



LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE ET LES GRANDES ÉTUDES

De la construction d'une croyance à sa remise en
cause

Dr Alain SIARY SFTG 10 mai

2016

AVANT WHI

- En 1942 le Premarin est le premier traitement approuvé pour les troubles du climatère par la FDA
- En 1966 paraît un best-seller écrit par le Dr Robert Wilson « Féminine for ever » qui aura pour conséquence une augmentation importante de prescriptions d'estrogènes chez les femmes ménopausées ;
- On apprendra ultérieurement par son fils que la publication et commercialisation de cet ouvrage a été payée par Wyeth , fabricant du Prémarin et que la Wilson Research Foundation a reçu 1.300.000 dollars pour faire la promotion des œstrogènes



- Au cours des années 70 on assiste à la construction d'une pathologie endocrine que serait la ménopause, nécessitant de fait ,y compris dans se formes asymptomatiques ,un traitement hormonal substitutif
- A partir de 1975, la constatation du triplement de cancers de l'endomètre, s'accompagne d'une chute des ventes d'œstrogène
- Le traitement combiné associant œstrogène + progestatif réduit considérablement ce risque et la promotion du traitement repart de plus belle



- Ce traitement est sensé prévenir les maladies cardiovasculaires, les démences, certains cancers, la chute des dents, le vieillissement de la peau, la dégénérescence maculaire , l'ostéoporose .
- Le laboratoire Wyeth qui commercialise l'association acétate de médroxyprogestérone et estrogènes conjugués équins s'adresse à une entreprise de marketing Design Write pour promouvoir ce produit ; celle-ci rédige des publications « scientifiques » démontrant les bénéfices du THM . Elle sont signées par un leader d'opinion en échange d'une rémunération conséquente .
- Le « Gostwritting » est une pratique fréquente de la part de l'industrie pharmaceutique
- Ce sont les enquêtes motivées par les 14 000 plaignantes contre Wyeth qui permettront de découvrir cette pratique frauduleuse.



LES ESSAIS CLINIQUES

- En dehors des fausses publications , seules des études cas témoins ou fondées sur des critères intermédiaires montraient un bénéfice du THM chez les femmes exposées, avec de nombreux facteurs confondants .



ESSAIS CLINIQUES ET RISQUE CARDIAQUE

- Le premier essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle versus placebo chez 2763 femmes d'âge moyen 66.7 an, l'étude HERS ne retrouve aucun bénéfice cardiovasculaire chez des femmes coronariennes prenant un THM en prévention secondaire pendant 4 ans
- Risque de récurrence augmenté la première année : 1.52(IC : 1.01-2.29)
- . Il existe un triplements (RR : 2.89 IC : 1.50-5.58) de thromboses veineuses
- Prévention secondaire après un IDM chez 1012 femmes recevant du 2 mg Valérate d'oestradiol : RR: 0.99 (0.70-1.41) : pas d'effet préventif par rapport au placebo



WHI : ASSOCIATION ESTROGÈNES CONJUGUÉS ÉQUINS ET MEDROXYPROGESTERONE ACÉTATE

- Etude randomisée en double aveugle versus placebo.
- 16 608 femmes en bonne santé .
- Suivies pendant 5.2 ans.
- Le but est d'étudier les bénéfices et les inconvénients du THM.



RESULTATS :

RISQUES RELATIFS DU THS

- Accident coronarien : 1.29 (IC:1.02-1.63) 286 cas. Le surcroit est maximum la première année : 1.78
- Cancer du sein : 1.26 (IC:1.00-1.59) 290 cas
- AVC : 1,41 (IC:1,07-1,85) 212 cas
- Embolie pulmonaire : 2.1 (IC:1.39-3.25) 101 cas
- CCR : 0.63 (IC :0.43-0.92) – 112 cas
- Cancer endomètre : 0.83 (IC:0.47-1.47) – 47 cas
- Fracture du col : 0.66 (IC:0.45-0.98) – 106 cas
- Décès par autre cause : 0.92 (IC:0.74-1,14) – 331 cas

RR REGROUPÉ PAR PATHOLOGIES

- Cardio-vasculaire (Affections veineuses et artérielles):1.22 (IC:1.09-1,36)
- Cancers : 1.03 (IC:0.90-1.17)
- Fractures : 0,76 (0.69-0.85)
- Mortalité :0.98 (IC:0.82-1.18)
- Index Global: 1.15 (1.03-1.28)



CANCER DU SEIN ET WHI : DURÉE MOYENNE
DE TRAITEMENT 5.6 ANS ET DE SUIVI 11 ANS

- Cancers du sein :
1.25 (1.07-1.46)
- Cancers avec invasion ganglionnaire :
1.78 (1.23-2.58)
- Décès par cancer du sein :
1.96 (1.00-4.04)
- Mortalité totale après cancer du sein :
1.57 (1.01-2.48)



TENDANCES SELON LA DURÉE DE LA PRISE

- **Coronaropathie** : La différence de risques apparaît peu après la randomisation et persiste bien qu'atténuée. Elle n'apparaît qu'après plus de 10 ans depuis le début de la ménopause .
- **AVC** : La différence apparaît entre 1 et 2 ans et persiste jusqu'à 5 ans.
- **Embolie Pulmonaire** : La différence apparaît peu après le début et persiste pendant la période d'observation.
- **Cancer du sein** : Risques comparables pendant les 4 premières années puis augmentent dans le groupe traité.
- **CCR** : La réduction débute à l'année 3.
- **Fracture de hanche** : Baisse de risque progressant avec le temps:

WHI AVEC ESTROGÈNES SEULS CHEZ 10 739 FEMMES
DE 50 À 79 ANS HYSTERECTOMISÉES . DURÉE 6.8 ANS

- Coronaropathies : 0.91 (0.75-1.12)
- AVC : 1.39 (1.10-1.77)
- Cancers du sein : 0.77 (0.59-1.01)
- EP : 1.34 (0.87-2.06)
- CCR : 1.08 (0.75-1.55)
- Fractures de hanche : 0.61 (0.41-0.91)
- Mortalité : 1.04 (0.88-1.22)



Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012;157:104-13 ; 9 essais analysés (d"après Minerva 15/10/2013) <http://www.minerva-ebm.be/fr/analyses-en-ligne/191>

Critère de jugement	Estrogène plus progestérone versus placebo		Estrogène seul versus placebo	
	HR (IC à 95 %)	Différence pour les événements par 10 000 femmes-années (IC à 95 %)	HR (IC à 95 %)	Différence pour les événements par 10 000 femmes-années (IC à 95 %)
Cancer du sein invasif	1,25 (1,07 – 1,46)	8 (3-14) de plus	0,77 (0,62 – 0,95)	8 (1-14) de moins
AVC	1,34 (1,05 – 1,71)	9 (2-15) de plus	1,36 (1,08 – 1,71)	11 (2-20) de plus
Thrombose veineuse profonde	1,88 (1,38 – 2,55)	12 (6-17) de plus	1,47 (1,06 – 2,05)	7 (1-14) de plus
Embolie pulmonaire	1,98 (1,36 – 2,87)	9 (4-14) de plus		
Diabète	0,79 (0,67 – 0,93)	15 (4-26) de moins		
fracture vertébrale + hanche	0,76 (0,69 – 0,83)	46 (29-63) de moins	0,70 (0,63 – 0,79)	56 (37-75) de moins
Mortalité liée au cancer du sein	1,96 (1,00 – 4,04)	-	0,37 (0,13 – 0,91)	2 (1-3) de moins
Mortalité liée au cancer du poumon	1,71 (1,16 – 2,52)	5 (1-8) de plus		
Cholécystite, lithiase biliaire	1,81 (1,30 – 2,00)	20 (11-29) de plus	1,79 (1,44 – 2,22)	33 (20-45) de plus
Démence probable	2,05 (1,21 – 3,48)	22 (5-39) de plus		
Incontinence urinaire	1,39 (1,27 – 1,52)	872 (591-1153) de plus	1,53 (1,37 – 1,71)	1271 (883-1 660) de plus



THE MILLION WOMEN

- Etude de cohorte : 1 084 110 femmes britanniques âgées de 50 à 64 ans ont été recrutées pour cette étude entre 1996 et 2001 .
- Parmi les utilisatrices de THS :
 - Le RR de cancer du sein est de **1.43 (IC : 1.36-1.50)**
 - Chez celles qui poursuivaient le THS : **RR : 1.66 (1.58 – 1.75)**
 - Chez les anciennes utilisatrices ayant interrompu le traitement (de moins de 5 ans à plus de 10 ans) le RR est peu différent de 1
- 41 % utilisaient les Oestrogènes seuls : **RR : 1.30 (1.21 - 1.40)**
- 50% des associations oestroprogestatives : **RR : 2 (1.88 - 2.12)**



ÉTUDE E3N

- Cohorte prospective
- 80308 femmes de la MGEN
- Nées entre 1925 et 1950
- Suivies depuis 1990
- Étude des facteurs de risque de cancer chez la femme : alimentation, facteurs reproductifs, traitements hormonaux ...



E3N - COHORTE D'ÉTUDE

- Critères d'inclusion
 - Femmes ménopausées à l'entrée dans l'étude ou au cours du suivi (n = 70 630),
- Critères d'exclusion
 - Cancer diagnostiqué avant la ménopause ou avant l'entrée dans la cohorte (n=5 045)
 - Cancer du sein *in situ* (n=168)
 - Femmes ayant déjà utilisé un THS (n=10 869)



E3N ET RISQUE VASCULAIRE

- Le risque Thromboembolique est augmenté avec œstrogènes par voie orale: RR : 1.7 (1.1-1.28)
- Il n'est pas augmenté avec la voie percutanée :
- RR: 1.1 (0.8-1.8)
- Par ailleurs le risque augmente avec les progestatifs norprégnanes .



THM et risques de cancer Inca Février 2015

TABLEAU 2. RISQUE DE DÉVELOPPER UN CANCER DU SEIN INVASIF ASSOCIÉ AVEC LE TYPE DE THM, LA DURÉE DE PRESCRIPTION ET LE DÉLAI DEPUIS LA DERNIÈRE UTILISATION DU THM DANS LE CADRE DE LA COHORTE E3N

	PRISE DE THM PENDANT 5 ANS OU MOINS			PRISE DE THM PENDANT PLUS DE 5 ANS		
Temps écoulé depuis la dernière utilisation	Durée moyenne d'utilisation ^a	Nombre de cas	RR [IC 95 %] ^b	Durée moyenne d'utilisation ^a	Nombre de cas	RR [IC 95 %] ^b
	ESTROGÈNES SEULS			ESTROGÈNES SEULS		
Utilisation présente	2,8	87	1,11 [0,89-1,38]	7,8	76	1,22 [0,96-1,54]
Arrêté depuis 3 mois à 5 ans	1,6	110	1,10 [0,91-1,33]	7,9	14	0,79 [0,46-1,34]
Arrêté depuis 5 à 10 ans	1,3	122	1,11 [0,92-1,33]	7,5	15	1,54 [0,92-2,57]
Arrêté depuis + de 10 ans	1,3	88	0,92 [0,74-1,15]	9,1	12	1,81 [1,02-3,22]
	ESTROGÈNES + PROGESTÉRONE/ DYDROGESTÉRONE			ESTROGÈNES + PROGESTÉRONE/ DYDROGESTÉRONE		
Utilisation présente	3,0	284	1,13 [0,99-1,29]	8,7	335	1,31 [1,15-1,48]
Arrêté depuis 3 mois à 5 ans	2,1	175	0,96 [0,82-1,12]	7,8	98	1,15 [0,93-1,42]
Arrêté depuis 5 à 10 ans	2,0	133	0,85 [0,71-1,01]	7,3	45	1,08 [0,80-1,46]
Arrêté depuis + de 10 ans	1,6	82	1,14 [0,91-1,44]	6,9	7	0,98 [0,46-2,06]
	ESTROGÈNES + AUTRES PROGESTATIFS			ESTROGÈNES + AUTRES PROGESTATIFS		
Utilisation présente	3,2	397	1,70 [1,50-1,91]	8,4	513	2,02 [1,81-2,26]
Arrêté depuis 3 mois à 5 ans	2,2	194	1,08 [0,92-1,25]	8,2	139	1,36 [1,13-1,64]
Arrêté depuis 5 à 10 ans	1,8	197	1,13 [0,97-1,31]	8,0	67	1,34 [1,04-1,73]
Arrêté depuis + de 10 ans	1,6	76	0,87 [0,68-1,10]	6,8	13	1,52 [0,87-2,63]

RR augmenté pour les cancers lobulaires avec la didrogestérone

^a en années; moyenne d'utilisation du THM parmi les cas de cancer du sein; ^b ajusté sur l'âge et de nombreux facteurs de confusion potentiels. Catégorie de référence utilisée: n'avoir jamais utilisé de THM; IC: intervalle de confiance; RR = Risque relatif: est une mesure de probabilité qui permet d'estimer le risque de développer une maladie (ici le cancer du sein) par rapport à un facteur de risque (ici le THM).

Source Fournier et coll, 2014. ^[1-3]

Si le RR avec estrogènes seuls n'est pas augmenté dans E3 ce n'est pas le cas avec EPIC : RR : 1.42 (1.43-1.64)

Progestatifs en préménopause et risque de cancer du sein

Cohorte Necker IGR		Cohorte E3N
Progestatifs norstéroïdes utilisés à doses antigonadotropes (n=1150)		Progestatifs tous types et toutes doses (n=73000)
Durée	RR K sein	<u>Anciennes Utilisatrices</u>
0	1.00 (0.77-1.30)	Durée < 4,5 ans : 0.97 (0.87-1.07)
1-48	0.82 (0.48-1.39)	durée > 4,5 ans : 1.06 (0.88-1.27)
37-72	0.72 (0.22-2.32)	
73+	0.11 (0.02-0.81)	<u>Utilisatrices en cours</u>
	P trend = 0.01	Durée < 4,5 ans : 1.09 (0.92-1.29)
		durée > 4,5 ans : 1.44 (1.03-2.00)

Plu-Bureau et al. Br J Cancer 1994

Fabre A et al Br J Cancer 2007

LE RR de cancer du sein n'est augmenté avec la progestérone que pour les traitements instaurés avant 3 ans et durant plus de 5 ans : 1.47(1.11-1.95) E3N

THM ET ENDOMÈTRE DANS E3N

- Les œstrogènes seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre
- Avec les progestatifs de synthèse le risque n'est pas augmenté s'ils sont pris au moins 12 jours
- Avec la progestérone micronisée ce risque est augmenté: RR : 1.80 (IC : 1.38-2.34)

Fonction de la durée : < 5ans : RR : 1.39 (0.99- 1.97)
> 5ans : RR : 2.66 (1.87-2.77)

- Avec la dydrogestérone la prise à long terme est associée à un risque accru : 1.7 (1.06-2.70)



THM ET CANCER DE L'OVAIRE

- D'après une méta analyse portant sur 52 études épidémiologiques le RR est de 1.43 (IC:1.31-1.56)
- Pour une utilisation pendant 5 ans , il y a 1 cancer pour 1000 femmes et 1 décès pour 1700

Ménopausal hormone risk and ovarian cancer

[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(14\)61687-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(14)61687-1.pdf)



THM ET CCR

- Une diminution du risque de CCR est observé chez les femmes prenant un THM. Mais les cancers diagnostiqués le sont à un stade plus avancé
- Association OP : 0.74(IC : 0.68-0.81)
- Œstrogènes seuls : 0.79 (IC :0.69-0.91)

The effect of E versus combined EP on risk of Colorectal cancer <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.26026/epdf>



CONCLUSIONS D'APRÈS LE RAPPORT DE LA HAS 2014 FONDÉES SUR L'ENSEMBLE DES ÉTUDES

- Aucune étude n'a conclu à une augmentation de la mortalité toute cause chez les femmes prenant un THM
- Il existe une augmentation de risque de cancer du sein sous THM associant œstrogène et progestatif Ce risque semble moindre ou absent avec œstrogène seul . Certaines études suggèrent un risque plus important pour les traitements débutés tôt après la ménopause
- Le risque thromboembolique veineux est augmenté surtout en début de traitement et disparaît à l'arrêt. Il semble moins important avec la voie transdermique



- L'augmentation du risque cardiovasculaire est limité aux femmes de plus de 60 ans . Il semble qu'il existe un risque cardiovasculaire diminué chez les femmes plus jeunes sous œstrogènes .
- Augmentation du risque d'AVC disparaissant à l'arrêt
- Efficacité du traitement sur les troubles climatériques
- Le THM est le seul traitement à avoir démontré son efficacité sur la prévention primaire des fractures ostéoporotiques . Ce bénéfice disparaît à l'arrêt .
- Diminution du risque de cancer de l'endomètre associé à la prise d'un traitement continu .
- Augmentation du risque de cancer de l'ovaire, plus important avec les œstrogènes seuls .
- Diminution du risque de CCR inconstamment retrouvée

