

Diane a 50 ans

Étude WHI : une douche froide pour les médecins et bien des chaleurs pour les femmes !

Huguette Bélanger

Diane, 50 ans, vous consulte parce qu'elle présente des bouffées de chaleur, de l'irritabilité et de l'insomnie. Le dosage de la FSH confirme qu'elle est en ménopause. Elle s'inquiète de ce qu'elle a entendu sur l'hormonothérapie de remplacement.

- Comment conseiller Diane à la suite de l'étude WHI ?
- Faut-il cesser l'hormonothérapie de remplacement chez les femmes qui sont actuellement sous traitement ?

Symptômes vasomoteurs

La littérature sur la ménopause indique clairement que les symptômes vasomoteurs sont soulagés par l'hormonothérapie. Or, l'étude WHI^{*1,2} n'a pas pris ce fait en considération dans le calcul de son indice global risques/avantages. Pour participer à l'étude, les femmes devaient avoir cessé tout traitement hormonal depuis trois mois, ce qui a vraisemblablement écarté de l'étude beaucoup de femmes ayant des symptômes. On constate aussi que l'âge moyen des participantes était de 62,3 ans, un âge où les symptômes vasomoteurs sont moins importants. Les femmes qui consultent pour un counselling sur l'hormonothérapie de remplacement sont le plus souvent en périménopause et présentent des symptômes typiques.

La D^{re} Huguette Bélanger, omnipraticienne, est médecin-conseil à la Direction de la santé publique de l'Agence de développement des réseaux locaux de services de santé et de services sociaux de la Montérégie.

Pour Diane, l'importance de ses symptômes permet de croire qu'elle bénéficiera de l'hormonothérapie de remplacement. Avant de lui faire la prescription, considérons les autres facteurs de risque liés à ce traitement.

Maladies cardiovasculaires[†]

Diane a un surplus de poids, présente une résistance à l'insuline, fume... et a une pression artérielle bien maîtrisée.

Dans le passé, de nombreuses études d'observation ont évoqué une réduction de 40 % à 50 % du risque de maladies cardiovasculaires par l'hormonothérapie. • En 1995, l'essai PEPI³ révèle que l'hormonothérapie de remplacement a un effet positif sur le taux de lipides, bien que le régime œstrogènes

* L'étude WHI (Women's Health Initiative) a comparé les risques et les avantages de l'hormonothérapie de remplacement à base d'œstrogènes équinés conjugués (EEC) et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) par rapport à un placebo ainsi que la prise d'EEC seuls par rapport à un placebo.

† MCV : maladies coronariennes, accidents vasculaires cérébraux, maladies thrombo-emboliques pulmonaires ou veineuses.

L'étude WHI n'a pas pris en considération le soulagement des symptômes vasomoteurs dans le calcul de son indice global risques/avantages.

Repère

Tableau

Synthèse des résultats de l'étude WHI

Volet avec œstrogènes équins conjugués				Volet avec œstrogènes équins conjugués/ acétate de médroxyprogestérone		
EEC 0,625 mg (n = 5310)	Placebo (n = 5429)	Effets	Problèmes	Effets	Placebo (n = 8102)	EEC (0,625 mg)/ AMP (2,5 mg) (n = 8506)
811	746	+ 12 %	Maladies cardiovasculaires	+ 22 %	546	694
177	199	- 9 % (NS)	Maladies coronariennes	+ 29 % (7 cas de plus : 37 contre 30 pour 10 000 p-a)	122	164
158	118	+ 39 % (14 cas de plus pour 10 000 p-a)	Accidents vasculaires cérébraux	+ 41 % (8 cas de plus : 29 contre 21 pour 10 000 p-a)	85	127
101	78	+ 33 %	Thrombo-embolies veineuses	111 % (18 cas de plus : 34 contre 16 pour 10 000 p-a)	67	151
372	408	NS	Cancers	NS	458	502
94	124	- 23 % (7 cas de moins pour 10 000 p-a)	Cancers du sein invasifs (pas d'augmentation des cancers <i>in situ</i>)	+ 26 % (8 cas de plus : 38 contre 30 pour 10 000 p-a)	126	166
s. o.	-	-	Cancer de l'endomètre	NS (54 cas contre 50 pour 10 000 p-a)	25	22
61	58	NS	Cancer colorectal	- 37 % (6 cas de moins : 10 contre 16 pour 10 000 p-a)	67	45
503	724	- 30 % (56 cas de moins pour 10 000 p-a)	Fractures	- 24 %	788	650
38	64	- 39 %	Hanches	- 33 % (5 cas de moins : 10 contre 15 pour sur 10 000 p-a)	62	44
39	64	- 38 %	Colonne vertébrale	- 33 %	60	41
			Autres, ostéoporotique	- 23 %	701	579
193	185	NS	Mortalité	NS	218	231
291	289	NS	Toutes autres causes	NS	166	165
696	705	NS	Indice global	+ 15 % (19 cas de plus pour 10 000 p-a)	623	751

AMP : acétate de médroxyprogestérone ; EEC : œstrogènes équins conjugués ; NS : non significatif ; p-a : personnes-années ; s. o. : sans objet

équins conjugués et acétate de médroxyprogestérone (EEC/AMP) soit le moins bénéfique.

⊗ En 1998, l'étude HERS (*Heart Estrogen/progestin Replacement Study*)⁴, étude à répartition aléatoire à

double insu menée chez des femmes ayant eu une maladie coronarienne, montre que l'hormonothérapie augmente le risque de troubles cardiaques chez les utilisatrices d'EEC/AMP au cours de la première année

suisant leur problème coronarien. Il y a diminution du risque de maladies cardiovasculaires de la troisième à la cinquième année.

En 2002, l'étude HERS II⁵ a vérifié si la diminution du risque constatée après cinq ans se poursuivait dans le temps. Après 6,8 ans, aucune modification du risque de maladies cardiovasculaires chez les femmes sous hormonothérapie ayant déjà eu une maladie coronarienne n'a été signalée.

L'étude WHI (*tableau*) montre les faits suivants chez les femmes traitées par l'association EEC/AMP par rapport à celles ayant reçu le placebo :

- Le taux de maladies coronariennes s'est accru de 29 % (164 contre 122), mais le taux n'est plus significatif de la deuxième à la cinquième année.
- Le taux d'AVC est de 41 % plus élevé (127 contre 85).
- Le risque de maladies thrombo-emboliques veineuses (thrombophlébite profonde et embolie pulmonaire) est doublé (151 contre 67).
- Globalement, le risque pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires a augmenté de 22 % (694 contre 546).

Par ailleurs, l'étude WHI montre les faits suivants chez les femmes qui prenaient des EEC seuls par rapport à celles qui prenaient le placebo :

- Le taux de maladies coronariennes ne diffère pas de façon significative.
- Le taux d'AVC s'est accru de 39 % (158 contre 118).
- Le risque de maladies thrombo-emboliques veineuses est augmenté du tiers.
- Globalement, le risque pour l'ensemble des maladies cardiovasculaires a augmenté de 12 % (811 contre 746).

Pour Diane, l'hormonothérapie de remplacement n'est pas utile pour **prévenir** les maladies cardiovasculaires. Vous lui recommandez donc de suivre un régime réduit en gras et de faire plus d'activités physiques afin de mieux maîtriser son poids et sa pression artérielle et aussi de réduire sa résistance à l'insuline. Vous lui offrez, en outre,

Encadré

Maladies cardiovasculaires et étude WHI

L'augmentation du risque de maladies coronariennes est significatif chez les femmes sous EEC/AMP par rapport à celles du groupe placebo pendant la première année d'utilisation. Le risque n'est plus significatif de la deuxième à la cinquième année. Chez les femmes sous œstrogènes seulement, le taux de maladies coronariennes ne diffère pas de celui des femmes sous placebo pour toute la durée de l'étude.

Les risques d'accidents vasculaires cérébraux et de maladies thrombo-emboliques (pulmonaires et veineuses) sont significativement plus élevés chez les femmes sous hormonothérapie (EEC/AMP et œstrogènes seulement) par rapport à celles des groupes placebo.

Cancer du sein et étude WHI

Chez les femmes sous EEC/AMP, l'augmentation du risque de cancer du sein invasif apparaît seulement après quatre ans d'utilisation par rapport aux femmes prenant le placebo. Par contre, chez celles sous œstrogènes seulement, il n'y a pas de différence significative par rapport à celles du groupe placebo, pour toute la durée de l'étude.

du soutien si elle désire cesser de fumer.

Cancer du sein

Diane n'a pas d'antécédents familiaux de cancer du sein et n'a jamais eu de mammographie. Elle a un surplus de poids et a eu une première grossesse après 35 ans.

La plupart des études prospectives sur l'hormonothérapie de remplacement ne montrent aucune augmentation significative du risque de cancer du sein pendant les cinq premières années d'utilisation. On observe ensuite une faible augmentation du risque, comparable à celui qui est associé à une ménopause tardive ou à une grossesse après 35 ans. Les résultats de l'essai HERS II sur les maladies non cardiovasculaires⁷ et ceux de l'étude WHI pour les femmes sous EEC seuls ne montrent pas d'augmentation significative de l'incidence du cancer du sein. Le volet de l'étude WHI portant sur l'association EEC/AMP signale une augmentation significative de 26 % de cancer du sein, apparu quatre ans après le début de la recherche. La différence concerne les cancers du sein

L'hormonothérapie de remplacement n'est plus recommandée en prévention primaire des maladies cardiovasculaires chez les femmes en péri-ménopause sans maladie coronarienne établie (Recommandation de niveau D). Pour maintenir une bonne santé cardiaque, il faut conseiller aux femmes d'adopter des stratégies préventives efficaces.⁹

invasifs et non les cancers *in situ*.

Diane présente deux facteurs de risque faible de cancer du sein. Comme elle se trouve au début de la ménopause, son risque ne sera pas influencé par l'hormonothérapie pendant les premières années.

Cancer de l'endomètre

Diane n'a pas présenté de saignements anormaux, et son examen gynécologique n'a permis de déceler aucune anomalie particulière.

Les études d'observation, comme l'étude WHI, montrent que le risque de cancer de l'endomètre n'est pas plus élevé si l'on ajoute les progestatifs aux œstrogènes pendant au moins dix jours par mois. En l'absence d'utérus, les œstrogènes peuvent être prescrits seuls.

Si Diane choisit l'hormonothérapie, une combinaison œstroprogestative est indiquée.

Cancer colorectal

La plupart des études d'observation, y compris l'étude WHI (volet EEC/AMP), signalent une diminution du risque de cancer colorectal chez les utilisatrices de l'hormonothérapie de remplacement. L'étude WHI (volet EEC seuls) et la HERS II n'ont pas révélé de différences significatives dans le taux de cancer colorectal.

Diane ne présente aucun facteur de risque particulier de cancer colorectal. Une protection par l'hormonothérapie contre ce type de cancer n'est donc pas un avantage recherché.

Fractures

Les antécédents familiaux de Diane ne fournissent pas d'information au sujet de l'ostéoporose. Elle n'a jamais subi de fractures.

Les études d'observation, deux méta-analyses^{8,9} et l'étude WHI révèlent un effet positif de l'œstrogénothérapie sur la densité minérale osseuse, tant pour prévenir l'ostéoporose chez les femmes tôt après la

ménopause que chez celles plus âgées qui ont eu un diagnostic d'ostéoporose.

Le poids de Diane est un facteur de protection contre l'ostéoporose, mais son tabagisme lui nuit. Vous l'encouragez à pratiquer une activité physique quotidienne avec mise en charge et lui rappelez qu'elle doit consommer 1500 mg de calcium par jour.

Les symptômes vasomoteurs de Diane seront soulagés par l'hormonothérapie, mais il n'y a pas d'urgence à prendre une décision à ce sujet. Le choix sera le sien et sera révisé lors d'une visite annuelle en fonction des risques et des avantages. Après quatre ans d'utilisation, il faudra en particulier aborder le léger accroissement du risque de cancer du sein en fonction de l'intensité de ses symptômes.

L N'Y A PAS LIEU DE CESSER l'hormonothérapie chez toutes les femmes. Les résultats de l'étude WHI ne s'appliquent que pour l'association EEC (0,625 mg/j) et AMP (2,5 mg/j). Les résultats pourraient être différents avec d'autres types d'hormones, administrés à une posologie plus faible ou par d'autres voies. De plus, cette étude ne permet pas d'isoler les effets des œstrogènes de ceux des progestatifs. Il est pertinent de réviser, chez les femmes, les indications, le type, la posologie et la voie d'administration du traitement hormonal. Les résultats de l'étude WHI commandent la poursuite des recherches sur l'hormonothérapie de remplacement. 📞

Date de réception : 15 janvier 2005

Date d'acceptation : 24 mai 2005

Mots-clés : ménopause, hormonothérapie de remplacement, maladie cardiovasculaire, cancer du sein, ostéoporose, étude WHI

Bibliographie

1. Writing Group pour les chercheurs du Women's Health Initiative. 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. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated

Les résultats de l'étude WHI ne s'appliquent que pour l'association EEC (0,625 mg/j) et AMP (2,5 mg/j). Les résultats pourraient être différents avec d'autres types d'hormones, administrés à une posologie plus faible ou par d'autres voies. De plus, cette étude ne permet pas d'isoler les effets des œstrogènes de ceux des progestatifs.

Repère

Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 : 1701-12.

3. The Writing Group pour l'étude PEPI. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimen on heart disease risk factors in postmenopausal women *JAMA* 1995; 273 : 199-208.
4. Hulley S, Grady D, Bush T et coll. pour le Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280 : 605-13.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V et coll. pour le HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy, Heart And Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) *JAMA* 2002; 288 : 49-57.
6. Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. L'hormonothérapie substitutive après la ménopause pour la prévention primaire de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Recommandations du GECSSP. 2004; 170 (9). Site Internet : www.ctfphc.org/French_Text/CTF_HRT&CVD_04_RS_CMAJ_fr.pdf (Page consultée le 12 février 2004).
7. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et coll. pour le HERS Research Group. Non cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy Heart And Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) *JAMA* 2002; 288 : 58-66.
8. Macedo JM, Macedo CR, Elkis H et coll. Meta-analysis about efficacy of anti-resorptive drugs in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Pharm Therap* 1998; 23 : 345-52.
9. O'Connell D, Robertson J, Henry D et coll. A systematic review of the skele-

Summary

WHI study: a cold shower for doctors and hot flashes for women!

This article discusses the main risks and benefits of HRT for menopausal women according to the WHI study. Other well-known studies are also briefly mentioned. It is now stated that HRT is not recommended for primary prevention of cardiovascular disease. Breast cancer risks have been shown to increase after four years with the CEE/MPA regimen but not with CEE alone. HRT has a positive impact on bone density and decreases the risk of colorectal cancer. The study did not consider the benefit of HRT for the treatment of hot flashes. The WHI study has limitations which must be taken into account when facing patients with severe discomfort. The risk/benefit global index has not considered the relief of vasomotor symptoms (hot flashes). The median age of the participants was 62.3 years and they were all given the same specific dosage of either oral CEE/MPA vs a placebo or CEE alone vs a placebo. It is suggested that the results could be different if these parameters (dosage, type of hormones, administration ways) were changed and the need for further studies is emphasized.

Keywords: menopause, hormone replacement therapy, cardiovascular disease, breast cancer, osteoporosis, WHI study

tal effects of estrogen therapy in postmenopausal women. II. An assessment of treatment effects. *Climacteric* 1998; 1 : 1121-3.