

LE DOSSIER

Le THM: nécessité d'une révision

WHI: un désastre bénéfique ?

RÉSUMÉ : Le traitement hormonal de la ménopause (THM) était très largement utilisé jusqu'à la publication en 2002 de l'étude WHI tant il était paré de toutes les vertus. Cet engouement était basé sur des observations de "bon sens", des raisonnements de type syllogisme, parfois paralogisme et même sophisme. Cette étude tsunami a, à tort, totalement décrédibilisé ce traitement; elle avait certes une bonne méthodologie mais d'énormes fautes d'interprétation des résultats ont été comises. Les avocats du THM ont dû revoir leur copie, ce qui les a fait indiscutablement progresser tant le confort de la chose admise avait émoussé leur vigilance. Depuis le THM a, au moins au plan des connaissances, beaucoup progressé en sécurité avec remise en cause de l'innocuité des progestatifs, introduction des notions d'âge, de prévention primaire ou secondaire, de terrain à risque, etc. Malheureusement ces progrès n'ont pas ramené la confiance et le balancier n'est pas revenu à sa juste place au détriment de la santé des femmes.



→ C. JAMIN
Gynécologue-Endocrinologue,
PARIS.

L'étude WHI a été conçue à la fin des années 60 alors que ni les statines ni les bisphosphonates n'avaient vu le jour ou acquis leur statut de traitement préventif et/ou curatif des grandes pathologies de la post-ménopause que sont les maladies coronariennes (60 % alors de la mortalité post-ménopausique) et l'ostéoporose (40 % des femmes auront une fracture post-ménopausique). Du fait du vieillissement de la population et des coûts engendrés par ces deux grands fléaux liés à l'âge et à la ménopause, une solution utilisable à large échelle était recherchée. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) était une hypothèse thérapeutique crédible avec un effet préventif observé à la fois sur le risque coronarien et le risque de perte osseuse post-ménopausique, dans de nombreuses études observationnelles prospectives ou rétrospectives à large échelle. Restait donc avant de préconiser une utilisation encore plus débridée de ce traitement à en valider définitivement les vertus par une étude de niveau 1, à savoir en double aveugle randomisée *versus* placebo. Ainsi, il en fût fait.

On peut parler de désastre

>>> Deux études furent mises en place, non pas comme traitement du syndrome climatérique (les femmes ne devaient pas présenter de bouffées de chaleur à l'inclusion), mais comme traitement préventif des pathologies liées au vieillissement: l'une, comparant chez des femmes ménopausées les effets d'un placebo à un THM comprenant 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins (ECE) associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) chez les femmes non hystérectomisées; l'autre toujours *versus* placebo utilisant 0,625 mg d'ECE seuls chez les femmes hystérectomisées.

Ces deux études furent interrompues prématurément après un peu plus de 4 ans pour rapport bénéfices/risques négatif.

Dans l'étude ECE + MPA, un effet anti-fracturaire vertébral et fémoral était bien confirmé mais au prix d'une augmentation des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde, des phlébites et embolies pulmonaires, des cancers du

LE DOSSIER

Le THM : nécessité d'une révision

sein, et une diminution des cancers du côlon.

Dans l'étude ECE, l'effet anti-fracturaire vertébral et fémoral était également bien confirmé mais, là aussi, au prix d'une augmentation des accidents vasculaires cérébraux, des phlébites et embolies pulmonaires.

Le retentissement en fût et reste considérable avec une baisse de plus de 70 % du nombre de femmes traitées, baisse qui se poursuit 10 ans après. C'est en cela que l'on peut parler de **désastre**. Insistons sur le fait que ces résultats sont inattaquables du fait de la qualité de la méthodologie mais, et c'est là que le bât blesse, ces résultats ne valent que pour les traitements étudiés sur la population traitée. Ce n'est pas l'étude qui est critiquable, mais l'utilisation qui en a été faite.

Pourquoi un désastre bénéfique ?

De cette étude, de nombreux enseignements peuvent être tirés :

>>> **La notion de fenêtre d'intervention au niveau vasculaire.** Si dans la partie ECE + MPA, on se focalise sur les femmes ménopausées depuis moins de 10 ans, le sur-risque coronarien disparaît. L'explication en serait que les estrogènes oraux en augmentant les enzymes protéolytiques vasculaires matrix-métalloprotéinases et urokinases favorisent les fissurations de plaque d'athérome qui se sont formées du fait du temps de carence estrogénique. La preuve indirecte de ce fait se trouve dans l'étude HERS où, en prévention secondaire, on n'observe pas

d'augmentation du risque coronarien en cas d'association ECE + MPA + statines connues pour leur pouvoir de stabilisation des plaques d'athérome.

>>> **Le rôle des progestatifs dans la thrombose artérielle** puisque le sur-risque coronarien n'apparaît pas en l'absence de progestatifs.

L'explication serait que ces progestatifs induisent une insulino-résistance entraînant une augmentation du PAI 1 (inhibiteur du plasminogène) qui inhibe la fibrinolyse favorisant de ce fait l'extension du caillot.

>>> **Les accidents vasculaires cérébraux** sont indépendants de la fenêtre d'intervention et de la présence de progestatifs. Dans une étude observationnelle britannique [1], le sur-risque d'AVC ne s'observe que sous estrogènes oraux et non sous estrogénothérapie transdermique.

>>> **Le rôle des progestatifs dans l'augmentation de l'incidence des cancers du sein** puisque, dans l'étude ECE seuls, cette incidence est plutôt à la baisse y compris à distance. L'étude observationnelle E3N confirmée par une autre étude observationnelle finlandaise ne trouve pas d'augmentation de l'incidence des cancers du sein lorsque les estrogènes sont associés non pas un progestatif de synthèse, mais à la progestérone ou à la rétroprogestérone. L'explication serait que l'insulino-résistance est un promoteur des cancers du sein, comme trouvé dans la partie observationnelle de WHI. L'étude PEPI nous avait enseigné que les estrogènes seuls améliorent l'insulino-sensibilité, que la progestérone n'altère pas l'insulino-sensibilité alors que les (ou certains ?) progestatifs comme le

MPA induisent une insulino-résistance liée à un effet glucocorticoïde et/ou androgénique.

>>> Enfin, il est de plus en plus crédible que **les risques de thrombo-embolie veineuse (TEV) et embolie pulmonaire** ne s'observent pas si l'estradiol est administré par voie non digestive alors que ce risque existe quelle que soit la voie d'administration d'ECE ou d'éthinyl estradiol.

Conclusion

Ainsi, le **désastre** provoqué pas WHI a stimulé la recherche et a permis de modifier de manière **bénéfique** nos pratiques médicales :

- pas de THM en prévention secondaire ou après 10 ans de ménopause ;
- choisir, après 50 ans, l'estradiol par voie non digestive ;
- ne pas associer à l'estradiol, progestatifs ou progestérone chez les femmes hystérectomisées ;
- chez les femmes ayant un utérus, privilégier l'utilisation de la progestérone et la rétroprogestérone.

Mais aussi, nous pouvons aussi affirmer que le THM est le traitement de base de la prévention primaire de l'ostéoporose, notamment chez les femmes en début de ménopause.

Bibliographie

1. RENOUX C *et al.* Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. *BMJ*, 2010;340:c2519.

L'auteur a déclaré être consultant MSD.