

# La WHI 10 ans après : du principe de précaution à la balance bénéfice-risque

M. RENOU, P. LOPÈS \*  
(Nantes)

## Résumé

*Depuis 2002, la publication du « Women's Health Initiative Randomized controlled trial » (WHI) a profondément modifié les pratiques de prescription de traitement hormonal de la ménopause (THM). L'Afssaps a édité plusieurs recommandations limitant la durée de prescription et les posologies des THM. Nous disposons depuis 10 ans de la ré-analyse des résultats de la WHI en fonction de sous-groupes et les études post-hoc ont apporté des informations complémentaires. De plus des études de cohorte, françaises et européennes en particulier, ont apporté des indications précieuses évitant l'amalgame de tous les THM. Ainsi, le début précoce du THM (fenêtre d'intervention thérapeutique) permet le traitement du syndrome climatérique et est de nature à prévenir l'athérosclérose et l'ostéoporose. La balance bénéfice-risque est positive pour les femmes de 50 à 60 ans. Parmi les molécules prescrites, il faut absolument éviter le MPA (médroxyprogestérone acétate), progestatif dont les effets délétères ont été prouvés*

\* CHU de Nantes - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction -  
38 boulevard Jean Monnet - 44093 Nantes cedex

Correspondance : patrice.lopès@chu-nantes.fr

*par les études expérimentales et par la WHI. Le choix doit se faire au profit des hormones bio-identiques : estradiol 17 $\beta$ , progestérone et rétrogestérone. L'administration des estrogènes doit se faire préférentiellement par voie percutanée ou transdermique pour éviter l'augmentation du risque thromboembolique. Le risque carcinologique (sein, endomètre et ovaire) doit toujours être mis en balance avec les bénéfices, et la notion de balance bénéfice-risque (pour l'individu) doit se substituer au principe de précaution développé par les autorités de santé.*

*Mots clés : ménopause, THM, syndrome climatérique, bouffées vasomotrices, ostéoporose, risque cardiovasculaire, accident thromboembolique, athérosclérose, cancer du sein*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Conférences rémunérées par Daïchi Sankyo, Amgen-GSK, Bayer Schering healthcare.

Le GEMVI a reçu des dons des laboratoires Amgen, Bayer Schering healthcare, Besins International, Codepharma, Daïchi Sankyo, GlaxosmithKline, Pierre Fabre Médicament, Abbott-solvay pharma, Théramex.

Dix ans après, la parution dans le JAMA de la publication du « Women's Health Initiative Randomized controlled trial » (WHI) continue de modifier la prise en charge de la ménopause en 2011.

Rappelons qu'il s'agissait d'une étude contrôlée randomisée prospective multicentrique incluant 16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans non hystérectomisées entre 1993 et 1998. La moitié des effectifs (8 506 patientes) ont reçu un traitement hormonal associant 0,625 mg d'œstrogènes équins et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone et la moitié (8 102 patientes) ont reçu un placebo, dans 40 centres de soin aux États-Unis [1].

L'étude retrouvait un risque significativement accru de maladies coronariennes de 1,29 (1,02-1,63) ; de cancers du sein invasifs de 1,26 (1,00-1,59) ; d'accidents vasculaires cérébraux de 1,41 (1,07-1,85) et

d'embolie pulmonaire de 2,13 (1,39-3,25) ; mais un risque significativement diminué de fractures du col du fémur de 0,66 (0,45-0,98) et de cancers colorectaux de 0,63 (0,43-0,92). Les autres résultats : diminution des cancers de l'endomètre de 0,83 (0,47-1,47), et des morts par autre cause de 0,92 (0,74-1,14) n'étaient pas significatifs [1].

Les risques globaux apparaissaient donc excéder les bénéfiques rapportés, raison pour laquelle l'étude fut interrompue prématurément après 5 années de suivi au lieu des 8 prévues.

Cette étude entraîna une réduction importante des prescriptions de traitement hormonal de la ménopause, en raison d'une attitude conforme au principe de précaution. En France, bien que le THM soit différent, fondé majoritairement sur les hormones bio-identiques, la fréquence de prescription a diminué de 60 % environ.

De nombreux auteurs ont souligné les limites de cette étude bien qu'elle soit contrôlée, prospective, randomisée, multicentrique.

- En effet, l'âge moyen des femmes incluses était plus élevé (63 ans) que l'âge moyen des femmes traitées en pratique courante. Plus l'âge avance, plus le risque vasculaire augmente :
  - risque thromboembolique veineux et artériel,
  - risques d'athérosclérose accrus (diabète, HTA...).
- Les comorbidités des femmes incluses (34 % des femmes étaient obèses, 35 % des femmes incluses dans les 2 groupes étaient traitées pour hypertension artérielle) sont des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques veineux et d'accidents vasculaires cérébraux.
- Le progestatif utilisé (acétate de médroxyprogestérone) est connu comme un des moins favorables pour la prévention de l'athérosclérose [2].
- La voie orale du THM favorise également le risque thromboembolique par rapport à la voie transcutanée plus couramment utilisée en France [3].

## QU'EN EST-IL 10 ANS PLUS TARD ?

### 1. Les nouvelles publications de la WHI

La ré-analyse des résultats en fonction de sous-groupes et les études post-hoc apportent des informations complémentaires :

- la ré-analyse de la WHI par Rossouw en 2007 et Santen en 2010 pour les femmes de 50 à 59 ans retrouve une balance nettement en faveur des bénéfiques du traitement avec une réduction des bouffées vasomotrices, de l'atrophie urogénitale, du risque de fracture et de diabète, ainsi qu'en cas de traitement instauré entre 50 et 59 ans, une réduction du risque cardiovasculaire [4, 5] et de la mortalité globale [5]. La comparaison des résultats avec le groupe des femmes de 60 à 69 ans et surtout de 70 à 79 ans est à la base du concept de « fenêtre d'intervention thérapeutique » ;
- l'analyse post-hoc de la WHI par Chlebowski en 2009 ne rapporte pas d'augmentation significative des cancers du poumon sous THM, mais les auteurs insistent sans en donner une explication rationnelle sur une mortalité accrue  $RR = 1,71 (1,16-2,52)$  [6] ;
- Chlebowski en 2010 retrouve pour les cancers du sein un moins bon pronostic car malgré une histologie et un grade identiques, les stades étaient plus avancés et la mortalité par cancer du sein en cas de THM œstroprogestatif était augmentée ( $HR = 1,96 [1,00-4,04]$ ) [7] ;
- Coker en 2010 retrouve un risque accru de démence, de déclin cognitif global avec une réduction du volume cérébral global, du volume de l'hippocampe et du lobe frontal chez les femmes de plus de 65 ans recevant ce traitement hormonal associant œstrogènes équins et acétate de médroxyprogestérone [8] ;
- la ré-analyse de la WHI pour les patientes ayant débuté le traitement peu de temps après le début de la ménopause (moins de 5 ans) retrouve, comme pour les traitements débutés plus tardivement, une réduction du risque de fracture du col du fémur ( $HR = 0,35$  IC 95 % : 0,10-1,17 pour les THM associant CEE + MPA débutés moins de 2 ans après la ménopause et  $HR = 0,33$  IC 95 % : 0,10-1,10 pour les THM débutés 2 à 4 ans après la ménopause sans THM antérieur), mais également un risque augmenté de pathologie thromboembolique veineuse ( $HR = 6,44$  IC 95 % : 2,79-14,85 pour les THM associant CEE + MPA débutés moins de 2 ans après la ménopause), d'accident vasculaire cérébral ( $HR = 1,58$  IC 95 % : 0,69-3,66 pour les THM associant CEE + MPA débutés moins de 2 ans après la ménopause), de cancer du sein ( $HR = 2,18$  IC 95 % : 1,31-3,63 pour les THM associant CEE + MPA débutés 2 à 4 ans après la ménopause) [9]. Pour les auteurs, la balance bénéfico-risque reste négative avec le THM associant les estrogènes conjugués équins associés au MPA.

## 2. Les autres publications hors WHI

Études de cohorte et études cas-témoins suggèrent que la voie percutanée ou transdermique des œstrogènes et la prescription de la progestérone micronisée ou de la rétrogestérone pourraient ne pas être associées aux mêmes risques que ceux rapportés par la WHI.

- Certains auteurs évoquent l'intérêt de l'administration transcutanée de 17 $\beta$  estradiol associé à la progestérone ou à son isomère la rétrogestérone comme ils sont habituellement prescrits en France. La voie transcutanée d'administration des œstrogènes serait moins délétère pour le risque thromboembolique [10] et le risque d'accident vasculaire cérébral [11]. L'étude de cohorte française E3N publiée en 2009 rapporte également l'absence d'effet favorable du THM associant estradiol percutané et progestérone ou rétrogestérone sur le risque thromboembolique [10] et souligne le probable retard d'apparition d'un diabète de type 2 [12].
- Une récente étude par Tsilidis en 2011 basée sur la « European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition » rapporte cependant un risque accru de 63 % de cancer de l'ovaire en cas de THM en cours par œstrogènes seuls, sans risque significativement augmenté en cas de traitement œstrogenostatif ou de traitement hormonal de la ménopause [13].
- Plusieurs études récentes insistent sur les différents risques selon les molécules d'œstrogène et de progestatif utilisées notamment pour le cancer du sein pour Bakken [14] et Lyytinen [15]. Ce dernier auteur a montré que le noréthistérone acétate augmentait plus le risque de cancer du sein (différence significative) que la rétrogestérone.

La discussion sur le niveau de preuves des études épidémiologiques ne peut pas tenir compte que des seules études prospectives randomisées en double aveugle contre placebo car la validité externe n'est pas toujours applicable compte tenu de la population concernée, des molécules utilisées et des voies d'administration employées. Nous avons besoin des études de cohortes et des études cas-témoins même si le niveau de preuve n'est pas toujours suffisant. Ces études cas-témoins et de cohortes ont souligné les effets différents de l'administration percutanée de l'estradiol [3, 10, 11]. Elles ne sont pas prospectives randomisées mais il semble intéressant de les intégrer dans le calcul des risques du traitement hormonal sans se limiter aux conclusions de la WHI seule. Nous rappellerons que les études post-hoc issues de la WHI, en particulier celles s'intéressant à la fenêtre d'intervention

thérapeutique, soulignent l'intérêt du THM en ménopause récente et donc pour les femmes de 50 à 60 ans.

De nouveaux traitements font l'objet d'évaluations : les associations SERM et estrogènes donnent de nouveaux espoirs comme l'avènement en thérapeutique des modulateurs des récepteurs progestéroniques. Les médicaments issus de la biologie moléculaire et du génie génétique vont modifier la pharmacopée. L'exemple du Dénosumab pour la prévention des fractures ostéoporotiques paraît être un progrès thérapeutique comme le démontrent les études prospectives randomisées. Mais comme pour tout nouveau médicament, un plan de gestion de risques sur une population importante est nécessaire pour mieux valider la balance bénéfico-risque.

Les publications les plus récentes s'orientent donc vers une prise en compte de la balance bénéfico-risque du traitement pour chaque patiente. Les bénéfices apportés par un THM pour les symptômes vasomoteurs et la prévention de l'ostéoporose surpasseraient le risque de cancer du sein et de pathologie coronarienne qui n'augmente qu'en cas de THM prolongé au-delà de 60 ans [16]. Le praticien décidant de débiter un THM doit toujours s'assurer de l'absence de contre-indications : antécédents personnels de cancer du sein ou de l'endomètre, de pathologie hépatique active ou de pathologie thromboembolique récente ou cardiovasculaire. Il conviendra d'informer les patientes des bénéfices et risques potentiels des différentes options thérapeutiques et d'adapter la prise en charge aux antécédents, besoins et souhaits de la patiente [16]. LIMS (International Menopause Society) rappelle toutes ces notions dans ses récentes recommandations [17] : l'innocuité du THM dépend de l'âge de prescription, de la voie d'administration des estrogènes et du type de molécules progestéroniques. De même, en cas d'antécédents d'accident thromboembolique, l'European Menopause and Andropause Society (EMAS) a souligné l'intérêt d'utiliser les hormones bio-identiques et la voie transdermique pour administrer les estrogènes [18].

## CONCLUSION

L'évolution de l'espérance de vie et l'objectif de prévention des handicaps restent d'une grande actualité. Le rôle du médecin est actuellement tourné vers une prise en charge globale de la personne avec le dépistage individuel des risques, l'appréhension des

caractéristiques cliniques et des souhaits de la patiente afin de les intégrer dans la balance bénéfice-risque. La notion de contrat thérapeutique avec chaque patiente ne peut reposer que sur une confiance mutuelle, une information claire et une évaluation personnalisée des risques. Ne doutons pas qu'en médecine, le principe de précaution ne doit pas se substituer à la balance bénéfice-risque individualisée.

## Bibliographie

- [1] Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.
- [2] Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease. A critical review. *Reprod Med* 1999;44:180-4.
- [3] Olié V, Canonic M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral *versus* transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010;17(5):457-63.
- [4] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- [5] Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Colditz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Henderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M, Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement; Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1-s66.
- [6] Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, Schwartz AG, Wakelee H, Gass M, Rodabough RJ, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Hubbell FA, Chien JW, Chen C, Stefanick ML. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(18):1413-21.
- [7] Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Ravdin PM, Schenken R, Hendrix SL, Rajkovic A, Rohan TE, Yasmeen S, Prentice RL. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304(15):1684-92.
- [8] Coker LH, Espeland MA, Rapp SR, Legault C, Resnick SM, Hogan P, Gaussoin S, Dailey M, Shumaker SA. Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the

- Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 118(4-5):304-10.
- [9] Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, Johnson KC, Kuller LH, Lane DS, Wactawski-Wende J, Brzyski R, Allison M, Ockene J, Sarto G, Rossouw JE. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170(1):12.
- [10] Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(2):340-5.
- [11] Renoux C, Suissa S. Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. *Womens Health (Lond Engl)* 2011;7(3): 355-61.
- [12] De Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Étude Épidémiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52(10):2092-100. Epub 2009 Jul 23.
- [13] Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Fournier A, Dahm CC, Overvad K, Hansen L, Tjønneland A, Rinaldi S, Romieu I, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Lukanova A, Boeing H, Schütze M, Benetou V, Palli D, Berrino F, Galasso R, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Braem MG, Onland-Moret NC, Gram IT, Rodríguez L, Duell EJ, Sánchez MJ, Huerta JM, Ardanaz E, Amiano P, Khaw KT, Wareham N, Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2011;22(8): 1075-84. Epub 2011 Jun 3.
- [14] Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V, Slimani N, Allen NE, Reeves GK, Bingham S, Khaw KT, Olsen A, Tjønneland A, Rodriguez L, Sánchez MJ, Etxezarreta PA, Ardanaz E, Tormo MJ, Peeters PH, van Gils CH, Steffen A, Schulz M, Chang-Claude J, Kaaks R, Tumino R, Gallo V, Norat T, Riboli E, Panico S, Masala G, González CA, Berrino F. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011; 128(1):144-56.
- [15] Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using Estradiol-Progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65-73.
- [16] Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynecol* 2010;115:839-55.
- [17] Sturdee DW, Pines A on behalf of the international menopause society writing group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climateric* 2011;14:302-320.
- [18] Tremollières F, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Vujovic S, Rozenberg S, Rees M. EMAS position statement: managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011;69(2):195-8.