouble climatique mais à risque osseux, et d'autre part à évaluer l'efficacité antifracturaire dans ces deux circonstances des THS, des traitements alternatifs et de leurs effets systémiques possibles.

REFERENCES

1. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Dawson A., De Laet C., Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int*, 2001, 12, 989-995.
2. Johnell O., Oden A., De Laer C., Garnero P., Delmas P., Kanis J. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporosis Int*, 2002, 13, 523-526.
3. Chesnut C.H. III, Bell N.H., Clark G.S., Drinkwater B.L., English S.C., Johnston C.C., et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women : urinary N-telopeptide of type I

collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med*, 1997, 102, 29-37.

4. L'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications. Recommandations et références professionnelles de l'Agence Nationale d'Accrédiation et d'Evaluation en Santé (ANAES) Avril 2001.
5. Watts NB. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1990, 323, 73-79.
6. Black DM. Fracture risk reduction alendronate in women with osteoporosis : the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 4118-4124.
7. Harris ST. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 282, 1344-1352.
8. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*, 2001, 344, 333-340.
9. Ettinger B. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifène. Results from a 3 years randomized clinical trial. *JAMA*, 1999, 282, 637-645.
10. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis : four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 87, 3609-3617.
11. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures : results from the MORE trial. *Bone*, 2003, 33, 522-532.
12. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis : a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial. *Bone*, 2003, 33, 293-300.
13. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2004, 350, 459-468.
14. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001, 344, 1434-1441.
15. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004, 350, 1189-1199.

LES USAGES SOCIAUX DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE

D. DELANOË

Psychiatre, anthropologue
Laboratoire de Pédagogie des Sciences de la Santé
Université Paris Nord

La ménopause ne désigne pas seulement le phénomène biologique, l'arrêt de la fonction reproductive féminine, mais tout autant un fait social, historiquement et récemment construit. Les nombreux usages du terme de ménopause indiquent ainsi une grande polysémie. Dans la culture européenne savante, on a parlé de cessation des menstrues ou d'arrêt des règles jusqu'au début du XIXe siècle, quand le médecin français Charles Pierre Louis de Gardanne propose le terme "ménospausie", dans la préface de son ouvrage *Avis aux femmes qui entrent dans l'âge critique* (1816). La deuxième édition, en 1821, remplace ce mot par celui de "ménopause", plus euphonique, et le fait apparaître dans le titre : *De la ménopause ou de l'âge critique des femmes*. Construit sur les mots grecs *Μην, μηνος*, "mois, règles ou menstrues" et *πυσις*, "cessation", ménopause signifie littéralement arrêt des règles (Pemeury 1990).

Autre appellation savante, *le temps critique* figure dans le titre du livre de Gardanne, et, comme *l'âge critique* ou encore *l'âge dangereux*, s'apparente sémantiquement au latin *climacterium*, et au grec *Klimakter* et *Klimakterikios* qui donneront le *climatère* français, peu utilisé jusqu'à ces dernières années, et le *climacteric* des Anglo-Saxons, d'usage plus fréquent. Selon Furetière (1690), le climatère signifie une « année dangereuse à passer et où on est en danger de mort » et vient de l'antique notion pythagoricienne des âges de la vie construits sur des multiples de 7 et 9.

Deux exemples contemporains montrent jusqu'où s'étend le champ sémantique du terme de ménopause. L'expression *ménopause masculine* est ainsi particulièrement étonnante. Les hommes n'ont pas de règles. De quoi parle-t-on alors ? De leur fécondité, de leur sexualité, de leur *retour d'âge* ? Cette expression très courante dans les pays anglo-saxons, utilisée aussi par Freud (1902), désigne à l'évidence autre chose que l'arrêt des règles. On retrouve encore un

autre sens chez les femmes américaines ménopausées, interrogées par Betty Friedan, qui déclaraient ne pas avoir eu de ménopause (1995). Elles n'avaient plus de règles et ne pouvaient plus faire d'enfants, mais elles n'avaient pas vécu le *syndrome ménopausique*, ensemble de phénomènes physiques comme les bouffées de chaleur et de phénomènes psychiques comme la dépression, mais aussi, et surtout, expérience de classement social. Or, dans ses usages, le traitement hormonal substitutif s'adresse aussi à ces choses ainsi nommées par le terme de ménopause.

Les représentations de la ménopause

Il est donc indispensable de définir plus précisément l'objet d'une recherche sociologique sur la ménopause¹. Nous avons donc construit un modèle de représentation de la ménopause comportant cinq dimensions. Deux dimensions se rapportent à la représentation des deux phénomènes biologiques élémentaires, l'arrêt des règles et l'arrêt de la fécondité. Trois autres dimensions concernent le fait social construit autour de ces phénomènes biologiques, les variations du capital santé, du capital cosmétique et de la valeur sociale de l'individu. Chaque représentation de la ménopause, qu'elle soit d'ailleurs savante ou profane, peut être décrite comme une combinaison de ces cinq dimensions affectées chacune d'une valeur positive, nulle ou négative, ou encore ambivalente.

Dans le discours dominant, le vécu de la ménopause est celui d'une perte. Le gynécologue américain Robert Wilson l'exprime largement en 1966, dans un livre de promotion du traitement hormonal, *Feminine forever*, où la femme ménopausée, entièrement définie par son taux d'œstrogènes, est décrite comme une calamité pour elle-même et pour son entourage. En France, le médecin Anne Denard-Toulet (1975) décrit la ménopause en des couleurs fort sombres également : « La peste, puisqu'il faut l'appeler par son nom. » Enfin, la publicité médicale pour le traitement hormonal s'est longtemps appuyée sur l'idée que la femme ne serait plus femme après la ménopause, mais qu'elle le resterait grâce au traitement, comme l'indique par préterition cet énoncé placé sous le nom d'un médicament : « Pour que la femme reste

¹ Nous présenterons ici certains résultats d'une recherche que nous avons menée en France sur les représentations de la ménopause et les attitudes envers les traitements hormonaux de la ménopause dans les années 1994-1998. Cette enquête en population générale auprès des femmes de 45 à 65 ans a comporté 60 entretiens individuels approfondis, 2000 questionnaires adressés à un échantillon représentatif de la population générale de femmes (base de sondage de la SOFRES) et trois entretiens de groupe (Delanoë 2001, 2003).

femme ». De nombreux ouvrages destinés au grand public ont développé ce thème de la perte de la féminité et de la jeunesse.

Notre enquête montre que seule une partie de la population générale des femmes de 45 à 65 ans partage l'image négative portée par ces discours médicaux destinés au grand public. La représentation négative, 39% des femmes interrogées, se caractérise à des degrés divers par un regret vis-à-vis des règles et de la fécondité, une perte de capital santé, une perte de capital esthétique et une perte de valeur sociale. La représentation positive concerne 17% des femmes, qui sont très satisfaites de l'arrêt des règles et de la fécondité, pour qui il n'y a pas de perte de capital santé ou de capital esthétique et qui font l'expérience d'un gain de capital symbolique. Entre les deux se situe une représentation neutre, la plus nombreuse, 44%, pour qui, à la ménopause, rien ne change ou presque.

Les dimensions du THS

Nous avons retrouvé cinq dimensions des usages du traitement hormonal (THS), homologues des cinq dimensions des représentations de la ménopause. Le THS est, en effet, crédité du pouvoir de compenser des pertes supposées de capital santé, de capital esthétique, et de valeur sociale (ou capital symbolique). Il peut également « prolonger les règles ». De façon marginale, nous avons même retrouvé des croyances sur son pouvoir de prolonger la fertilité.

La dimension médicale du THS est la plus fréquemment citée. Le traitement hormonal est jugé efficace sur les problèmes de santé liés à la ménopause par 86% des femmes de l'échantillon, opinion encore plus marquée chez les femmes de moins de 55 ans, les femmes non ménopausées, les femmes de niveau d'études supérieur.

Quant à la dimension cosmétique, 50% des femmes sont d'accord avec l'opinion : « Le traitement hormonal de la ménopause est une aide appréciable pour garder une apparence séduisante ».

Le pouvoir d'agir sur la perte de valeur sociale a été exploré à travers les notions de jeunesse et vieillissement. 61% des femmes sont d'accord avec l'opinion « Le traitement hormonal freine le vieillissement ». C'est entre 50 et 60 ans que cette croyance est la plus forte et chez les femmes de milieu aisé et indépendantes financièrement. 54% sont d'accord avec l'opinion : « Le traitement hormonal permet de rester jeune après la ménopause. ». La notion de vieillissement et de jeunesse peut théoriquement renvoyer à l'état de santé, mais les entretiens

ont montré que l'usage de ces notions renvoie à des processus de classement social. D'ailleurs, « la frontière entre jeunesse et vieillesse est dans toutes les sociétés un enjeu de luttes » (Bourdieu 1984, p 14). L'enquête menée par Soumaya Guessous (2000) au Maroc met en évidence cet enjeu du vieillissement différentiel des sexes : les hommes estiment que la vieillesse commence à 74 ans pour eux-mêmes et 38 ans pour les femmes. Les femmes sont encore plus sévères, estimant que la vieillesse commence à 27 ans pour elles et 68 ans pour les hommes. Exemple impressionnant de la domination symbolique qui amène le dominé à reprendre à son compte la dévalorisation dont il est l'objet.

En d'autres termes, pour les femmes de 45 à 65 ans, le traitement hormonal est d'abord médical (88%), puis symbolique (60%), puis cosmétique (50%).

La légitimité des dimensions symbolique et cosmétique est plus faible que celle de la dimension médicale. Les motifs justifiant une prise éventuelle de traitement hormonal ont été explorés auprès de l'ensemble de l'échantillon, en demandant aux femmes de classer six items par ordre d'importance pour elles-mêmes. La prévention de l'ostéoporose est le premier motif. Le frein au vieillissement est au cinquième rang. La même question a été posée mais en demandant de classer ces items selon l'opinion des femmes *en général*. La prévention de l'ostéoporose est toujours le premier item, mais le frein au vieillissement est au deuxième rang. Ce que l'on ne s'autorise pas pour soi l'est pour autrui.

Le traitement hormonal est également pris par une minorité de femmes parce qu'il procure des « règles artificielles » après la ménopause. Chez ces femmes, on peut observer de manière fugace la croyance dans le pouvoir de ce médicament de prolonger la fertilité, qui s'exprime en consultation de gynécologie : « Docteur, je préfère qu'on laisse le stérilet encore un an ou deux, on ne sait jamais... »

L'enquête prospective menée au Danemark dans les années 1980 avait montré des résultats allant dans le même sens. La plupart des femmes avaient une attitude neutre envers la ménopause, et celle-ci devenait significativement positive après la ménopause. Les femmes ayant signalé une détérioration de leur santé avaient davantage recours au traitement substitutif. Mais bien que la majorité des femmes ne partagent pas la conception de la ménopause comme maladie, nombre d'entre elles (44%) prenaient un traitement substitutif même quand elles signalaient que la ménopause n'a pas d'impact sur leur santé (Koster 1991).

Sociologie de la prise du traitement

Les variables sociodémographiques, le niveau de médicalisation et les pratiques cosmétiques sont significativement associées à la prise de traitement hormonal. Les femmes qui prennent un traitement hormonal sont significativement plus nombreuses à présenter les caractéristiques suivantes : âge inférieur à 60 ans, études supérieures, niveau économique aisé, résidence dans les grandes agglomérations, activité professionnelle (Tableau I).

Elles sont également plus nombreuses à voir un gynécologue, à avoir utilisé une méthode contraceptive, à faire du sport, à faire attention à leur alimentation. Elles accordent plus d'importance à la séduction par l'apparence physique et aux pratiques cosmétiques comme le maquillage quotidien et l'application de crèmes antirides. A travers ces facteurs, la logique sociale prime largement sur la logique de santé. Enfin, plus la représentation est négative, plus la prise du THS est fréquente (Tableaux II et III).

Les bénéfices biologiques du traitement étaient ainsi surtout accessibles aux femmes des milieux favorisés. Ce fut aussi le cas pour les effets indésirables comme l'épidémie de cancers de l'utérus des années 1970 observée aux Etats-Unis chez les femmes qui avaient pris des œstrogènes sans progestatif (Kaufert et Mc Kinlay, 1985). Il en va de même pour les bénéfices symboliques, qui viennent corriger une perte d'une importance particulière chez une partie des femmes de ces milieux où dominant le «souci du paraître » et la croyance à «la valeur de la beauté et à la valeur de l'effort pour s'embellir » (Bourdieu,1979, p 223, 228).

Ainsi le THS a été en partie présenté aux femmes, et en partie pris par elles, non seulement comme un remède préventif ou curatif de certains troubles et pathologies, mais aussi comme une solution biologique à une situation sociale dans laquelle ne plus être fertiles les expose à une perte de valeur. Cette perte de valeur est perçue comme telle, ou s'exprime à travers des croyances diverses, notamment sur l'altération de l'apparence ou de la santé psychique.

La réponse biologique vient naturaliser l'origine de cette situation de domination, en l'assimilant aux phénomènes biologiques, et en masque la dimension sociale, qui s'inscrit dans les rapports sociaux entre hommes et femmes. Ce qui peut en partie rendre compte de l'engouement hâtif pour les effets bénéfiques dont le THS a été crédité et du long délai qu'il a fallu attendre pour leur évaluation rigoureuse.

Financements :

L'enquête qualitative a été réalisée par D. Delanoë, avec un financement de l'INSERM (Contrat Normalisé d'Etude Pilote n° 94 CN 15) et un financement complémentaire du laboratoire Théramex

(1995-1996). L'enquête quantitative a été réalisée par D. Delanoë, en collaboration avec le département médical de la SOFRES et le laboratoire Théramex. Le financement a été réalisé par le laboratoire Théramex (1996). Les entretiens de groupe ont été réalisés par I. Favre, D. Delanoë, V. Ringa, dans le cadre d'une étude pour la Direction Générale de la Santé, Ministère de l'Emploi et de la solidarité (1998).

REFERENCES

Bourdieu P. La distinction, 1979, p 223, 228

Bourdieu P., Questions de sociologie. Paris, Les Editions de Minuit, 1984.

Delanoë D. Critique de l'âge critique, usages et représentations de la ménopause.
Thèse d'anthropologie sociale et ethnologie, Ecole des Hautes Etudes en Sciences Sociales,
Paris, Octobre 2001.

Delanoë D. Histoires de la ménopause d'ici et d'ailleurs. In : Ringa V, Hassoun D, Attali C., Bréart G.,

Delanoë D., Lachowsky M., Lopez P., Mischlich D, Paris, Masson, 2003.

Denard-Toulet A. La ménopause effacée. Paris, Robert Laffont, 1975

Freud S., La naissance de la psychanalyse. (1902) Paris, PUF, 1950

Friedan B., La révolte du troisième âge. Paris, Albin Michel, 1995.

Furetière A., Le dictionnaire universel. 1690.

Gardanne, Ch.P.L. de, Avis aux femmes qui entrent dans l'âge critique, Paris, Gabon, 1816.

Gardanne, Ch.P.L. de, De la ménopause ou de l'âge critique des femmes, Paris, Méquignon-Marvis, 1821.

Guessous S Printemps et automne sexuels, Casablanca, EDDIF, Autres Temps, 2000.

Kaufert P., McKinlay S.M., Estrogen Replacement Therapy : the Production of Medical Knowledge

and the Emergence of Policy. In : *Women, Health and Healing*, Ellen Lewin and Virginia Olesen (eds.), London, Tavistock, Publications. 1985.

Koster A., Change-of-life anticipations, attitudes and experiences among middle-aged danish women. *Health care for women international*, 1991, 12, 1-13.

Peumery J.-J., Historique de la terminologie. In : Rozenbaum H., Peumery J.-J. *Histoire illustrée de la ménopause*. Paris, Roger Dacosta, 1990, p. 9-17.

Peumery J.-J., La ménopause au XIX^e siècle. In : Rozenbaum H., Peumery J.-J., *Histoire illustrée de la ménopause*. Paris, Roger Dacosta, 1990, p. 69-112.

Ringa V., Hassoun D., Femmes, Médecin et Ménopause. Paris, Masson, 2003.

Tahon M-B , Sociologie des rapports de sexe, 2004.

Wilson R.A. *Feminine forever*. M. Evans ed., New York, 1966

Tableau I Caractéristiques sociodémographiques des femmes ménopausées prenant ou non un THS, sur un échantillon représentatif de 1721 femmes âgées de 45 à 65 ans (d'après V.Ringa et H. Hassoun, 2003, p120,avec permission)

	Ensemble des f. ménopausées 1139 = 100%	Prise THS 399 = 100%	Non prise THS 717 = 100%
Age de la femme	%	%	%
45 à 49 ans	10	13	8
50 à 54 ans	20	27	16
55 à 59 ans	30	37	26
60 à 65 ans	40	23	50
Niveau d'études			
Primaire	33	25	38
Secondaire	53	57	50
Supérieur	14	18	12
Niveau économique du foyer			
Aisé	34	41	30
Moyen supérieur	42	42	42
Moyen inférieur /modeste	23	16	28
Catégorie d'habitation			
Moins de 5000 habitants	27	23	28
Grandes agglomérations	16	19	15
Activité professionnelle			
Oui	32	43	26
Non	68	57	74

(en gras et italiques, différences significatives $p < 0,05$)

Tableau II Médicalisation et pratiques d'entretien du corps des femmes ménopausées prenant ou non un THS, sur un échantillon représentatif de 1721 femmes âgées de 45 à 65 ans (d'après V.Ringa et H. Hassoun, 2003, p 121, avec permission).

	Ensemble des f. ménopausées 1139 = 100%	Prise THS 399 = 100%	Non prise THS 717 = 100%
Médecins consultés régulièrement	%	%	%
Généraliste	90	89	94
Gynécologue	55	81	56
Utilisation passée d'une méthode contraceptive (pilule ou DIU)			
Oui	58	70	50
Non	42	30	50
Intervention chirurgicale gynécologique			
Oui			
Non	48	52	45
	52	48	55
Sport			
Oui, régulièrement	26	33	23
Oui, de temps en temps	25	29	22
Non	49	38	55
Attention apportée à une alimentation équilibrée			
Oui	62	66	60
Peu ou pas du tout	38	34	40

Tableau III Pratiques cosmétiques des femmes ménopausées prenant ou non un THS, sur un échantillon représentatif de 1721 femmes âgées de 45 à 65 ans (d'après V.Ringa et H.Hassoun, 2003, p 121, avec permission).

	Ensemble des f. ménopausées 1139 = 100%	Prise THS 399 = 100%	Non prise THS 717 = 100%
Maquillage	%	%	%
Tous les jours	42	52	37
De temps en temps ou jamais	58	48	63
Crème antirides			
Tous les jours	33	43	27
De temps en temps	31	30	31
Jamais	36	27	42
Importance accordée à la séduction par l'apparence physique			
Importante	70	80	65
Pas importante	30	20	35

Tableaux reproduits avec l'aimable autorisation des éditions Masson, d'après D. Delanoë, Histoires de la ménopause d'ici et d'ailleurs, chapitre 5 de l'ouvrage « Femmes, médecins et ménopauses » de V Ringa et D Hassoun, , Masson, 2003.

THS ET QUALITÉ DE VIE: BÉNÉFICES MESURÉS

Evolution de la consommation de THS au cours des 20 dernières années.

S. ROZENBERG

Département de Gynécologie et Obstétrique, CHU St Pierre,
Université Libre de Bruxelles, Rue Haute 290, 1000 Bruxelles, Belgique

Au cours de cet exposé nous développerons successivement les points suivants : l'effet du THS sur différents aspects de la qualité de vie (bien-être, symptômes vasomoteurs, fonction cognitive et troubles de la mémoire, fonction urinaire), puis nous analyserons l'évolution de la consommation de THS au cours des 20 dernières années.

1. L'effet du THS sur la qualité de vie.

La qualité de vie est définie comme un concept générique qui se rapporte à la condition générale de la vie et qui peut englober différents types d'événements appartenant au registre physique, politique, moral ou social. Ce concept est reconnu dans la base de données Medline depuis 1977. Pour cet exposé, une recherche sur les mots clés « Quality of Life » and « HRT » a été effectuée dans les bases de données Medline et Cochrane. Nous n'avons retenu que les études publiées sous la forme de meta-analyses ou d'études randomisées. Les études concernant l'ostéoporose, les cancers et les maladies cardiovasculaires ont été exclues de cette présentation, car ces aspects seront traités par d'autres orateurs au cours de ce colloque.

Depuis 2002, les résultats de l'étude WHI ont totalement bouleversé la vision que nous avons du THS sur pratiquement tous les paramètres de santé y compris sur la qualité de vie. Néanmoins, il est essentiel de rappeler le contexte de l'étude : il s'agit d'une étude effectuée dans une population *a priori* « asymptotique », âgée de 50 à 79 ans (moyenne : 63) ayant un utérus intact et traitée par 0,625 mg d'estrogènes équinés (CEE) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) (n=8506) ou par placebo (n= 8102). Différents items concernant la qualité de vie ont été évalués dans cette population au moment de l'entrée dans l'étude, puis à 3 ans dans un sous-groupe (n=1511). Ces items ont été choisis dans des échelles de santé, de dépression, de troubles du sommeil, de fonctionnement sexuel et cognitif, et de symptômes de la

ménopause. L'opportunité du choix de ces items parmi ces échelles sort du contexte de cet exposé, mais cet essai évaluant un schéma particulier de THS n'a pas rapporté d'effet bénéfique cliniquement significatif dans la population étudiée. Néanmoins, peu de femmes (moins de 20 %) étaient ménopausées depuis moins de 5 ans et peu (moins de 20 %) se plaignaient de troubles liés à la ménopause.

Dans le sous-groupe de femmes symptomatiques on note une diminution de la sévérité des symptômes après un an chez 76,7 % des femmes traitées par THS et chez 51,7 % des femmes sous placebo ($p < 0,001$), ainsi qu'une diminution de la sévérité des sueurs nocturnes chez 71,0 % des femmes sous THS vs 52,8 % chez celles sous placebo ($p < 0,001$) (Hays et al 2003).

Le même schéma de THS a été évalué sur la prévention secondaire de maladies coronariennes dans l'essai HERS chez des femmes relativement âgées et à haut risque coronarien, et différents items concernant la qualité de vie ont aussi été évalués (Hlatky et al 2002). Globalement, cette étude randomisée n'a pas montré d'amélioration de la qualité de vie sous THS. Néanmoins, les auteurs ont observé une amélioration de la « santé mentale » (+2.6 vs -0,5; $p = 0,04$) et de la dépression (-0,5 vs +0,007; $p = 0,01$) chez les femmes qui souffraient de bouffées de chaleur ($n=434$) quand elles prenaient un THS plutôt qu'un placebo. Au contraire, les femmes qui n'avaient pas de symptômes climatiques ($n = 2325$) avaient de moins bons scores sous THS que sous placebo, tant pour l'évolution de la « fonction physique » (-4,2 vs -3,3; $p = 0,04$) que pour la fatigue et l'énergie (-4,6 vs -3,1; $p = 0,03$) (Hlatky et al 2002). Dans l'étude PEPI, Greendale et al (1998) ont étudié une population de femmes ménopausées nettement plus jeunes (875 femmes âgées de 45 à 64 ans au début de l'étude). Après un an de traitement, on observait une diminution significative des symptômes vasomoteurs (ORs 0,17–0,28) sous THS par rapport au placebo, mais sans amélioration concernant l'anxiété ou les symptômes affectifs.

MacLennan et al (2001) ont réalisé une revue systématique de l'effet des estrogènes oraux sur les symptômes vasomoteurs. Ils ont sélectionné 21 études randomisées où le THS était comparé à un placebo. Ces études devaient avoir une durée de 3 mois minimum. Ces auteurs concluent qu'il existe une diminution significative de la fréquence hebdomadaire des bouffées de chaleur en comparaison au placebo (différence pondérée -17,46 ; IC à 95 % : -24,72 à -10,21), soit une réduction de 77% de la fréquence (IC à 95 % : 58,2-87,5), ainsi qu'une diminution significative de la sévérité des symptômes (OR= 0,13, IC à 95 % : 0,08-0,22).

Hogervorst et al (2002) ont revu systématiquement l'effet du THS sur la fonction cognitive en sélectionnant 15 études (totalisant 566 femmes ménopausées). A l'exception d'études chez des femmes relativement jeunes qui avaient eu une ménopause chirurgicale, et

chez qui un effet bénéfique du THS sur certaines fonctions cognitives pourrait exister, les méta-analyses ne rapportaient aucun effet favorable du THS sur les fonctions cognitives (mesures verbales, spatiales, de mémoire ou de vitesse de lecture). Aucun effet favorable du THS n'a été rapporté par Rapp et al (2003) dans l'étude WHI comparant le THS (CEE+MPA) au placebo. Au contraire, Shumaker et al (2003) rapportent une incidence plus élevée de démence et de troubles cognitifs mineurs dans le groupe traité que dans le groupe placebo (mais il s'agit de petits effectifs et probablement de suites d'accidents vasculaires cérébraux).

Moehrer et al. (2003) ont effectué une méta-analyse de l'effet des estrogènes de substitution sur la continence urinaire et ont sélectionné 15 essais (totalisant 374 femmes traitées et 344 femmes sous placebo). Ces auteurs notaient une amélioration des plaintes subjectives (pour l'urgence 57 % d'effet bénéfique sous estrogène vs 28 % sous placebo), et pour l'incontinence de stress (43 % d'amélioration sous estrogènes vs 27 % sous placebo). Globalement, 50 % des femmes traitées étaient guéries ou décrivaient une amélioration de leurs symptômes contre seulement 25 % sous placebo. Il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquence nocturne ou d'incontinence d'urgence. Il convient toutefois de nuancer ces résultats, car dans l'étude HERS (non reprise dans la méta-analyse susmentionnée), les auteurs décrivent un taux plus faible de guérison sous THS que sous placebo (RR : 0,85 ; IC à 95 % : 0,76- 0,95). De même, dans l'étude observationnelle de la cohorte des Infirmières Américaines, un risque d'incontinence plus élevé est associé à la prise de THS (que ce soit par voie orale ou transdermique d'estrogènes seuls ou de traitement combiné).

En conclusion, il apparaît que le THS peut améliorer la qualité de vie quand celle-ci est affectée par la présence de symptômes du climatère. En l'absence de ceux-ci, le THS ne semble pas associé à une amélioration de la qualité de vie (particulièrement quand il est prescrit à des femmes relativement âgées).

2. L'évolution de la consommation de THS au cours des 20 dernières années.

Pour des raisons de limitation de temps nous présenterons uniquement quelques chiffres concernant la prévalence du THS aux Etats-Unis et en Europe au cours des dernières décennies, et plus spécifiquement au cours des dernières années. En préambule, il faut remarquer que tant les indications de prescriptions que les produits, les schémas de THS et leur dosages ont évolué au cours du temps.

Brett & Madaris (1997) ont suivi une cohorte de 5602 femmes pendant près de 30 ans (depuis les années 1970 à 1992). Près de 45 % de ces femmes qui avaient entre 25 et 74 ans au début des années soixante-dix ont utilisé un THS pendant au moins 1 mois, et 20 % pendant au

moins 5 ans. Entre 1987 et 1992, les femmes les plus jeunes de la cohorte sont devenues ménopausées et les proportions respectives d'utilisatrices de THS pendant au moins 1 mois et au moins 5 ans sont passées à 32 % et à 54 %. La probabilité d'utilisation était plus élevée si les femmes étaient caucasiennes, d'un niveau d'études supérieur, vivaient à l'ouest des Etats-Unis et avaient eu une ménopause chirurgicale. En Europe aussi on a observé une augmentation de la consommation de THS pendant ces années. Ainsi, en Suède, les taux ont augmenté de 7 % à 24 % entre les années 80 et 90. Toutefois, on note aussi une grande hétérogénéité de la consommation avec des taux élevés dans certains pays (20 à 56 %) en Finlande, Suède, Autriche, Danemark, France, Allemagne, Angleterre et des taux bas dans d'autres pays (2 %-4 %) Espagne, Italie, Portugal, Grèce, Irlande (Birkhauser 1996, Cornu 1999, Rozenberg 2000).

Différents auteurs ont évalué la consommation de THS au cours des dernières années : ainsi, aux Etats-Unis, Haas et al (2004) ont suivi une cohorte de 151 862 femmes âgées de 50 à 74 ans dans le cadre du dépistage mammographique : en 1997, avant la publication de l'étude HERS, 41 % d'entre elles étaient utilisatrices de THS avec un taux d'utilisation augmentant de 1 % (IC à 95% 0 % - 2 %) par trimestre. Après HERS, on a noté une diminution de 1 % (IC à 95 % : -3 % - 0 %) par trimestre et après l'étude WHI (2002) une perte de 18 % (IC à 95 % : -21 % -16 %) par trimestre. De même, Hersh et al (2004) rapportent que le taux annuel de prescriptions de THS aux Etats-Unis a augmenté de 58 millions en 1995 à 90 millions en 1999, mais a diminué jusqu'à 57 millions en 2003. Les différences les plus marquées concernent les THS combinés continus et les formes orales d'estrogènes. Les modifications sont inexistantes pour les traitements par voie transdermique (mais ceux-ci ne représentent qu'une faible part du marché américain). En Europe, on observe également une inflexion importante du taux de consommation de THS. Toutefois, la pente est plus tardive (elle ne commence qu'après l'étude WHI et pas après HERS) et elle est nettement moins importante. Globalement, les prescriptions de THS associant estrogène et progestatif, combinés et séquentiels, avaient diminué de près de 15 à 20% en 2003. Au sein de l'Europe, on observe aussi des variations très importantes : la perte est nettement plus marquée en Allemagne qu'en France. Cela s'explique probablement en partie par une différence de choix de produits : en Allemagne on prescrit souvent des formes combinées orales alors qu'en France les formes transdermiques sont plus souvent utilisées.

REFERENCES

- Birkhauser in European consensus development conference European Menopause Society, ed ESKA 1996, pp 225-228.
- Brett KM, Madans JH. Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol.* 1997;145 :536-45.
- Cornu C, Cano A, Pornel B, Melis GB, Boissel JP. Could institutional clinical trials exist in Europe? EUTERP Pilot Study Group. *European Trial of Estrogen/progestin Replacement treatment in Postmenopause.* *Lancet.* 1999;353:63-4.
- Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, Barrett-Connor E. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol.* 1998;92:982-988.
- Grodstein F, Lifford K, Resnick NM, Curhan GC. Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol.* 2004 ;103 :254-60.
- Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med.* 2004;140 : 184-188.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med.* 2003 ;348: 1839-54.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA.* 2004 ;291 :47-53.
- Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA.* 2002 ;287:591-7.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F [Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women \(Cochrane Review\)](#) From : The Cochrane Library , 2004, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- MacLennan A, Broadbent J, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18(4):CD002978
- Moehrer B, Hextall A, Jackson S [Oestrogens for urinary incontinence in women \(Cochrane Review\)](#) From The Cochrane Library, Issue 4, 2004 . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2663-72.
- Rozenberg S, Felleman C, Kroll M, Vandromme J. The menopause in Europe. *Int J Fertil Womens Med.* 2000 Mar-Apr;45(2):182-9.
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace R ne JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-B, OckeWende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 May 28;289(20):2651-62.

2ème Session : *Président : G. Breart (Inserm U149, Paris)*
Modérateur : A. Gompel (Hôtel-Dieu, Paris)

THS et Sein

- Les risques de cancer du sein selon WHI et WMS

G. Plu-Bureau (Inserm U521, et Hôpital Necker, Paris)

- Effet de différentes associations estroprogestatives sur la biologie

cellulaire du sein. Th. Maudelonde (Inserm U540, Montpellier)

- Evolution de la mortalité et morbidité par cancer du sein en France dans les tranches d'âge utilisatrices de THS

A. V. Guizard (Centre F. Baclesse, Caen ; Réseau FRANCIM)

Introduction *Anne GOMPEL* (Hôtel-Dieu, Paris)

L'inquiétude soulevée par le possible risque de cancer du sein est bien au centre des polémiques récentes sur le traitement substitutif (THS) de ménopause. Nous avons assisté depuis deux ans à des campagnes actives de presses de multiples obédiences pour dénoncer les risques encourus par les femmes traitées par hormones. Jusqu'à cet été où les estro-progestatifs ont été déclarés cancérigènes par le CIRC (tout comme le Tamoxifène).

S'en est suivi un arrêt massif des THS par les femmes avec ou sans symptômes climactériques et une culpabilisation de ces prescriptions. Il serait intéressant de pouvoir chiffrer les conséquences de recommandations basées sur le syndrome de précaution, des peurs archaïques et des avis prédominants de non-médecins. Au nom des « Evidence based Medicine » on aboutit au paradoxe d'utilisation non contrôlée de produits « naturels » aux vertus considérées comme certaines mais non démontrées, à la prescriptions d'alternatives également pourvoyeuses d'effets secondaires non négligeables comme l'Agreal® retiré du commerce en Espagne pour cause de dyskinésies tardives (la France est le premier pays prescripteur d'Agreal®) etc...une partie des femmes qui se faisaient suivre régulièrement échappent maintenant à ce suivi régulier. De plus les résultats de la WHI bras estrogènes sont utilisés pour préconiser la prescription d'estrogènes seuls notamment dans la discussion récente de la publication de la Million women study sur le risque de cancer de l'endomètre (1). Rappelons que dans deux études antérieures (2,3) il avait été montré que le risque de cancer de l'endomètre, augmente sous estrogènes persistait plusieurs années après l'arrêt du THS, contrairement au risque mammaire.

De plus, que ce qui a tout fait changer en matière de traitement de la ménopause est une information certes très importante mais qui n'est que partielle ne s'appliquant qu'à une population relativement âgée (moyenne d'âge 63 ans dans la WHI) et à un seul type de THS non utilisé en France.

La lecture des exposés suivants replace le débat dans une perspective scientifique : le risque existe **PROBABLEMENT** bien qu'il soit actuellement encore difficile de le chiffrer; un certain nombre d'experts en épidémiologie ont longtemps déclaré que une augmentation de RR inférieure à 2 voire 3 était impossible à affirmer. Malgré tout, la relative concordance du calcul de cette augmentation du risque dans les différentes études le rend vraisemblable.

Les exposés soulignent la prudence nécessaire pour interpréter les données de la littérature et la difficulté à conclure sur les différences de risques entre les différents types de traitements proposés (estrogènes seuls *vs* estro-progestatifs, séquentiels *vs* continus, différents

types de progestatifs ayant sans doute des effets très différents en terme de retentissement mammaire); ils insistent sur l'importance de définir les femmes ayant un risque personnel, et la difficulté actuelle de définir une durée optimale du traitement : l'âge reste un facteur de risque majeur, les effets vraisemblables du THS étant de promouvoir la croissance sur des tumeurs préexistantes.

Il nous semble qu'il faut donc raison garder et accepter un risque si des bénéfices sont à escompter des traitements : symptômes climactériques, ostéoporose importante; la place des traitements à la française dans la prévention cardiovasculaire n'étant pas exclue mais restant sans démonstration.

Références

- 1) Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators Risk of endometrial cancer Lancet. 2005 6;365(9470):1543-51
- 2) Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, Correia N, Persson I Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1131-7
- 3) Beresford S.A., Weiss N.S., Voigt L.F., McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. Lancet. 1997 ; 349 : 458-6

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

G. PLU-BUREAU¹, M. LÊ², J-Ch. THALABARD¹

1. Service Endocrinologie Médecine de la Reproduction, Hôpital Necker, Paris
2. INSERM U351, Villejuif

Introduction

Le traitement hormonal de substitution de la ménopause (THS) est utilisé par plus de 2 millions de femmes en France. Deux études anglo-saxonnes récentes concernant le risque de cancer du sein lié à l'utilisation d'un THS permettent d'évaluer à nouveau la balance risque-bénéfice de ce traitement [1, 2]. Cependant, la spécificité française reste l'utilisation préférentielle du 17- β -estradiol par voie transdermique, en association avec un traitement progestatif pour lequel la France dispose d'une grande variété de molécules. Ce type de traitement n'a jamais fait l'objet d'un essai randomisé, comme l'a été l'association des estrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), qui est le type de traitement le plus largement utilisé dans les pays anglo-saxons (Essai HERS et étude WHI). La question demeure de savoir si ces différentes molécules ont le même niveau de risque vis-à-vis du cancer du sein.

Résultats des deux essais randomisés

L'étude HERS est le premier essai randomisé publié concernant le THS [1]. Cet essai de prévention secondaire d'accident coronarien comportait comme critère de jugement principal la récurrence ou le décès par cardiopathie ischémique. Toutes les autres pathologies, dont le cancer du sein, ont bien sûr été répertoriées chez les 2763 femmes de l'étude (1380 femmes dans le groupe traité et 1383 dans le groupe placebo). Les femmes étaient toutes ménopausées, âgées de 44 à 79 ans. Le THS utilisé comportait 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés associés à 2,5 mg de MPA utilisé en continu.

L'étude WHI (Women's Health Initiative) a analysé ce même schéma thérapeutique chez 16608 femmes (8506 femmes dans le groupe traité et 8102 dans le groupe placebo) [2]. Il s'agissait pour cette étude d'un essai de prévention primaire chez des femmes ménopausées, âgées de 50 à 79 ans à l'entrée dans l'étude, et ne présentant pas de symptômes fonctionnels importants afin de limiter le nombre de femmes susceptibles de modifier leur traitement durant la période de suivi.

Les résultats de ces deux essais sont tout à faits concordants, puisque le risque de cancer du sein associé à ce THS est augmenté de 27 % dans l'essai HERS (Risque relatif : 1,27 [0,8-1,9 intervalle de confiance à 95 %]), après une moyenne de suivi de 6,8 années, et de 24 % (Risque relatif : 1,24 [1,0-1,5]) dans l'essai WHI après une moyenne de suivi de 5,6 années.

Toutefois, il convient de noter que dans ces deux essais, un quart des femmes avait utilisé un traitement hormonal avant leur recrutement (24 % pour HERS et 26 % pour WHI).

Le fait d'avoir inclus des femmes antérieurement traitées, même si le tirage au sort permet d'espérer une répartition aléatoirement équirépartie entre les deux groupes de traitement, pose le problème de l'interprétation des résultats en terme d'effet-durée du traitement. Pour clarifier cette question, les auteurs ont publié un article centré plus spécifiquement sur le risque de cancer du sein, afin de détailler les différents risques chez les femmes n'ayant jamais reçu de traitement et chez les femmes antérieurement traitées, dans le but de prendre en compte le nombre d'années d'utilisation du THS avant le recrutement [3].

Le tableau I montre les résultats dans ces deux sous-groupes de femmes. Dans le sous-groupe des femmes jamais traitées antérieurement, les résultats sont plutôt rassurants puisque aucune augmentation significative de risque à 6 ans n'est observée. Le risque global ne tenant pas compte de la durée est de 1,09 (0,86-1,39 ; intervalle de confiance à 95 %). Cependant le test de tendance est significatif ($p=0,02$), pouvant s'expliquer par le fait que les risques diminuent les deux premières années puis augmentent légèrement durant la 4^{ème} et la 5^{ème} année. Mais globalement, le nombre de cancers du sein n'est pas différent dans les deux groupes analysés. Ces résultats, surprenants, sont interprétés par les auteurs comme un retard au diagnostic chez les femmes traitées, ce qui serait potentiellement lié à une augmentation de la densité mammaire mammographique qui rend le diagnostic précoce plus difficile. Le niveau de risque du sous-groupe des femmes antérieurement traitées est en fait plus élevé que celui des femmes non traitées. Dans ce sous-groupe de femmes, le risque n'augmente pas significativement avec la durée du suivi (p de tendance = 0,11). Les risques les plus élevés sont observés chez les femmes qui ont utilisé un THS durant cinq années ou plus avant l'entrée dans l'étude (RR=2,27) ou qui sont en cours d'utilisation au moment du recrutement (RR=2,86).

Principaux résultats des études épidémiologiques.

Une méta-analyse sur données individuelles, publiée en 1997, avait largement contribué à établir le lien entre utilisation d'un THS et risque de cancer du sein [4]. La réunion de cinquante deux études rassemblant 52 000 femmes atteintes de cancer du sein et plus de 100 000 femmes témoins avait permis d'estimer un risque global. Les femmes utilisant un traitement depuis plus de 5 ans au moment du diagnostic de cancer du sein, ou l'ayant interrompu depuis moins de 5 ans, avaient une augmentation de risque d'environ 30 % par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé ce type de traitement. Les résultats des deux essais randomisés sont donc tout à fait concordants avec ce bilan. Des risques équivalents étaient observés pour les traitements estrogéniques seuls ou les traitements combinés estro-progestatifs. Des études épidémiologiques plus récentes et notamment la " Million Women Study " (5) ont apporté de nouveaux éclaircissements concernant les différences de risque en fonction des différents types et schémas d'administration.

Risque du type de traitement : estrogènes seuls *versus* estro-progestatifs

La plupart des études récentes montrent un risque de cancer du sein plus élevé chez les femmes utilisant un traitement combiné que chez les femmes utilisant un traitement estrogénique seul (tableau II). Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu des différences entre les femmes qui utilisent un traitement estrogénique seul (femmes hystérectomisées) et celles qui reçoivent un traitement combiné. Les résultats du sous-groupe des femmes hystérectomisées utilisant soit un traitement estrogénique seul (0,625 mg d'estrogènes conjugués équins), soit un traitement placebo ont été récemment publiés. Ce bras de l'étude WHI a été interrompu de façon prématurée en raison d'un nombre accru d'accident vasculaire cérébral. Cette étude ne montre pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein lié au traitement estrogénique seul (6). Plusieurs interprétations peuvent être proposées : 1) le sous-groupe des femmes hystérectomisées est moins important que le groupe de femmes non hystérectomisées ; la puissance de l'étude pour détecter un effet similaire pourrait donc nécessiter un délai plus important, bien que les résultats du suivi des premières années mettent en évidence un risque plus faible de ce traitement par rapport au traitement combiné estro-progestatif ; 2) le sous-groupe de femmes hystérectomisées pourrait avoir un risque plus faible

et retardé par rapport aux femmes non hystérectomisées ; en effet, l'ovariectomie, souvent associée à l'hystérectomie, avance l'âge de la ménopause et diminue donc le risque de cancer du sein par rapport à une femme de même âge non ovariectomisée ; cependant, compte tenu du type tout à fait particulier de la population étudiée dans cette dernière publication de l'étude WHI (45 % des femmes présentaient un BMI supérieur à 30, 47 % des femmes avaient utilisé un traitement hormonal avant l'entrée dans l'étude....), l'extrapolation à la population générale doit être prudente.

Risque des traitements en fonction des modes d'administration.

Plusieurs études d'observation ont analysé les différentes façons d'administrer les progestatifs [4, 5, 7 – 14]. Le tableau II résume les études ayant comparé l'administration séquentielle ou continue du progestatif. Ces études ne comportent en particulier pas de définition homogène de l'administration séquentielle, la durée requise pour cette définition étant variable d'une étude à l'autre (de 10 à 24 jours). Une seule étude montre un risque inférieur chez les femmes utilisant un traitement continu par rapport aux femmes utilisant un traitement séquentiel [9]. Cette étude est particulière car elle a recruté des femmes dont la date de la ménopause était clairement définie. Cette variable est en effet fondamentale dans l'analyse de ce risque compte tenu de la cassure caractéristique de la courbe d'incidence du cancer du sein au moment de la ménopause, définissant ainsi l'hormonodépendance du cancer du sein.

Dans ces études d'observation, les progestatifs sont souvent différents. Or les différentes classes thérapeutiques de progestatifs peuvent avoir des effets variables en termes d'activité estrogénique, progestative ou androgénique. Ainsi, les progestatifs norstéroïdes (dérivés de la 19 nor-testostérone) ont une activité estrogénique résiduelle non négligeable. Par ailleurs, les progestatifs norprégnanes ou prégnanes, largement utilisés en France, sont très peu étudiés, et ont des activités progestatives différentes pour chaque molécule.

Une autre étude, largement médiatisée, car analysant 1 million de femmes britanniques, a apporté des informations sur le risque de cancer du sein lié au traitement estrogénique par voie extra-digestive [5]. Le risque associé aux estrogènes par cette voie est de 1,24 (1,11 – 1,39 ; intervalle de confiance à 95 %). Dans cette étude, les niveaux de risque de cancer du sein sont très supérieurs à l'ensemble des études précédemment publiées, probablement du fait du type de recrutement des femmes (participation à un dépistage mammaire). Cette étude pose différents problèmes méthodologiques, le plus important étant l'absence de mise à jour des traitements lors du suivi des patientes. Cette information n'était en fait disponible qu'au moment du

recrutement de la patiente dans l'étude, ce qui rend l'interprétation des résultats délicate. En effet, sur un échantillon aléatoire des femmes de cette étude, les auteurs ont montré que 26 % des femmes avaient modifié leur traitement pendant la période de suivi. Quoi qu'il en soit, les résultats de cette étude convergent avec ceux des études publiées précédemment. Très prochainement, une étude de cohorte française (cohorte E3N) analysant des femmes du milieu enseignant, apportera probablement des résultats intéressants sur le risque de cancer du sein lié au traitement les plus couramment prescrits en France (estrogène par voie transdermique en combinaison avec la progestérone naturelle par exemple).

Discussion

La plupart des études publiées tendent à montrer que le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes utilisant un THS combiné que chez les femmes n'utilisant pas de traitement ou utilisant un traitement estrogénique seul. Les résultats concernant à la fois le type d'administration des estrogènes (voie orale ou voie transdermique) et le type d'estrogènes (estrogènes conjugués équins ou 17- β -estradiol) montrent des résultats identiques pour toutes ces catégories d'administration ou de type de molécules estrogéniques. En revanche, en ce qui concerne les progestatifs, à la fois le type de molécule utilisée et la façon de l'administrer, séquentielle ou continue, la synthèse est beaucoup plus difficile [15].

L'excès de risque de 26 % mis en évidence dans l'essai WHI n'entraîne pas systématiquement un nombre de cancers du sein attribuable au THS de 8 cas par an pour 100 000 femmes [16]. Ce nombre observé dans l'essai WHI n'est pas applicable à tous les pays, et à toutes les tranches d'âge. Il dépend en fait du taux d'incidence observé dans la population étudiée : si ce taux est de 15 pour 10 000 femmes, un risque relatif de 1,26 correspond à un excès de 4 cas par an "attribuables" au THS ; si ce taux est de 40 pour 10 000 femmes, le même risque relatif entraîne cette fois un excès de 10 cas par an. Ceci permet de préciser que, même si le risque relatif de cancer du sein est peu modifié par l'âge des femmes, comme l'indique l'essai WHI, le nombre de cas en excès est d'autant plus élevé que l'âge augmente.

Par ailleurs, à l'échelon individuel, l'âge de la ménopause est un paramètre fondamental à prendre en compte dans l'analyse de ces résultats. En effet, l'incidence du cancer du sein présente un infléchissement caractéristique au moment de la ménopause. Il est bien connu qu'un âge précoce à la ménopause réduit le risque de cancer du sein. Plus l'âge de la ménopause augmente, plus le risque de cancer du sein augmente. Ces données sont fondamentales car

l'impact d'un excès de risque, même limité, lié au THS est tout à fait différent en fonction de l'âge de ménopause de la patiente. Si l'âge de la ménopause est relativement précoce (moins de 50 ans), l'incidence du cancer du sein dans ce sous-groupe de femmes se situe à un niveau forcément plus faible que celui des femmes ayant une ménopause plus tardive. La durée totale d'exposition aux estrogènes semble être un critère plus significatif que l'âge à la ménopause pour évaluer le risque de cancer du sein. Or, une année de traitement correspond à une année supplémentaire d'exposition aux estrogènes [16]. La prescription de ce type de traitement doit donc être adaptée en tenant compte aussi de ce type de critère.

Conclusion

L'ensemble des études publiées montre que le THS augmente à long terme le risque de cancer du sein. Cependant le débat reste ouvert pour déterminer la durée à partir de laquelle le risque devient inacceptable dans la balance risque -bénéfice de ce type de traitement. Les traitements d'une durée inférieure ou égale à 5 ans ne paraissent pas augmenter ce risque de façon significative par rapport aux femmes non traitées. L'âge de la ménopause apparaît par ailleurs un des facteurs fondamentaux pour la prise de décision de prescription d'un THS, la prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque de cancer du sein permettant d'adapter au cas par cas cette prescription.

REFERENCES

1. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 ; 288 : 58-66.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women- Principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ;288 :321-33.
3. Chlebowski RT, Hendrix SI, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ;35 :1047-59.
5. Million women study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.

6. The Women's Health Initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
7. Magnusson C, Baron JA, Bregström R, Adami HO, Persson I. Breast cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin- replacement therapy. *Int J Cancer* 1999 ;81 :339-44.
8. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L et al. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes and Control* 1999; 10: 253-260.
9. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000 ; 283 : 485-91.
10. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk : estrogen *versus* estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 :328-32.
11. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Buring JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk : the Women's Health study (United States). *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 847-854.
12. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287: 734-741.
13. Weiss LK, Burkman RT Cushing-Haugen KL et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1148-58Olsson HK et al. *Cancer* 2003; 97: 1387.
14. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289:3254-63.
15. NAMS. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10: 113-132.
16. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-44.

Tableau I : Risque relatif de cancer du sein lié au traitement hormonal substitutif combiné, par années depuis l'entrée dans l'étude (essai WHI), en fonction d'un traitement hormonal antérieur

Durée du suivi (en années)	Risque relatif de cancer du sein chez les femmes non encore traitées	Risque relatif de cancer du sein chez les femmes traitées antérieurement
1	0,48	0,90
2	0,65	1,10
3	0,96	3,09
4	1,45	2,16
5	1,61	3,56
6 +	1,24	1,99
<i>Test de tendance : p</i>	<i>0,02</i>	<i>0,11</i>

Tableau II : Comparaison des risques de cancers du sein en fonction des types de traitements utilisés.

Auteur - année	Type d'étude - Pays	Risque des traitements estrogéniques seuls [§]	Risque des traitements combinés estro-progestatifs [§]	Risque associé aux traitements séquentiels [§]	Risque associé aux traitements continus [§]
Méta-analyse d'Oxford 1996	Méta-analyse	1,34 (SE 0,09)	1,5 (0,33 SE)		
Magnusson 1999	Cas-Témoins Suède	1,9 (1,5-2,6)	1,6 (1,4-1,9)	1,48 (1,08-2,04)	1,41 (1,09-1,83)
Persson 1999	Cohorte Suède	1,1 (0,6-1,6)	1,9 (1,3-2,8)		
Schairer 2000	Cohorte USA	1,1 (1,0-1,3)	1,3 (1,0-1,6)		
Ross 2000	Cas-Témoins USA	1,1 (1,0-1,2)*	1,2 (1,1-1,5) *	1,38 (1,13-1,68)**	1,09 (0,88- 1,35)**
Porch 2002	Cohorte USA	1,0 (0,7-1,4)	1,4 (1,1-1,8)	1,04 (0,74-1,46)	1,82 (1,34-2,48)
Chen 2002	Cas-Témoins emboité USA	1,2 (0,9-1,6)	1,5 (1,0-2,1)	1,62 (1,03-2,55)	1,85 (0,81-4,21)
Weiss 2002	Cas-Témoins USA	0,8 (0,7-1,1)	1,2 (0,9-1,5)	0,98 (0,74-1,30)	1,45 (1,09-1,91)
Olsson 2003	Cohorte Suède	0,7 (0,4-1,3)	1,2 (0,7-2,0)	1,44 (0,67-3,08)	3,13 (1,70-5,75)
Li 2003	Cas-témoins USA	1,0 (0,8-1,3)	1,7 (1,3-2,2)	1,80 (1,20 – 2,70)	1,60 (1,20 – 2,20)
Million Study 2003	Cohorte UK	1,3 (1,2-1,4)	2,0 (1,9-2,1)	2,12 (1,95-2,30)	2,40 (2,15-2,67)

§ : risque relatif et intervalle de confiance à 95% * par 5 ans d'utilisation ** utilisation des progestatifs dérivés de la 19 nor-testostérone.

EFFETS DES ESTRO-PROGESTATIFS SUR LA BIOLOGIE CELLULAIRE DU SEIN

Th. MAUDELONDE

Laboratoire de Biologie Cellulaire-CHU de Montpellier ; INSERM U540

Estrogènes et progestatifs sont des hormones très fréquemment prescrites en pratique clinique courante (contraception orale ; régulation du cycle menstruel ; traitement hormonal de la ménopause...). Leurs effets secondaires sur le sein, bénéfiques ou délétères, font depuis des années l'objet de controverses passionnées entre spécialistes, et selon la dernière étude publiée les opinions oscillent entre des effets secondaires négligeables ou au contraire délétères.

L'utilisation de produits très diversifiés et la complexité de leur mécanisme d'action ne facilitent pas la clarification de leur utilisation. Le développement d'études prospectives sur des grands nombres et les progrès importants réalisés dans la connaissance de la biologie de la cellule ont permis de mieux appréhender leur action.

I- Mécanisme d'action cellulaire des stéroïdes sexuels

Une grande partie de leurs effets biologiques passent par des récepteurs nucléaires qui font partie d'une superfamille de protéines qui régulent l'expression des gènes. La structure des gènes de cette famille présente des caractéristiques communes. Ils comportent 8 exons correspondant au niveau de la protéine à des domaines (A à E ou F) dont les fonctions sont bien définies. Les extrémités NH₂ (A/B) et COOH (D-E/F) sont nécessaires à l'activité de régulation transcriptionnelle du récepteur et sont respectivement appelées AF1 et AF2. AF1 serait fonctionnel dès que le récepteur dimérisé se fixe sur l'ADN alors que l'activité d'AF2 serait fonction de la molécule ayant lié le récepteur. Le domaine C présente deux doigts de zinc [Mader S et al.1993] qui sont responsables de la liaison à l'ADN, au niveau de régions spécifiques appelés éléments de réponse (RE ; ERE pour les estrogènes et PRE pour la progestérone), situées dans la zone régulatrice des gènes contrôlés. C'est cette liaison qui est responsable de l'initiation ou de l'inhibition de la transcription des gènes cibles. Le domaine de la région D-E/F, localisation de la liaison du ligand spécifique, a aussi d'autres fonctions : il est

nécessaire à la dimérisation des récepteurs, à la translocation nucléaire du complexe ainsi formé et à ses interactions avec des cofacteurs nucléaires (co-activateurs et co-inhibiteurs) chargés de transmettre le message hormonal au niveau de la machinerie transcriptionnelle.

Classiquement, dans le cytoplasme le récepteur nucléaire inactif est lié à des protéines chaperonnes ou protéines de choc thermique (HSP90, HSP70). Lorsque le ligand stéroïdien pénètre dans la cellule, il se lie au récepteur correspondant qui se sépare des molécules chaperonnes et s'active en modifiant sa conformation. Il se dimérise et il acquiert une haute affinité pour les éléments de réponse spécifiques situés sur l'ADN. Une fois lié à l'ADN, le récepteur stéroïdien va moduler l'expression de ses gènes cibles. Son activité régulatrice est le plus souvent sous le contrôle de protéines nucléaires appelées cofacteurs qui vont lier le récepteur activé. En cas d'activation de la transcription, ces protéines sont appelées co-activateurs, dans le cas contraire ce sont des co-inhibiteurs. La plupart de ces cofacteurs sont multi-fonctionnels et ils ne semblent pas spécifiques d'un récepteur nucléaire. Ils agissent le plus souvent en complexes multiprotéiques qui possèdent notamment des activités histone acétyltransferase, de remodelage de la chromatine et de ré-initiation de la transcription quand il s'agit de co-activateurs [Jones KA et al 2001]. L'ADN est enroulé autour de protéines histones. Les complexes co-activateurs favorisent donc l'acétylation des histones qui se dissocient. L'ADN se linéarise, permettant l'action des protéines impliquées dans la transcription des gènes en ARN messager. Les co-inhibiteurs ont au contraire une activité désacétylase, ou bien ils recrutent des protéines à activité désacétylase [Chen JD et al. N1995, Nagy L et al 1997]. Il vont permettre la reconstitution du nucléosome par ré-association des histones. La proportion variable de ces cofacteurs dans les cellules des divers tissus cibles permet d'expliquer, pour partie, la spécificité tissulaire des réponses aux stéroïdes sexuels.

Il existe deux isoformes du RE. Le plus anciennement connu, le RE α , est porté par le chromosome 6 [Ponglikitmongkol M et al 1988]. Le second, découvert récemment, appelé RE β , est situé sur le chromosome 14 [Kuiper G et al, 1996; Mosselman S et al 1996]. Les deux isoformes s'expriment dans tous les tissus de l'organisme mais en des proportions relatives variables. Ceci a surtout été démontré chez le rongeur [Brandenberger AW et al, 1997, Couse, J.F. & Korach KS 1997, Enmark E et al. 1997, Kuiper GGJM et al 1997]. De façon générale, le RE α prédomine dans les tissus dont les processus de cancérogenèse peuvent dépendre des estrogènes comme le sein et le foie. Les tubules contournés du cortex rénal, la peau, les glandes surrénales, l'intestin, le thymus, le cerveau, l'hypophyse, les leucocytes, la moelle osseuse, les cellules séminifères des testicules et l'ovaire semblent exprimer fortement le RE β , et à un

niveau supérieur à celui du RE α . Les 2 formes sont retrouvées dans l'os, les vaisseaux, le poumon et à des degrés moindres dans tous les autres tissus de l'organisme.

Classiquement, lorsque l'estradiol pénètre dans la cellule, il se lie au récepteur qui se sépare des molécules chaperonnes et va agir au niveau de l'ADN après son homodimérisation. Les REs sont aussi capables de s'hétérodimériser et d'avoir ainsi des effets possiblement variables en fonction de leur dimérisation [Cowley SM et al 1997]. Ils sont aussi responsables d'autres effets génomiques [Nilsson S et al. 2001]. Ils peuvent moduler l'activité d'autres facteurs transcriptionnels comme SP1 [Porter W et al.1997], et celle des facteurs de croissance en particulier en se fixant au niveau du complexe AP1 [Webb P et al 1995]. Une interférence avec la voie de NF κ B a aussi été décrite.

Le RP présente aussi 2 isoformes (RPA et RPB), mais elles sont issues du même gène. La forme RPA est plus courte au niveau de l'extrémité NH₂ de la protéine. La forme RPB paraît plus active que la forme RPA. Il est possible que la forme RPA ait pour rôle principal de s'hétérodimériser avec la forme RPB afin d'inhiber son activité. Ces récepteurs présentent la particularité d'avoir une structure très voisine de celui des récepteurs des androgènes, de celui des glucocorticoïdes et de celui des minéralocorticoïdes. En fonction de leur structure, les progestatifs vont donc avoir des effets agonistes de la progestérone, via les RP, mais aussi des effets agonistes ou antagonistes d'autres stéroïdes en fonction de leur affinité de liaison et de leur capacité à induire une transconformation des récepteurs nucléaires correspondants. Il semble donc que c'est la structure même du progestatif qui soit importante pour son activité biologique.

II- Les études d'inactivation des récepteurs nucléaires chez la souris ont permis de dissocier les actions des estrogènes de celles des progestatifs

- Importance de l'action des estrogènes dans le développement canalaire de la glande mammaire

Chez les souris homozygotes pour l'inactivation du RE α (ERKO α), la glande mammaire est normale lors de la période néonatale et prépubère. Cependant, à l'âge adulte, le sein demeure prépubère, démontrant que le RE α est nécessaire pour la maturation de la glande mammaire. Les glandes de ces souris possèdent toutes les structures nécessaires à leur développement : stroma, épithélium, tissu conjonctif et arbre canalaire rudimentaire. Il est

possible que cette absence de développement soit liée à une diminution locale du taux de récepteurs de la progestérone et de la production de prolactine au niveau hypophysaire [Couse JF & Korach KS 1999].

Chez les souris homozygotes pour l'inactivation du RE β , la glande mammaire apparaît avoir une différenciation normale à l'âge adulte, avec une structure lobulo-alvéolaire normale durant les grossesses, montrant bien que, dans le sein comme dans l'utérus, c'est le RE α qui paraît prédominant pour l'effet biologique.

- Rôle de la progestérone dans la différenciation terminale du sein

Chez la souris ovariectomisée, un traitement estro-progestatif induit une structure canalaire très ramifiée avec un système alvéolo-lobulaire intercanalaire abondant. Les études d'inactivation du récepteur de la progestérone (RP) chez la souris [Lydon JP et al 1995] ont permis d'obtenir des souris femelles homozygotes pour l'absence de RP fonctionnel, dont les glandes mammaires présentaient une structure canalaire très pauvre, avec moins de dichotomie et une structure alvéolo-lobulaire absente, soulignant le rôle important de la progestérone dans la différenciation terminale du sein. Les études d'inactivation de gènes chez la souris ont aussi montré que l'action de la progestérone au niveau de la glande mammaire passait par le RP-B [Mulac-Jericevic B et al 2000]. La progestérone, dans ce modèle, agit en induisant la synthèse d'un certain nombre de protéines, dont la famille des protéines transmembranaires appelées Wnt (16 sont actuellement identifiées) et qui sont associées à la matrice extracellulaire. L'une d'entre elles paraît plus impliquée que les autres. Il s'agit de Wnt4, qui est colocalisée avec les RPs dans les cellules mammaires de souris [Briskin C et al 2000] et qui reproduit l'effet de la progestérone sur le développement lobulo-alvéolaire, lorsqu'elle est produite dans des cellules mammaires où le gène de RP est inactivé [Robinson GW et al 2000].

- Impact des progestatifs dans la cancérogenèse du cancer du sein chez le rongeur

L'importance de la différenciation tissulaire dans l'apparition d'une tumeur mammaire est bien mise en évidence dans les souris ayant une inactivation du RP. Lorsque l'on fait agir un agent carcinogène (DMBA) chez des souris castrées, 60 % développeront un cancer du sein sous l'effet d'une isogreffe hypophysaire dans un groupe de souris normales, alors que seulement 15 % des souris ayant une inactivation des RP ont font un. Cette observation est à

rapprocher des données histologiques qui montrent que les cancers du sein se développent dans leur quasi totalité dans l'unité terminale ductulo lobulaire [Wellings SR et al 1975] dont le développement est soumis au contrôle de l'action conjuguée des estrogènes et de la progestérone.

- *Chez l'humain*

a - La prolifération

In vitro, en culture de cellules mammaires cancéreuses ou normales ayant des RE et des RP, les estrogènes induisent la prolifération. L'effet de la progestérone sur la prolifération est difficile à différencier de celui des estrogènes.

-Ainsi, sur des **cultures de cellules mammaires humaines normales**, la promégestone (R5020) inhibe la prolifération induite par les estrogènes en diminuant la synthèse locale d'estrogène (baisse de la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase qui transforme l'estrone en estradiol) [Gompel A et al 1986]. *In vivo*, chez la souris nue castrée, l'implantation de tissus périlésionnels obtenus à partir d'interventions pour mastopathie bénigne chez 89 femmes [Laidlaw IJ et al 1995] objective une absence d'effet prolifératif de la progestérone lorsque celle-ci est injectée sans estrogènes. Par contre, à la seule dose étudiée, la progestérone n'inhibe pas la prolifération induite par l'estradiol.

-Sur les **cellules mammaires humaines cancéreuses**, un nombre croissant de publications font état d'un effet propre, biphasique des progestatifs sur la prolifération cellulaire [Clarke CL & Sutherland RL 1990]. Une étude récente faite sur des cellules mammaires cancéreuses sans RP (T47Dco) transfectées avec le RP-A (T47D-YA) ou le RP-B (T47D-YB) [Groshong SD et al 1997], montre que, dans les cellules T47D-YB, la progestérone et le R5020 stimulent la prolifération cellulaire pendant les premières 24 heures de traitement. Cette prolifération pourrait se faire par l'induction transitoire de protéines du cycle cellulaire (cycline D1, c-myc, c-fos) par la progestérone via ses récepteurs (RP-A et RP-B) [Musgrove EA et al, 1991 ; Graham JD & Clarke CL 1997]. Après 24 heures, la prolifération s'effondre jusqu'à plus de 40 heures en bloquant le cycle cellulaire en phase G1 tardive. Cet effet serait dû à une diminution de la synthèse des cyclines (D1, E, A et B), mais surtout à l'augmentation de l'expression des inhibiteurs des kinases (p21 et p27^{Kip1}). Dans la même étude, les auteurs

observent une augmentation du nombre de récepteurs à l'EGF qui peut induire un échappement à l'effet antiprolifératif secondaire de la progestérone. Si la progestérone est donnée en continu, cet échappement ne se produit pas, probablement par persistance de la stimulation de p21 et p27^{Kip1}. Des données similaires sur la prolifération des cellules T47D ont été retrouvées avec l'acétate de médroxyprogestérone [Thuneke I et al 2000].

- L'effet de différents progestatifs sur une autre lignée de cellules mammaires cancéreuses (ZR75) est d'autant plus antiprolifératif que l'affinité du produit pour le récepteur des androgènes (RA) est faible [Poulin R et al 1990]. Norethindrone et norgestrel (dérivés de la 19-nortestosterone) avaient la plus forte activité androgénique et se montraient les moins efficaces pour inhiber la prolifération cellulaire induite par les oestrogènes, probablement parce qu'ils se lient aussi au récepteur des oestrogènes (RE). Cette étude a été confirmée par un travail qui montre que les dérivés androgéniques (norgestrel et gestodène) stimulent la prolifération de cellules mammaires cancéreuses RE+ (MCF7) en culture, contrairement à l'acétate de médroxyprogestérone [Catherino WH et al 1993 ; Jordan VC et al 1993]. Cet effet est inhibé par un antiestrogène pur (ICI 164, 384), mais pas par le RU486, démontrant que cette induction de la prolifération passe par la liaison de ces composés aux REs.

- Les métabolites de la progestérone peuvent avoir, eux aussi, des effets propres. Deux familles de métabolites de la progestérone ont été étudiées plus particulièrement : - les Δ^4 -pregnènes et plus particulièrement le dérivé 3α hydroxylé (3α HP) ; - les 5α pregnanes et plus particulièrement le 5α -pregnane-3,20-dione (5α P). Wiebe JP et al [2000] ont étudié ces métabolites dans 6 cancers du sein infiltrants, montrant que le rapport 5α P/ 3α HP est 30 fois plus important dans la tumeur que dans le tissu péri-tumoral. L'analyse de l'activité biologique de ces métabolites dans des lignées de cellules mammaires cancéreuses RE positive (MCF7, ZR-75-1) et une lignée RE- (MCF-10A) montre que 5α P favorise le détachement des cellules du support et la prolifération des cellules ; au contraire, le 3α HP favorise l'adhésion des cellules sur le substrat et diminue la prolifération. Ainsi, une augmentation du rapport 5α P/ 3α HP dans du tissu mammaire normal favoriserait les processus de cancérogenèse.

b - Apoptose, famille des protéines Bcl-2 et pathologie mammaire

Les protéines de la famille bcl-2 sont essentielles pour la régulation de l'apoptose. Bcl-2 et bcl-x_L sont anti-apoptotiques et bax est pro-apoptotique. Ils sont exprimés dans le tissu mammaire normal [Bargou et al 1995, Sabourin et al 1994, Ferrières et al 1997]. bcl-2, évalué en immunohistochimie, s'élève durant la phase folliculaire pour diminuer en phase lutéale [Sabourin et al.1994 ;Gompel A. et al. 2000]. Des études de transfection, *in vitro*, de bcl-2, à l'aide d'un vecteur viral, dans des lignées de cellules épithéliales mammaires non tumorales ont montré que l'hyperexpression de bcl-2 inhibe la mort cellulaire, induit la prolifération cellulaire ainsi que la morphogénèse, mais pas la cancérogénèse [Lu PJ et al 1995]. L'analyse de bcl-2 et bcl-x_L par Western blot fait à partir de cellules mammaires montre que leur expression est diminuée sous l'action de progestatif (OD 14) [Kandouz M et al 1999].

L'expression de bcl-2 est stimulée par l'estradiol dans la lignée de cellules mammaires cancéreuses MCF7 (RE+RP+), alors que les androgènes et les progestatifs semblent l'inhiber [Leung LK & Wang TT 1999; Lapointe J et al 1999; Kandouz M. et al 1996]. Les estrogènes n'ont pas le même effet sur les autres membres de la famille bcl-2. Ainsi, ils ont peu d'effet sur la production de bcl-x_L [Leung LK Wang TT 1999 ; Wang TT & Phang JM 1995] et ils diminuent la synthèse de la protéine pro-apoptotique bax. Des cellules mammaires normales obtenues à partir de mammoplasties de réduction ont un taux d'apoptose peu modifié par un traitement par l'acétate de noméggestrol (9+/- 6 % vs 8+/- 5 % dans le groupe contrôle). Par contre, le retrait de l'acétate de noméggestrol du milieu de culture induit un taux élevé d'apoptose (41+/-14 %). Si, au lieu d'être mises en culture, les cellules mammaires normales sont injectées dans des souris nues, des résultats similaires sont obtenus : 16,5 % de cellules apoptotiques si le progestatif est pris jusqu'à la récupération des cellules, 36,2 % si le traitement est arrêté 48 heures avant et 60,5 % pour une période d'arrêt de 72 heures [Desreux J. et al 1998].

P 53 est une protéine clé entre la prolifération et l'apoptose. C'est un gène suppresseur de tumeur et c'est un des éléments essentiels pour le contrôle de la prolifération et de la survie de la cellule. La p53 a normalement une demie vie très courte (de l'ordre de quelques minutes [Rogel A et al 1985]. L'hyperexpression de p53 est associée à une prolifération élevée et à un index apoptotique élevé [Lipponen P et al, 1994]. En réponse à une altération du génome, la p53

devient très stable avec une demie vie très longue favorisant son activité. Les progestatifs semblent diminuer l'expression de la p53 [Gompel A. et al 2000].

c -La différenciation

- La transfection du RP dans une autre lignée de cellules mammaires cancéreuses dépourvues de RE et de RP, les MDA-MB-231, a permis d'étudier l'effet de la progestérone en l'absence de RE [Lin VCL et al 2000]. Sous traitement par la progestérone, ces cellules ne montrent aucun signe d'apoptose ou de nécrose. Il n'y a pas de signe de prolifération cellulaire, mais des modifications morphologiques des cellules qui s'étalent et adhèrent au support. Cette augmentation de l'attachement des cellules sous progestérone est associée à une augmentation de la synthèse de paxilline et de la FAK (focal adhesion kinase). La sous-unité $\beta 1$ des intégrines paraît nécessaire à cette action de la progestérone, car des anticorps anti $\beta 1$ des intégrines inhibent l'action de la progestérone sur l'adhésion des cellules et sur la différenciation des cellules mammaires [Lin VCL et al 2000]. D'autres protéines impliquées dans la différenciation cellulaire des cellules épithéliales mammaires, telles que la FAS (acide gras synthétase) [Chalbos D et al 1992] ou le récepteur de l'insuline [Papa V et al 1990], sont régulées par la progestérone. C'est probablement par le PR-B que cette activité progestative se fait, car une augmentation de l'expression du PR-A telle que le rapport RP-A/RP-B devient supérieur à 15, entraîne une diminution de la différenciation cellulaire mammaire induite par la progestérone [McGowan EM & Clarke CL. 1999] de même qu'elle inhibe la synthèse des protéines de différenciation cellulaire habituellement stimulée par la progestérone.

d - Autre activité

- Dans une lignée de cellules mammaires cancéreuses RE+ RP+, la T47D, mais pas dans d'autres lignées équivalentes (MCF7, ZR-75), la progestérone et des progestatifs (noréthindrone, norgestrel, noréthynodrel, MPA, acétate de mégestrol) induisent la synthèse du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) [Hyder SM et al 1998]. Cet effet est inhibé par le RU 486 démontrant qu'il se fait via le RP.

Confrontations des résultats des études *in vivo* et *in vitro*

Les résultats des études fondamentales sur les lignées de cellules cancéreuses sont parfois contradictoires avec les données des études cliniques, faites le plus souvent sur le sein porteur de mastopathies bénignes. Il est possible que les effets soient différents sur le sein normal et pathologique et surtout que les tissus environnant les cellules épithéliales aient un effet sur elles. Cependant, la progestérone naturelle paraît antiproliférative aux doses prescrites [Foidart JM et al 1998] dans toutes les études cliniques. Mais, du fait d'un métabolisme cellulaire important, très peu d'études *in vitro*, sur lignées cellulaires mammaires humaines ont été faites. Selon les auteurs, les progestatifs stimulent de façon modeste, conséquente, ou au contraire l'inhibent ou ne font rien. Le lynestrénol diminue de façon conséquente le taux des RE dans les cellules mammaires [Maudelonde T et al 1991], et a un effet antiprolifératif peut-être dû à son fort pouvoir antigonadotrope. Certains progestatifs comme l'acétate de méthoxyprogestérone, , n'induisent pas de prolifération dans le modèle de Jordan, mais en association aux estrogènes, ce dernier induit chez la femme normale postménopausée une prolifération accrue des cellules mammaires [Hofseth LJ et al 1999]. Par contre, d'autres comme la promégestone, *in vivo* et *in vitro*, en culture de cellules épithéliales mammaires, sont antiprolifératifs, même en présence d'estrogènes alors qu'ils appartiennent au même sous-groupe, soulignant la nécessité de ne pas généraliser les résultats d'une étude sur un progestatif donné.

Notion de SPRM (Selective Progesterone Receptor Modulator)

La notion de modulateur sélectif de récepteur, connue pour les récepteurs des estrogènes et celui des androgènes, peut sûrement être étendue aux RPs. En effet, nous nous retrouvons avec des drogues de synthèse qui, historiquement, ont été considérées comme des progestomimétiques alors que, depuis longtemps, on sait qu'ils lient aussi d'autres récepteurs nucléaires. Concernant le RP, les études fondamentales montrent que ces produits peuvent avoir des actions progestatives ou des actions antiprogestatives, selon le tissu considéré. Leur activité va donc osciller entre les effets progestatifs pur de la progestérone naturelle et ceux des antiprogestatifs, tels que le RU486 ou l'onapristone, qui ont des effets antagonistes et des effets agonistes de la progestérone comparables à ceux du tamoxifène pour les estrogènes [Bardon S. et al 1987 ; Romieu G et al 1987 ; Robertson JFR et al 1999 ; Klijn et al 2000]

De nouveaux antiprogestatifs avec des activités progestatives partielles sont en cours d'exploration [Palmer S et al 2000, Giannoukos G et al 2001]. Ils sont actuellement utilisés pour analyser de façon fine leur impact sur le mécanisme d'action des RPs afin d'améliorer la maîtrise de leur prescription.

En conclusion, les estrogènes et les progestatifs ont un impact majeur dans le développement de la glande mammaire et, plus précisément sur le fonctionnement de la cellule mammaire épithéliale. Si les données sont claires sur l'impact des estrogènes seuls sur la cellule épithéliale mammaire, les progestatifs ont une action encore mal élucidée. Leur activité paraît très dépendante de leur structure et la balance bénéfiques/risques de l'utilisation des différentes molécules reste encore à préciser.

REFERENCES

- Bardon S, Vignon F, Montcourrier P, Rochefort H. Steroid receptor mediated cytotoxicity of an antiestrogen and an antiprogesterin in breast cancer cells. *Cancer Res.* 1987; 47:1441-1448.
- Bargou RC, Daniel PT, Mapara MY, Bommert K, Wagener C, Kallinich B, Royer HD, Dorken B. Expression of the bcl-2 gene family in normal and malignant breast tissue: low bax-alpha expression in tumor cells correlates with resistance towards apoptosis. *Int J Cancer.* 1995; 60: 854 -9.
- Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V and Jaffe RB. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNA in the midgestational foetus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3509-3512.
- Briskin C, Heineman A, Chavarria T, Elenbaas B et al. Essential function of Wnt-4 in mammary gland development downstream of progesterone signaling. *Genes Dev.* 2000; 14 : 650-654.
- Catherino WH, Jeng MH, Jordan VC. Norgestrel and gestodene stimulate breast cancer cell growth through an oestrogen receptor mediated mechanism. *Br J Cancer.* 1993; 67:945-952.
- Chalbos D, Joyeux C, Galtier F, Rochefort H. Progesterin-induced fatty acid synthetase in human mammary tumors: from molecular to clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992 ; 43: 223-8.
- Chen JD, Evans RM. A transcriptional co-repressor that interacts with nuclear hormone receptors. *Nature* 1995;377:454-457.
- Clarke CL, Sutherland RL. Progesterin regulation of cellular proliferation. *Endocr. Rev.* 1990;11:266-301.
- Couse, J.F., Lindzey, J., Grandien, K., Gustafsson, J.A. and Korach, K.F. (1997) Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor- α (ER α) and estrogen receptor- β (ER β) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER α -knockout mouse. *Endocrinology*, 1997; 138 (11), 4613-4621.

- Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and what will they lead us. *Endocr. Rev.* 1999; 20:358-417.
- Cowley SM, Hoare S, Mosselman S, Parker MG. Estrogen receptors alpha and beta form heterodimers on DNA. *J Biol Chem.* 1997; 272:19858-62.
- Desreux J, Kebers F, Noël AZ et al. Effets des progestatifs sur l'apoptose des cellules épithéliales mammaires, *in vivo et in vitro*. *Reprod. Hum. Horm.* 1998 ; 11:273-283.
- Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Freid G, Nordenskjöld M, Gustafsson J-Å. Human estrogen receptor- β gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:4258-4265.
- Ferrieres G, Cuny M, Simony-Lafontaine J, Jacquemier J, Rouleau C, Guilleux F, Grenier J, Rouanet P, Pujol H, Jeanteur P, Escot C. Variation of bcl-2 expression in breast ducts and lobules in relation to plasma progesterone levels: overexpression and absence of variation in fibroadenomas. *J Pathol.* 1997; 183 :204-11.
- Foidart JM, Colin C, Denoo X et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril.* 1998; 69:963-969.
- Giannoukos G, Szapary D, Smith CL, Meeker JEW, Simons SS. New antiprogestins with partial agonist activity: Potential selective progesterone receptor modulators (SPRMs) and probes for receptor- and coregulator-induced changes in progesterone receptor induction properties. *Mol Endocrinol.* 2001; 15:255-270.
- Gompel A, Malet C, Spritzer P, Lalardrie JP, Kuttenn F, Mauvais-Jarvis P Progestin effects on cell proliferation and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63:1174-1180.
- Gompel A, Somai S, Chaouat M, Kazem A, Kloosterboer HJ, Beusman I, Forgez P, Mimoun M, Rostene W. Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues. *Steroids.* 2000; 65:593-598.
- Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev.* 1997; 18:502-19.
- Groshong SD, Owen GI, Grimison B, Schauer IE, Todd MC, Langan TA, Sclafani RA, Lange CA, Horwitz KB. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27^{Kip1}. *Mol Endocrinol.* 1997; 11:1593-1607.
- Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, Pathak DR, Slomski CA, Haslam SZ. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ;84:4559-65.
- Hyder SM, Murthy L, Stancel GM. Progestin regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 1998; 58:392-395.
- Jordan VC, Jeng MH, Catherino WH, Parker CJ. The estrogenic activity of synthetic progestins used in oral contraceptives. *Cancer.* 1993 ;71:1501-5.
- Jones KA, Kadonaga JT. Exploring the transcription-chromatin interface. *Genes Dev.* 2001;14:1992-1996.

- Kandouz M, Siromachkova M, Jacob D, Chretien Marquet B, Therwath A, Gompel A. Antagonism between estradiol and progestin on bcl-2 expression in breast-cancer cells. *Int J Cancer*. 1996; 68 :120-125.
- Kandouz M, Lombet A, Perrot JY, Jacob D, Carvajal S, Kazem A, Rostene W, Therwath A, Gompel A. Proapoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgens in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999 ;69:463-71.
- Klijjn JGM, Setyno-Han B, Foekens JA. Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids*. 2000; 65:825-830.
- Kuiper G, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S Gustafsson JA. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Sci USA.*, 1996; 93, 5925-5930.
- Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, Gustafsson JÄ. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinol*. 1997;138 :863-870.
- Laidlaw IJ, Clarke RB, Howell A, Owen AW, Potten CS, Anderson E. The proliferation of normal human breast tissue implanted into athymic nude mice is stimulated by estrogen but not progesterone. *Endocrinol*. 1995; 136:164-1171.
- Lapointe J, Fournier A, Richard V, Labrie C. Androgens down-regulate bcl-2 protooncogene expression in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Endocrinology*. 1999 ;140 :416-21.
- Leung LK, Wang TT. Paradoxical regulation of Bcl-2 family proteins by 17beta-oestradiol in human breast cancer cells MCF-7. *Br J Cancer*. 1999;81:387-92.
- Lin VCI, Eng Hen Ng, Aw SE, Tan MGK, Ng EHL, Bay BH. Progesterone induces focal adhesion in breast cancer cells MDA-MB-231 transfected with progesterone receptor complementary DNA. *Mol Endocrinol*. 2000; 14:348-358.
- Lipponen P, Aaltomaa S, Kosma VM, Syrjanen K. Apoptosis in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. *Eur J Cancer*. 1994;30A(14):2068-73.
- Lu PJ, Lu QL, Rughetti A, Taylor-Papadimitriou J. Bcl-2 overexpression inhibits cell death and promotes the morphogenesis, but not tumorigenesis of human mammary epithelial cells. *J Cell Biol*.1995; 129:1363-78. Erratum in: *J Cell Biol* 1995 Nov;131(4):following 1121.
- Lydon JP, DeMayo FJ, Funk CR, Mani SK, Hughes AR, Montgomery CA, Shyamala G, Conneely OM, O'Malley BW. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. *Genes Develop*. 1995; 9 :2266-2278.
- McGowan EM, Clarke CL. Effect of overexpression of progesterone receptor A on endogenous progestin-sensitive endpoints in breast cancer cells. *Mol Endocrinol*. 1999; 13:1657-71.
- Mader S, Chambon P, White JH. Defining minimal estrogen receptor DNA binding Domain. *Nucleic Acids Res*. 1993; 21:1125-1132.
- Maudelonde T, Lavaud P, Salazar G, Laffargue F, Rochefort H. Progestin treatment depresses estrogen receptor but not cathepsin D levels in needle aspirates of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat*. 1991 ; 19:95-102.
- Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER β : Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett*. 1996;392:49-53.

- Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*. 2000;589:1751-1754.
- Nagy L, Kao HY, Chakravarti D, Lin RJ, Hassig CA, Ayer DE, Schreiber SL, Evans RM. Nuclear receptor repression mediated by a complex containing SMRT, mSin 3A and histone deacetylase. *Cell*. 1997;89:373-380.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Pettersson K, Warner M, Gustafsson JA. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev*. 2001 ;81:1535-65.
- Palmer S, Campen CA, Allan GF, Rybczynski P, et al. Nonsteroidal progesterone receptor ligands with unprecedented receptor selectivity. *J Steroid Biochem Molecul Biol*. 2000; 75:33-42.
- Papa V, Reese CC, Brunetti A, Vigneri R, Siiteri PK, Goldfine ID. Progestins increase insulin receptor content and insulin stimulation of growth in human breast carcinoma cells. *Cancer Res*. 1990; 50:7858-62.
- Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. *EMBO J*. 1988; 7:3385-3388.
- Porter W, Saville B, Hoivik D, Safe S. Functional synergy between the transcription factor Sp1 and the estrogen receptor. *Mol Endocrinol* 1997;11:1569-1580.
- Poulin R, Baker D, Poirier D, Labrie F. Multiple actions of synthetic "progestins" on the growth of ZR-75-1 human breast cancer cells: An in vitro model for the simultaneous assay of androgen, progestin, estrogen, and glucocorticoid agonistic and antagonistic activities of steroids. *Breast Cancer Res Treatment*. 1990; 17:197-210.
- Robertson JFR, Willsher PC, Winterbottom L, Blamey RW, Thorpe S. Onapristone, a progesterone receptor antagonist, as first line therapy in primary breast cancer. *Eur J Cancer*. 1999; 35:214 -218.
- Robinson GW, Hennighausen L, Johnson PF. Side-branching in the mammary gland : the progesterone-Wnt connection. *Genes Dev*. 2000; 14:889-894.
- Rogel A, Popliker M, Webb CG, Oren M. P53 cellular tumor antigen: analysis of mRNA levels in normal adult tissues, embryos, and tumors. *Mol Cell Biol*. 1985;5: 2851-5.
- Romieu G, Maudelonde Th, Ulmann A, Pujol H, Grenier J, Cavalié G, Khalaf S, Rochefort H. The antiprogestin RU486 in advanced breast cancer : Preliminary clinical trial. *Bull. Cancer* 1987;74, 455-461.
- Sabourin JC, Martin A, Baruch J, Truc JB, Gompel A, Poitout P. Bcl-2 expression in normal breast tissue during the menstrual cycle. *Int J Cancer*. 1994 ; 59:1-6.
- Thuneke I, Schulte HM, Bamberger AM. Biphasic effect of medroxyprogesterone-acetate (MPA) treatment on proliferation and cyclin D1 gene transcription in T47D breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2000; 63:243-8.
- Wang TT, Phang JM. Effects of estrogen on apoptotic pathways in human breast cancer cell line MCF-7. *Cancer Res*. 1995;55:2487-9.
- Wang TTY, Sathyamoorthy N, Phang JM. Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways. *Carcinogenesis*, 1996; 17: 271-275.

Wiebe JP, Muzia D, Hu J, Szwajcer D, Hill SA, Seachrist JL The 4-pregnene and 5 α -pregnane progesterone metabolites formed in nontumorous and tumorous breast tissue have opposite effects on breast proliferation and adhesion. *Cancer Res.* 2000; 60:936-943.

Webb P, Lopez GN, Uht RM, Kushner PJ Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway : potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens. *Mol Endocrinol* 1995;9:443-456.

Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. A atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1975; 55:231-273.

**EVOLUTION DE LA MORTALITE ET MORBIDITE
PAR CANCER DU SEIN EN FRANCE
DANS LES TRANCHES D'AGE UTILISATRICES DE THS**

A. V. GUIZARD

Centre F. Baclesse, Caen ; Réseau FRANCIM

Anne-Valérie Guizard nous a transmis ce texte issu d'une plaquette réalisée par le Réseau Français des Registres de Cancers (FRANCIM) concernant le cancer du sein, et correspondant aux données qu'elle a présentées le 26 mars 2004.

Auteur :**B. Trétarre****Définition du site :****CIM 9 : 174.0 à 174.9****CIM-O-2 :****C50.0 à C50.9****Comportement /3**

Incidence et mortalité en France en 2000

(tableau 1)

Avec 41 845 nouveaux cas estimés en 2000 en France, le cancer du sein se situe par sa fréquence au 1^{er} rang de tous les cancers. Il représente 35,7 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme. Le *taux d'incidence standardisé* est de 88,9.

Avec 11 637 décès par an, le cancer du sein est au 1^{er} rang des décès par cancer chez la femme (20,2 %) et au 3^{ème} rang des décès par cancer hommes et femmes ensemble, après le cancer du poumon et du colon-rectum. Le *taux de mortalité standardisé* est de 19,7.

Les cancers du sein de l'homme, extrêmement rares, n'ont pas été analysés dans ce document.

Variation des taux selon l'âge et le sexe

(figure 1, figure 2b, tableaux 2 et 3)

En 2000, l'âge médian au diagnostic était de 61 ans, ce cancer restant très rare avant 30 ans. Ensuite, son incidence croît de manière importante, avec un pic entre 60-69 ans supérieur à 320 pour 100 000. Après 80 ans, les taux d'incidence diminuent légèrement pour atteindre 245 pour 100 000 à 85 ans et plus.

Toujours en 2000, les taux de mortalité augmentent régulièrement de 30 à 70 ans pour atteindre un taux de 102 décès pour 100 000 entre 70 et 74 ans, puis s'accroissent rapidement pour atteindre des taux supérieurs à 200 pour 100 000, proches des taux d'incidence, chez les femmes de 85 ans et plus.

L'évolution de l'incidence selon l'âge pour les femmes d'une même cohorte de naissance (1928) montrent 3 périodes : une première entre 20 et 50 ans où les taux d'accroissement du risque sont très élevés. A partir de 50 ans, c'est à dire au moment de la ménopause, l'augmentation du risque est plus modérée. Enfin à partir de 80 ans le risque se stabilise. Le taux de mortalité évolue parallèlement au taux d'incidence jusqu'à 80 ans ; après cet âge le risque de décès augmente à nouveau de manière importante.

Tendances chronologiques

a. Selon la cohorte

(figure 2a, tableau 4)

Le risque de développer un cancer du sein augmente considérablement avec l'année de naissance. Cette augmentation concerne l'ensemble des cohortes. Le risque de cancer du sein d'une femme née en 1953 est 2,6 fois supérieur à celui d'une femme née en 1913.

Par contre, le risque de décès reste à peu près stable depuis l'année de naissance 1925. Il avait subi une légère augmentation entre 1915 et cette date.

Pour la génération née en 1928, le *taux cumulé 0-74 ans* est estimé à 7,14 %. En d'autres termes, pour cette génération, une femme sur 14 développerait un cancer du sein avant 75 ans s'il n'y avait pas d'autres causes de décès. Nous observons une réelle augmentation de ce risque pour les cohortes plus jeunes, puisque pour la génération née en 1953, ce risque est estimé à 12,9 % (1 femme sur 8). Le risque de décéder d'un cancer du sein, par contre, varie peu en fonction des cohortes de naissance ; il est globalement estimé à 2,2 % (1 femme sur 45).

b. Selon la période de diagnostic

(figure 3, tableaux 5 et 6)

L'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies. Entre 1978 et 2000, le *taux annuel moyen d'évolution* de l'incidence est de +2,42 %. Le nombre de nouveaux cas a pratiquement doublé en 20 ans, puisqu'il est passé de 21 211 cas en 1980 à 41 845 cas en 2000.

Dans le même temps, la mortalité est restée stable (légère augmentation annuelle de 0,42 %). Le nombre de décès est passé de 8 629 en 1980 à 11 637 en 2000.

Variations géographiques

a. Selon les registres français

(tableau 7, figure 4)

On ne remarque pas de fortes disparités d'incidence entre les départements français, pour le cancer du sein. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les départements de l'Isère, du Haut-Rhin, de la Somme et du Bas-

Rhin. L'incidence est voisine dans les autres départements avec un minimum dans le Tarn et la Manche. Le ratio d'incidence (rapport des taux standardisés) entre les départements ayant les taux extrêmes est de 1.3. Les taux d'incidence (1993-1997) dépassent la moyenne nationale dans 2 départements (Isère +2,7 % et Haut-Rhin +1 %). Ils sont de 18,2 % inférieurs à la moyenne nationale dans la Manche et de 14,5 % dans le Tarn.

Les taux de mortalité les plus élevés sont ceux des départements de Loire-Atlantique, du Calvados et de la Manche qui ne correspondent pas aux départements ayant l'incidence la plus forte. Les taux de mortalité les plus faibles sont ceux du Tarn, de l'Isère et du Bas-Rhin.

b. Selon les registres européens

(figure 5)

Il existe de grandes divergences entre les différents pays européens, tant au niveau des taux d'incidence que des taux de mortalité (estimations 1995). Ainsi les Pays-Bas et la Suisse (Genève) présentent des taux d'incidence et de mortalité presque deux fois supérieurs à ceux de l'Espagne (Grenade). La France se situe parmi les pays européens ayant un taux d'incidence élevé. En revanche le taux de mortalité français est relativement bas. L'Angleterre, le Danemark, la Finlande et la Suède présentent des taux d'incidence semblables, mais le taux de mortalité est considérablement plus bas en Suède.

Commentaires

Il existe une grande variabilité géographique des cancers du sein dans le monde, avec un rapport de 5 environ entre les pays industrialisés, à forte incidence (Europe de l'ouest, Amérique du Nord) et ceux en voie de développement, à faible incidence (Asie, Afrique).

Les chiffres d'incidence n'incluent pas les cancers in situ du sein qui peuvent représenter 5 à 12 % de la totalité des cancers selon les départements.

Le contraste entre l'augmentation de l'incidence et la stabilité de la mortalité, observé depuis vingt ans en Europe et aux États-Unis, est en partie seulement expliqué par l'amélioration des thérapeutiques. Le diagnostic plus précoce joue un rôle fondamental mais il n'est pas possible aujourd'hui d'estimer de façon fiable la part du sur-diagnostic dans l'évolution observée.

C'est à partir de 1989 que certains départements ont commencé à mettre en place un dépistage de masse organisé pour le cancer du sein. Au 31 décembre 1999, 32 départements français étaient inclus dans le programme national de dépistage (1). Et actuellement, ce dépistage se met en place sur tout le territoire français pour les femmes âgées de 50 à 74 ans.

L'efficacité d'un programme de dépistage se mesure normalement par la réduction (forcément tardive) de la mortalité associée à la maladie. Mais lorsque l'on étudie la tendance de la mortalité par cancer du sein en France, on constate qu'elle reste stable (fig. 3), avec toutefois une amélioration dans certains départements sans qu'il soit possible de l'associer au dépistage (2). Dans le cas du cancer du sein, la mortalité n'est pas un bon indicateur d'impact du dépistage et il faut considérer tous les indicateurs intermédiaires tels que les taux de participation, de fidélisation, de rappel, de biopsies ainsi que le taux de détection du cancer selon le stade (1,2). Il faut aussi prendre en compte le fait que l'incidence de ce cancer augmente de façon exponentielle depuis des années et que le dépistage qualifié « d'individuel » est largement pratiqué dans notre pays.

Un des objectifs du programme européen EUROCORE (3) qui rassemble 45 registres européens répartis dans 17 pays, est d'évaluer et de comparer la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein entre 1985 et 1989. En Europe, la *survie relative* à 5 ans était de 73 %, alors que celle de la France était de 80 %.

Une autre étude du réseau Francim, analysant la survie de 1 564 cas de cancers du sein diagnostiqués en 1990 dans 7 départements couverts par un registre de cancers, montre effectivement une survie relative globale à 5 ans de 81,7 %. Cette survie relative passe de 78,9 % pour les femmes âgées de moins de 40 ans à 85 % pour les femmes âgées de plus de 75 ans (4).

L'étiologie du cancer du sein reste largement inconnue, mais de nombreux facteurs de risque génétiques, hormonaux et/ou environnementaux ont été identifiés. Les formes familiales avec une prédisposition génétique concernent 5 à 10 % des cancers du sein. Le risque relatif est égal à 2 lorsque la mère ou la sœur est atteinte d'un cancer du sein. Des gènes de prédisposition ont été identifiés : le BCRA1 dans le syndrome sein-ovaire (5), le BCRA2 dans les associations cancers chez la femme et chez l'homme (6), et le gène de la protéine p53 dans le syndrome de Li et Fraumeni à transmission autosomique dominante (7).

Les autres facteurs de risque les plus connus sont l'âge (la courbe d'incidence augmente régulièrement avec l'âge), le sexe (c'est un cancer presque exclusivement féminin), l'exposition aux œstrogènes (risque accru si puberté précoce, ménopause tardive, première grossesse tardive, nulliparité, traitement substitutif de la ménopause), les antécédents personnels d'hyperplasie atypique (8). D'autres facteurs, comme la surcharge pondérale, la consommation d'alcool (9) et l'exposition à des radiations ionisantes (10) joueraient aussi un rôle dans la survenue d'un cancer du sein.

Références

1. Ancelle-Park, R. and Nicolau, J. Dépistage du cancer du sein, Rapport d'évaluation du suivi épidémiologique au 31/12/98. Paris. Institut de veille sanitaire. 2001 ; p.1
2. Esteve J, Remontet L. Les preuves ou l'épreuve de la qualité en sénologie. Du diagnostic au traitement. Paris : Arnette ; 2001 ; Peut-on mesurer l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein ? p. 45-52.
3. Berrino, F., Capocaccia, R., Estève, J. et al. Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-2 Study. Lyon: IARC Scientific Publication. 1999; N° 151.
4. Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G, Tretarre B, Arveux P, Lesech JM, Raverdy N, Sauvage-Machelard M. Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70(2): 137-43.
5. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266(5182): 66-71.
6. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378(6559): 789-92.
7. Malkin D. p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198(2-3): 197-213.
8. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *J.Am.Med.Assoc.* 1993; 270(3): 338-43.
9. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Bogdan GF, Baron J, Macmahon B, Willett WC. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(12): 923-9.
10. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989; 321(19): 1285-9.

I. Incidence et mortalité en France en 2000

Tableau 1 : Principaux indicateurs

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Femme	138,5	120,4	88,9	41 845
Mortalité	Femme	38,5	28,3	19,7	11 637

Figure 1 : Incidence et Mortalité estimées par âge pour l'année 2000

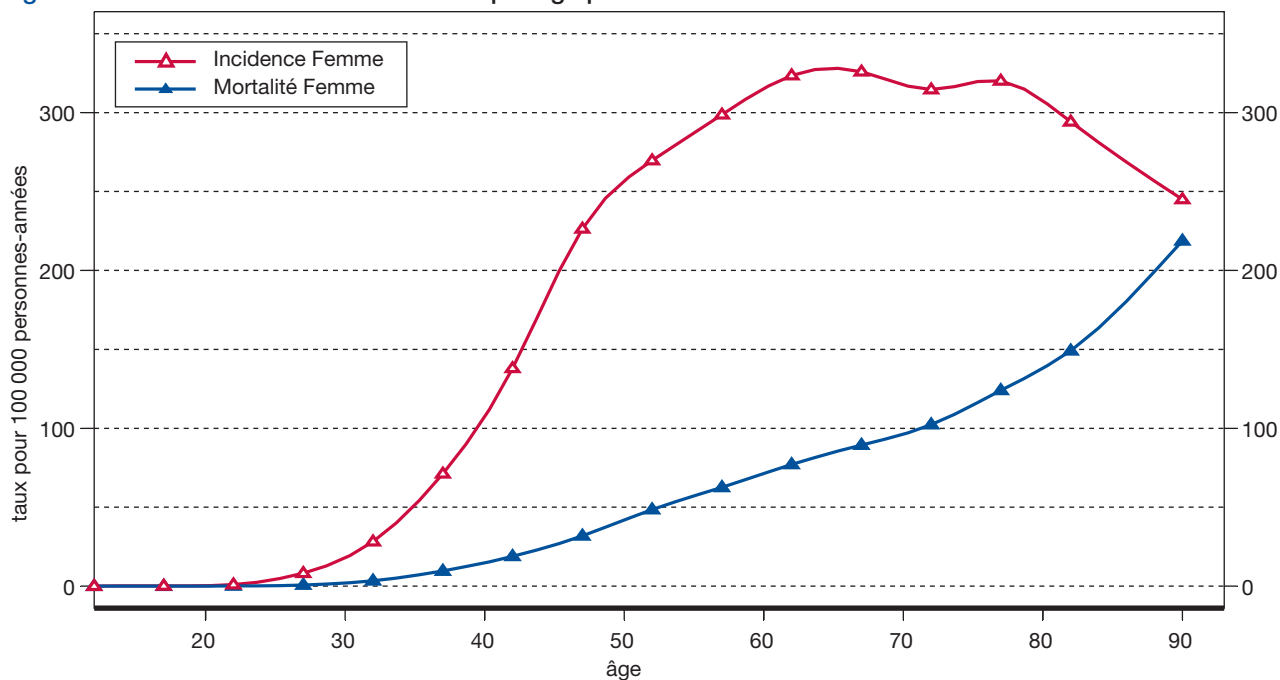


Tableau 2 : Nombres estimés de cas et de décès par tranche d'âge et par sexe en France en 2000

Âge	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	total
Cas incidents estimés																	
Femme	1	3	19	167	598	1 562	2 971	4 787	5 677	4 244	4 462	4 721	4 397	4 027	1 967	2 242	41 845
Décès estimés																	
Femme	1	0	2	14	73	211	406	674	1 020	890	1 063	1 295	1 429	1 560	997	2 002	11 637

Tableau 3 : Taux estimés pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge et par sexe en France en 2000

Âge	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	total
Taux d'incidence estimés																	
Femme	0,02	0,2	1,0	8,2	28,2	71,2	138	226,5	269,6	298,7	323,5	326	314,6	320,1	294,3	245	138,5
Taux de mortalité estimés																	
Femme	0,02	0,02	0,1	0,7	3,4	9,6	18,9	31,9	48,5	62,6	77,1	89,4	102,3	124	149,2	218,8	38,5

II. Évolution de l'incidence et de la mortalité estimées en France entre 1978 et 2000

■ Tendence par cohorte de naissance et courbes spécifiques de l'âge

Tableau 4 : Risques relatifs selon la cohorte de naissance (référence cohorte 1928)

		Cohorte de naissance									TC*
		1913	1918	1923	1928	1933	1938	1943	1948	1953	
Incidence	Femme	0,69	0,78	0,88	1	1,17	1,38	1,57	1,70	1,80	7,14
Mortalité	Femme	0,92	0,93	0,98	1	1,02	1,03	1,01	1,00	0,99	2,21

* Taux cumulé 0-74 ans (en %) pour la cohorte 1928. Pour obtenir le taux cumulé d'une autre cohorte, multiplier ce taux par le risque relatif correspondant à cette autre cohorte

Figure 2a : Risques relatifs par cohorte de naissance

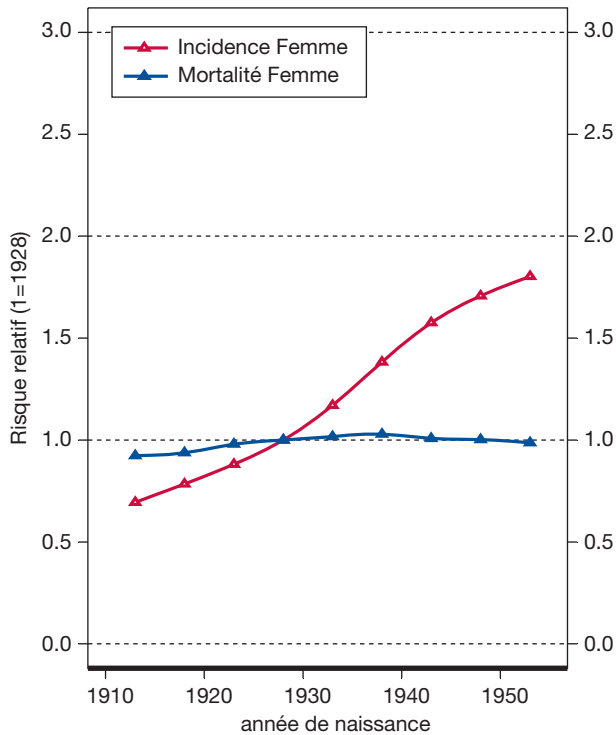
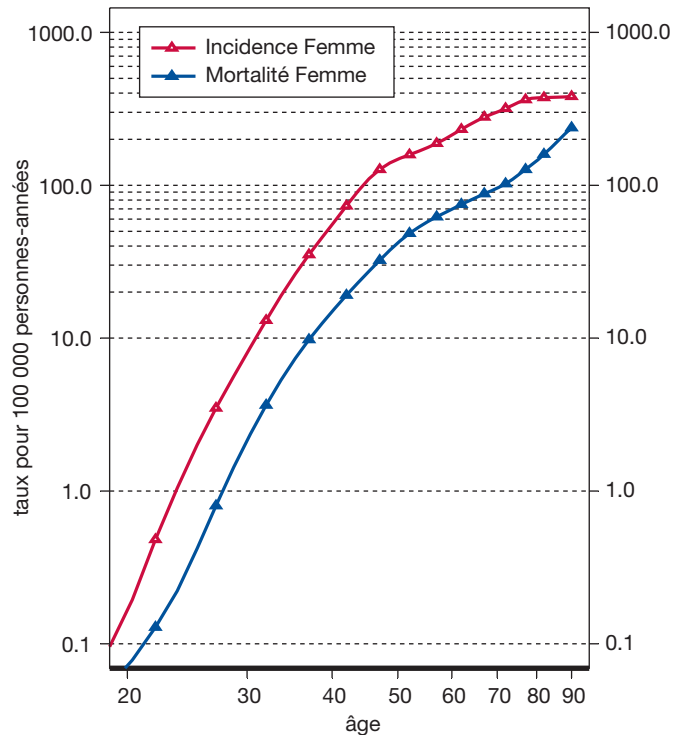


Figure 2b : Courbes spécifiques de l'âge (cohorte 1928, échelle log-log)



Tendance chronologique

Tableau 5 : Nombres estimés de cas et de décès en France selon l'année

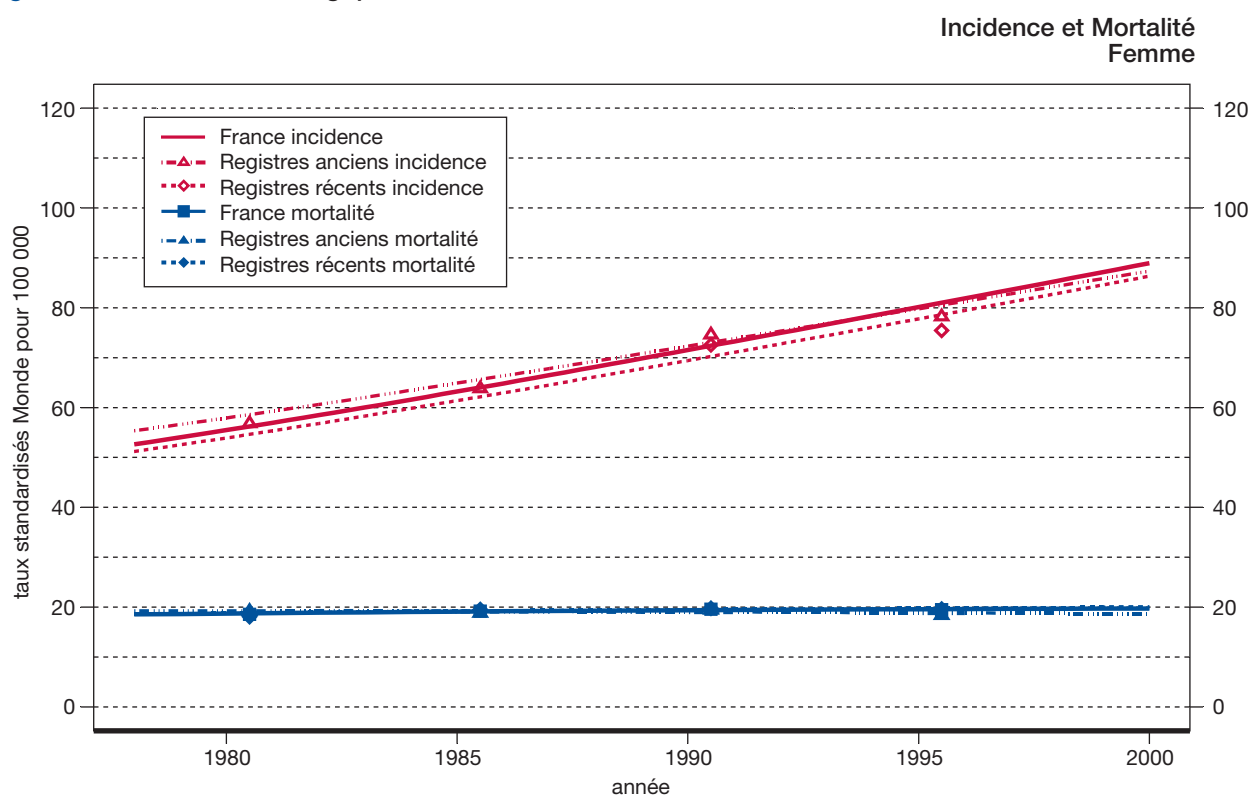
		1980	1985	Année 1990	1995	2000
Incidence	Femme	21 211	24 908	29 617	35 471	41 845
Mortalité	Femme	8 629	9 299	10 059	10 892	11 637

Tableau 6 : Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année
(standardisés monde pour 100 000 personnes-années)

		1980	1985	Année 1990	1995	2000	TE*
Incidence	Femme	55,5	63,2	71,5	80,1	88,9	+2,42
Mortalité	Femme	18,7	19,1	19,4	19,6	19,7	+0,42

* Taux annuel moyen d'évolution 1978-2000 (en %)

Figure 3 : Tendance chronologique



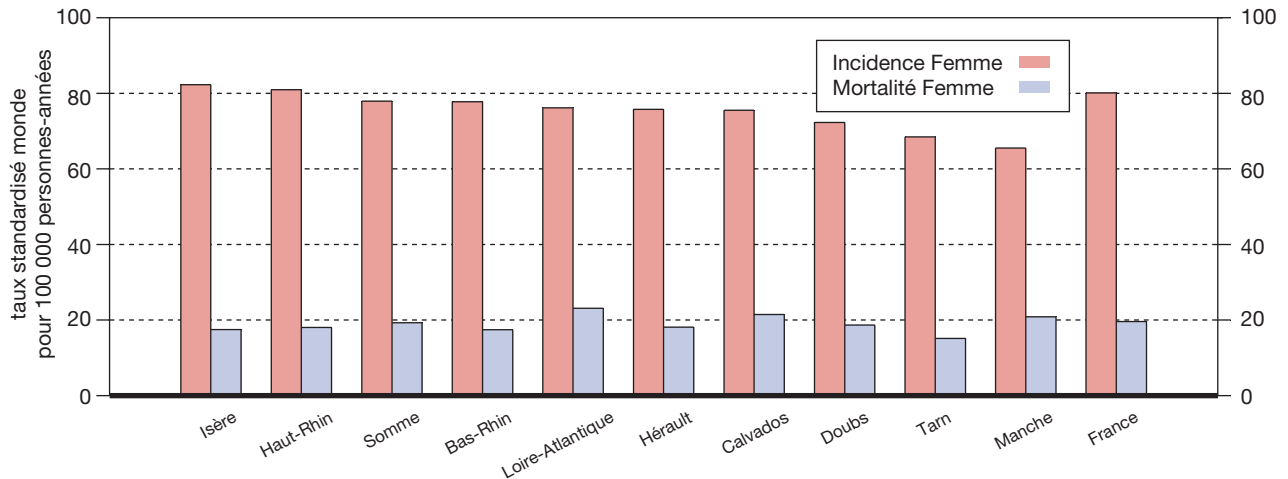
III. Comparaison de l'incidence et de la mortalité observées entre registres

Tableau 7 : Taux d'incidence et de mortalité observés par département et par période (standardisés monde pour 100 000 personnes-années)

	Femme							
	1978-1982		1983-1987		1988-1992		1993-1997	
	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité
Bas-Rhin	57,7	20,7	63,1	19,5	75,1	19,6	77,8	17,4
Calvados	54,2	18,6	60,5	18,0	72,4	20,4	75,5	21,5
Doubs	54,3	19,6	60,7	19,0	65,3	18,4	72,3	18,7
Haut-Rhin		19,2		21,0	77,6	19,7	80,9	18,1
Hérault		17,9	66,3	21,1	76,2	20,5	75,8	18,1
Isère	59,7	17,9	68,1	18,8	80,1	19,4	82,3	17,5
Loire-Atlantique		18,8		20,4	75,1	20,4	76,2	23,1
Manche		14,7		17,2		20,1	65,5	20,9
Somme	53,2	18,8	57,6	20,3	67,5	20,3	77,9	19,3
Tarn	50,0	18,6	57,4	14,3	60,2	16,1	68,5	15,2
France entière*	55,5	18,7	63,2	19,1	71,5	19,4	80,1	19,6

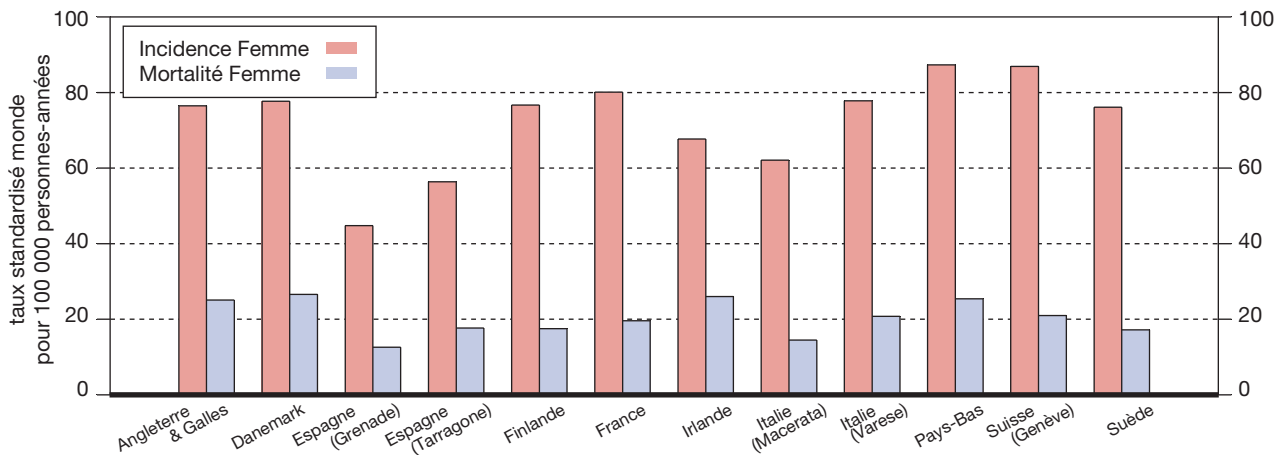
* Taux estimés

Figure 4 : Comparaison entre registres 1993-1997



IV. Comparaison européenne

Figure 5 : Comparaison européenne 1995



3^{ème} Session : *Président : Ph. Bouchard (Hôpital St Antoine, Paris)*
Modérateurs : J.N. Fiessinger (HEGP, Paris),
F. Kuttenn (Hôpital Necker, Paris et Inserm U584),

THS et Vaisseau

- **Les Risques Veineux selon HERS, WHI, et ESTHER.**
E. Oger (CHU Brest et Inserm U258)
- **Effets de différents THS sur l'hémostase.**
M. Aiach (Inserm U428, Paris)
- **Les risques artériels selon HERS, WEST, WHI et EVA.**
D. Mottier (CHU Brest)
- **Oestrogènes et Paroi Artérielle.**
F. Bayard (Inserm U589, Toulouse)
- **Effets de différents THS sur les facteurs de risque artériel**
B. de Lignières (Hôpital Necker, Paris)

Le texte communiqué par le Pr Bernard Bégau, participant à cette table ronde, et qui était aussi Président de la 4^{ème} session, figure en Conclusion du Colloque.

TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE ET RISQUE THROMBOTIQUE VEINEUX

E . OGER

Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale
Hôpital de la Cavale Blanche 29609 Brest Cedex

Les effets thrombotiques de la contraception orale ont été largement évalués mais ceux du traitement hormonal de la ménopause ont été longtemps négligés. Il existait des arguments pour suggérer une activation de la coagulation et pourtant on a longtemps cru que le traitement hormonal de la ménopause avait un faible risque de thrombose veineuse. Les études d'observation conduites avant les années 1990 n'avaient pas montré d'augmentation significative du risque mais elles avaient des faiblesses méthodologiques qui réduisaient la portée de leurs conclusions. Plus récemment, sept études ont souligné de manière concordante une multiplication par 2 à 3 du risque de thrombose veineuse chez les utilisatrices d'estrogènes oraux, essentiellement des dérivés conjugués équins. Cependant, le risque absolu reste faible. Ces derniers résultats ont été confirmés dans plusieurs essais cliniques randomisés.

Les études d'observation

Les études anciennes, 1974-1992

Dans les années 1980, plusieurs études ont été mises en place aux Etats-Unis, mais elles avaient des faiblesses méthodologiques. Deux études cas-témoins (1, 2) ont inclus moins de 20 cas et manquaient de puissance. L'étude la plus importante se basait sur 121 cas de thrombose idiopathique ou secondaire (3). Le contrôle insuffisant des facteurs de confusion potentiels était une autre limitation : seule une mesure brute d'association était rapportée (4, 5) ou les analyses multivariées n'étaient pas fournies (1, 3). Un biais de sélection ne pouvait être exclu dans ces études : analyse d'utilisatrices prolongées (5) pour lesquelles la survenue d'évènements précoces pouvait avoir été manquée, inclusion de femmes suspectes d'embolie pulmonaire (4) chez lesquelles la prise d'un traitement hormonal a pu participer à la suspicion clinique. Enfin, les examens objectifs nécessaires au diagnostic de maladie veineuse

thromboembolique n'étaient pas clairement décrits (1, 2) et le type et la dose d'estrogènes n'étaient pas spécifiés.

Nachtigall et coll. (6) ont randomisé 168 femmes ménopausées (84 paires) pour recevoir pendant 10 ans soit 2,5 mg de dérivés conjugués équins associés à 10 mg de médroxyprogestérone pendant 7 jours chaque mois, ou un placebo. Des thromboses veineuses sont survenues chez 13 femmes sous traitement actif et chez 17 femmes sous placebo. Une embolie pulmonaire a été diagnostiquée chez une femme sous placebo. Aucun détail sur le processus diagnostique n'est fourni. Il n'est pas possible d'exclure que les thromboses veineuses soient superficielles au moins pour certaines d'entre elles.

Dans l'étude hospitalière « Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) » (1), trois femmes parmi les 18 ayant une maladie veineuse thromboembolique idiopathique (11 thromboses veineuses profondes et 7 embolies pulmonaires) utilisaient une estrogénothérapie contre 63 parmi les 774 témoins hospitalisés pour une pathologie aiguë non liée à l'utilisation d'estrogène. Cependant, parmi les diagnostics autorisés figurait la chirurgie orthopédique qui pourrait être liée à l'ostéoporose et donc inversement liée à l'utilisation d'un traitement hormonal. De plus, 61 femmes qui avaient rapporté une utilisation sporadique d'un traitement hormonal avaient été exclues. L'analyse de ces données concluait à un odds ratio ajusté sur l'âge de 1,9 (intervalle de confiance à 95% de 0,4 à 7,8).

Les femmes incluses dans la Walnut Creek Contraceptive Drug Study étaient bien portantes, âgées de moins de 54 ans et se présentaient pour un bilan de santé (2). Dix-sept cas de thrombose veineuse ont été identifiés et seuls les premiers événements survenus sans circonstances déclenchantes ont été retenus. Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte était conduite avec des sujets contrôles appariés sur l'année de naissance. Un auto questionnaire postal annuel permettait d'évaluer l'exposition au traitement hormonal : 11,8 % des cas étaient utilisatrices et 15,4 % des témoins. La définition précise d'une utilisatrice actuelle et le type d'estrogène n'étaient pas précisés.

Devor et coll. (3) ont analysé des femmes avec des thromboses veineuses idiopathiques ou secondaires et ont pris en compte les facteurs de risque de thrombose dans un modèle multivarié. Un biais de sélection ne peut toutefois être exclu car une femme avec un antécédent thrombotique ou un facteur de risque a moins de chance d'être sous traitement hormonal. Cependant, l'ajustement sur une histoire thrombotique n'affectait pas le résultat, mais la limitation de l'analyse au premier cas de thrombose réduisait l'estimation de l'odds ratio. De plus, certaines femmes souffraient de pathologies cardiovasculaires, ce qui peut être lié à la prescription d'hormones.

Ces trois études cas-témoin ne montraient pas d'association significative entre l'utilisation d'une estrogènothérapie orale et la maladie veineuse thromboembolique. Deux d'entre elles rapportaient un odds ratio inférieur à l'unité. L'étude BCDS (1) notait une tendance non significative vers une augmentation du risque. L'estimation globale basée sur ces trois études avec faiblesse méthodologique était de 1,0 (intervalle de confiance à 95% de 0,5 à 2,0).

Les études récentes 1996-2003

Depuis octobre 1996, sept études méthodologiquement correctes ont rapporté de manière concordante une multiplication par deux à trois du risque de maladie veineuse thromboembolique. Ces études apportaient en outre des informations concernant la durée d'utilisation, la dose et la voie d'administration des estrogènes.

Au plan méthodologique, trois études ont utilisé des informations issues de bases de données du système de santé aux Etats-Unis (7), au Royaume-Uni (8) ou en Italie (9). Quatre études ont collecté des données à partir de l'interrogatoire de femmes hospitalisées (10-13). La dernière étude rapportait les résultats du suivi de la cohorte des infirmières américaines Nurses' Health Cohort Study (14). Dans toutes les études, le critère de jugement était la survenue d'un premier épisode de maladie veineuse thromboembolique idiopathique, excepté la Nurses' Health Cohort Study qui se restreignait aux embolies pulmonaires. L'étude d'Hoibraaten (12) incluait des femmes avec un épisode thrombotique secondaire et nous avons utilisé les résultats d'une analyse du sous-groupe des thromboses idiopathiques (48 % du collectif) pour l'estimation globale. Des témoins appariés étaient sélectionnés parmi des femmes hospitalisées ou choisis par tirage au sort dans la cohorte source des cas (études cas-témoin nichées dans une cohorte). Les pathologies dont souffraient les témoins étaient considérées comme n'étant pas liées à l'utilisation d'un traitement hormonal. La définition d'une utilisation actuelle d'un traitement hormonal était variable d'une étude à l'autre, de 1 mois (10) à 3 mois (13) ou 6 mois (7-9) ou même 2 ans (14). La prévalence du traitement hormonal chez les témoins était également très variable, de 2,3 % en Italie (9), 12 % au Royaume-Uni (10), 25 % aux Etats-Unis (7) à 32 % en France (13). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que les études ont été conduites dans des pays différents, à des époques différentes, chez des femmes plus ou moins âgées. Les variables de confusion potentielles étaient prises en compte par l'appariement et l'ajustement. Le biais de mémorisation vis-à-vis de l'exposition était minimisé dans l'étude de cohorte et par l'utilisation de bases informatiques. Dans les autres études, les femmes étaient

interrogées par une personne entraînée utilisant des photographies. Un biais de suspicion était probablement moindre pour l'embolie pulmonaire.

Le tableau II donne les estimations des mesures globales d'association pour les utilisatrices actuelles par comparaison aux non utilisatrices. Il est important de noter que ces études n'avaient pas mis en évidence d'excès de risque chez les utilisatrices passées.

Risque lié à l'utilisation d'estrogènes oraux

Les estrogènes oraux évalués étaient pour la plupart les dérivés conjugués équinés. Le tableau I montre les odds ratios bruts et ajustés pour l'utilisation actuelle, qui ne diffèrent pas entre les études sauf pour une (8) où l'odds ratio brut était égal à 1,1 et non significativement différent de l'unité, mais la dépassait après ajustement sur l'âge, la présence d'antécédent de varices ou de thromboses superficielles, une ovariectomie bilatérale, l'indice de masse corporelle et le tabagisme. Il aurait été intéressant de savoir quel facteur était source de cette importante confusion.

Les données d'observation sont concordantes et montrent une multiplication par 2 du risque thrombotique veineux chez les utilisatrices d'estrogènes oraux. Il n'a pas été possible de mettre en évidence de différence entre les estrogènes seuls et les estrogènes combinés à un progestatif.

Risque en fonction de la durée d'utilisation des estrogènes oraux

Des informations sont disponibles dans 6 études. Trois études ont rapporté des résultats sans distinguer voie orale et voie transdermique (8, 11, 12), ce qu'a fait Scarabin et coll (13). Bien que le découpage des durées d'utilisation varie d'une étude à l'autre, les estimations globales ne soulignent pas de diminution franche du risque avec l'augmentation de la durée d'utilisation (tableau III).

Risque selon la dose d'estrogène oral

L'étude menée par Jick et al (7) a montré un risque de thrombose veineuse plus élevé chez les utilisatrices d'estrogènes conjugués équinés à forte dose comparé aux utilisatrices d'une plus faible dose : odds ratio de 6,9 (intervalle de confiance à 95% de 1,5 à 33) pour une dose quotidienne supérieure ou égale à 1,25 mg et odds ratio de 2,1 (intervalle de confiance à 95 %

de 0,4 à 11) pour une dose de 0,325 mg. Cependant, les intervalles de confiance se chevauchent largement. Aucune association entre la dose d'estrogène et le risque de thrombose veineuse n'a été détectée dans la cohorte de la Nurses' Health Cohort Study (14), ni dans trois études cas-témoins (8, 11, 13). Dans deux études (8, 11), les estrogènes oraux et transdermiques ont été évalués ensemble, mais la voie orale était largement majoritaire (84 % et 74 % dans ces études).

Risque lié à l'utilisation d'estrogènes transdermiques

Daly (11) et Pérez-Gutthann (8) ont affirmé qu'il n'y avait pas de preuve pour une différence importante de risque entre la voie orale et la voie transdermique d'administration des estrogènes. Leurs résultats étaient basés sur 5 et 7 cas exposés. Les odds ratios bruts et ajustés ne différaient pas significativement de l'unité. Un manque de puissance peut expliquer l'absence de détection d'une différence entre les deux voies d'administration. Dans l'étude conduite par Pérez-Gutthann (8), l'odds ratio brut était de 1,0 (intervalle de confiance à 95 % de 0,5 à 2,2). L'ajustement sur l'âge, l'existence de varices ou une histoire de thrombose veineuse superficielle, une ovariectomie, l'indice de masse corporelle et le tabagisme modifiait singulièrement l'estimateur, l'odds ratio ajusté étant de 2,1 (intervalle de confiance à 95 % de 0,9 à 4,6). L'étude d'Hoibraaten (12) n'avaient inclus que 2 cas sur 176 et 7 témoins sur 352 exposés à la voie transdermique. Une autre étude a évalué le risque de thrombose veineuse chez des femmes ménopausées majoritairement traitées par voie transdermique (79 %), mais la mesure d'association se basait sur 6 cas exposés et les résultats séparés selon la voie d'administration des estrogènes n'étaient pas fournis (9). Ces derniers résultats ne seront pas inclus dans l'estimation globale du risque (tableau II). Plus récemment en France, une large étude cas-témoins, l'étude ESTHER (13), a recruté des femmes ménopausées hospitalisées et compte tenu de la forte prévalence de l'utilisation de la voie transdermique en France, 30 cas exposés ont été observés : il n'y avait pas d'association significative entre l'utilisation d'estrogènes par voie transdermique et la maladie veineuse thromboembolique (odds ratio 0,9 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,5 à 1,6). L'estimation globale du risque thrombotique veineux lié à la voie transdermique basée sur les résultats disponibles donne un odds ratio de 1,1 (intervalle de confiance à 95 % de 0,7 à 1,9).

Les essais cliniques

Aucun essai excepté EVTET (15) n'avait pour critère de jugement principal la maladie veineuse thromboembolique, mais les thromboses veineuses et les embolies pulmonaires étaient signalées au titre d'évènements indésirables graves. Les procédures diagnostiques n'étaient généralement pas spécifiées. Six essais avaient pour critère de jugement principal la survenue d'un évènement clinique de type cardiovasculaire, HERS (16), WHI (17, 18), ESPRIT (19), WEST (20); pour les autres il s'agissait d'un critère de substitution, tel qu'une mesure biologique dans PEPI (21), ou une coronarographie quantitative : ERA (22), WAVE (23), EPAT (24) et WELL-HART (25).

Durant les 3 ans de suivi de l'essai PEPI (21), 2 thromboses veineuses et 2 embolies pulmonaires sont survenues chez les 682 femmes recevant des dérivés conjugués équinés seuls ou associés à un progestatif (0,59 %). Aucune thrombose n'est apparue dans le groupe placebo (170 femmes). Dans l'essai ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis), 309 femmes ménopausées avec une atteinte coronaire documentée et sans antécédent thromboembolique veineux ont été tirées au sort pour recevoir pendant 3 ans des dérivés conjugués équinés associés à de la médroxyprogestérone ou du placebo (22). Huit évènements thrombotiques veineux ont été rapportés, 7 dans le groupe actif, 1 dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 3,6 (intervalle de confiance à 95 % de 0,4 à 29). Dans l'étude WAVE (Women's Angiographic Vitamin and Estrogen) et durant un suivi de 3 ans, 4 évènements sont apparus dans chacun des deux groupes, dérivés conjugués équinés associés à de la médroxyprogestérone ou du placebo (23) : risque relatif 1,0 (intervalle de confiance à 95 % de 0,2 à 4,0). Ces 423 femmes avaient au moins une sténose coronaire et un antécédent thromboembolique veineux était un critère d'exclusion. Aucune thrombose veineuse n'a été rapportée dans les essais EPAT (24) et WELL-HART (25) qui ont inclus un peu plus de 200 femmes.

Les résultats des autres essais cliniques sont montrés dans le tableau I. L'estimation globale montre un doublement du risque thromboembolique veineux : odds ratio 2,1 (intervalle de confiance à 95% de 1,5 à 2,8). Les résultats de ces essais doivent être interprétés avec prudence s'agissant d'un critère secondaire comme la maladie veineuse thromboembolique : le phénomène de risque compétitif ne doit pas être négligé et ces femmes, en prévention cardiovasculaire secondaire notamment, ont reçu des thérapeutiques douées de propriétés anti-thrombotiques comme les anti-agrégants plaquettaires et des statines. Dans l'essai WHI chez les femmes hystérectomisées (18), 20 % des femmes traitées par dérivés conjugués équinés avaient arrêté leur traitement à 2 ans et 40 % à 5 ans. Aucune information sur le risque thrombotique

veineux à la fin de la première année de traitement n'est fournie. De plus, près de 50 % des femmes avaient déjà reçu un traitement hormonal avant d'entrer dans l'essai. Le risque d'embolie pulmonaire en analyse *per* protocole était estimé à 1,99.

Un seul essai avait été conçu pour évaluer l'effet d'un estrogène oral (estradiol 2 mg combiné à de l'acétate de noréthistérone) sur le risque de récurrence de thrombose veineuse (15). L'essai s'est arrêté prématurément devant un excès de récurrences dans le groupe actif, 8 contre 1 dans le groupe placebo. Un excès de récurrence était également observé dans le sous-groupe des 141 femmes ayant un antécédent thromboembolique veineux incluses dans l'essai WHI (17).

Synthèse et conclusion

Les résultats des études d'observation et des essais cliniques sont cohérents avec les données biologiques : les estrogènes par voie orale activent la coagulation (26-30), et induisent une résistance acquise à la protéine C activée, (27, 31, 32), résultats concordants avec un doublement du risque de thrombose ; la voie transdermique paraît neutre vis-à-vis de la coagulation (26, 27, 29), ce qui conforte l'observation d'un moindre risque clinique. La démonstration de la sécurité d'emploi de la voie transdermique en ce qui concerne le risque thrombotique veineux nécessite un essai clinique.

Tableau I. Risque thromboembolique veineux et estrogènes chez les femmes ménopausées.

Références	Administration	Cas exposés	Odds ratio (IC95%)	
			Brut	Ajusté
Etudes cas-témoins				
Boston CDSP, 1974 ^[15]	Orale	4 / 18	2.3 (0.4 – 8.3)	1.9 (0.4 – 7.8)
Pettiti, 1979 ^[16]	Orale	2 / 17	0.7 (0.2 – 2.5)*	
Devor, 1992 ^[17]	Orale	6 / 118	0.8 (0.3 – 2.4)	
Daly, 1996 ^[18]	Orale	37 / 103	3.6 (1.8 – 7.2)	4.6 (2.1 – 10)
	Transdermique	5 / 103	2.2 (0.7 – 7.5)	2.0 (0.5 – 7.6)
Daly, 1996 ^[19]	Orale	4 / 18	NA	2.2 (0.6 – 7.9)
Jick, 1996 ^[20]	Orale	21 / 42	3.6 (1.6 – 7.8)	
Perez Gutthann, 1997 ^[23]	Orale	20 / 292	1.1 (0.7 – 1.7)	2.1 (1.3 – 3.6)
	Transdermique	7 / 292	1.0 (0.5 – 2.2)	2.1 (0.9 – 4.6)
Hoibraaten, 1999	Orale§¶	42 / 170	1.5 (0.8 – 2.7)	NA
	Transdermique	2 / 170	0.6 (0.0 – 3.1)	NA
Scarabin, 2003	Orale§	32 / 155	3.7 (1.9 – 7.1)	3.9 (2.0 – 7.6)
	Transdermique	30 / 155	1.0 (0.5 – 1.7)	1.0 (0.5 – 1.7)
Etudes de cohorte				
Grodstein, 1996 ^[21]	Orale	22 / 123	1.7 (0.9 – 3.0)	2.1 (1.2 – 3.8)
Essais randomisés				
HERS, 1998	Orale + P	34	2.9 (1.5 – 5.6)	
EVTET, 2000	Orale§ + P	8**	7.7 (0.9 – 62)	
WEST, 2001	Orale§	3	0.8 (0.2 – 3.4)	
ESPRIT, 2002	Orale§§	5	0.8 (0.2 – 3.0)	
WHI, 2002	Orale + P	144	2.1 (1.5 – 2.8)	
		7**	4.9 (0.6 – 41)	
WHI, 2004	Orale	101	1.3 (0.9 – 2.1)	

CDSP : Collaborative Drug Surveillance Program

IC : intervalle de confiance, * 90% CI

Les estrogènes oraux étaient des dérivés conjugués équins dans toutes les études sauf 5 (§:17βestradiol, §§: estradiol valérate)

Le risque relatif/odds ratio le plus ajusté est montré.

¶ maladie veineuse thromboembolique idiopathique seulement.

** récidive.

Tableau II. Estimation globale de l'association entre maladie veineuse thromboembolique et estrogène chez les femmes ménopausées.

Voie d'administration Types d'études	Etudes n	Test d'homogénéité χ^2	ddl	p	Odds ratio	IC95%
Estrogène oral						
Etudes cas témoins	6	15.31	5	> 0.10	2.6	1.9 – 3.4
Etudes de cohorte	1				2.1	1.2 – 3.8
Essais randomisés (premier épisode)	6	1.36	4	> 0.10	2.1	1.5 – 2.8
Estrogène seul	3					
Estrogène + progestatif	3					
Essais randomisés (récidive)	2	0.12	1	> 0.10	5.7	1.7 – 19
Estrogène transdermique						
Etudes cas témoins	4	1.94	3	> 0.10	1.1	0.7 – 1.9

IC : intervalle de confiance, ddl : degré de liberté.

Tableau III. Risque (IC 95%) de maladie veineuse thromboembolique selon la durée du traitement par estrogène oral.

Etudes	Durée de traitement oral (mois)				
	≤ 6	7 to 12	13 to 24	25 to 60	> 60
Daly et al.*	6.7 (2.1-21.3)		4.4 (1.6-11.9)	1.9 (0.5-7.8)	2.1 (0.8-6.1)
Grodstein et al.		2.6 (1.2-5.5)			1.9 (0.9-4.0)
Jick et al.	6.7 (1.5-30.8)		2.8 (0.6-11.7)		4.4 (1.6-12.2)
Perez-Gutthann et al.*	4.6 (2.5-8.4)	3.0 (1.4-6.5)		1.1 (0.6-2.1)	
Hoibraaten et al. *	3.5 (1.5-8.2)			0.7 (0.4-1.1)	
Scarabin et al.	8.1 (0.9-74)		5.0 (1.2-20)	4.0 (1.1-14)	2.5 (1.0-6.3)
Estimation globale	4.8 (3.1-7.3)		4.6 (2.0-10)	2.7 (1.0-7.3)	2.4 (1.0-6.3)

IC : intervalle de confiance.

* résultats basés sur des données combinées (utilisation d'estrogènes oraux et transdermiques).

REFERENCES

1. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *N Engl J Med* 1974;290:15-19
2. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, noncontraceptive estrogens, and other factors. *JAMA* 1979;242:1150-1154
3. Devor M, Barrett-Connor E, Renvall M, Feigal D, Jr., Ramsdell J. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992;92:275-282
4. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992;268:1689-1696
5. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:525-536
6. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, Beckman EM. Estrogen replacement therapy II: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979;54:74-79
7. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-983
8. Perez GS, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, Duque OA. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997;314:796-800
9. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998;147:387-390
10. Daly E, Vessey MP, Painter R, Hawkins MM. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:1027
11. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-980
12. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism--a population-based case-control study. *Thromb Haemost* 1999;82:1218-1221
13. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-432
14. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-987
15. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-967
16. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613

17. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333
18. 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;291:1701-1712
19. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-2008
20. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249
21. Anonymous Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273:199-208
22. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-529
23. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2432-2440
24. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953
25. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-545
26. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071-3078
27. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, Collet M, Abgrall JF, Aiach M, Scarabin PY, Mottier D and for the S.A.R.A.H. Investigators. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a Randomised Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671-1676
28. Conard J, Samama M, Basdevant A, Guy-Grand B, de Lignieres B. Differential AT III-response to oral and parenteral administration of 17 beta-estradiol. *Thromb Haemost* 1983;49:252
29. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85:619-625
30. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1404-1409
31. Hoibraaten E, Mowinckel MC, de Ronde H, Bertina RM, Sandset PM. Hormone replacement therapy and acquired resistance to activated protein C: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Haematol* 2001;115:415-420
32. Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1116-1121

EFFETS DE DIFFERENTS THS SUR L'HEMOSTASE

M. AIACH

Service d'Hématologie biologique A, Hôpital Européen Georges Pompidou (AP-HP), Paris, et
Unité Inserm 428, Faculté de Pharmacie de l'Université Paris V.

Le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est augmenté par les traitements hormonaux substitutifs (THS), comme cela a été bien établi dans plusieurs études cliniques.

La physiopathologie de la MTEV montre un rôle majeur des anomalies de la coagulation dans la survenue d'une thrombose veineuse profonde (tableau I), qu'elle soit isolée ou consécutive à une situation à risque (chirurgie, alitement prolongé, grossesse, etc.). Il est bien démontré que des mutations génétiques entraînant une perte de fonction des inhibiteurs de la coagulation – antithrombine (AT), protéine C (PC), protéine S (PS) – sont des facteurs de risque de MTEV. Les déficits en inhibiteurs sont des maladies rares à pénétrance clinique incomplète. Leur intérêt physiopathologique est très grand et désigne ces inhibiteurs comme des variables qui peuvent témoigner d'un déséquilibre de la coagulation (hypercoagulabilité). L'augmentation des facteurs (F) de la coagulation (FIX, FVIII, FX, FII) est également associée à la MTEV. Deux anomalies génétiques de type gain de fonction sont fréquentes : la mutation Arg506Gln du FV (ou FV Leiden) et la mutation A20210G de la prothrombine. Le FV Leiden affecte 2 à 10 % des sujets d'origine européenne et confère au FV une résistance à la PC activée (PCa), qui normalement dégrade le FV et assure la régulation de la production de thrombine. La mutation A20210G du gène de la prothrombine affecte 2 à 4 % des européens. Elle n'affecte pas la séquence de la protéine, mais augmente l'expression du gène, donc la concentration du FII.

L'équilibre entre activateurs (les facteurs de la coagulation) et les inhibiteurs est attesté par une faible concentration circulante de fragment 1+2 (F1+2), ce fragment étant libéré lors de l'activation de la prothrombine en thrombine. Ainsi, la thrombine, enzyme-clef du système de coagulation, reste-t-elle normalement en dessous d'un seuil critique. L'augmentation de F1+2 est

donc un bon critère de l'activation *in vivo* de la coagulation. De même, la production de D-dimères, qui résulte d'une lyse d'un thrombus fibrineux, est un excellent marqueur d'hypercoagulabilité.

Devant l'observation d'une augmentation du risque de MTEV chez les femmes traitées par un THS, il est légitime de se poser deux questions :

- **Existe-t-il des facteurs génétiques qui permettraient d'identifier des femmes à risque ?**

Pour l'instant, les résultats des études publiées ne permettent pas de l'affirmer. Dans la Leiden Thrombophilia Study (LETS), lorsque l'on étudie le sous-groupe des femmes ménopausées, l'association du THS avec le FV Leiden se traduit par un risque beaucoup plus important [1] (tableau II). En revanche, dans l'étude EVTET, qui compare le THS avec un placebo chez des femmes ayant un antécédent de MTEV, le pourcentage élevé de récurrence dans le groupe traité ne concerne pas particulièrement les femmes porteuses du FV Leiden [2].

- **Existe-t-il une différence entre les deux voies d'administration, orale et percutanée ?**

Dans une première étude comparative comportant trois groupes de 15 femmes recevant soit un placebo, soit une combinaison de progestérone avec œstradiol par voie orale, soit une combinaison du même progestatif avec œstradiol par voie transdermique (TD), des prélèvements ont été effectués après 3 et 6 mois. Les variations mesurées montrent que l'activation de la coagulation attestée par l'augmentation de F1+2 n'est observée qu'au décours du traitement par voie orale, suggérant une activation moindre lors du traitement percutané. En revanche, les femmes traitées par voie orale ont une augmentation de l'activité fibrinolytique. Dans l'ensemble, les œstrogènes administrés par voie percutanée sont relativement neutres vis-à-vis du système de la coagulation [3].

Depuis la découverte d'un effet biologique des progestatifs de 3^{ème} génération sur le test dit de Rosing qui évalue la résistance à la PCa dans un test de génération de thrombine [4], cette variante du test initialement proposée par Dahlbäck a été très largement utilisée comme marqueur de risque thrombotique (Figure 1). Effectivement, dans la LETS, la résistance à la PC, qu'elle soit mesurée de façon classique ou dans la variante proposée par Rosing, semble être un facteur de risque indépendant du FV Leiden [5,6].

Plusieurs études ont utilisé le test de Rosing pour comparer les deux voies d'administration. Dans l'étude résumée dans la figure 2 (a et b), qui porte sur 152 femmes recevant pendant 17 cycles quatre types de traitement : œstradiol transdermique (TD), œstradiol oral, œstradiol oral + progestatif (gestodène), placebo, seuls les groupes recevant œstradiol par voie orale augmentent leur résistance à la PCa. Les autres variables sont, dans l'ensemble, peu modifiées, quel que soit le traitement [7].

Dans l'étude SARAH, récemment menée en France par Oger *et al.* [8], les femmes ont reçu soit un placebo, soit œstradiol par voie orale, soit œstradiol par voie TD associé dans les deux cas à la progestérone micronisée orale. Après 6 mois, on note une élévation modeste mais significative des F1+2 chez les femmes traitées par voie orale, alors que cette variable reste stable dans les deux autres groupes. De la même façon, le test de Rosing ne montre une augmentation de la résistance à la PCa que dans le groupe traité par œstradiol par voie orale. Ces résultats confirment un effet moindre sur l'équilibre de la coagulation lorsque l'œstradiol est administré par voie TD (tableau III).

En conclusion, l'analyse des marqueurs de risque thrombotique dont nous disposons à l'heure actuelle suggère que l'administration transdermique des œstrogènes naturels ne modifie pas l'équilibre de la coagulation de façon sensible. Cependant, dans l'état actuel de nos connaissances, aucun examen biologique ne peut prédire le risque de thrombose veineuse individuel.

REFERENCES

1. [Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, Lowe GD.](#) Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* 2002; 116: 851-4.
2. [Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM.](#) Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 961-7.
3. [Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M.](#) Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3071-8.
4. [Curvers J, Thomassen MC, Nicolaes GA, Van Oerle R, Hamulyak K, Hemker HC, Tans G, Rosing J.](#) Acquired APC resistance and oral contraceptives: differences between two functional tests. *Br. J. Haematol.* 1999; 105: 88-94.
5. [de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM.](#) A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood* 1999 15; 93: 1271-6.
6. [Tans G, van Hylekama Vlieg A, Thomassen MC, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, Rosendaal FR.](#) Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts for venous thrombosis in men and women. *Br. J. Haematol.* 2003; 122: 465-70.
7. [Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Blankenstein MA, Merkus HM, Kroeks MV, Franke HR, Kenemans P, Stehouwer CD.](#) Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1221-7.
8. [Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, Collet M, Abgrall JF, Aiach M, Scarabin PY, Mottier D; SARAH Investigators.](#) Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1671-6.

Tableau I : Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Acquis	Génétiques	Mixte
Antécédents de MTEV	Déficit en antithrombine	Facteur VIII > 150 %
Grossesse	Déficit en protéine C	Homocystéinémie > 18 μ M
Immobilisation	Déficit en protéine S	Résistance à la protéine C activée
Voyages	Facteur V Leiden	
Chirurgie	FII 20210A	
Cancer		
Pilule / THS		
Syndrome myéloprolifératif		
Syndrome des anticorps antiphospholipides		

Tableau II : Risque de maladie thromboembolique veineuse, hormonothérapie substitutive et thrombophilie

FV Leiden	THS	Patients n = 77	Contrôles n = 163	OR (IC 95 %)
-	-	30	116	1
+	-	8	8	3,9 (1,3-11,2)
-	+	31	37	3,2 (1,7-6,0)
+	+	8	2	15,5 (3,1-76,7)*

* Risque absolu : 15/1 000/an
d'après Rosendaal *et al.* [1].

Tableau III : Etude SARAH - Résultats après 6 mois

Contraceptif	n	F1+2 (nM/l)	RPCa (ratio) (test de Rosing)
Placebo	53	0,81 ± 0,20	1,54 ± 1,24
Œstradiol* transdermique	54	0,89 ± 0,23 (p = 0,02)	1,27 ± 1,02 (p = 0,006)
Œstradiol* oral	58	0,83 ± 0,23 (p = 0,379)	1,89 ± 1,63 (p = 0,191)

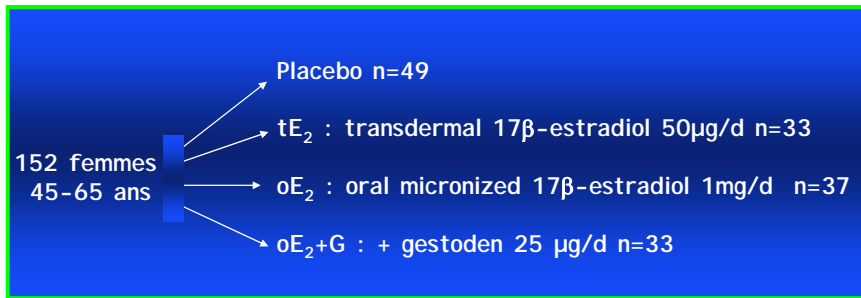
* plus progestérone

d'après Oger *et al.* [8].

Fig. 2a

Effect of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Hemostatic Variables Associated With Venous Thrombosis
A Randomized, Placebo-Controlled Study in Postmenopausal Women

Post et al , ArterioclerThromb Vasc Biol, 2003, 23, 1116



Prélèvement après cycle 4, cycle 13 et cycle 17

Cycle 13 à 17 = wash out

Fig. 2b

Effect of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Hemostatic Variables Associated With Venous Thrombosis
A Randomized, Placebo-Controlled Study in Postmenopausal Women

Post et al , ArterioclerThromb Vasc Biol, 2003, 23, 1116

Δ% Cycle 13 -0

	Placebo	tE2	oE2	oE2 + G
RPCa	0,84	28	103	71
Protéine S totale	0	-4	-8	-6
Protéine S libre	1	-6	-7	-6
Protéine C	2	0	3	-4
Prothrombine	1	-1	0	2

Résistance à la protéine C activée

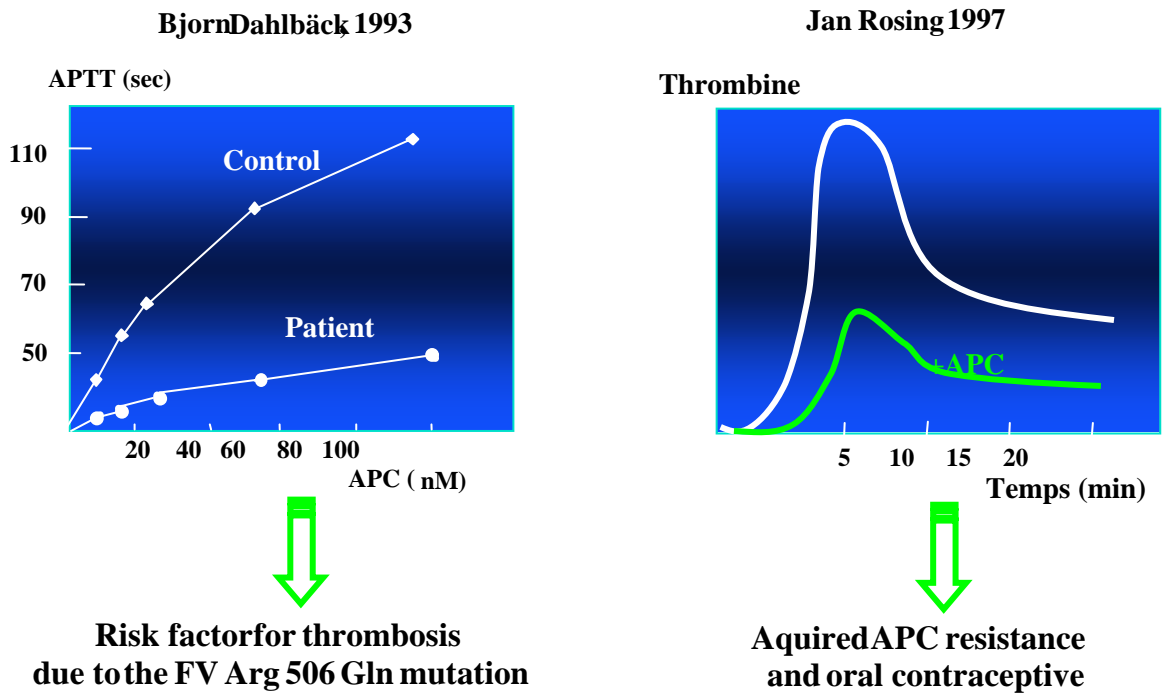


Figure 1

**TRAITEMENTS HORMONAUX SUBSTITUTIFS DE LA
MENOPAUSE :
LES RISQUES ARTERIELS
Quels bénéfices ? Quels risques ? Tous coupables ?
Plaidoyer pour un essai européen**

D. MOTTIER, G. LE GAL

G.E.T.B.O (EA 3878) et Dept de Médecine Interne et Pneumologie,
Hôpital de la Cavale Blanche, 29609 Brest

Introduction

Introduit en France depuis plus de 40 ans, le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) s'est rapidement imposé sur au moins trois types d'arguments :

- efficacité spectaculaire sur les signes fonctionnels liés à la privation hormonale (bouffées de chaleur, sueurs en particulier nocturnes, troubles trophiques génito-urinaires) ;
- prévention de l'ostéoporose post ménopausique ;
- prévention des maladies cardio-vasculaires artérielles, les bénéfices attendus étant suggérés par de nombreuses études d'observation (cas-témoins, cohortes) et par la comparaison des taux d'incidence de cardiopathie ischémique en fonction de l'âge et du sexe dans les pays occidentaux.

Le rapport bénéfice-risque était jugé très favorable, même si des effets délétères significatifs ont rapidement été repérés (majoration du risque de cancer du sein, augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique). Depuis 1998, deux essais américains randomisés en double aveugle remettent en cause le bénéfice artériel, et ceci, associé aux nouvelles données concernant le risque carcinologique, modifie très sensiblement le rapport bénéfice-risque qui est aujourd'hui jugé défavorable. Les résultats de ces études ont été obtenus avec un traitement différent de celui utilisé en France et en Europe : en effet, aux Etats-Unis le traitement comporte un œstrogène conjugué équin (ECE) *per os* associé à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) chez les femmes non hystérectomisées. En France, le traitement comporte le plus souvent un œstrogène naturel, soit *per os*, soit par voie transdermique, associé à un progestatif naturel. Les différences entre les traitements américains et européens (produits, voies d'administration) posent la question fondamentale d'un impact différent sur le risque artériel. Des bases physiologiques suggèrent en effet des effets différents selon la voie d'administration de l'œstrogène. S'il est normal que les conclusions des essais américains évaluant l'association ECE + MPA soient actuellement appliquées aux traitements utilisés en Europe (principe de précaution), il est en revanche inconcevable qu'un essai évaluant ces derniers (en particulier la voie transdermique) ne soit pas mis en place. Le problème est majeur : 10 millions de femmes en France sont ménopausées, près de 1,5 millions sont actuellement sous traitement. Enfin, la pathologie cardio-vasculaire représente toujours la première cause de mortalité chez les femmes dans les pays industrialisés.

L'objectif de ce travail est de synthétiser les données concernant l'impact du THS sur le risque cardio-vasculaire artériel à travers les études d'observation et les essais randomisés disponibles.

Les Etudes d'Observation

- **Risque coronarien**

Quatorze études de cohortes (1-12) ont analysé l'association entre la prise d'un THS et la survenue d'un événement coronarien majeur (infarctus du myocarde et décès d'origine coronarienne). Une méta-analyse de ces études a été réalisée (13) (tableau 1). L'estimation globale du risque montre une réduction significative de 38 % du risque d'événements coronariens majeurs (risque relatif de 0,62 avec un intervalle de confiance à 95 % de 0,56 à 0,69). Dans la majorité des études, l'œstrogène utilisé était un dérivé conjugué équin. Il n'a pas été mis en évidence d'effet dose sur le risque coronarien (14) (tableau 2).

- **Risque d'accidents ischémiques cérébraux**

Sept études, trois études prospectives (3, 12, 15) et quatre études cas-témoins (16, 17, 18, 19), ont analysé l'association entre la prise d'un THS et l'existence ou la survenue d'un accident vasculaire cérébral d'origine ischémique. Une méta-analyse de ces sept études est représentée sur le tableau 3. L'estimation globale montre une augmentation significative du risque de 12 %. La Nurses' Health Study a mis en évidence un effet dose pour ce territoire vasculaire (tableau 4). Le risque d'accident hémorragique évalué par ailleurs sur trois études est diminué, l'évaluation globale portant sur deux études cas-témoins et une étude de cohorte montre une réduction significative de 35 % (IC à 95 % : 0,48-0,89) (tableau 5) (20).

- **Risque d'artériopathie**

Très peu d'études se sont intéressées à ce territoire artériel : une étude cas-témoins portant sur plus de 2 000 femmes avec une ménopause naturelle ne retrouve pas

d'association entre l'utilisation d'un THS et l'artériopathie des membres inférieurs (tableau 6).

Dans l'immense majorité des cas, dans ces études d'observation, quel que soit le territoire artériel étudié, le traitement consiste en une association d'ECE et de MPA. Dans la Nurses' Health Study, une étude séparée a été réalisée chez les femmes qui n'avaient reçu que des oestrogènes conjugués équins sans progestérone. L'association ECE + MPA paraît délétère par rapport au traitement oestrogénique seul (tableau 7) (14).

En conclusion de ces études d'observation : ① le bénéfice coronarien sous THS est concordant dans toutes les études, sans effet dose ; ② le risque accru d'accidents cérébraux ischémiques sous traitement est également concordant, avec un effet dose ; ③ l'association ECE + MPA est associée à une diminution du bénéfice coronarien et à une majoration du risque d'AVC ischémique par rapport à un traitement oestrogénique seul.

Les essais thérapeutiques

- **Evaluant les oestrogènes conjugués équins associés ou non à l'acétate de médroxyprogestérone**
 - **En prévention secondaire**

En 1998, la Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) est venue remettre en cause l'intérêt du THS dans la protection artérielle. Deux autres essais de puissance plus limitée confirment ces données : The Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial (ERAT) et The Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE).

- **HERS** (21) est un essai randomisé en groupes parallèles, double aveugle, qui a porté sur près de 2 800 femmes qui ont reçu soit des ECE associés à MPA, soit un placebo, avec un suivi moyen de 4 ans. Le mode d'entrée dans l'étude était soit une angioplastie, soit un pontage ou un infarctus. Le critère principal comptabilisait les infarctus mortels ou non. Après plus de quatre ans de traitement chez ces femmes ayant des antécédents de cardiopathie ischémique, le risque d'infarctus du myocarde est identique sous THS ou sous placebo (tableau 8). On observe même significativement plus d'événements cliniques à la fin de la première année dans le groupe recevant le THS (tableau 9). Cette étude s'est poursuivie par une étude ouverte (HERS II) (22) dans l'espoir de mettre en évidence une protection artérielle à plus long terme, mais les résultats sont non significatifs (tableau 10).

- **Deux autres essais** confirment ces résultats sur l'absence de bénéfice du THS en prévention secondaire :
 - The Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial (ERAT) (23). Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle, qui porte sur 300 femmes suivies pendant trois ans. Dans cette étude, les patientes sont randomisées en trois bras : soit ECE associé à la MPA, soit ECE seul, soit placebo. Le THS seul ou combiné n'affecte pas la progression de l'athérosclérose coronarienne en prévention secondaire et il n'y a pas de différence dans les événements cliniques entre les trois bras.
 - The Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) (24) : cet essai randomisé en double aveugle a porté sur plus de 400 femmes, qui ont reçu un ECE associé à la MPA. Le critère d'évaluation était une coronarographie quantitative. Les résultats ne montrent pas de différence entre le groupe traité et le groupe

recevant le placebo. De même, les résultats cliniques ne sont pas significatifs.

- **Prévention primaire**

L'hypothèse selon laquelle l'absence d'effet bénéfique du THS sur le risque coronarien en prévention secondaire (avec même un sur-risque la première année) serait liée à un effet prothrombotique des oestrogènes, laissait espérer un effet bénéfique sur la paroi artérielle en prévention primaire. Cette hypothèse a été testée dans deux essais thérapeutiques randomisés en double aveugle dans un vaste programme américain de prévention primaire (Women's Health Initiative). Le premier essai (25) a évalué un traitement comportant l'association ECE + MPA *versus* placebo, l'autre essai évaluant les ECE seuls *versus* placebo chez des femmes hystérectomisées (26). L'association oestro-progestative a été évaluée chez plus de 16 000 femmes, avec un suivi moyen de 5,6 ans. Cette étude a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation de l'incidence des cancers du sein et d'un rapport bénéfice-risque défavorable dans le groupe traité. Une augmentation non significative du risque de maladie coronarienne a été observée avec l'association ECE + MPA (risque relatif = 1,24 ; IC 95 % = 0,97-1,60) (tableau 11). Comme dans l'essai HERS de prévention secondaire, on observe dans cet essai thérapeutique une augmentation de l'incidence significative la première année, différence qui s'estompe les années suivantes (tableau 12). Par contre, dans cet essai, on observe une augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux et surtout une augmentation significative des accidents cérébraux vasculaires ischémiques (tableau 13). Le deuxième essai de la Women's Health Initiative a comparé un traitement par ECE seul à un placebo. Cet essai a inclus plus de 10 000 femmes avec un suivi moyen de 6,5 ans. Cette étude a été arrêtée en février 2004 du fait d'une augmentation identique du risque d'accident vasculaire cérébral sans effet sur la maladie coronarienne.

En conclusion : que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire, les ECE associés ou non à la MPA n'ont pas d'effet protecteur artériel. Par contre, la

première année de traitement, ils provoquent une augmentation significative du risque d'événements coronariens, probablement liée à un effet prothrombotique des oestrogènes. L'absence d'effet à plus long terme ne suggère pas un effet bénéfique sur la paroi artérielle, longtemps évoqué.

- **Très peu d'essais thérapeutiques ont évalué l'impact des oestrogènes naturels *per os* associés ou non à un progestatif. Un seul essai a évalué la voie transdermique d'administration de l'oestrogène**

- **The Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELL-HART) (27)** est un essai en double aveugle qui a inclus près de 200 femmes dans trois bras : soit 17 β -oestradiol 1 mg *per os* associé à MPA, soit 17 β -oestradiol *per os* seul, soit placebo. Le critère principal était un critère coronarographique quantitatif. Dans cette étude, le traitement par œstrogène naturel *per os*, seul ou combiné, n'affectait pas la progression de l'athérosclérose coronarienne en prévention secondaire. Il n'y avait pas de différence sur les événements cliniques entre les trois bras.
- **The EStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial (ESPRIT) (28)** est un essai randomisé en double aveugle qui a inclus plus de 1 000 femmes. Ces patientes ont reçu soit un œstrogène naturel *per os* (17 β -oestradiol), soit un placebo avec un suivi moyen de deux ans. Les patientes étaient incluses après un infarctus du myocarde, le critère principal était un critère clinique (infarctus mortels et non mortels). Les résultats montrent qu'il n'y a pas de protection coronarienne dans cet essai (tableau 14). Il n'y a par contre, contrairement aux essais HERS et WHI, pas d'augmentation significative des événements la première année (tableau 15).

- **The Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)** (29) est un essai randomisé en double aveugle de prévention secondaire après un accident vasculaire cérébral. Plus de 600 femmes ont été incluses avec un suivi moyen de 2,8 ans. Le critère principal était un critère clinique (décès + accidents vasculaires cérébraux). Les résultats globaux ne montrent pas d'augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux. En revanche, sur les premiers mois, il existe une augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux avec un risque relatif à 2,3 (IC à 95 % : 1,1-5,0) (tableau 16). Il s'agit d'accidents ischémiques. Il n'y a pas d'augmentation de risque d'accidents hémorragiques.
- Enfin, le seul essai disponible concernant la voie transdermique a été réalisé en prévention secondaire après un accident coronarien. **The Papworth Heath Atherosclerosis Study (PHASE)** (30) est un essai thérapeutique randomisé ouvert au cours duquel 250 femmes ont reçu un traitement par voie transdermique selon deux schémas : soit œstrogène seul, soit œstrogène + progestatif, un troisième bras ne recevant pas de traitement. Le suivi moyen a été de 2,5 ans. Le critère principal était clinique (angor instable + infarctus du myocarde + décès coronarien). Dans cette étude, il n'y avait pas de protection coronarienne, que ce soit sous œstrogène transdermique seul ou associé à de la progestérone. Il faut noter le faible nombre de sujets inclus qui réduit le pouvoir statistique de cette étude.

Comment expliquer les divergences entre les études d'observation et les essais randomisés ?

De multiples hypothèses ont été soulevées pour expliquer les discordances entre études d'observation et essais randomisés. L'association entre bénéfice coronarien et prise de THS, mise en évidence dans les études d'observation, ne pouvait être qualifiée

de fortuite (caractère systématique). D'autre part, la causalité reposait sur de solides arguments (plausibilité biologique, reproductibilité, importance et indépendance de l'effet). Un facteur de confusion majeur a été évoqué (Healthy User Effect) : les femmes utilisatrices de THS avaient dans ces études un niveau d'éducation et un niveau de vie plus élevé, étaient plus sportives, consultaient plus fréquemment leur médecin et leur compliance aux recommandations médicales était meilleure. Ce facteur de confusion n'explique certainement pas complètement l'association qui était retrouvée dans ces études d'observation. A l'inverse, comment expliquer la concordance à la fois du risque d'accident vasculaire ischémique et du risque de maladie veineuse thromboembolique entre les études d'observation et les essais randomisés.

Une dernière hypothèse soulevée est liée à une limite importante suggérée des études de cohorte, qui auraient une faible capacité à détecter les événements coronariens précoces après l'initiation du traitement. En effet, les femmes sont incluses dans ces cohortes après plusieurs années de ménopause et/ou de traitement. Cette hypothèse ne rend pas compte de l'absence de bénéfice dans les essais thérapeutiques randomisés en double aveugle après deux ou trois ans.

Les données actuelles issues des essais thérapeutiques permettent d'affirmer que les oestrogènes utilisés seuls (ECE ou 17β -oestradiol *per os*) ne diminuent pas le risque coronarien. Les ECE associés à la MPA majorent le risque d'infarctus du myocarde la première année en préventions primaire et secondaire. Les oestrogènes (ECE ou 17β -oestradiol *per os*) seuls ou associés, majorent le risque d'accident vasculaire ischémique cérébral et le risque de maladie veineuse thromboembolique.

Il n'y a par contre aucune évaluation du traitement hormonal substitutif transdermique associé à la progestérone naturelle ou utilisé seul chez la femme hystérectomisée. Ce traitement mérite pourtant d'être évalué, ce d'autant qu'il existe de solides arguments pour l'innocenter, notamment en ce qui concerne le risque veineux (31, 32). La réalisation d'un grand essai européen est un objectif ambitieux, mais nécessaire, qui doit fédérer de multiples spécialistes. En l'absence d'essai, les enseignements tirés des études américaines continueront de s'imposer en Europe. Nos autorités de santé nationale et européenne ont un grand rôle à jouer pour susciter une telle évaluation.

REFERENCES

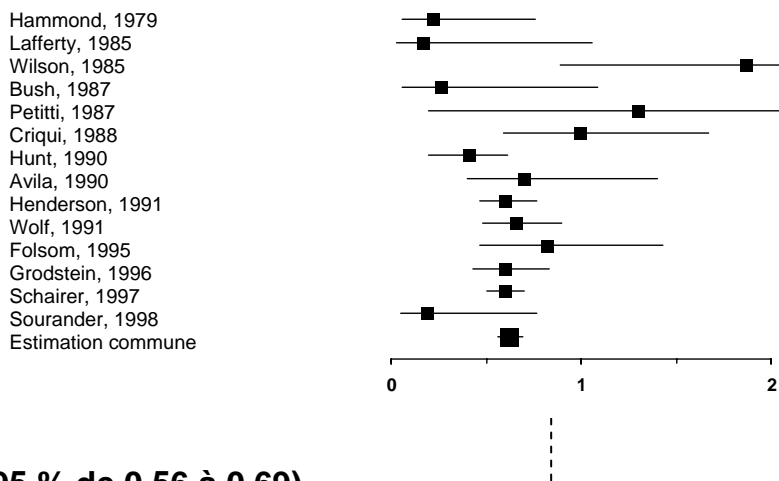
1. Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT. Effects of long-term estrogen replacement therapy. I. Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 1979 ;133:525-36
2. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement : a long-term cohort study. *Am J Med* 1994 ;97:66-77
3. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-43
4. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD *et al.* Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women : results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;78:1102-9
5. Petitti DB, Perlman JA, Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality : long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study. *Obstet Gynecol* 1987;78:289-93
6. Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy : an updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1080-6
7. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8
8. Criqui MH, Suarez L, Barrett-Connors E, McPhillips J, Wingard DL, Garland C. Postmenopausal estrogen use and mortality. Results from a prospective study in a defined, homogeneous community. *Am J Epidemiol* 1988;128:606-14
9. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong CP, Zheng W, Potter JD. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health* 1995;85:1128-32
10. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:312-7
11. Sourander L, Rajala T, Raiha I, Makinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on estrogen replacement therapy (ERT). *Lancet* 1998;352:1965-9
12. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-65
13. Oger E, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risques cardio-vasculaires. *Med Ther* 2000;3:198-203
14. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41

15. Falkeborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153:1201-09
16. Pfeffer RI. Estrogen use, hypertension and stroke in postmenopausal women. *J Chron Dis* 1978;31:389-398
17. Rosenberg SH, Fausone V, Clark R. The role of estrogens as a risk factor for stroke in postmenopausal women. *West J Med* 1980;133:292-96
18. Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997;350:1277-83
19. Petitti DB, Sidney S, Qusenberry CPJ, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998;29:23-28
20. Oger E, Scarabin PY. Risk of stroke among users of hormone replacement therapy. *Ann Endocrinol* 1999;60:232-41
21. Hulley S, Grady D, Bush T *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13
22. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progestin Replacement Therapy Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:4957
23. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-29
24. Simon T, Jaillon P. Hormone replacement therapy and arterial risk in menopausal women. *Therapie* 2004;59(1):63-70
25. Manson JE, Hsia J, Johnson KC *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34
26. 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
27. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelbach KH, Selzer RH, Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-45
28. Cherry N and The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women : a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-08
29. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-49

30. Clarke SC, Keheller J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease ; the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002;109:1056-62
31. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K *et al.* Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women : a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671-76
32. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal estrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-32

Tableau 1**ETUDES D'OBSERVATION (ECE ± MPA)****Risque coronarien**

Quatorze études de cohortes ont évalué l'association entre la prise d'un THS (ECE) et la survenue d'un événement coronarien majeur (infarctus ou décès d'origine coronarienne)



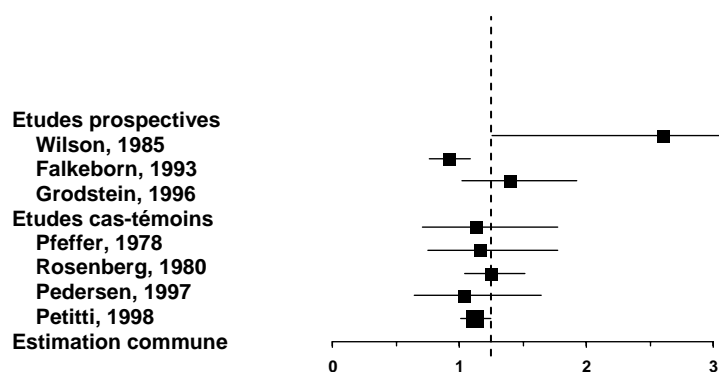
RR = 0,62 (IC 95 % de 0,56 à 0,69)

Tableau 2**NURSES' HEALTH STUDY
(1980-1996)****Cohorte de 70 533 femmes****EFFET DOSE ?****Risque coronaire**

	RR	IC à 95 %
Global	0,61	0,52 – 0,71
0,3 mg	0,58	0,37 – 0,92
0,625 mg	0,54	0,44 – 0,67
≥ 1,25 mg	0,70	0,51 – 0,97

Tableau 3**ETUDES D'OBSERVATION (ECE \pm MPA)****Risque AVC ischémique**

Sept études ont évalué l'association entre la prise d'un THS (ECE) et la survenue d'un accident vasculaire cérébral ischémique



RR = 1,12 (IC 95 % de 1,01 à 1,25)

Tableau 4

**NURSES' HEALTH STUDY
(1980-1996)**

Cohorte 70 533

EFFET DOSE ?

Risque AVC

	AVC	AVCI	AVCH
Global	1,13 (0,94 – 1,35)	1,26 (1 – 1,61)	0,93 (0,64 – 1,34)
0,3 mg	0,54 (0,28 – 1,06)	0,43 (0,16 – 1,16)	0,51 (0,13 – 2,10)
0,625 mg	1,35 (1,08 – 1,68)	1,44 (1,07 – 1,93)	1,41 (0,91 – 2,19)
≥ 1,25 mg	1,63 (1,18 – 2,26)	2,00 (1,32 – 3,05)	1,18 (0,58 – 2,38)

AVC : **accident vasculaire cérébral**

AVCI : **AVC ischémique**

AVCH : **AVC hémorragique**

Tableau 5**ETUDES D'OBSERVATION (ECE ± MPA)****Risque AVC**

	RR	IC à 95 %
AVC ischémique	1,12	1,01 – 1,25
AVC hémorragique	0,65	0,48 – 0,89
Hémorragie méningée	1,02	0,83 – 1,25

Tableau 6**ETUDES D'OBSERVATION (ECE \pm MPA)****Risque d'artériopathie****Etude cas-témoin****2196 femmes de 55 à 80 ans avec une ménopause naturelle****Index de pression systolique < 0,9**

THS	Cas / sujets	OR*	IC 95 %
Jamais	247 / 1837	1,00	
< 1 an	20 / 157	0,97	(0,58 – 1,63)
\geq 1 an	13 / 169	0,48	(0,24 – 0,85)

*** ajusté sur l'âge, le tabac...**

Tableau 7

**NURSES' HEALTH STUDY
(1980-1996)**

Cohorte 70 533

TYPE D'HORMONE ECE / ECE + MPA

	CI	AVC
Global	0,61 (0,52 – 0,71)	1,13 (0,94 – 1,35)
ECE	0,55 (0,45 – 0,68)	1,18 (0,95 – 1,46)
ECE + MPA	0,64 (0,49 – 0,85)	1,45 (1,10 – 1,92)

Tableau 8**PREVENTION SECONDAIRE****HERS I**

	ECE + MPA	placebo	RR
IDM mortels ou non	172	176	0,99 (0,8 – 1,22)
IDM mortels	71	58	1,24 (0,85 – 1,75)
IDM non mortels	116	129	0,91 (0,71 – 1,17)
AOMI	94	108	0,87 (0,66 – 1,15)
AVC	108	96	1,13 (0,85 – 1,48)

Tableau 9**PREVENTION SECONDAIRE****HERS I****Résultats par an**

RR

<u>IDM mortels ou non</u>		
1 an	1,52 (1,01 – 2,29)	0,09
2 ans	1,00 (0,67 – 1,49)	
3 ans	0,87 (0,55 – 1,37)	
4 et 5 ans	0,67 (0,43 – 1,04)	
<u>IDM non mortels</u>		
1 an	1,47 (0,91 – 2,36)	0,01
2 ans	0,94 (0,51 – 1,49)	
3 ans	0,70 (0,40 – 1,24)	
4 et 5 ans	0,58 (0,34 – 1,02)	
<u>Décès coronariens</u>		
1 an	1,56 (0,73 – 3,32)	0,34
2 ans	1,48 (0,73 – 2,99)	
3 ans	1,14 (0,58 – 2,24)	
4 et 5 ans	0,95 (0,49 – 1,84)	

Tableau 10**PREVENTION SECONDAIRE****HERS II****Moyenne des événements pour 1000 femmes/an**

	ECE + MPA	Placebo	RR
<u>Critère principal</u>			
HERS I	34,0	34,3	0,99 (0,81 – 1,22)
HERS II	41,8	42,1	1,00 (0,77 – 1,29)
Global	36,8	36,8	0,99 (0,84 – 1,17)
<u>Décès coronariens</u>			
HERS I	12,7	10,6	1,20 (0,85 – 1,69)
HERS II	20,6	20,7	0,99 (0,70 – 1,41)
Global	15,5	14,2	1,09 (0,85 – 1,39)
<u>IDM non mortels</u>			
HERS I	23,2	25,2	0,92 (0,72 – 1,17)
HERS II	23,1	23,5	0,98 (0,69 – 1,40)
Global	23,1	24,7	0,94 (0,77 – 1,15)

Tableau 11

PREVENTION PRIMAIRE
Risque coronarien

WHI

Incidence annuelle moyenne (%)

	THS (8 506)	Placebo (8 102)	RR	IC
IDM mortels ou non	0,39	0,33	1,24	(0,97 – 1,60)
Décès coronariens	0,08	0,08	1,10	(0,65 – 1,89)
IDM non mortels	0,31	0,25	1,28	(0,96 – 1,70)

Tableau 12

PREVENTION PRIMAIRE
Risque coronarien

WHI

Incidence annuelle (%)

	THS	Placebo	RR	IC
1 an	0,50	0,29	1,81	(1,09 – 3,01)
2 ans	0,45	0,35	1,34	(0,82 – 2,18)
3 ans	0,23	0,29	1,27	(0,64 – 2,50)
4 ans	0,39	0,32	1,25	(0,74 – 2,12)
5 ans	0,41	0,28	1,45	(0,81 – 2,59)
6 ans	0,37	0,56	0,70	(0,42 – 1,14)

P = 0.02

Tableau 13

PREVENTION PRIMAIRE
Accidents vasculaires cérébraux
WHI

Incidence annuelle

	ECE + MPA	Placebo	RR
AVC totaux	0,31	0,24	1,31 (1,02 – 1,68)
AVCI	0,26	0,18	1,44 (1,09 – 1,90)
AVCH	0,04	0,04	0,82 (0,43 – 1,56)

Tableau 14

**PREVENTION SECONDAIRE
(17 β estradiol seul)
Risque coronarien**

ESPRIT

Evénements sur 2 ans

	Oestradiol (n = 513)	Placebo (n = 504)	RR (95 % IC)	p
IDM mortels ou non	62	61	0,99 (0,70 - 1,41)	0,97
Décès coronariens	21	30	0,68 (0,39 - 1,19)	0,17
Décès	32	39	0,79 (0,50 - 1,27)	0,34
AVC	10	6	1,64 (0,60 - 4,47)	0,45

Tableau 15

PREVENTION SECONDAIRE
Risque coronarien

ESPRIT

Evénements en fonction du temps

	17 β -oestradiol	Placebo	RR (95 % IC)
Décès toutes causes			
3 mois	8	14	0,56 (0,23 – 1,33)
6 mois	14	20	0,68 (0,34 – 1,35)
12 mois	20	30	0,65 (0,37 – 1,14)
18 mois	27	39	0,67 (0,41 – 1,10)
Décès coronariens			
4 mois	4	12	0,33 (0,11 – 1,01)
9 mois	9	18	0,49 (0,22 – 1,09)
14 mois	14	25	0,54 (0,28 – 1,05)
19 mois	19	30	0,61 (0,35 – 1,09)

Tableau 16

**PREVENTION SECONDAIRE
Après AVCI**

WEST

	RR	IC à 95 %
Décès	1,2	(0,8 – 1,8)
Décès par AVC	2,9	(0,9 – 9,0)
Décès par AVCI	4,4	(0,9 – 20,2)
Décès par AVCH	1,4	(0,2 – 8,7)
AVCI non mortel	1,0	(0,6 – 1,4)
AVC 6 premiers mois	2,3	(1,1 – 5,0)
IDM	1,2	(0,5 – 2,5)

**OESTROGENES ET PAROI ARTERIELLE :
APPORT DES MODELES EXPERIMENTAUX
A LA COMPREHENSION DES EFFETS VASCULAIRES
DES OESTROGENES**

*J-F. ARNAL, P. GOURDY, B. GARMY-SUSINI,
L. BROUCHET, F. BAYARD*

CHU Rangueil, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex ; INSERM U589

Les résultats de l'étude américaine Women's Health Initiative (WHI) (1) visant à évaluer les bénéfices apportés par un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées sans antécédent cardio-vasculaire ont été publiés au cours de l'été 2002. Ils confirment l'accroissement modeste mais significatif du risque de cancer du sein sous traitement hormonal substitutif. Ils révèlent qu'un traitement hormonal substitutif ne confère pas de protection cardio-vasculaire, et même accroît légèrement le risque d'accident cardio-vasculaire dans l'année qui suit l'instauration du traitement hormonal. Ces résultats sont très superposables à ceux de l'étude évaluant le traitement hormonal substitutif en prévention secondaire chez des femmes ménopausées ayant un antécédent d'accident cardiovasculaire (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) parue en 1998 (2). Il ne faut cependant pas perdre de vue que le premier but d'un traitement hormonal substitutif est de supprimer les symptômes (bouffées de chaleur) qui apparaissent à la ménopause, le deuxième bénéfice étant la prévention de l'ostéoporose.

Ces deux grandes études d'intervention ont été suscitées par des études d'observation montrant que le risque cardiovasculaire chez des femmes entre 35 et 65 ans est significativement plus bas que celui des hommes de même âge, et que le risque des femmes rejoint progressivement celui des hommes après la ménopause. Cela suggérait que l'oestradiol endogène pouvait être responsable, au moins en partie, de cet effet athéroprotecteur. Cette hypothèse est confortée par l'effet protecteur de l'oestradiol dans tous les modèles animaux d'athérosclérose (3). Ainsi, chez des animaux soumis à un régime hypercholestérolémique (3) comme chez les souris rendues hypercholestérolémiques par inactivation génique (4),

l'oestradiol prévient la constitution de la strie lipidique, c'est-à-dire des premiers stades de l'athérosclérose.

Ainsi, il paraît exister une discordance entre l'effet des oestrogènes chez la femme ménopausée et l'effet des oestrogènes chez la femme en période d'activité génitale ainsi que dans tous les modèles expérimentaux. Dans cette revue, nous résumerons dans un premier temps la compréhension que nous avons actuellement de l'effet des oestrogènes sur la paroi vasculaire normale et pathologique. Cela nous amènera à discuter dans un deuxième temps ce que l'on peut attendre de l'effet des oestrogènes sur la paroi artérielle et quelles explications on peut actuellement proposer à la divergence des effets dans les modèles expérimentaux et en clinique.

I – Modèles d'Athérosclérose et Oestradiol

L'athérosclérose est une maladie touchant les artères de grand et moyen calibre caractérisée par l'accumulation de lipides à la faveur d'un processus inflammatoire chronique (5) (Tedgui A, Mallat Z, M&S 2001, 17 : 162-9). Ainsi, l'hypercholestérolémie conduit à la rétention prolongée de lipoprotéines de basse densité dans l'espace sous-endothélial qui vont s'agréger, s'oxyder, activer l'endothélium sus-jacent et initier une réponse athérogène au niveau de sites de prédilection à la faveur d'anomalies de contrainte hémodynamique (J Bonnet, M&S 2001, 17 : 559-67). Ces anomalies sont le plus souvent représentées par un flux sanguin turbulent qui se produit au niveau des bifurcations artérielles. Comme nous l'avons évoqué précédemment, un traitement chronique par l'oestradiol prévient de façon constante la strie lipidique dans tous les modèles animaux d'athérosclérose. Ces effets ont été récemment l'objet d'une revue de la littérature(3). Chez des lapins et des singes soumis à un régime riche en cholestérol, le traitement par l'oestradiol de femelles mais aussi de mâles castrés entraîne une protection allant de 35 à 80 % de réduction de la taille des lésions au niveau de l'aorte et des artères coronaires (3). L'adjonction d'un progestatif n'a pas d'effet dans certaines études, mais peut atténuer l'effet des oestrogènes dans d'autres études.

Avec l'avènement de l'inactivation génique par recombinaison homologe, la souris est devenue un modèle-clé pour identifier les gènes et les voies impliqués dans l'athérogénèse. Des souris rendues déficientes soit en apolipoprotéine E, soit en récepteur des LDL, développent spontanément des lésions athéromateuses qui, avec le temps, deviennent complexes et sont très

comparables aux lésions d'athérosclérose humaine. Dans ces deux modèles, les oestrogènes inhibent la constitution de la strie lipidique de façon marquée (en moyenne 75 % de réduction des lésions) (4). L'oestradiol endogène confère un certain degré de protection comme en témoigne l'effet aggravant de la castration sur le développement de la strie lipidique. Le traitement par l'oestradiol s'associe à une réduction de la cholestérolémie totale dans un certain nombre d'études (mais pas dans toutes) (4). En fait, cette baisse de la cholestérolémie concerne à la fois le cholestérol contenu dans les lipoprotéines de haute et de basse densité et ne peut expliquer l'effet anti-athéromateux observé dans cette espèce (6).

Il faut aussi rappeler la limite actuelle des modèles expérimentaux dans la problématique de l'athérosclérose. Les premiers stades de l'athérosclérose sont totalement asymptomatiques. C'est seulement la rupture de plaque et/ou l'érosion de l'endothélium suivie d'une thrombose obstructive de l'artère, qui, en provoquant une ischémie du territoire d'aval, fait toute la dangerosité de cette maladie. Les essais cliniques comme les études HERS ou WHI enregistrent donc ces événements tout à fait terminaux du processus athéroscléroseux. Malheureusement, la rupture de plaque suivie de thrombose est un événement trop rare dans les modèles de souris athéromateuses pour pouvoir être étudié. Nous n'avons ainsi pas de preuve qu'un traitement, qui est par exemple bénéfique sur les premiers stades de l'athérosclérose, le soit aussi à des stades plus tardifs comme la rupture de plaque. Nous y reviendrons.

II – Oestradiol, Endothélium et Athérosclérose

Le spasme artériel et la thrombose jouent un rôle majeur dans le déclenchement des accidents cardio-vasculaires. L'endothélium produit de nombreuses substances, dont le monoxyde d'azote, un messenger radicalaire qui joue un rôle vasculoprotecteur important du fait de ses propriétés vaso-dilatatrices et anti-agrégantes. Des travaux antérieurs ont mis en évidence une potentialisation, par l'oestradiol, de la production endothéliale de NO. Ainsi, une augmentation de la production basale et/ou stimulée de NO a été observée dans un certain nombre de territoires (mais pas dans tous) de la plupart des espèces, et il a été initialement proposé que cet effet contribue de façon majeure à l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol. Nous avons pour notre part étudié l'effet de l'oestradiol sur la production endothéliale de NO chez la souris. Nous avons pu montrer que, comme dans d'autres espèces, l'oestradiol augmente la production basale par l'endothélium.

Les effets de l'oestradiol requièrent probablement des changements de l'expression génique (effets génomiques) bien que des effets à court terme indépendants de la transcription

(effets extra génomiques) aient été aussi rapportés (7). Le récepteur des oestrogènes α ($ER\alpha$) est le récepteur "classique" des oestrogènes, qui médie l'essentiel des effets de ces hormones au cours de la reproduction (8). Plus récemment, un deuxième récepteur appelé $ER\beta$ a été identifié, mais son rôle demeure à l'heure actuelle mal connu. Il est surexprimé dans la carotide de rat après agression endovasculaire (9). Nous avons montré que l'effet de l'oestradiol sur la production endothéliale de NO est médié par $ER\alpha$, puisque ces deux effets sont abolis chez les souris rendues déficientes en $ER\alpha$, alors qu'ils persistent chez les souris déficientes en $ER\beta$ (10).

Etant donné que le blocage de la production de NO accélère la progression des stries lipidiques chez le lapin hypercholestérolémique, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la production basale de NO par l'endothélium en réponse à l'oestradiol pourrait contribuer à son effet athéroprotecteur. Nous n'avons pas observé d'effet du blocage de la production de NO sur le développement de la strie lipidique chez la souris déficiente en apoE (11). De plus, l'effet protecteur de l'oestradiol n'est en rien altéré par le blocage de la production de NO, démontrant que l'augmentation de la production de NO n'est pas impliquée dans la prévention de la strie lipidique (11).

Les effets de l'oestradiol au niveau de l'endothélium ne se limitent pas à potentialiser la production de NO. Nous avons pu montrer récemment que l'oestradiol accélère la vitesse de réendothélialisation dans un modèle d'agression électrique de la carotide chez la souris (12). On peut ainsi considérer que l'oestradiol favorise le processus de cicatrisation artérielle après une agression. Il a aussi été proposé que l'oestradiol puisse prévenir l'induction de molécules d'adhérence comme ICAM 1 dans des cellules endothéliales en culture. Cependant, l'oestradiol prévient le dépôt lipidique chez des souris déficientes à la fois en apoE et en molécules d'adhérence des leucocytes (soit ICAM1, soit P-sélectine) avec la même intensité qu'il le fait chez les souris déficientes en apoE (13). Nous pouvons donc conclure que l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol n'est pas médié par un effet sur l'expression endothéliale d'une de ces deux molécules d'adhérence.

III – Oestradiol et Inflammation au cours de l'Athérosclérose

La captation des LDL oxydés par l'intermédiaire des récepteurs éboueurs des macrophages et leur transformation ultérieure en cellules spumeuses constitue un mécanisme essentiel de l'initiation et de la progression de la plaque athéromateuse (Tedgui A, Mallat Z, M&S 2001, 17 : 162-9). Le système immunitaire favorise le processus athéromateux puisque

des souris immuno-déficientes (par inactivation de la recombinaison, ce qui provoque un déficit en lymphocytes B et T matures) développent deux fois moins de lésions que des souris immunocompétentes (14). Nous avons exploré l'implication du système immunitaire dans l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol. Nous avons montré que le système immunitaire est nécessaire à la manifestation de l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol puisque, alors que l'E2 protège des souris immunocompétentes du dépôt lipidique, il ne prévient plus le développement des lésions chez des souris immuno-déficientes et hypercholestérolémiques (RAG-2^{-/-} apoE^{-/-}) (15). Nous avons pu récemment confirmer ce caractère indispensable des lymphocytes pour l'effet athéroprotecteur dans un autre modèle d'athérosclérose (RAG-2^{-/-} LDL récepteur^{-/-}) (Gourdy et al, en préparation). Cette observation repose la question de la cible cellulaire de l'oestradiol, à savoir l'endothélium ou le système immunitaire. En effet, les deux populations cellulaires pourraient médier l'effet de l'oestradiol puisque le passage trans-endothélial des cellules du système immuno-inflammatoire représente une étape-clé du développement du processus athéromateux.

Les mécanismes inflammatoires qui contribuent au processus athéromateux font, comme dans tout processus inflammatoire, intervenir des cytokines. Ces cytokines ont été classifiées, schématiquement, en cytokines pro- et anti-inflammatoires. On peut alors s'attendre à ce que le blocage de certaines cytokines proinflammatoires et/ou l'administration de certaines cytokines antiinflammatoires aient un effet athéroprotecteur, et inversement (Tedgui A, Mallat Z, M&S 2001, 17 : 162-9). Cela se vérifie par exemple pour l'interféron γ ou l'interleukine 1 qui accélèrent le processus athéromateux (16), tandis que l'interleukine 10 s'avère protectrice (17). Etant donné l'importance du système immunitaire dans l'effet athéroprotecteur de l'E2, l'implication voire la régulation d'une ou plusieurs cytokines par l'E2 représente donc une hypothèse qu'il nous a semblé logique de tester. Les cytokines candidates sont nombreuses, et leur choix a été orienté par les données de la littérature. Ainsi, l'interleukine 6 joue un rôle-clé dans la déminéralisation osseuse secondaire à la castration. Néanmoins, l'interleukine 6 n'est pas impliquée dans l'effet athéroprotecteur de l'E2, car des souris hypercholestérolémiques et déficientes en interleukine 6 sont protégées par l'E2 comme le sont des souris seulement hypercholestérolémiques (18). Dans deux modèles permettant d'explorer spécifiquement le système immuno-inflammatoire, nous avons observé que l'oestradiol augmente la production d'interféron γ respectivement par les lymphocytes T des ganglions drainant le site d'immunisation et les lymphocytes NKT après activation spécifique de cette population. Nous testons actuellement le rôle de l'interféron γ dans l'effet de l'E2 sur la constitution de la strie lipidique. En outre, la production d'interféron γ par les lymphocytes, mais aussi dans une

moindre mesure par les macrophages, est susceptible de jouer un rôle important dans le stabilité des plaques (5,19). Si sous l'effet de l'E2 la production d'interféron γ augmente au niveau de la plaque d'athérome, ce mécanisme pourrait contribuer à déstabiliser la chape fibromusculaire et à favoriser la rupture de plaque (19), rendant compte de l'augmentation de la fréquence des accidents cardiovasculaires dans les mois qui suivent l'instauration de ce traitement dans les deux études d'intervention HERS et WHI.

IV – Conclusions et Perspectives

Tandis que l'oestradiol protège les modèles expérimentaux des premiers stades de l'athérome, les études d'intervention par traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée n'ont pas mis en évidence de protection, voire même une aggravation du risque cardio-vasculaire dans la première année qui suit l'instauration du traitement. Cependant, les oestrogènes utilisés dans ces études américaines (oestrogènes equins conjugués) et associés à un progestatif (acétate de médroxyprogestérone) sont différents des hormones naturelles 17 β -oestradiol et progestérone utilisées en clinique en Europe ainsi que dans les modèles expérimentaux. De plus, la plupart de ces essais cliniques s'adressent à des femmes d'âge mûr dont certaines ont probablement des lésions athéroscléreuseuses avancées. Dans ce contexte, il est important de rappeler que trois des quatre études réalisées chez des animaux ayant des lésions préexistantes démontraient un effet atténué ou pas d'effet du traitement par l'oestradiol, suggérant que l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol puisse être perdu une fois que les lésions d'athérosclérose sont établies (4).

Ainsi, dans l'état actuel de nos connaissances, les oestrogènes apparaissent bénéfiques sur les stades précoces de la constitution de la strie lipidique (modèles expérimentaux et potentiellement chez la femme en période d'activité génitale). Les cibles cellulaires de l'oestradiol impliquent probablement à la fois l'endothélium et le système immuno-inflammatoire, et l'élucidation des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'effet athéroprotecteur de l'oestradiol pourrait permettre de mettre à jour de nouvelles cibles thérapeutiques.

En revanche, les oestrogènes apparaissent inefficaces à des stades tardifs du processus athéroscléreuseux, et des arguments indirects suggèrent qu'ils pourraient favoriser la rupture de plaque (dont un mécanisme pourrait être l'augmentation de la production d'interféron γ). Les études HERS et WHI soulignent la nécessité de comprendre les effets des oestrogènes à un

niveau cellulaire et moléculaire. Cette démarche est d'autant plus indispensable que, dans l'état actuel de nos ressources thérapeutiques, seuls les oestrogènes permettent le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause qui constituent la première indication du traitement hormonal substitutif.

Résumé : Le traitement hormonal substitutif ne confère pas de protection cardiovasculaire chez la femme ménopausée (WHI 2002). Ce résultat contraste avec le fait que l'oestradiol (E2) prévient la constitution de la strie lipidique (c'est-à-dire des premiers stades de l'athérosclérose) dans tous les modèles animaux. L'effet bénéfique sur le profil lipidique, observé en clinique, est absent chez la souris et ne peut donc expliquer l'effet protecteur observé dans cette espèce. Les oestrogènes exercent un effet bénéfique sur l'endothélium, comme l'augmentation de la production de monoxyde d'azote, l'accélération de la réendothélialisation ou encore la prévention de l'apoptose. Les effets de l'oestradiol sur le système immuno-inflammatoire sont plus ambigus. D'une part, alors que l'E2 protège des souris immunocompétentes du dépôt lipidique, il n'a plus d'effet chez des souris immuno-déficientes. Ainsi, les lymphocytes sont nécessaires à la manifestation des effets bénéfiques de l'E2 aux premiers stades du processus athéromateux (constitution de la strie lipidique) dans tous les modèles expérimentaux. D'autre part, en augmentant la production d'interféron γ , l'E2 pourrait contribuer à déstabiliser la chape fibro-musculaire qui encercle la strie lipidique. Cet effet potentiellement néfaste sur la stabilité de la plaque d'athérosclérose pourrait rendre compte de l'absence de bénéfice (et même d'un effet délétère à l'instauration du traitement) sur les lésions d'athérosclérose des femmes ménopausées.

REFERENCES

1. 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. S. Hulley, D. Grady, T. Bush, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280:605-13.
3. P. Holm. Effect of estrogen on development of atherosclerosis. A review of experimental animal studies. Dan Med Bull. 2001;48:146-60.

4. J. Hodgkin and N. Maeda. Estrogen and mouse models of atherosclerosis. *Endocrinology*. 2002; 143: 4495-4501.
5. R. Ross. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:115-125.
6. R. Elhage, J. F. Arnal, M.-T. Pierraggi, et al. Estradiol-17 β prevents fatty streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17:2679-2684.
7. M. E. Mendelsohn. Nongenomic, ER-mediated activation of endothelial nitric oxide synthase: how does it work? What does it mean? *Circ Res.* 2000;87:956-60.
8. J. F. Couse and K. S. Korach. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev.* 1999;20:358-417.
9. S. Makela, H. Savolainen, E. Aavik, et al. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7077-82.
10. B. Darblade, C. Pendaries, A. Krust et al. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the alpha-, but not beta-, estrogen receptor. *Circ Res.* 2002;90:413-9.
11. R. Elhage, F. Bayard, V. Richard, P. et al. The prevention of fatty streak formation of 17 β -estradiol is not mediated by the production of nitric oxide in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1997;96:3048-3052.
12. L. Brouchet, A. Krust, S. Dupont, P. Chambon, F. Bayard and J.-F. Arnal. Estradiol accelerates reendothelialization in mouse carotid artery through a-, but not b-, estrogen receptor. *Circulation.* 2001;103:423-428.
13. P. Gourdy, Z. Mallat, C. Castano, B et al. The atheroprotective effect of 17 β -estradiol is not altered in P-selectin- or ICAM-1-deficient hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis* 2003; 166 : 41-48
14. H. Dansky, S. Charlton, M. McGee Harper and J. Smith. T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997;94:4642-4646.
15. R. Elhage, S. Clamens, C. Reardon-Alulis, G. Getz, C. Fievet, A. Maret, J. Arnal and F. Bayard. Loss of the atheroprotective effect of estradiol in immunodeficient mice. *Endocrinology.* 2000;141:462-464.
16. R. Elhage, A. Maret, M. T. Pieraggi, J. C. Thiers, J. F. Arnal and F. Bayard. Differential effects of interleukin -1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 1998;97:242-4
17. Z. Mallat, S. Besnard, M. Duriez, V. Deleuze, F. Emmanuel, M. F. Bureau, F. Soubrier, B. Esposito, H. Duez, C. Fievet, B. Staels, N. Duverger, D. Scherman and A. Tedgui. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;85:e17-24.
18. R. Elhage, S. Clamens, S. Besnard et al. Involvement of interleukin-6 in atherosclerosis but not in the prevention of fatty streak formation by 17beta-estradiol in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2001;156:315-20.
19. P. Libby, U. Schoenbeck, F. Mach, A. P. Selwyn and P. Ganz. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. *Am J Med.* 1998;104:14S-18S.

IMPACT CARDIOVASCULAIRE DU THS : Tous les THS sont-ils équivalents ?

B. DE LIGNIERES ¹, *F. DE VATHAIRE* ², *M.G. LÊ* ², *M. B. GALAND-PORTIER* ¹,
F. KUTTENN ¹

1 - Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, Hopital Necker , Paris

2 – Inserm U 521, IGR, Villejuif

Autour de la cinquantaine, la ménopause coïncide avec l'apparition progressive de perturbations métaboliques, en particulier lipidiques, simplement liées à l'âge mais aussi à la suppression de la protection spécifique du système cardio-vasculaire par les hormones ovariennes. Dans le calcul de la balance bénéfice/risque de l'une ou l'autre des diverses formes de traitements hormonaux substitutifs (THS), une majorité de prescripteurs comptait donc jusqu'à présent sur une réduction de 25 à 50% des événements cardio-vasculaires, première cause de morbidité et de mortalité féminine des pays économiquement développés. Les études randomisées HERS, WEST et WHI ont montré que toutes les formes de THS n'étaient pas capables de reproduire les effets bénéfiques des sécrétions endogènes d'estradiol et de progestérone.

1 - Avant la ménopause : une protection naturelle contre les risques cardiovasculaires

La période d'activité ovarienne correspond au plus faible niveau de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires. Jusqu'à la soixantaine, la femme est naturellement protégée des accidents cardio-vasculaires avec une incidence 3 fois plus faible que celle observée chez l'homme de même âge (1). Pour des facteurs de risque cardio-vasculaires (hypercholestérolémie, hypertension artérielle, surpoids, tabagisme - à l'exception du diabète) équivalents, la mortalité féminine est moindre (2,3).

L'étude Framingham (USA), l'une des enquêtes épidémiologiques disposant des données cliniques les plus complètes, a mis en évidence deux fois plus d'événements coronariens chez les femmes déjà ménopausées, comparativement aux femmes de même âge avec une activité ovarienne

maintenue (4). Deux autres enquêtes plus récentes, réalisées en Europe, ont confirmé que la mortalité cardio-vasculaire augmente quand l'âge de la ménopause diminue (5,6), soutenant le concept du rôle protecteur cardio-vasculaire des sécrétions ovariennes.

Chez les **rongeurs et les primates**, des études comparatives des conséquences vasculaires de l'ablation des ovaires, impossibles à programmer dans l'espèce humaine, ont été réalisées. Soumis à un même régime hypercholestérolémiant et pour un taux équivalent de cholestérol circulant, l'accumulation de cholestérol dans la paroi artérielle puis la progression de l'athérome sont significativement plus faibles chez la femelle que chez le mâle, identiques chez la femelle castrée et chez le mâle, puis à nouveau significativement plus faible chez la femelle castrée traitée par des implants sous-cutanés d'estradiol rétablissant les concentrations physiologiques d'une phase folliculaire moyenne. De plus les réactions de vasodilatation artérielle, y compris coronaire, sont significativement différentes en présence ou en l'absence de concentrations physiologiques d'estradiol. La progestérone à concentration physiologique ne modifie pas ces effets et ajoute des effets bénéfiques supplémentaires sur le contrôle des mécanismes d'accumulation du cholestérol dans la paroi artérielle (7).

Estradiol

Les bénéfices cardio-vasculaires de la sécrétion ovarienne d'estradiol au cours du **cycle physiologique** sont la résultante des modifications induites sur les principaux tissus et organes cibles : l'hépatocyte, les tissus adipeux et musculaires et surtout la paroi artérielle. (Tableau I)

Cependant lors des 2^e et 3^e trimestres de la **grossesse**, l'élévation considérable de l'estradiolémie provoque des modifications métaboliques principalement hépatiques qui se traduisent par une élévation de la triglycéridémie, une baisse de la taille des particules LDL et une activation de la coagulation (8). Bien que probablement bénéfiques au cours de la grossesse, pour favoriser les échanges énergétiques puis limiter l'hémorragie de la délivrance, ces modifications sont potentiellement néfastes en dehors de cette brève période particulière de la vie.

La Progestérone ajoute des effets bénéfiques propres qui correspondent à une inhibition de l'accumulation du cholestérol dans les macrophages (9), puis dans la paroi artérielle une diminution de synthèse de protéine d'adhésion (VCAM-1) (105), de l'accumulation de cellules spumeuses (11), de la prolifération musculaire lisse (12) et un effet anti-aldostérone (13). Sur les cellules cérébrales, la progestérone exerce un effet anti-anoxique (14).

<i>Hépatocyte</i>	<i>Tissu adipeux + Muscle</i>	<i>Paroi artérielle</i>
HDL-cholestérol ↗ LDL-cholestérol ↘ Taille des particules LDL ↗ Triglycérides ↘	HDL-cholestérol ↗ LDL-cholestérol ↘ Triglycérides ↘ Résistance à l'insuline ↘	Accumulation cholestérol dans l'intima ↘ Apoptose cellules endothéliales ↘ NO synthétase ↗ Adhésion macrophages/leucocytes ↘ Prolifération musculaire lisse ↘

**Tableau I – Effet de l'Estradiol sur les principaux tissus et organes cibles.
Progestérone**

2 - Post-ménopause : substitutions endogène et exogène

Lors de la péri puis post-ménopause, les taux de progestérone puis d'estradiol et progestérone chutent rapidement. Chez 30 à 40% des femmes la synthèse d'estrogènes à partir des androgènes, sous l'action de l'enzyme aromatasase (15,16) augmente dans certains tissus (tissu adipeux, os, paroi artérielle) et compense au moins partiellement la baisse de l'estradiol. Cependant cette substitution endogène n'est pas uniforme pour tous les tissus estrogène-dépendants d'un même individu et il n'y a pas de synthèse intra-tissulaire de progestérone.

Pour 60 à 70% des femmes ménopausées, l'hypoestradiolémie s'accompagne d'une chute importante et définitive de la stimulation estrogénique des tissus-cibles.

Le fait que ménopause spontanée et castration coïncident avec une augmentation du risque cardio-vasculaire a prioritairement influencé les différents concepts de remplacement des hormones ovariennes déficitaires proposés depuis plus de 40 ans.

3 - Quels sont les effets des traitements estrogéniques sur le système cardio-vasculaire ?

Pendant 30 ans, l'utilisation optimale des propriétés des différentes voies d'administration de l'estrogénothérapie sont restées débattues.

a- Estrogène par voie orale : un profil lipidique perturbé

Pendant plusieurs années, aux USA plus qu'en Europe, l'estrogénothérapie par voie orale a été considérée comme particulièrement adaptée à la prévention du risque cardio-vasculaire.

En raison de l'effet de premier passage hépatique, elle provoque les modifications les plus rapides des LDL et HDL-cholesterol, qui sont parmi les plus importants facteurs de risque cardio-vasculaires (17). Cependant, l'effet de premier passage hépatique induit aussi des modifications défavorables, avec une augmentation des triglycérides (très inhabituelle, à l'exception de la grossesse, quand le HDL-C s'élève), et une diminution de la taille des particules de LDL-C (plus petites et plus denses), effets potentiellement athérogènes et perturbateurs des fonctions endothéliales (18,19). Dans l'étude prospective randomisée ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis trial) les variations des HDL et LDL-C induites par l'estrogénothérapie orale n'ont pas ralenti la progression de l'athérome coronarien et n'ont pas reproduit les effets bénéfiques généralement obtenus avec les traitements normo-lipémiants (20). Une deuxième étude randomisée n'a pas non plus permis de retrouver de bénéfice anti-athérogène carotidien (21).

b- Estrogène par voie orale : un risque thrombo-embolique accru

En raison du premier passage hépatique, l'administration de l'estradiol par voie orale tend à reproduire les modifications métaboliques de la grossesse avec élévation des triglycérides, activation de la coagulation (22-27) et augmentation de la C-Réactive protéine, protéine d'inflammation connue en cardiologie pour être directement corrélée au risque de thrombose artérielle et d'infarctus du myocarde (27,30).

Ceci paraît expliquer l'augmentation observée au cours des études randomisées des risques d'accidents thromboemboliques veineux et artériels coronariens et cérébraux chez les femmes ménopausées sous estrogénothérapie orale :

- **En 1998, HERS**(31), tentative de prévention secondaire des cardiopathies ischémiques, s'est soldée par un échec avec une tendance à une récurrence d'accidents plus graves et plus précoces pour les

femmes sous THS oral (estrogènes équinés + médroxy-progestérone-acétate) que sous placebo. La prolongation de cette étude en ouvert sur la petite moitié de la population acceptant de poursuivre a fait disparaître l'espoir, entretenu jusqu'en 2002 par les partisans de la voie orale, d'un effet bénéfique à manifestation tardive (32,33). En particulier l'augmentation du risque thrombo-embolique s'est maintenue sur toute la durée de l'étude.

- **En 2000, EVTET** (34), étude randomisée contre placebo, a montré que des femmes ménopausées ayant des antécédents de phlébite avaient un risque de récurrence aggravé par un traitement oral associant estradiol (2mg/j) et norethistérone (1mg/j)

- **En 2001, WEST**(35), tentative de prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux, s'est montrée tout aussi décevante avec la même tendance à une récurrence d'accidents plus graves et plus précoces pour les femmes sous THS oral (1 mg de 17 β -estradiol sans progestatif associé) que sous placebo. Les séquelles neurologiques ont été également plus importantes chez les femmes traitées par estradiol oral que par placebo.

- **En 2002 WHI** (36), essai de prévention primaire de la pathologie vasculaire, a dû être arrêté précocement, non seulement à cause d'une discrète augmentation du nombre de cancers du sein, mais surtout en raison d'une élévation des risques cardiovasculaires dans le groupe traité par THS oral (estrogènes équinés+ médroxy-progestérone-acétate). Ainsi :

- pour les cardiopathies ischémiques, le RR est de 1,29 (IC 95% : 1,02 - 1,63) soit, en risque absolu, 7 cas supplémentaires pour 10 000 années/femmes ;

- pour les accidents vasculaires cérébraux, le RR est 1,41 (IC 95% : 1,07-1,85) soit, en risque absolu, 8 cas supplémentaires pour 10 000 années/femmes ;

- pour les embolies pulmonaires, le RR est 2,13 (IC 95% : 1,39-3,25), soit 8 cas supplémentaires pour 10 000 années/femmes. Cette élévation s'est poursuivie pendant la durée de l'étude.

Après HERS, WEST et WHI, il devient évident que l'association orale d'estrogènes équinés (0,625mg/j) et de MPA (2,5mg/j), l'une des plus utilisées aux USA, mais aussi l'administration orale de 17 β -estradiol (1ou 2mg/j), plus utilisée en Europe, non seulement n'apportent pas les bénéfices cardiovasculaires promis mais augmente les risques pour la population générale. Selon les conclusions de l'analyse des résultats combinés de ces trois études randomisées l'augmentation du risque relatif

d'accidents vasculaires cérébraux et thrombo-emboliques concerne toutes les femmes ménopausées, quel que soit leur âge, origine ethnique, antécédents vasculaires, consommation de médicaments, etc.(37). Ce n'est donc pas seulement pour un sous-groupe particulier (par exemple américaines obèses de plus de 63 ans) mais bien pour toutes les femmes chez qui un THS est indiqué qu'il faut impérativement rechercher les formulations plus proches de la physiologie ovarienne.

c- Estrogène par voie transdermique : une administration plus proche de la substitution physiologique.

En évitant le premier passage hépatique, la voie transdermique permet une administration très proche de la physiologie et de la sécrétion ovarienne : Elle permet d'élever l'estradiolémie jusqu'aux niveaux efficaces d'une phase folliculaire moyenne sans effets néfastes sur les triglycérides, la taille des particules de LDL-C, l'hémostase et la C-réactive protéine ((27, 30, 38-51)

Par exemple, la partie de l'enquête européenne MONICA réalisée en France montre que les femmes ménopausées sous estradiol par voie transdermique présentent un meilleur profil de risque que les femmes ménopausées non traitées, avec en particulier des triglycérides plus bas (38) (Tableau II). . Cette enquête confirme que l'administration d'estradiol par voie transdermique peut reproduire chez les femmes ménopausées l'environnement métabolique physiologique du cycle menstruel.

Plusieurs essais comparatifs randomisés ont montré un profil de risque cardio-vasculaire significativement plus favorable pour la voie transdermique que pour la voie orale (Tableau III).

Tableau II Analyse multivariée . D'après V. Bongard et al (38)

	Patientes sous 17 β estradiol par voie transdermique n = 192	Patientes sans THS n= 501	P
Cholestérol total (mmol/l)	6.10	6.35	p<0.01
Triglycérides (mmol/l)	1.06	1.23	p<0.001
LDL-c (mmol/l)	3.93	4.13	p<0.05
VLDL-c(mmol/l)	0.48	0.56	p<0.001
Apolipoprotéine B(g/l)	1.20	1.26	p<0.01
Apolipoprotéine A1(g/l)	1.79	1.81	-
HDL-c(mmol/l)	1.73 (a) 1.56 (b)	1.66	

(a) :+progesterone micronisée ; (b) :+pregnanes progestatifs

Essais Comparatifs Randomisés







	E2/ECE Voie Orale	E2 Voie Cutanée	
Triglycerides			de Lignieres B. et al 1986 Godsland I.2001
Taille LDL particules			Moorjani S. et al 1991 Wakatsuki A et al 2002
Frag 1+2 prothrombine		=	Scarabin PY et al 1997 Vehkavaara S et al 2001
C-Reactive Proteine		=	Decensi A. et al 2002 Vehkavaara S et al 2001

Tableau III

(Ref :27, 39-42, 44, 48)

4 - Epidémiologie des THS en France

En l'absence d'essai clinique comparatif randomisé des deux principales voies d'administration, la recherche urgente d'une forme de THS moins nocive que l'association orale ECE + MPA devrait se baser non seulement sur les marqueurs de risque intermédiaires (52, 53) mais aussi sur la ré-analyse des données épidémiologiques existantes (37).

Plusieurs sociétés privées organisent, pour l'industrie pharmaceutique, une surveillance permanente de la diffusion des médicaments. Les données recueillies par le Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS) sont les chiffres réels de ventes, émanant de l'ensemble des répartiteurs qui livrent aux pharmaciens d'officine, et des dépositaires (ou laboratoires) qui effectuent des ventes directes aux officines et aux hôpitaux. Ces données sont considérées comme précises et complètes.

D'autres informations, concernant les principales caractéristiques des consommateurs et des prescripteurs, sont établies à partir du recueil des prescriptions faites par des groupes de médecins sélectionnés comme échantillons nationaux représentatifs de l'ensemble du corps médical français pour la région, l'âge, le sexe, et le type d'activité. L'Etude Permanente de la Prescription Médicale par l'International Medical Statistics (EPPM-IMS Health), évalue les prescriptions de THS pendant 7 jours chaque trimestre à partir d'un panel de 62 gynécologues et de 400 généralistes ; par ailleurs, la société THALES recueille en permanence les prescriptions informatisées de 120 gynécologues et de 1 000 généralistes. Les estimations par les deux sociétés de la répartition des prescriptions par tranche d'âge diffèrent d'environ 10 % en moyenne, mais indiquent les mêmes écarts entre les groupes d'âge 55-64 ans et 65-74 ans (tableau IV).

La confrontation de ces données, émanant donc d'échantillons représentant environ 2,5 % des 56 000 généralistes et 3,6 % des 5 000 gynécologues libéraux, permet d'aboutir aux estimations suivantes :

L'utilisation des THS en France a considérablement augmenté au cours des 15 dernières années.

Cette augmentation s'est accélérée au début des années 90 pour atteindre en 1999 plus de 5 millions de prescriptions annuelles avec plus de 21 millions d'unités de THS (estrogéniques ou estro-progestatifs) (figure 1).

Pendant l'année 1999, le nombre de journées de THS vendues est estimé à plus de 610 millions, permettant le traitement de plus de 2 millions de femmes sur un rythme moyen de 25 jours par mois (tableau V). 94 % des prescriptions de THS ont été destinées à des femmes âgées de 45 à 74 ans. Par rapport à l'ensemble de la population française, on peut estimer en 1999 que le THS a été utilisé pendant 12 mois consécutifs par 21 % des femmes âgées de 45 à 54 ans, 31 % des femmes âgées de 55 à 64 ans et 8 % des femmes âgées de 65 à 74 ans.

Les formulations cutanées représentaient 56 % des prescriptions de THS pour les utilisatrices de 45 à 54 ans, 70 % pour utilisatrices de 55 à 64 ans et 74 % pour les utilisatrices de 65 à 74 ans (figure 2).

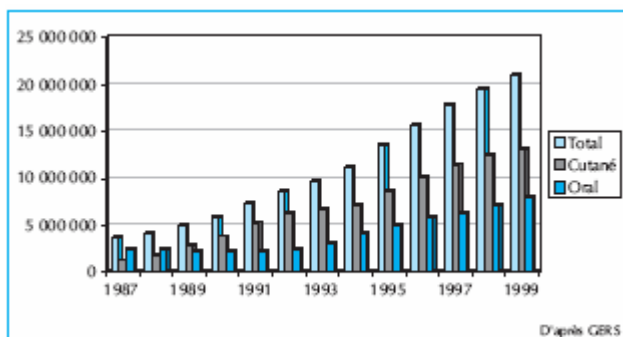


Figure 1. Évolution des ventes de THS en France (nb d'unités par an)

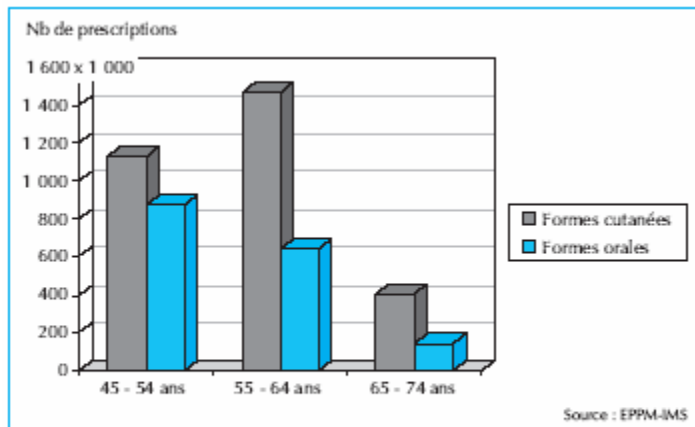


Figure 2. Répartition des prescriptions des THS oraux et cutanés en fonction de l'âge (France 1999)

En conséquence, pendant l'année 1999 :

- le groupe d'âge de 55-64 ans atteignait la plus forte exposition aux THS de tous types (un tiers des françaises de cet âge), et aux formulations cutanées en particulier (70 % des prescriptions) ;
- le groupe d'âge de 65-74 ans gardait la plus faible exposition à toutes les formes de THS (seules 8 % des femmes recevaient un THS) ;
- le groupe d'âge de 45-54 ans comportait la plus forte proportion de formes orales (44 % des prescriptions) parmi les utilisatrices de THS.

5 - Modifications attendues du risque d'événements vasculaires

Dans l'hypothèse d'une responsabilité identique pour toutes les formes de THS dans la population générale, la plus forte augmentation du risque vasculaire est attendue dans le groupe d'âge 55-64 ans. Dans ce groupe, le pourcentage de femmes exposées au THS est passé de 5 % en 1987 à 12 % en 1992 et 31 % en 1999. Or, dans l'essai WHI, un excès de risque coronarien de 29 % dû au THS était observé lorsque l'analyse était réalisée en « intention de traiter ». Cet excès de risque atteignait 51 % quand l'analyse était limitée aux femmes qui avaient respecté la prescription indiquée par le tirage au sort (36).

En prenant comme base de calcul le plus faible excès de risque (29 %), on devrait observer, dans la population générale de 55 à 64 ans, un excès de risque global de 3,6 % par an en 1992 (soit $12,4 \times 29/100$) et de 9 % en 1999 (soit $31 \times 29/100$). En pratiquant les mêmes estimations pour la tranche d'âge 65-74 ans, on peut évaluer les différences théoriques d'évolution de l'incidence des événements ischémiques coronaires entre les deux groupes d'âge 55-64 ans et 65-74 ans pendant la période 1992-1999, comme indiqué au tableau VI : ainsi, entre 1992 et 1999, on s'attend à une différence globale de 35 %.

Dans le cas des accidents ischémiques coronaires, incidence et mortalité sont étroitement corrélées. Dans l'étude WHI, l'augmentation du nombre d'événements coronaires dans le groupe THS par rapport au groupe placebo (164 vs 122) s'est accompagnée d'une augmentation proportionnelle du nombre d'événements mortels (33 vs 26), le nombre de décès pour 100 événements coronaires restant identique dans les deux groupes (20 vs 21). En dehors des conditions particulières de surveillance d'un essai de prévention, la mortalité féminine après un premier accident coronaire est plus élevée dans la population générale américaine et estimée à 45 % (54).

Dans la population générale française (tableau VII), comme dans le reste de l'Europe, l'apparition d'un excès de risque lié à l'utilisation d'un THS doit donc influencer l'évolution de la mortalité aussi bien que celle de la morbidité à laquelle elle reste parallèle (55).

6 - Modifications observées de la mortalité par cardiopathies ischémiques

Grâce aux modifications conjointes de l'environnement, des comportements et des interventions thérapeutiques, la mortalité féminine par cardiopathies ischémiques a fortement baissé en France depuis 1980 (1), atteignant en 1998 le plus bas niveau de tous les pays économiquement développés, loin devant l'Angleterre et les USA (54).

Tableau IV Estimation de la Répartition des prescriptions de THS (France 2002)

	EPPM-IMS (100%)	THALES (100%)
45-54 ans	34,4%	30,2% (- 11%)
55-64 ans	44,9%	47,3% (+ 5%)
65-74 ans	15,0%	17,2% (+ 14%)
Autres	5,7%	5,3%

Tableau V Les THS en France pendant l'année 1999

Nb d'unités vendues	21 012 000		
Nb de jours de traitements	610 176 000		
Nb total d'utilisatrices	2 034 000		
Nb de Françaises de	45-54 ans : 4 032 000*	Nb d'utilisatrices	834 000 (21%)
	55-64 ans : 2 748 000*		857 000 (31%)
	65-74 ans : 2 824 000*		224 000 (8%)

Sources GERS, IMS, INED*

Tableau VI Différences attendues dans l'excès de risque d'événements coronariens lié à l'utilisation de THS

	55-64 ans	65-74 ans	Δ
1992	0.036	0.004	0.032
1993	0.034	0.013	0.020
1994	0.042	0.013	0.029
1995	0.051	0.014	0.036
1996	0.063	0.015	0.048
1997	0.075	0.019	0.056
1998	0.080	0.021	0.059
1999	0.090	0.023	0.067
			$\Sigma = 0.350$

Tableau VII Evénements coronariens chez la femme : Mortalité à 28 jours ajustée sur l'âge (MONICA 1985-93)

	Non-mortels	Mortels	Mortalité %
Lille	361	816	69%
Strasbourg	446	583	57%
Toulouse	228	333	50%

Elle a ainsi baissé de 23 % entre 1992 et 1999 dans la population féminine âgée de 65 à 74 ans (56). Dans le groupe d'âge 55-64 ans, une augmentation théorique de 35 % étant attendue par rapport au groupe d'âge de 65-74 ans, en raison des niveaux différents d'utilisation de THS, on devrait donc observer une augmentation résiduelle d'environ 12 % (35 %-23 %) selon le scénario de WHI pendant cette même période (figure 3).

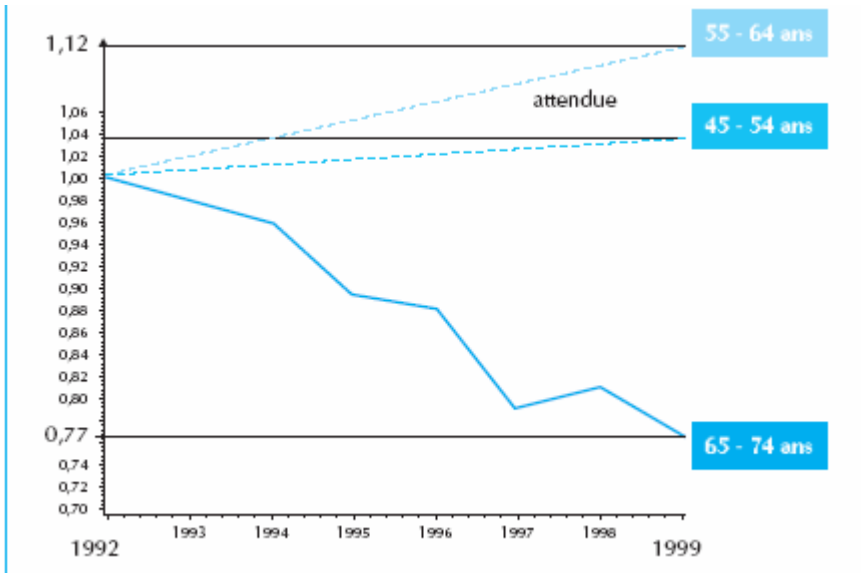


Figure 3. Évolution attendue de la mortalité féminine par cardiopathies ischémiques (France 1992-1999)

Cette augmentation attendue de 12 % dans la mortalité par cardiopathies ischémiques dans la tranche d'âge 55-64 ans doit être comparée à la mortalité réellement observée dans cette même tranche d'âge. Or, dans l'analyse permanente des causes de décès en France par l'INSERM (56), la mortalité féminine par cardiopathies ischémiques dans cette tranche d'âge a diminué de 28 % entre 1992 et 1999, pendant qu'elle baissait de 23 % dans le groupe d'âge de 65-74 ans (figure 4). La plus forte exposition à toute forme de THS, et de THS cutané en particulier, n'a donc eu aucune influence négative mesurable sur cette cause de mortalité. L'augmentation minimale attendue de 29 % du risque de cardiopathie ischémique chez ces utilisatrices de THS, qui aurait dû entraîner une augmentation de la mortalité dans des proportions voisines, n'a donc pas été observée. A noter que la plus faible baisse de mortalité (- 6 %), cette fois compatible avec les prévisions de WHI, a été observée dans le groupe 45-54 ans, qui comporte la plus forte proportion de formes orales parmi les utilisatrices de THS.

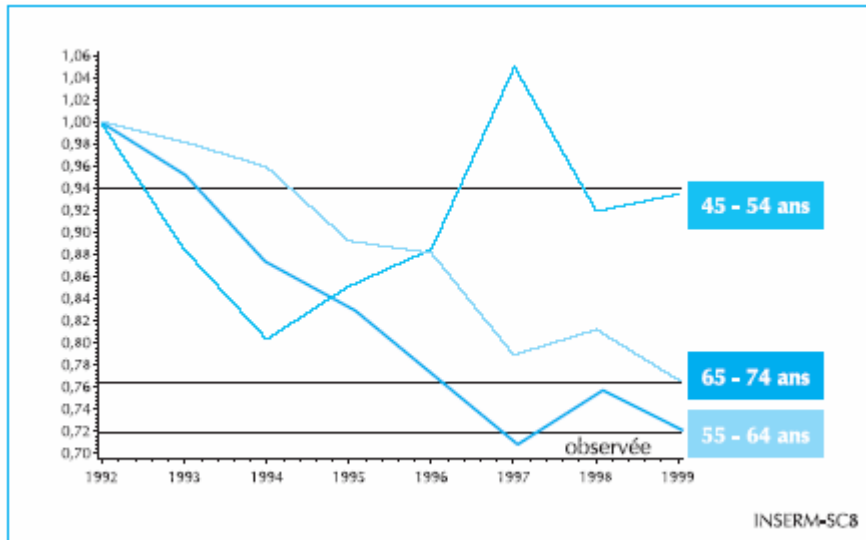


Figure 4. Évolution observée de la mortalité féminine par cardiopathies ischémiques (France 1992-1999)

7 - Conclusion

Environ 60 % des femmes ressentent des bouffées de chaleur gênantes entre 52 et 54 ans et ces symptômes persistent bien après la soixantaine chez 12 à 16 % d'entre elles (57,58). Des troubles du sommeil estrogénodépendants, provoquant fatigue et troubles de la vigilance diurne, sont présents chez plus de 25 % des femmes de 50 à 74 ans (58,59). Plus d'un million de françaises vont donc continuer à utiliser l'une ou l'autre des formes de THS, souvent de façon prolongée, à un âge où la pathologie cardiovasculaire devient la première cause de morbidité et de mortalité (1).

Sans attendre plusieurs années les résultats d'un futur essai randomisé, ces femmes devraient dès aujourd'hui pouvoir disposer des formulations ayant, à efficacité égale sur leurs symptômes, la plus faible probabilité d'induire de graves effets secondaires cardiovasculaires. Les études comparatives randomisées indiquent clairement que la voie d'administration de l'estrogène influence les principaux marqueurs de risque et qu'il y a une forte probabilité pour que la voie orale soit plus dangereuse que la voie cutanée. D'autre part, l'évolution de la mortalité féminine par cardiopathies ischémiques en France, la plus favorable de tous les pays économiquement développés, n'est pas globalement compatible avec le scénario de WHI. L'augmentation relative de

mortalité attendue dans le groupe d'âge de 55 à 64 ans, soumis depuis 1990 à une exposition rapidement croissante aux formulations cutanées de THS, ne s'est pas produite. Ceci renforce la plausibilité de différences majeures entre les formulations orales et cutanées de THS vis-à-vis du risque cardiovasculaire, différences qu'il serait prudent de prendre en compte immédiatement. Ces données épidémiologiques rassurantes montrent aussi qu'il n'y a pas d'obstacle éthique à ce que les indispensables essais européens de prévention secondaire utilisant l'estradiol administré par voie cutanée et la progesterone naturelle se réalisent enfin.

REFERENCES

1. Le Pen C. La prévention des maladies cardiovasculaires : une approche médico-économique. *Thérapie* 2001 ; 56 : 125-130.
2. Isles CG, Hole DJ , Hawthorne VM. Relation between coronary risk of coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey : comparison with men. *Lancet* 1992 ; 339 : 702-707.
3. Barrett-Connor E, Stuenkel C. Hormones and heart disease in women : heart and estrogen/progestin replacement study in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1848-1853.
4. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976 ; 85 : 447-452.
5. Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Steyerberg EW, et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996 ; 347 : 714-718.
6. De Kleijn MJ, Van der Schouw YT, Verbeek AL, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 : 330-345..
7. Clarkson TB, Anthony MS, Klein KP. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis : the monkey model. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 ; 103 : 53-58.
8. Sattar N, Greer IA, Loudon J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy : threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2483-2491.
9. Cheng W, Lau OD, Abumrad NA. Two antiatherogenic effects of progesterone on human macrophages ; inhibition of cholesteryl ester synthesis and block of its enhancement by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 265-271.
10. Otsuki M, Saito H, Xu X, et al. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits Vascular Cell Adhesion Molecule-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:243-248.
11. McCrohon J, Nakhla S, Jessup W, et al. Estrogen and progesterone reduce lipid accumulation in human monocyte-derived macrophages. A sex specific effect. *Circulation* 1999;100:2319-2325.
12. Lee WS, Harder JA, Yoshizumi M, et al. Progesterone inhibits arterial smooth muscle cell proliferation. *Nature Med* 1997 ; 3 : 1005-1008.
13. Corvol P, Elkik F, Feneant M, et al. Effect of progesterone and progestins on water and salt metabolism. In : Bardin CW, Millgrom E, Mauvais-Jarvis P (eds) *Progesterone and progestins*. New-York : Raven Press 1983 : 1979-1986.
14. Jiang N, Chopp M, Stein D, et al. Progesterone is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in male rats. *Brain Research* 1996 ; 735 : 101-107

15. Bayard F, Clamens S, Meggetto F, et al. Estrogen synthesis, estrogen metabolism and functional estrogen receptors in rat arterial smooth muscle cells in culture. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 1523-1529.
16. Diano S, Horvath TL, Mor G, et al. Aromatase and estrogen receptor immunoreactivity in the coronary arteries of Monkeys and Human subjects. *Menopause* 1999 ; 6 : 21-28.
17. Utian WH, Gass MLS, Sullivan JM, et al. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women : consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 2000 ; 7 : 76-86.
18. De Lignieres B. The case for a nonplasma lipoprotein etiology of reduced vascular risk in estrogen replacement therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993 ; 5 : 389-395.
19. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Fukaya T. Estrogen-induced small low density lipoprotein particles may be atherogenic in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 425-430.
20. Herrington DM ; Reboussin DM ; Brosnihan KB, et al. Effects of estrogens replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 522-529.
21. Angerer P, Stork S, Kothny W, et al. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis : a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 262-268.
22. Koh KK, Horne MK, Cannon RO. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 : 626-633.
23. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 1404-1409.
24. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA* 2001 ; 285 : 906-913.
25. Peverill RE, Teede HJ, Smolich JJ, et al. Effects of combined oral hormone replacement therapy on tissue factor pathway inhibitor and factor VII. *Clin Sci* 2001 ; 101 : 93-99.
26. Gottsater A, Rendell M, Hulten UL, et al. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women : a randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J Intern Med* 2001 ; 249 : 237-246.
27. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001 ; 85 : 619-625.
28. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins. *Circulation* 1999 ; 100 : 717-722.
29. Van Baal W, Kenemans P, Van der Mooren MJ, et al. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999 ; 81 : 925-928.

30. Prelevic G, Kwong P, Byrne D, et al. A cross-sectional study of the effects of hormone replacement therapy on the cardiovascular risk profile in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2002;77:945-951.
31. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-613.
32. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
33. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
34. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial. *Thromb Haemost* 2000 ; 84 : 961-967.
35. Viscoli CM et al. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Eng J Med* 2001 ; 345 : 1243-1249
36. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigations. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 : 321-333.
37. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944.
38. Bongard V, Ferrieres J, Ruidavets JB, et al. Transdermal estrogen replacement therapy and plasma lipids in 693 French women. *Maturitas* 1998 ; 30 : 265-272.
39. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, et al. Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62: 536-541.
40. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001;75: 898-915.
41. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, et al. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73: 373-379.
42. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002;106:1771-1776.
43. Lindoff C, Peterson F, Lecander I, et al. Transdermal estrogen replacement therapy : beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Maturitas* 1996 ; 24 : 43-50.

44. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 3071-3078.
45. De Mitrio V, Marino R, Cicinelli E, et al. Beneficial effects of postmenopausal hormone replacement therapy with transdermal estradiol on sensitivity to activated protein C. *Blood Coag Fibrinol* 2000 ; 11 : 175-182.
46. Marque V, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. The effects of transdermal and oral estrogen/progesterone regimens on free and total protein S in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001 ;86 :713-714.
47. Sattar N, Perera M, Small M, et al. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet* 1999;354:487-485.
48. Decensi A, Omodei U, Robertson C, et al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002; 106: 1224-1228.
49. Scarabin PY, Oger E., Plu-Bureau G., Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thrombo-embolism risk. *Lancet* 2003 : 362;428 432.
50. Modena MG, Bursi F, Fantini G et al. Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women: comparison between oral and transdermal administration of estrogen. *Am J Med* 2002 ; 113 : 331-4.
51. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z et al. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 1358-63.
52. Rossouw JE. Hormones for coronary disease-full circle. *Lancet* 2002 ; 360 : 1996-7.
53. Kuller LH. Hormone replacement therapy and risk of cardiovascular disease: implications of the results of the Women's Health Initiative. *Arterio Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 11-6.
54. American Heart Association. Heart and stroke statistical update 2002. <http://www.americanheart.org>
55. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahönen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO-MONICA Project populations. *Lancet* 1999 ; 353 : 1547-57.
56. INSERM-SC8. <http://sc8.vesinet.inserm.fr> :1080
57. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L et al. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002 ; 9 :156-61.
58. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 1209-18.

59. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Dalton DS et al. Prevalence of sleep problems and quality of life in an older population. *Sleep* 2002 ; 25 : 889-93. *mt thérapeutique*, vol. 9, n° 1-2, mars - juin 2003

4^{ème} Session :

Président : B. Bégaud (Université Victor Segalen, Bordeaux)

Modérateur : J.C. Thalabard (Hôpital Necker, Paris),

**Table ronde I : Les Pratiques Cliniques après les Etudes HERS, WHI, MWS.
Prise en compte des Bénéfices, Précautions et choix possibles.**

Avec : Cl. Pélissier (Paris), V. Kerlan (CHU Brest), Ph. Bouchard (Hôpital St-Antoine, Paris), A. Gompel (Hôtel Dieu, Paris), B. de Lignières (Paris), F.Kuttenn (Necker, Paris).

Cl. PELISSIER (Société Française de Gynécologie, Paris)

Je vais vous parler de la façon dont nous traitons nos malades. Car finalement, les déclarations officielles sont une chose, et la pratique quotidienne en est une autre. Nous avons toute une série de femmes qui viennent nous poser des questions. Elles sont très inquiètes, bien sûr, puisque la presse et les médias ont publié des choses épouvantables. Si bien que nous sommes évidemment tous coupables; pour le public au moins, c'est évident. Nous sommes coupables, nous les cliniciens, mais aussi les scientifiques qui ont « laissé faire », les firmes pharmaceutiques bien sûr, et encore plus les gouvernements successifs.

On me demande : « Tout ça c'est bien joli, mais qu'est-ce que je fais maintenant ? Est-ce que j'arrête ? Et si je continue, pour combien de temps ? ». Je suis moi-même d'un certain âge, comme vous pouvez le voir. J'ai donc des patientes qui sont depuis 30 ans sous THS. C'est vrai qu'on peut tout arrêter. Mais, certaines, depuis 30 ans sous THS, arrivent en disant : « Il n'est pas question que j'arrête mon traitement. Je suis très bien comme ça. Au pire, on diminue les doses ».

Qui doit-on traiter ? Qui doit-on ne pas traiter ? Combien de temps ? Officiellement, on peut traiter au-delà de ces 5ans que l'on nous a autorisés, sous réserve de raisons suffisantes.

Que fait-on avec les patientes qui débutent leur ménopause ? Attend-on qu'elles aient véritablement de grands troubles ? Ou bien doit-on les traiter d'abord, et envisager ensuite des relais si elles n'ont que des troubles mineurs ?

Mais alors, doit-on faire des mesures de densité osseuse systématiques dont on sait qu'elles ne sont pas remboursées, et prescrire des produits qui ne sont pas remboursés non plus ?

Je vois des femmes après 10 ans de traitement qui me disent : « Alors, il faut que j'arrête ? Quel produit pouvez-vous me donner après ? Ma densité mammaire est un petit peu importante, c'est sûrement le traitement ». Je leur réponds : « Il faut bien sûr arrêter, si vous avez la moindre crainte, et je vous reverrai dans 3 mois ». On les revoit 3, 2 ou parfois 1 mois après, avec pour certaines des troubles intenses : bouffées de chaleur, asthénie, insomnie, douleurs articulaires. D'autres, ne reviennent jamais.

Je pense que cette journée aura eu l'avantage de préciser certaines choses, et nous donner l'espoir d'une étude par laquelle bien sûr nous aurions dû commencer.

Pour l'instant, je ne peux donner de réponse. Je demande à chaque malade de réfléchir avec moi. Certaines repartent avec un traitement, toujours modéré. Pour les trois-quarts, il s'agit d'un estrogène par voie cutanée, avec un progestatif non androgénique. Est-ce que j'ai raison ? Est-ce que j'ai tort ? Je souhaite que la (les) études que nous attendons, nous le disent dans un proche avenir.

Pr Véronique KERLAN (CHU Brest)

A la suite des dernières études anglo-saxonnes, les femmes arrêtent le traitement substitutif Hormonal de la Ménopause (THS) d'elles mêmes pour beaucoup, mais aussi sur demande de leur médecin . Dans ces cas, il ne s'agit pas seulement du principe de précaution, mais d'une conviction du médecin et d'une inquiétude face aux dernières publications et recommandations.

Il faut souligner qu'il n'existe pas d'alternative au THS. Aucune thérapeutique n'est aussi efficace en terme de traitement et de prévention.

En pratique :

- je prescris le traitement à toutes les femmes symptomatiques, et aussi à toutes les femmes exposées au risque d'ostéoporose.

- pour la durée du traitement : 5 ans, et après, on décide au cas par cas en fonction du profil de risque, qui est un élément essentiel actuellement : risque cardio-vasculaire, risque osseux, risque de cancer du sein, et en fonction du désir de la patiente.

- si l'on admet qu'il y a un sur-risque vasculaire (veineux +/- artériel) en début de traitement, est-ce que le fait d'essayer d'arrêter de temps en temps, et de reprendre si l'arrêt est mal toléré, ne risque pas de majorer ce risque ?

- en ce qui concerne les molécules et la voie d'administration, j'ai toujours privilégié la voie non orale de l'estradiol et je pense qu'il faut continuer. Pour le progestatif, je prescris en général la progestérone naturelle, en proposant la voie vaginale. Et pourquoi ne pas envisager la voie utérine (DIU à la progestérone) ?

Donc : Oui, les dernières études ont modifié ma prescription en ne la rendant plus systématique, mais adaptée au profil de risque.

Ph. BOUCHARD (Hôpital St Antoine, Paris)

Le problème, tel que je le vois, est que donner un traitement estrogénique à des femmes au-delà de 50 ans va nécessairement entraîner un phénomène de collision avec les maladies liées à cet âge et au processus de vieillissement, c'est-à-dire le risque cardiovasculaire d'une part, et le risque de cancer du sein d'autre part.

Moi, j'aimerais bien que l'on prenne en compte les études épidémiologiques anglo-saxonnes, même si nous les avons beaucoup critiquées aujourd'hui, et que l'on considère qu'elles nous donnent à réfléchir sur le principe de ces traitements, et cela pour le plus grand bénéfice des patientes.

Il y a plusieurs points sur lesquels je voudrais insister :

1) Il n'est plus possible de traiter les femmes qui ne sont pas volontaires. Concrètement, le choix doit se faire sur la base d'un partenariat. Bien sûr, les femmes ne doivent pas avoir à signer un consentement éclairé en cas ou en l'absence de poursuite thérapeutique, mais à mon sens il faut passer plus de temps lors de la consultation médicale pour essayer de les informer au mieux de notre connaissance, en leur disant que ces connaissances ne sont pas écrites dans le marbre, qu'elles risquent d'évoluer, et que nous les en informerons.

2) Il est indispensable de passer plus de temps pour reconnaître les facteurs de risque. Il faut être intransigeant, en particulier pour détecter les facteurs de risques vasculaires. Reconnaître les femmes qui ont une maladie déjà existante d'athérosclérose est fondamental. De même que reconnaître les facteurs de risque chez les femmes parce qu'elles fument, ont un surpoids, une hypertriglycéridémie, une hypertension artérielle.

3) Aux Etats-Unis, on insiste sur les habitudes de vie chez l'homme et la femme, qui vieillissent après 50 ans et la nécessité qu'ils ont de changer d'attitude de vie, c'est-à-dire faire de l'exercice physique, éviter de prendre du poids, et se faire examiner régulièrement pour le dépistage des maladies cardio-vasculaires. Ceci est extrêmement important.

4) Au niveau du choix du traitement, je préfère utiliser des estrogènes qui n'entraînent pas d'augmentation des risques veineux, seuls risques pour lesquels les avantages de l'administration des estrogènes par voie extra digestive ont été démontrés.

5) Il y a sûrement une réflexion à avoir aussi entre l'utilisation des estrogènes et le recours aux médicaments de l'ostéoporose, après ce que nous ont dit Claude Ribot et Catherine Cormier ce matin. Sans doute, faut-il considérer différemment la question si l'ostéoporose accompagne des symptômes climatiques, ou si elle est isolée.

6) En ce qui concerne la durée du traitement, je suis très impressionné par les résultats de l'étude WHI et de son bras estrogène seul, arrêté le 1/02/04, dont les résultats viennent d'être connus, qui montrent qu'après 6 ans de traitement d'estrogènes seuls, il n'y a pas de sur-risque de cancer du sein. En ce qui concerne le risque vasculaire, les résultats seront publiés, je pense d'ici 2 mois, et l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral auquel il a été fait allusion tout à l'heure n'est pas une certitude.

Enfin, il reste quelques points à citer :

7) Je pense qu'il faut impérativement tester de nouveaux concepts, formules, associations, et que pour moi, ces nouvelles formules doivent servir à la fois à diminuer les symptômes, protéger l'os, protéger le système cardiovasculaire, protéger du cancer du sein.

Ainsi, certaines compagnies pharmaceutiques ont commencé des études sur l'association 17β -estradiol et de SERM. L'idée est que l'affinité du SERM dans les tissus où il exerce son effet antagoniste peut, du fait du recrutement préférentiel de co-répresseur, lui permettre de dépasser l'effet de l'estradiol. Cette association estradiol-SERM devrait avoir un avenir, puisqu'elle pourrait permettre de prévenir les bouffées de chaleur en même temps que de protéger contre le cancer du sein et le cancer de l'utérus. L'impact vasculaire d'un tel régime mérite d'être testé, mais si on ne fait pas les études, on ne le saura jamais.

8) Autre point, et je risque de dire des choses un peu provocantes et j'en suis désolé : mais si le résultat du bras « estrogène seul » de l'étude WHI, interrompu le 1^{er} février 2004 et officialisé le 2 mars 2004, est bien réel, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de sur-risque de cancer

du sein, ce résultat résiste à l'analyse telle que nous l'avons faite jusqu'à aujourd'hui. Les strogènes seuls augmentent certes le risque de cancer de l'endomètre, mais ce cancer estrogéno-induit est toujours précédé d'une phase d'hyperplasie, et est d'un pronostic globalement bon. Je crois, alors, qu'il faudra réduire les doses de progestérone tant que ce résultat n'aura pas été analysé plus avant.

Est-ce qu'il faut encore utiliser des progestérones, de la progestérone ou des progestatifs ? Utilisés de manière cyclique à une fréquence mensuelle, ou plus large ? Est-ce qu'il faut se limiter à l'utilisation de progestérone naturelle ? Est-ce qu'il faut l'utiliser par voie vaginale ?

Franchement je n'en sais rien. J'ai tendance à proposer à mes patientes de la progestérone vaginale. Je pense qu'une étude devrait être faite, mais qu'une telle étude devrait être faite de façon *indépendante* : financée par les laboratoires, mais analysée par un organisme indépendant, deux conditions fondamentales pour des études qui touchent une si grande part de la population. Les questions à poser seront essentiellement l'impact du THS sur le cancer du sein, et le rôle du progestatif sur le risque vasculaire.

A. **GOMPEL** (Hôtel-Dieu, Paris)

En temps que clinicien qui essaye de lire les études et de les comprendre, j'ai été choquée ces derniers mois par cette campagne suscitée par la parution des études anglo-saxonnes, avec le sentiment d'une inadéquation complète entre notre pratique thérapeutique des 2 dernières années et les recommandations de l'AFSSAPS. Donc, ça été un vrai bouleversement, et je suis d'accord avec Philippe Bouchard pour dire que cela nous amène à nous poser des questions, et à réfléchir sur nos pratiques.

Je vais poser 3 questions : Qui traiter ? Comment traiter ? Et combien de temps traiter ?

Qui traiter ?

- Il est des indications qui nous paraissent indiscutables, ce sont les symptômes de privation estrogénique de ménopause (bouffées de chaleur, troubles du sommeil, sécheresse cutanéomuqueuse ...) et cela quel que soit l'âge de la femme.

D'autres indications méritent d'être discutées :

- En ce qui concerne la prévention de l'ostéoporose : sur quels critères peut-on préférer le THS ou les alternatives ? Catherine Cormier et Claude Ribot nous en ont parlé ce matin. Mais, il faut surtout retenir que le THS est le seul traitement qui soit à la fois efficace à long terme, et qui agit de façon globale sur les autres symptômes de la Ménopause.

- En ce qui concerne la prévention vasculaire et sa réalité, telle qu'elle a été rediscutée aujourd'hui, elle n'est certainement pas à éliminer de l'intérêt du traitement hormonal. Donc, sur le plan de la prévention primaire cardio-vasculaire, on est en droit d'espérer qu'il y ait plus d'avantages avec « le traitement franco-français ».

Par ailleurs, sur le plan de l'athérome, on n'a pas d'information chez les femmes de 50 à 60 ans ; l'étude WHI ne permet pas d'éliminer un effet bénéfique du THS chez les femmes de cet âge.

On n'a surtout pas d'essai permettant de déterminer les bénéfices possibles qu'apporte l'estradiol administré par voie extradiigestive. Mais l'on dispose de nombreuses études sur les marqueurs intermédiaires (lipides, coagulation, CRP, molécules d'adhésion, vWF, métalloprotéases), qui vont toutes dans le même sens : c'est-à-dire que l'estradiol administré par voie extradiigestive, n'aurait pas les mêmes effets délétères que l'estradiol ou ses dérivés administrés par voie orale. La progestérone naturelle, elle, resterait neutre.

- En ce qui concerne le sein, il convient tout d'abord de souligner que l'augmentation du risque de cancer observée dans l'étude WHI n'est pas très élevée. Par ailleurs, je ne suis pas d'accord pour dire que le problème estrogène *versus* estrogène-progestatif est réglé, parce que dans le bras WHI avec estrogène seul, le nombre de patientes incluses et la durée de l'étude sont trop faibles pour que puisse apparaître une augmentation significative du risque : Ce bras de l'étude a simplement été interrompu lorsque le nombre d'accidents vasculaires cérébraux en excès est apparu comme non acceptable. Je voyais tout à l'heure que dans les anciennes études, il fallait attendre 15 ans pour voir une augmentation du risque avec les estrogènes. On n'aura jamais l'évaluation estrogène *versus* estro-progestatif dans les mêmes populations, puisque par définition ce ne sont pas les mêmes populations. Et je pense que ce n'est pas par hasard si l'étude a été arrêtée au bout de 5 ans...De plus les femmes du bras estrogène sont plus obèses que celles du bras estro-progestatif ; le risque de base est donc plus élevé, l'obésité accroissant le risque de 2 à 3 fois (ce qui est plus que le THS). Donc, on ne sait pas réellement évaluer les différences de risque.

A-t-on, en tant que clinicien, les moyens d'évaluer les femmes chez qui le THS peut augmenter le risque de cancer du sein ?

Très rapidement, nous devrions avoir à notre disposition l'évaluation des capacités individuelles de métabolisme des estrogènes. Toutes les femmes n'ont pas les mêmes capacités de métabolisme, et celles qui ont un métabolisme rapide ont un risque de cancer de sein plus bas, mais un risque cardio-vasculaire plus élevé. On devrait donc pouvoir rapidement disposer de profils individuels de risque.

Actuellement, ce n'est pas encore entré dans notre pratique quotidienne. Toutefois, en France, nous avons été formés par nos prédécesseurs qui nous ont appris à regarder les seins, à les palper, à les « écouter », c'est-à-dire à écouter les plaintes des patientes, et à lire les mammographies. Cela fait très longtemps que l'on sait que lorsque on donne trop d'estrogènes, les seins sont douloureux (mastodynies). Nous avons appris à adapter nos traitements à cette susceptibilité mammaire. Et je peux vous dire qu'allant dans des congrès internationaux, partageant des points de vue avec des gens qui ont d'autres pratiques, d'autres théories, cela ne faisait vraiment pas partie de leur pratique, et cela j'en suis convaincue. Il faut insister aussi sur des études françaises de qualité, notamment celles publiées par J.C. Thalabard il y a quelques années, qui montraient que le symptôme clinique de la mastodynie était un marqueur de risque de cancer du sein.

Enfin, il est clair que les patientes qui ont une dystrophie mammaire majeure, avec déjà des lésions atypiques, constituent une population chez qui le THS est contre indiqué.

Donc, au-delà des symptômes climatiques de la patiente, de son désir de traitement, c'est à nous médecins d'adopter la décision à chaque cas, prendre en compte les contre-indications : dystrophies mammaires avec atypies ; sur-densité mammaire, et en cas de traitement ajuster les doses en cas de sur dosage ou de sous dosage.

Comment traiter ?

En France, il y a 20 ans, 80% des femmes prenaient de l'estradiol par voie extradigestive. Actuellement, 60% des femmes prennent de l'estradiol extradigestif. La promotion de l'estradiol extradigestif reste largement légitimée.

Si une femme est strictement normale, qu'elle n'a aucun facteur de risque, pas de dyslipidémie, pas d'hypertension et si elle ne souhaite pas le gel ou le patch, on peut la laisser choisir la voie orale.

Mais, l'âge avançant, le risque de thrombose augmente, et il est alors préférable de choisir l'estradiol extradigestif. Je l'associe à la progestérone naturelle, un prégnane ou un norprégnane. Comme on l'a dit tout à l'heure, il faut donner des doses standard efficaces au départ. Il est très important de les adapter ensuite à la tolérance clinique.

La diminution des doses, avec le temps, je crois que cela fait très longtemps qu'on le fait : dose minimale, s'il y a un risque vasculaire élevé.

Combien de temps traiter ?

Je vais être provocatrice : si une femme a un risque d'ostéoporose important, et une tolérance mammaire satisfaisante, je la traiterai toute la vie. Comme on l'a dit tout à l'heure, Clara Péliissier l'a évoqué, je ne vois pas pourquoi une femme qui a pris un traitement pendant 20 ans de sa vie, qui le tolère très bien, devrait arrêter son traitement.

B. de LIGNIERES (Hôpital Necker, Paris)

Depuis 30 ans il existe des formes différentes d'hormonothérapies basées sur des hypothèses physio-pathologiques vasculaires opposées. L'une d'elle, l'administration préférentielle d'estrogènes par voie orale, la plus fréquemment recommandée aux USA, vient de prouver son inadéquation pour le système cardio-vasculaire de femmes ménopausées statistiquement normales.

L'administration orale d'estrogène, estrogènes équinés ou estradiol-17 β , ne reproduit pas fidèlement les effets de la sécrétion physiologique d'estradiol par l'ovaire au cours d'un cycle menstruel. Les bénéfices attendus de l'effet pharmacologique de premier passage hépatique (plus forte et plus rapide élévation du HDL-cholesterol et baisse du LDL-cholesterol), ne sont pas mesurables ni expérimentalement ni dans les essais cliniques, probablement parce qu'une élévation des triglycérides et une baisse de la taille des particules LDL correspondent à des mécanismes hépatiques différents de ceux des substances normolipémiantes usuelles.

En revanche des effets secondaires procoagulants, proches de ceux observés au cours de la grossesse, sont provoqués par cette voie d'administration, au moins inutilement pour la majorité des femmes ménopausées, et dangereusement pour une minorité difficilement identifiable. Les résultats de HERS, WEST et WHI montrent que ce type particulier de THS ne devrait plus être proposé en première intention, même à la dose réduite de 1mg/j d'estradiol-17 β .

Parmi les alternatives possibles, seule l'administration non orale d'estradiol-17 β , (la voie cutanée étant la plus pratique et la plus facilement acceptée), s'est montrée capable de recopier les effets bénéfiques de la sécrétion ovarienne d'estradiol sans induire d'effets secondaires sur les triglycérides, la taille des particules LDL, la coagulation et la C-reactive-protéine.

De même, l'administration de certains progestatifs synthétiques au lieu de progestérone naturelle a induit des effets vasculaires moins favorables ou même défavorables chez les rongeurs, les primates et dans des essais contrôlés humains.

Conséquences pratiques sur les modalités d'administration du THS

a) le choix de la voie d'administration est-il important pour les femmes sans facteur de risque cardiovasculaire ?

Contrairement aux prévisions nord-américaines, l'estrogénothérapie substitutive par voie orale (estrogènes d'origine équine et 17 β -estradiol) s'est montrée dans les deux études randomisées

contre placebo HERS et WEST inefficace dans la prévention secondaire, chez des femmes ayant une pathologie vasculaire préexistante, des accidents vasculaires coronariens et cérébraux. Ces études suggèrent même un effet inverse, avec une accentuation de la gravité et de la précocité des récurrences chez les sujets sous estrogénothérapie orale. Ces résultats contredisent ceux de précédentes enquêtes épidémiologiques non randomisées (Grodstein NEJM 1996), mais en confirment d'autres (Wilson NEJM 1985) et du même coup, confirment l'importance de la randomisation quand l'adhésion au traitement risque de créer des sous-groupes de comportement et de niveau de santé différents.

Quant à l'utilisation de l'estrogénothérapie par voie orale chez des femmes sans facteur de risque à l'inclusion, une méta-analyse des essais randomisés rendait peu probable un quelconque bénéfice cardio-vasculaire et suggérait au contraire une possible aggravation de ces risques (Isles Lancet 1992 ; Hemminki BMJ 1997). Les résultats de l'étude WHI, étude randomisée de prévention primaire, montrent une augmentation de l'incidence des événements cardio-vasculaires (coronaires :+29% ; cérébraux :+41% ; emboliques pulmonaires :+100%) chez des femmes ménopausées considérées comme représentatives de la population américaine moyenne et traitées par estrogénothérapie orale par rapport à celles traitées par placebo. Une analyse des résultats combinés de HERS, WEST et WHI montrent que les conclusions défavorables concernant les risques d'accidents vasculaires cérébraux et thrombo-emboliques s'appliquent à toutes les femmes ménopausées, quels que soit leur âge, origine ethnique, antécédents personnels, etc..

b) Le choix de la voie d'administration a-t-il une importance lorsqu'on prescrit le 17 β -estradiol naturel ?

L'élévation des triglycérides, de la protéine C réactive et l'activation de la coagulation se produisent avec n'importe quel estrogène administré par voie orale, y compris le 17 β -estradiol. L'administration orale de 2 mg/j de 17 β -estradiol a augmenté significativement le risque de récurrence de phlébite dans une étude randomisée *versus* placebo (Hoïbraaten Thromb. Haemost. 2000). Dans l'étude cas-témoins Esther, le RR d'accidents thromboemboliques veineux est de 3,5 chez les patientes recevant un THS avec un estrogène par voie orale, et 0,9 lorsque l'estradiol est administré par voie non orale, c'est-à-dire percutanée (gel) ou transdermique (patch) (Scarabin, Lancet2003).

Les résultats de l'étude WEST montrent bien que même l'administration orale, sans progestatif associé, de 1 mg/j de 17 β -estradiol a un effet néfaste avec 3 fois plus de risque de récurrence d'accident vasculaire cérébral mortel, ainsi qu'une augmentation des séquelles neurologiques en cas de récurrence non mortelle (Viscoli NEJM 2001).

c) Le choix du progestatif associé a-t-il une importance?

Ce choix a aussi probablement une grande importance puisque certains progestatifs synthétiques comme le MPA peuvent induire des effets secondaires sur les métabolismes lipidiques et glucidiques (Decensi Circulation 2000) et surtout provoquer des dysfonctions endothéliales au lieu de reproduire les bénéfices de la progestérone sur la paroi artérielle (Cheng JCEM 1999 ; Otsuki ATVB 2001).

En conclusion, quand l'administration d'hormones féminines est nécessaire chez des femmes de plus de 50 ans, il est indispensable de rester aussi proche que possible, non pas des modifications métaboliques hépatiques de la grossesse, mais de la physiologie du cycle menstruel qui permet aux cellules endothéliales de la paroi artérielle de conserver leurs fonctions essentielles ; c'est-à-dire actuellement l'estradiol-17 β par voie percutanée et la progestérone naturelle.

Pr Frédérique KUTTENN (Hôpital Necker, Paris)

Depuis de nombreuses années, il est connu que les estrogènes sont mitogènes pour les cellules mammaires, normales et cancéreuses. Dès les années 70, alors que le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause se développait, le groupe de Hoover et Mac Mahon avait déjà mis en évidence une augmentation du risque de survenue d'un cancer du sein de 2 à 7 fois lors de l'utilisation de THS :

- en cas de fortes doses d'estrogènes
- lors de durée supérieure à 10 ans
- en cas de mastopathie bénigne, survenue *avant* l'instauration du THS, et plus encore *pendant* le traitement.

Les règles de prescription, nous les avons (donc) apprises et suivies depuis ces mises en garde : - Prise en compte des symptômes, et des bénéfices attendus,

- Respect des contre-indications : antécédents de cancer, mastopathie bénigne, évalués lors d'un examen clinique et d'une mammographie systématique avant prescription.
- Utilisation des doses minimales efficaces (en ajustant les doses sur des signes de surdosage comme la survenue de mastodynies, ou de sous-dosage, tels la réapparition de bouffées de chaleur ou d'asthénie).
- Surveillance régulière : - examen clinique, tous les 6 mois ; - mammographie, tous les 2 ans.

Dans ces conditions, si un cancer du sein survient (et l'on sait qu'il atteint une femme sur 8 à 11 dans la population occidentale), le diagnostic est fait précocement chez ces femmes régulièrement surveillées, et le pronostic en est favorable.

A ces règles de prescriptions, s'est ajouté dès les années 70, **le choix de l'administration des estrogènes par voie percutanée** afin d'éviter le passage premier hépatique. Cette voie d'administration non orale permet donc d'éviter de faire du foie le 1^{er} organe-cible qui n'apporte pas de bénéfice particulier mais entraîne l'induction hépatique intempestive de :

- angiotensinogène, -VLDL-triglycérides, -facteurs de coagulation, -C réactive Protéine.

Le but essentiel de ce choix est la recherche de neutralité en terme de coagulation.

Les études anglo-saxonnes récentes ont le mérite d'exister, mais en réalité elles ne nous ont rien appris de nouveau en terme de Risques.

A partir de ces études, le THS est actuellement remis en question par certains :

- pour un risque de cancer du sein évalué à 1.26 après 5 à 10 ans de traitement, donc une augmentation de risque modeste à côté des risques induits par le tabac, par exemple,

- et pour un risque de thrombose veineuse surtout (x3), et possiblement artérielle (cérébrale, plus que coronarienne), pour lequel l'hypercoagulabilité induite par la voie orale d'administration des OE a très probablement une grande part de responsabilité.

Le rapport bénéfice risque

Il semble que certains « à leur insu », les autres « de plein gré », soient en train de « faire le lit des alternatives » (ou plutôt des « pseudo alternatives »). Il ne faut pas sous-estimer les intérêts financiers qui peuvent contribuer à « pousser » de nouvelles molécules et -pour cela - à savamment orchestrer la mise en accusation du THS.

Dans les diverses réunions auxquelles il m'a été donné d'assister, j'ai été frappée par le fossé qui existait entre – les décideurs et – les prescripteurs : les décideurs, estimant inacceptable une augmentation de risque de cancer du sein de 1.26 (6 pour 10 000 Années Femmes), tandis que les prescripteurs étaient désarmés par les menaces pesant sur le THS, eux qui observent à longueur d'année les bienfaits du THS chez les femmes : « je suis transformée », « je me retrouve comme avant » nous disent-elles ». C'est cette qualité de vie, cette sensation de bien-être, ce dynamisme, cette confiance en soi que le traitement procure, qui est la 1^{ère} des motivations du THS, qui n'a pas été suffisamment évaluée (faute d'instrument de mesure) et qui n'est pas prise en compte dans les études récentes. Le rapport bénéfice/risque se fait sur une soustraction d'événements positifs ou négatifs. Or, le rapport bénéfice/risque ne devrait pas être considéré à partir du calcul arithmétique des seuls événements. Il y a aussi « le goût de la vie » que permet le traitement, et qu'il faut prendre en compte.

Le THS réalise une prise en charge globale des symptômes de la femme à la ménopause. Pour le remplacer, il faudrait 4 médicaments destinés à atténuer les symptômes tels que : -

bouffées de chaleur, - troubles trophiques génito-urinaires, - déminéralisation osseuse, - troubles du sommeil, - troubles de l'humeur, dépression.

Que valent les Alternatives ? Avant de détourner les femmes et les prescripteurs du THS, il importe de souligner les limites, les inconnues et les risques de ce qui est proposé comme « Alternatives » :

- **Les Phytoestrogènes**, sont des estrogènes, même si le public n'en est pas informé. Les doses efficaces ou dangereuses n'en sont pas connues. Et surtout, les prix en sont libres.

- **La DHEA** est aussi une hormone, précurseur faible des androgènes forts, précurseur aussi des estrogènes, donc avec des effets métaboliques et des risques cellulaires au niveau des organes-cibles.

- **La Tibolone** est un progestatif norstéroïde, présenté comme ayant une activité triple : estrogénique, progestative, androgénique ; il convient donc d'en respecter les contre-indications.

- **Les SERMs** (« selective estradiol receptor modulators »), ont pour objectif d'être estrogènes agonistes dans les tissus où cela est bénéfique, comme l'os, et antagonistes dans les tissus où cela est souhaité, comme le sein. L'effet sur l'os du Raloxifène, leur chef de file, reste modeste et limité au rachis. Il augmente les bouffées de chaleur, et multiplie par 3 le risque thromboembolique.

- **Les Biphosphonates**. Ils sont efficaces sur la minéralisation osseuse, mais leur effet est limité à l'os et l'on ne connaît pas la qualité de cet os à long terme. On ne connaît pas non plus le retentissement à long terme de l'intolérance digestive qu'il génère.

4^{ème} Session :

Président : B. Bégaud (Université Victor Segalen, Bordeaux)

Modérateur : J.C. Thalabard (Hôpital Necker, Paris),

Table ronde II : Les Etudes Françaises disponibles

Intérêt et faisabilité d'un Essai Français ou Européen

- cohorte GAZEL, E3N, Etude Necker, Etude Envol, Etude Mission

- Esther, CIC-Lyon, 3-Cités, CIC-St Antoine

Participants : V. Ringa (Inserm U 149, Villejuif), F. Clavel (Inserm U521, Villejuif), B. de Lignières (Hôpital Necker, Paris), D. Serfaty (Paris), P. de Reilhac (Nantes), E. Oger (CHU Brest, Inserm U258), C. Cornu (CIC Lyon), Cl. Berr (Inserm E0361, Montpellier), T. Simon (St Antoine, Paris).

Présentation de l' ETUDE « Les femmes et leur santé » de la cohorte GAZEL

V. RINGA (Inserm U149, Villejuif)

Une enquête prospective, “Les femmes et leur santé”, est menée depuis 1990 dans la cohorte GAZEL. Cette cohorte est constituée de 20 000 volontaires appartenant à l'entreprise EDF-GDF. Plus de 3000 femmes de 45 ans et plus sont interrogées tous les 3 ans par un questionnaire postal (taux de réponses de 83 % à 3 ans, 88 % à 6 ans et 82 % à 10 ans). En 2002, 900 nouvelles femmes ont été incluses et sont aussi interrogées tous les 3 ans. Les questionnaires portent sur l'histoire gynécologique, le statut hormonal, la symptomatologie, le suivi médical, la prise de traitements hormonaux (date de début, durée, nom des produits). Compte tenu de l'évolution des stratégies de prise en charge de la période postménopausique, dans les questionnaires de suivi à 10 et à 13 ans, l'usage de traitements comme la tibolone, les biphosphonates, les SERMs, les phytoestrogènes ainsi que d'autres médecines « complémentaires » a été abordé.

Lors de sa mise en place, l'enquête “Les femmes et leur santé” avait pour but l'analyse des déterminants de la prise et de l'observance du THS. L'objectif est à ce jour d'analyser les facteurs liés à l'évolution du recours au THS et à l'utilisation d'autres traitements, prescrits ou non par le corps médical, en particulier les caractéristiques des utilisatrices et leurs pratiques de consommation (durée de prise, raisons d'arrêt, passage d'un traitement à un autre), ainsi que l'origine des prescriptions ou des achats de produits.

Note :

Les publications suivantes ont été réalisées à partir de cette étude

RINGA V, VARNOUX N, PIAULT S, BRÉART G. Hormonal replacement therapy among postmenopausal French women before the publication of the Women's Health Initiative - Duration of use and factors associated with discontinuation. Fertil Steril 2005; 83: 1771-1779

FAUCONNIER A, RINGA V, DELANOË D, FALISSARD B., BRÉART G. Use of hormone replacement therapy : women's representations of menopause and beauty care practices. Maturitas 2000;35 : 215-228

LEDESERT B, RINGA V, BREART G. Menopause and perceived health status among the women of the French GAZEL cohort. Maturitas 1995; 20: 113-120

RINGA V, LEDESERT B, BREART G. Determinants of hormonal replacement therapy among postmenopausal women enrolled in the French GAZEL cohort. Osteoporosis Int 1993, 4: 16-20

Présentation de l' ETUDE « E3 N »

F. CLAVEL-CHAPELON (Inserm U521 , IGR, Villejuif)

L'étude est réalisée sur un échantillon de 100 000 femmes, qui sont des femmes adhérentes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale, pour l'essentiel des enseignantes. Elles sont d'un niveau socio-culturel tout à fait élevé : 80% d'entre elles ont le bac ou un diplôme d'un niveau supérieur.

L'étude a été conçue pour étudier les facteurs de risque de cancer, principalement le cancer du sein, mais toutes les pathologies importantes qui surviennent sont aussi enregistrées : on est ainsi potentiellement en mesure d'analyser plusieurs localisations de cancer, ainsi que les risques de maladies cardio-vasculaires et d'ostéoporose.

Ces 100 000 femmes sont nées entre 1925 et 1950 et sont suivies par questionnaire postal environ tous les 2 ans.

En 1992, elles ont répondu à un questionnaire sur la prise de traitement hormonal, le 2^{ème} questionnaire de notre étude, qui reprenait l'ensemble des traitements hormonaux qu'elles avaient pris dans le passé : contraceptifs oraux, traitements de l'infertilité et traitements de la ménopause. On leur demandait d'indiquer le nom du produit (elles étaient aidées d'une plaquette en couleur des photos des médicaments, pour faciliter l'effort de mémoire), et de donner la durée moyenne du traitement et l'âge de début d'utilisation du traitement, ceci pour un total de 24 périodes possibles. Par la suite, tous les 2 ans environ, un questionnaire leur a été envoyé pour la mise à jour d'un certain nombre de renseignements, notamment la ménopause et les traitements hormonaux qu'elles avaient pu prendre dans l'intervalle entre 2 questionnaires.

Ces données ont ensuite été analysées, en particulier celles qui concernent le cancer du sein. La population sur laquelle portent les résultats a les caractéristiques suivantes :

- suivi moyen : 6 ans,
- 55 000 femmes ménopausées
 - 30 000 femmes ont déjà utilisé un THS,
 - 25 000 jamais utilisatrices,

(ne sont incluses dans l'analyse que les femmes qui ont commencé à prendre le traitement après le début de notre suivi).

- = 315 000 personne-années
- 950 cas de cancer du sein en post ménopause

- 95% confirmés histologiquement.

Caractéristiques de l'Etude :

Il s'agit d'une étude d'observation, et non d'un Essai.

Point fort de l'Etude = suivi tous les 2 ans ; prise en compte du suivi mammographique.

Note :

Les résultats de cette étude ont été publiés : Breast Cancer Risk in relation to different types of Hormone Replacement Therapy in the E3N-EPIC Cohort ».

*Agnès Fournier, Franco Berrino, Elio Riboli, Valérie Avenel, and Françoise Clavel-Chapelon.
Int. J. Cancer 2005, 114, 448-454.*

Etude de la Cohorte de Necker :
TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF
et RISQUE DE CANCER DU SEIN

B. de LIGNIERES (Endocrinologie de la Reproduction, Hôpital Necker, Paris)

Population étudiée

- 1^{ère} visite à l'Hôpital Necker 1975-1987
 - femmes > 50 ans ou ménopausées
 - pas d'antécédent personnel de cancer du sein
 - suivi : \geq 1an après la ménopause
 \geq 1an après 1^{ère} consultation
 - durée moyenne de suivi : 8,9 ans (1 à 24 ans)
 - 3 175 Femmes (28 367 Année-Femmes)
 - utilisatrices de THS : 1 739
 - non Utilisatrices : 1 436
 - Nombre de cancers
 - 62 cas / 1 739 utilisatrices
 - 43 cas / 1 436 non utilisatrices
- RR de cancer du sein chez les 1 739 utilisatrices = 0,98 (95% C : 0,65 – 1,55)
RR par année d'utilisation de THS = 1,005 (95% CI : 0,97 – 05)

Ces résultats ne justifient pas une interruption prématurée de ce type de traitement, qui apparaît favorable en terme de qualité de vie, prévention de la déminéralisation, profil de risque cardiovasculaire, sans l'activation des facteurs de coagulation et la synthèse des protéines d'inflammation observées chez les utilisatrices d'estrogènes oraux.

Cette étude a été publiée : Combined Hormone Replacement Therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3 175 femmes. B. de Lignières, F. de Vathaire, S. Fournier, R. Nobinelli, F. Allaert, M.G. Lê, F. Kuttenn. *Climateric* 2002, 5, 332-340.

Présentation de l' ETUDE « ENVOL »

D. SERFATY

(Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale ; et G. Bréart, Inserm U149)

L'Etude ENVOL, à laquelle beaucoup de médecins présents à cette journée ont participé, est une étude française d'observation prospective.

Objectif : Comparer l'observance du Traitement Hormonal de la Ménopause, en fonction de la voie d'administration des Hormones.

Cohorte - 1^{er} groupe :

Les premières patientes incluses étaient randomisées pour la voie d'administration, et les doses administrées étaient « standard ».

- 2^{ème} groupe :

Les patientes avaient le choix entre 4 voies d'administration possibles de l'estrogène : percutanée, transdermique, nasale, ou orale.

Bilan actuel - 319 Gynécologues participants

- 1058 Femmes incluses (certaines en 2^e année de l'étude)

Méthodologie - Comparer l'observance (durée du THS) en fonction de la voie d'administration chez des Femmes Ménopausées symptomatiques, pour qui il s'agit de la 1^{ère} prescription de THS

- Suivi : 5 ans

- Enregistrement de tous les symptômes ou effets secondaires sérieux survenus pendant ces 5 années.

Caractéristiques de la Population incluse :

- Les femmes sont plus jeunes que dans l'étude WHI

- Elles ont plus souvent une T.A. normale ; elles sont moins souvent diabétiques, moins souvent dyslipidémiques.

Soutien - financier : Institut de Recherche International Servier

Actualisation (Août 2005) :

Une première analyse, après une moyenne de 13 mois chez plus de 1000 femmes, montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les 4 voies d'administration du THS, tant au plan des taux de poursuite du traitement, que sur l'efficacité ou la tolérance.

Présentation de l'ETUDE « MISSION »

P. de REILHAC (Fédération des Collèges de Gynécologie Médicale, Nantes)

A la suite des résultats de l'étude WHI, les Gynécologues en particulier médicaux étaient dans un tel état de désespérance qu'ils se sont dit « Qu'est-ce qu'on va pouvoir dire à nos patientes ? », « Ce qu'on leur a dit jusqu'à présent, c'est fini ». Savoir au moins ce qui se passe en France dans nos consultations, c'est le but de l'Etude « Mission ».

L'Etude « Mission », c'est : « Ménopause, risque de cancer du Sein, morbidité et prévalence ».

Partenariats :

C'est la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale, avec pratiquement tous les Gynécologues Médicaux de France, et quelques Gynécologues-Obstétriciens qui font partie de l'équipe, avec la caution morale de l'OMS, et le promoteur Théramex, que je remercie de nous avoir aidés à mettre en route cette Etude.

Objectifs • 1^{ère} partie de l'Etude

- *Principal* : Déterminer la prévalence du cancer du sein chez la femme ménopausée avec ou sans THS.
- *Secondaires* : Déterminer la prévalence de la morbidité hors cancer du sein,
 - fractures ostéoporotiques,
 - infarctus du myocarde, AVC, phlébite, embolie pulmonaire,
 - pathologies digestives et urinaires ...

• 2^{ème} partie

Constituer un observatoire avec suivi pendant 3 ans pour déterminer l'incidence de ces pathologies.

Méthodologie

- Approche historico-prospective
- Tirage au sort des cas
- 825 gynécologues volontaires recrutés dans les 11 Collèges
- 8 cas renseignés / gynécologue
- Comité d'Experts (Pr Reginster et Pr Daurès)
- Comité de Surveillance et d'Ethique (Pr Marès, Pr Maudelonde, Dr Espié, Pr Sureau)

Observations = 6 600 au total

- 3 300 sous THS actuel, ou arrêté < 5ans
17 β -estradiol + Progestérone
ou dérivé Pregnane ou Nor Pregnane
(molécules les plus utilisées en France).
- 3 300 sans THS , ou THS arrêté > 5 ans

Etat des Lieux au 25 Mars 2004

- 829 Investigateurs
- 1 378 cas déjà saisis (836 traités / 542 non traités)
- 300 nouveaux cas par semaine.

C'est dire que les Gynécologues se sont motivés !

Résultats attendus - de l'étude d'observation : septembre 2005

- de l'observatoire : 2007 – 2008.

Etude ESTHER 1 et 2

E. OGER (CHU Brest, et Inserm U 258)

Je suis le porte-parole de P.Y. Scarabin et de l'Unité 258 pour présenter la reprise de l'étude Esther, publiée dans le Lancet en 2003 (362, 428 – 432).

Esther 2 vient officiellement de reprendre au 1^{er} Janvier 2004, avec exactement le même design.

Objectif Esther 1 : Evaluer l'impact du THS et plus particulièrement la voie d'administration des estrogènes sur le risque de thrombose veineuse.

Etude cas-témoins, basée sur des cas hospitaliers :155 cas avec 1^{er} épisode documenté d'événements thrombo-embolique veineux ; 381 témoins.

Coordinateur : Inserm U 258,
avec les Centres cliniques de Brest, Caen, Nancy, Hôtel-Dieu de Paris, Toulouse.

Résultats : O.R. pour les accidents thrombo-emboliques veineux :

- 3,5 (95% I.C. 1,8 - 6,8) pour les utilisatrices d'estrogène oral
- 0,9 (0,5 - 1,6) pour les utilisatrices d'estradiol transdermique
versus les non utilisatrices.

Le risque estimé est donc 4 fois supérieur avec la voie orale qu'avec la voie transdermique.

L'étude Esther a montré pour la 1^{ère} fois que le risque de maladie veineuse thrombo-embolique n'était pas modifié chez les femmes utilisant des estrogènes transdermiques. La voie d'administration des estrogènes constitue ainsi un paramètre essentiel du risque d'un THS sur la maladie veineuse thrombo-embolique, et l'évaluation du profil risque / bénéfice d'un tel THS.

Objectif Esther 2 : - Accroître le nombre de patientes pour atteindre 200 cas, avec 3 témoins par cas.
- Obtention d'ADN pour détecter des thrombophilies constitutionnelles (facteur V Leiden, mutation G 20210A de la prothrombine ...), afin de tester les interactions entre la prise d'un

THS et les risques génétiques.

- Sélection des cas :** - femmes de ≥ 45 ans admises à l'hôpital pour un épisode symptomatique de maladie veineuse thrombo-embolique.
- facteurs d'exclusion : récurrences de maladie veineuse thrombo-embolique, évènement non idiopathique (c'est-à-dire secondaire à fracture, cancer ...)
 - pour chaque cas, 3 témoins appariés pour l'âge et les facteurs de risque cardio-vasculaire (diabète, HTA, surcharge pondérale ...).

**Les Etudes « EUTERP », « MEDIA », et le PROJET
« E2 TRANSDERMIQUE et RISQUE CARDIO-VASCULAIRE »**

C. CORNU (CIC, Lyon)

**I - L'étude EUTERP (European Trial of Estrogen/progestin Replacement
in Post-menopause) Projet d'Essai Européen clinique randomisé .**

J'ai été émue que l'on me demande de parler de l'Essai EUTERP, qui n'est pas allé jusqu'à son terme. J'expliquerai ce que nous souhaitions faire, et les difficultés rencontrées.

Objectif : Retentissement du Traitement Hormonal Substitutif chez les femmes ménopausées sur les maladies cardiovasculaires et décès de toutes causes.

Méthodologie : 3 groupes de patientes, recevant E2 oral, E2 transdermique, ou placebo

- 5 ans de suivi et de traitement
- 45 000 femmes (15 000 / groupe)
- suivi à 10 ans
- coût : min. 2 millions de dollars à l'époque.

Pour pouvoir définir plus précisément le protocole, nous avons éprouvé le besoin de faire une étude pilote pour

- 1) Eprouver la faisabilité,
- 2) Evaluer sur des critères intermédiaires la tolérance aux traitements de femmes à risque cardiovasculaire élevé (en raison de diabète, thrombose veineuse, coronaropathie),
- 3) Comparer différentes associations sur des critères biologiques,
- 4) Evaluer les effets à court terme sur la qualité de la vie.

Nous nous sommes trouvés incapables, à l'époque, de choisir un progestatif idéal et nous avons imaginé d'évaluer plusieurs associations oestro-progestatives selon un plan factoriel 3X3, sur des critères intermédiaires : 100 femmes par groupe de traitement, 900 au total.

La partie « pilote » de l'étude a été financée par l'Europe (BIOMED). La mise en place a été très longue, car l'étude impliquait plusieurs firmes, les problèmes réglementaires étaient rocambolesques. Lorsque le recrutement pouvait enfin démarrer, la durée de 4 ans des budgets européens était écoulee, et l'étude n'a pu être réalisée.

Parce que cette histoire n'est pas unique, et parce qu'il est important que soient soulignées les difficultés de la Recherche Institutionnelle en Europe, l'analyse des difficultés rencontrées dans cet essai a été publiée : *C. Cornu et al. On behalf of the Euterp Pilot Study Group. Lancet 1999, 353, 63-4.*

II - Une autre Etude : MEDIA (Ménopause et Diabète) a été réalisée par les services d'endocrinologie du CHU de Lyon.

Objectif : Tester l'innocuité biologique de 4 formes combinées de THS chez des patientes présentant un diabète non-insulino dépendant, ou une altération de la tolérance au glucose. Essai randomisé en double aveugle, contre placebo.

100 femmes attendues en 5 groupes :

- E2 oral, 1 ou 2 mg, combiné avec acétate de chlormadinone 5 mg
- E2 transdermique (TD), 50 µg, combiné avec acétate de noréthistérone 11,2 ou 22 mg
- placebo
- Paramètres : Fibrinogène, facteur VII, PAI 1, triglycérides.

Résultats : 99 femmes recrutées, d'âge moyen 56 ans, suivies et traitées pendant 3 mois.

1) Pas de différence biologique sur les paramètres étudiés à 3 mois, sauf pour les triglycérides : - 21% dans le groupe TD ; + 22% avec E2 oral.

2) Meilleure observance, meilleure tolérance clinique pour le groupe utilisant la voie transdermique (moins de métrorragies et de tension mammaire).

Cet essai a été publié : *C. Cornu et al. Post Menopause hormone treatment in women with NIDAM or impaired glucose tolerance: the MEDIA randomized clinical trial. Maturitas, 2000, 37, 95 – 104.*

III - PROJET : « ESTRADIOL PAR VOIE TRANSDERMIQUE et RISQUES CARDIO-VASCULAIRES »

Projet : Evaluation du rapport bénéfices/risques d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, utilisant de l'Estradiol administré par voie transdermique associé à la progestérone naturelle chez les femmes post-ménopausées à hauts risques cardio-vasculaires.

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité cardiovasculaire d'un tel THS.

Les objectifs secondaires sont les effets du THS sur les marqueurs de risque cardio-vasculaire, l'incidence du cancer du sein et le type de cancer.

1. Rationnel

La parution de l'étude HERS montrant l'absence de protection cardio-vasculaire par le THS, contrairement à ce qu'avaient pu prédire les Etudes d'observation antérieurement publiées, a entraîné la stupéfaction à la fois dans le monde médical anglo-saxon et chez nombre de cardiologues, qui n'ont pas compris ce qui avait pu se passer.

D'après ce qui a été largement souligné au cours de ce Colloque, les oestrogènes lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ont un impact hépatique majeur, en stimulant la synthèse de protéines inopportunes : angiotensinogène, VLDL-triglycérides, et surtout Facteurs de la Coagulation. Cette stimulation des facteurs de coagulation pourrait expliquer l'augmentation des accidents thrombo-emboliques veineux dans les 1ers mois d'utilisation du THS.

Ces résultats, inattendus pour certains, de l'étude HERS, puis des études WHI (avec les oestrogènes conjugués équinés oraux) et WEST (avec le 17β -estradiol oral) pourraient être expliqués par une augmentation de la coagulabilité induite par les oestrogènes oraux qui favoriserait la thrombose coronaire chez les femmes ayant déjà des coronaires altérées, on évoque aussi la possible déstabilisation de plaques d'athérome.

Il est possible que les THM comportant des oestrogènes percutanés et non oraux ne présentent pas ces risques, voire apportent une protection cardio-vasculaire. Les arguments biologiques disponibles sont convaincants (essais randomisés d'Albertsson 1996, Seljeflot 2000, Scarabin 1997, Hoibraaten 2000, Perera 2001, Lotar 1999), il existe des arguments cliniques pour la thrombose veineuse (ESTHER). Il conviendrait par conséquent d'apporter une preuve de cette meilleure tolérance, ce qui permettrait de traiter les femmes à risques fortement symptomatiques (pour lesquelles il n'y a pas d'alternative), ou nécessitant un traitement de l'ostéoporose, et éventuellement les autres avec un moindre risque.

L'étude à réaliser nécessaire et urgente, est l'équivalent de l'Etude HERS, avec les produits plus couramment utilisés en Europe : « le 17β -estradiol par voie transdermique + Progestérone naturelle orale » *versus* placebo.

2. Population à étudier

Femmes ménopausées avec facteurs de risques cardio-vasculaires.

Recrutement par les généralistes, cardiologues, gynécologues et cliniques spécialisées dans la prise en charge de la ménopause.

3. Essai

Essai européen (≥ 6 pays ont exprimé leur intérêt), multicentrique, randomisé, contrôlé, en double aveugle.

Deux bras : - Estradiol transdermique + Progestérone micronisée orale
- Placebo

Durée de l'essai 5 ans.

Visite de suivi des patientes tous les quatre mois la première année et annuellement les années suivantes.

Système de randomisation centrale par téléphone ou internet.

Surveillance par un comité de surveillance de sécurité et efficacité.

Les drogues et les placebos devraient être fournis par les industriels.

4. Taille de la population

L'incidence attendue des événements cardio-vasculaires dans le groupe placebo est de 3 % par an (15 % sur cinq ans, observée dans les études HERS et HOPE) avec une réduction de 25 % de réduction des événements attendus dans le groupe traité. La taille du groupe sur cinq ans devrait être 1 695 pour chacun des deux bras, soit 3 400 patientes au total.

5. Comité d'éthique

Une approbation du comité d'éthique de chacun des pays concernés sera demandée.

6. Estimation du budget

Le coût d'une telle étude est situé à plusieurs millions d'Euros.

Cette étude a été proposée à l'Inserm qui l'a sélectionnée et soumise à l'European Science Foundation (ESF). Le projet n'a pas été retenu au niveau Européen, notamment en raison du refus des Anglais qui attendaient les résultats des études WHI et WISDOM et ne percevaient pas la nécessité d'une étude concernant spécifiquement l'administration transdermique des estrogènes.

Actuellement, la question demeure d'actualité. Le rapport risques/bénéfices des associations THS associant de l'Estradiol non oral et de la Progestérone micronisée doit être évalué dans des essais suffisamment larges pour être capables d'identifier des risques veineux et artériels. Une telle étude aurait un impact considérable pour la santé de millions de femmes

ménopausées, tout particulièrement celles qui ont les plus grands risques de maladies cardio-vasculaires et qui actuellement reçoivent des informations confuses et alarmistes de la part du corps médical.

Il y a deux façons d'aborder le problème :

1. Répondre à la question « le traitement transdermique **est-il bien toléré ?** », sachant que l'efficacité sur les symptômes (bouffées de chaleur) est démontrée.

Sur le plan méthodologique, l'hypothèse à tester celle de la non nocivité, c'est-à-dire l'équivalence au placebo. Or on ne peut pas démontrer la stricte équivalence, mais seulement une non infériorité au placebo, et il faut définir un intervalle de non équivalence, c'est-à-dire une augmentation de **risque** - vital en l'occurrence (AVC, EP, Cancer du sein, infarctus) – **acceptable en contre partie d'un soulagement des symptômes**. Pour répondre à cette question en prévention primaire un essai clinique de très grande taille est nécessaire, environ 16 000 femmes comme dans WHI (20 millions d'Euros).

Chez des femmes à risque élevé, le nombre de femmes à inclure sera plus faible, mais de plusieurs milliers tout de même. Trois mille femmes ont été incluses dans HERS, mais les femmes européennes ayant un risque plus faible, et d'autres traitements préventifs cardio-vasculaires ayant été validés depuis, ce nombre devra être réévalué à la hausse.

2. Répondre à la question « le traitement transdermique **protège-t-il** du risque cardio-vasculaire ? » (veineux ou artériel). Dans ce cas on peut faire une étude de supériorité par rapport au placebo, et il faut définir quelle supériorité on peut raisonnablement attendre. Là encore, il s'agira d'un essai de plus de 10 000 femmes à haut risque (donc 20 millions d'Euros).

L'éventualité la plus réaliste est un essai clinique chez des femmes à haut risque. Avec une 1^{ère} phase (~ 1an) vérifiant l'innocuité, et une 2^{ème} phase (3-4 ans) testant un phénomène possible de protection cardio-vasculaire. Dans tous les cas, la réponse est à apporter à **l'échelon Européen**. Ce sujet pourrait constituer la base de la création d'une structure Européenne pour réaliser des essais cliniques institutionnels, car c'est un domaine médical très fédérateur, concernant plusieurs disciplines (notamment gynécologues, cardiologues, et hématologues), ainsi que les associations de femmes.

Etude des 3 Cités (E3C)

Cl. BERR (EO 361, Montpellier)

L'étude multicentrique E3C a été initiée en 1999 par J.F. Dartigues, INSERM U593, Bordeaux, K. Ritchie, INSERM EO361, Montpellier, et A. Alperovich, INSERM U708, Paris, coordinatrice.

Objectif principal : Estimer le risque de démence attribuable aux Facteurs de Risque vasculaire.

Etude longitudinale chez 9294 sujets de plus de 65 ans (5 645 femmes), permet de tester différentes hypothèses à partir des données mises en commun par les 3 Centres.

→ Projet THM sur l'ensemble de la cohorte

→ Consommation des THM

→ THM et fonctions cognitives

→ THM et pathologies vasculaires

→ THM et pathologies psychiatriques (Montpellier)

Inclusion :

- Données générales sur les sujets, leur mode de vie, leur santé, les médicaments,
- Evaluation des fonctions cognitives et diagnostic des démences,
- Explorations vasculaires, et IRM cérébral, biothèque.
- *Questionnaire spécifique permettant de recueillir des données sur la ménopause et les traitements hormonaux de la ménopause actuels et passés.*

Suivi à 2 ans (97% des sujets 2002-2003) et 4 ans (92%)

- Axé sur les événements incidents : démence, AVC, événements coronariens, mais permettant d'explorer d'autres pathologies et de suivre l'évolution de différents déterminants.
- *permet de suivre activement les modifications de traitements depuis l'inclusion.*

Données préliminaires sur 5 644 femmes (1999 – 2001).

- Age à l'inclusion : 74,4 ± 5,6 ans
- THS : jamais 70% ; passé 16% ; actuel 14%.
- Age début THS : 53,1 ± 8,8 ans
- Durée THS : 10,0 ± 7,6 ans
- Type de THS actuel : estradiol naturel : 86%
gel 45% ; patch 29% ; oral 12%.

TheStudyGroup

Scientific Committee : A. Alperovitch (principal investigator), P. Amouyel, C Berr, J.F. Dartigues (co-principal investigator), P. Ducimetière, B. Mazoyer, C. Tzourio.

- *Study Coordination and Data Management* : C. Dufouil, M. Gautier, S. Artero, C. Helmer, A. Fourier (drug data), A. Alperovitch.
- *Blood specimen and DNA bank* : P. Amouyel, P. Gamber, N. Fiévet, A Dupuy.
- *Ultrasound investigations* : M. Zureik, D. Courbon, J. Gariépy, A. Simon, P. Ducimetière
- *MRI database* : F. Crivello, N. Delcroix, C. Dufouil, B. Mazoyer, C. Tzourio
- *3C-Bordeaux Investigators* : J.F. Dartigues (principal investigator), P. Barberger-Gateau, C. Fabrigoule, C. Helmer, L. Letenneur, H. Amieva
- *3C-Bordeaux Study Staff* : V. Cressot, V. Chrysostome, T. Gaida, S. Larrieu, K. Pérès, C. Sourgen
- *3C-Dijon Investigators* : C. Tzourio (principal investigator), C. Dufouil, A Elbaz, M. Gautier, M.Giroud
- *3C-Dijon Study Staff* : B. Tavernier and B Février (local study coordinators), E. Boiget,
- L. Charles, C. Desbrosses, S. Gomar, A. Lenoir, M. Maurage, M.P. Monin, J. Rénier
- *3C-Montpellier Investigators* : K. Ritchie (principal investigator), C Berr M.L. Ancelin, A. Besset, F. Portet J. Touchon,,
- *3C-Montpellier Study Staff* : L. Touati, L. Brissaud, M. Deusy, I. Beluche, M. Renaudin,
- M.C. Lorenzini, F. Jourdan, J. Norton..



Partnership and supports

- The 3C Study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen – Bordeaux II University and the Sanofi-Synthelabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C-Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Conseils Régionaux of Aquitaine and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme 'Cohortes et collections de données biologiques'

THS ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE

T. SIMON (Service de Pharmacologie Clinique CHU St Antoine, Paris)

Plusieurs questions concernant le THS et la possibilité d'une prévention cardiovasculaire restent non résolues. Nous avons entrepris 2 essais pour tenter de répondre aux questions suivantes :

1. Y a-t-il un meilleur rapport bénéfices/risques avec une dose plus faible d'estrogène ?

Etude randomisée, double aveugle. Avec la participation de 5 Centres d'Investigation Clinique (CIC : St Antoine, Necker, St Louis, Nancy, Lille) et le CHU de Brest.

Inclut : 99 Femmes Ménopausées, en 3 groupes

- 1 mg de 17 β E2 + progestérone
- 2 mg de " "
- placebo

Objectif principal : Effet sur la CRP ultrasensible.

Objectif secondaire :

Effet sur - les microparticules apoptotiques

- les marqueurs d'inflammation
- les molécules d'adhésion
- le profil lipidique
- l'homocystéine
- les facteurs de la coagulation : (F 1 + 2) de la Prothrombine, VIII, résistance à la Protéine C activée.

Financements : AFFSAPS, Fondation de France, Industrie.

Promoteur : AP-HP

Coordonnateur : T. Simon (CHU St Antoine)

2. Y a-t-il un intérêt à associer THS et Statines ? = Etude Cashmere

Essai européen, randomisé, contrôlé vs placebo, 12 mois.

Population : Femmes ménopausées avec LDL - C \geq 1,30g/l et \leq 1,90g /l

4 Groupes : Atorvastatine, placebo, avec ou sans THS.

Objectif principal : Progression de l'athérome (IMT carotidienne en Echo)

Objectif secondaire : - rigidité artérielle,
- marqueurs d'inflammation,
- insulino-résistance,
- profil lipidique,
- polymorphisme génétique des récepteurs de l'estradiol.

Investigateurs : Gynécologues, Endocrinologues, Généralistes.

Commentaires :

Faire des essais en France est très difficile :

- faible recrutement par centre,
- nécessité de nombreux centres,
- manque de formation à la recherche,
- sous-estimation par les investigateurs des difficultés à gérer,
- disponibilité réduite des médecins (en ville, et à l'hôpital),
- coût final élevé.

Lorsqu'il s'agit de recherche institutionnelle, s'ajoutent

- la faiblesse des ressources,
- donc la nécessité de co-financements,
- des délais variables de réponses selon les institutions,
- des interprétations parfois divergentes des textes,
- des nécessités de conventions multiples entre financeurs et promoteurs.

Conséquences :

Baisse de la participation française dans les essais avant AMM
au profit des pays de l'Est et les pays émergents.

Augmentation des études de Phase IV.

Présence faible des leaders français dans les Comités exécutifs des grands essais
pivots internationaux.

TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MENOPAUSE :
TOUS COUPABLES ?
Quels bénéfices ? Quels risques ? Quels choix ?

CONCLUSION : *B. BEGAUD*

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Concernant les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, il est extrêmement regrettable qu'en ce domaine on en soit arrivé à une telle crise de confiance. D'une manière générale, toute intervention de Santé Publique touchant une partie notable de la population (ici pratiquement 10 millions de femmes), essentiellement dans un but de prévention, doit impérativement s'accompagner d'un programme de surveillance et de prise en compte des interrogations, surtout quand il existe des risques pharmacologiquement et/ou biologiquement plausibles. Pour les traitements hormonaux substitutifs, une information manichéenne a prévalu pendant plus de dix ans masquant toute possibilité de débat ou de productivité, ce qui explique la situation à laquelle nous sommes arrivés. Il ne s'agit pas de décider si ces traitements sont la pire ou la meilleure des choses (pour plusieurs aspects, les bénéfices sont plus que palpables), mais de savoir à qui on doit les prescrire et comment on doit les prescrire ?

Il convient tout d'abord de rendre hommage aux personnes qui ont mené et analysé les études disponibles. On possède, en effet, beaucoup d'éléments de réponse qui suffisent à édicter des recommandations claires pour la pratique. A côté du bénéfice pour le confort de la femme, le principal intérêt thérapeutique consiste en la prévention de l'ostéoporose et de ses conséquences. De ce point de vue, un traitement substitutif est d'autant plus efficace qu'il est initié tôt. Les THS ne semblent pas prévenir le risque de cardiopathie ischémique, on observe au contraire au mieux une absence d'effet ou, plus probablement, une augmentation modérée du risque (risque relatif 1,2 à 1,3). En revanche, les traitements hormonaux substitutifs doublent pratiquement le risque d'accident thromboembolique veineux et d'embolie pulmonaire. Le risque est surtout notable au cours de la première année de traitement et diminue assez

rapidement par la suite. Il faut également noter l'augmentation (facteur environ 1,5) du risque d'accident vasculaire cérébral, mais là, l'augmentation du risque semble à l'inverse temps-dépendante. L'augmentation du risque du cancer du sein est mieux connue. Cette augmentation correspond à un risque relatif faible (probablement du même ordre que celui qu'on observe avec les contraceptifs estroprogestatifs), mais peut se traduire par plusieurs milliers de cas attribuables, compte tenu que le cancer du sein est très prévalent et représente la première cause de mortalité chez la femme.

Aucune alternative crédible aux THS n'est à ce jour disponible.

Ces éléments sont, à mon avis, suffisants pour travailler de manière consensuelle à l'équivalent d'un algorithme ou d'un arbre de décision, visant à contre-indiquer le traitement chez les femmes présentant des facteurs de risque (mastodynie, antécédents de cancer du sein, risques vasculaires patents) et à optimiser le rapport bénéfice/risque.

Une ou plusieurs études cliniques ou épidémiologiques s'avèrent nécessaires pour au moins deux raisons. La première est que dans le contexte actuel, personne ne comprendrait qu'une telle étude ne soit pas menée. La seconde est plus scientifique, et viserait à mieux préciser certains points, en particulier la possible différence des risques (entre autres thromboemboliques) entre les traitements oraux et les traitements transcutanés. Cette étude doit, comme c'est la règle, associer dès la phase de conception des cliniciens, endocrinologues, pharmacologues, statisticiens et épidémiologistes. Elle paraît indispensable, même si son financement risque d'être difficile à trouver. En revanche, la pire des choses serait de ne pas modifier les pratiques actuelles et l'information sous prétexte qu'« une étude est nécessaire », alors que nous possédons déjà beaucoup d'éléments permettant de répondre à l'inquiétude des femmes et de rationaliser les pratiques en ce domaine.