

# **Prescrire le THM dès la survenue de la ménopause : un bénéfice pour la santé?**

**Sylvie Mesrine**

Depuis les dix dernières années, les femmes et les médecins ont du faire face à des informations contradictoires concernant les effets du traitement hormonal de ménopause (THM), sur le risque cardiovasculaire, qui ont conduit certains organismes de santé à restreindre les indications de MHT au seul traitement des symptômes climatiques, du fait d'une balance bénéfices-risques du THM qui semblait défavorable (1). D'importantes questions restent sans réponses : qui peut recevoir sans risques un THM ? Qui est à risque face à un THM ? Une femme peut-elle bénéficier de la prescription d'un THM en dehors du soulagement des symptômes climatiques ?

Pour expliquer les divergences entre études randomisées et observationnelles, plusieurs hypothèses ont été avancées : effet « bien-portantes » des femmes traitées, puisque le THM est préférentiellement prescrit à des femmes à faible risque cardiovasculaire, en termes de facteurs de risque connus (2-4), ces biais n'étant souvent pas pris en compte dans les études observationnelles (5), risque cardiovasculaires différents chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur, et surtout, hypothèse du « timing » ou du délai depuis la ménopause.

La « timing hypothesis » (hypothèse du délai) a été suggérée à la suite de la publication de la WHI, qui ne montrait pas de protection cardiovasculaire primaire du THM, au contraire de ce que laissaient supposer les études préalables (6-10). Cette hypothèse repose sur la notion que les participantes de la WHI étaient trop âgées pour bénéficier du THM, du fait d'un athérome préexistant avec des plaques athéromateuses fragilisées par l'effet inflammatoire et thrombotique du traitement, alors que des femmes plus jeunes, à artères saines, bénéficient de l'effet cardioprotecteur préventif du THM (7).

Que l'âge ou la santé vasculaire puissent être des déterminants importants de l'effet du THM sur la survenue d'événements cardiovasculaires n'était pas une notion reconnue lors de la conception de la WHI au début des années 1990, et l'étude n'a pas été construite pour tenir compte de telles interactions. Les investigateurs de la WHI ont décidé de mener des analyses a posteriori pour étudier - même s'ils ne peuvent pas conclure avec une telle méthodologie - si l'hypothèse du délai pouvait expliquer les résultats contradictoires des effets cardiovasculaires du THM.

Deux types d'analyse par sous-groupes ont été successivement rapportées par les auteurs de la WHI, avec leurs inconvénients propres.

Dans un premier temps, le délai depuis la ménopause étudié a été celui constaté à l'inclusion dans l'étude de la WHI. Le problème est que 25 à 60 % des patientes selon les branches avaient déjà utilisé un THM avant l'inclusion, et que ces femmes ont pourtant été incluses dans les analyses, biaisant la notion de délai entre la survenue de la ménopause et la première prise de THM. Ce type d'analyse a été rapporté par Manson et coll. (11) et Rossouw et coll. (12) pour les données randomisées CEE+MPA et par le WHI Steering Committee (13), Hsia et coll. (14), and Rossouw et coll. (12) pour les données de la branche randomisée œstrogène seul. Les analyses de Rossouw et coll. (12) incluent le plus grand nombre d'événements

cardiovasculaires confirmés et ont repris les données en fonction de l'âge et du délai depuis la ménopause au moment de l'inclusion dans l'étude. Dans la WHI, le risque cardiovasculaire associé à l'utilisation de THM (infarctus du myocarde ou morts cardiovasculaires) augmente avec le délai depuis la ménopause. Dans les analyses combinées des deux branches de l'étude randomisée, le RR est de 0,76, 1,10, et 1,28 pour les femmes respectivement à moins de 10 ans, 10 à 19 ans, et plus de 20 ans depuis la ménopause à l'inclusion dans l'étude. (p tendance 0.02) (12). L'ensemble de ces premières analyses par sous-groupes de la WHI suggère que plus que l'âge chronologique, le délai depuis la ménopause influence l'association du risque cardiovasculaire avec le THM. Les analyses sont en faveur d'un effet cardiovasculaire neutre ou bénéfique du THM lorsqu'il est initié juste après la ménopause, mais délétère lorsqu'il est initié tardivement.

Ces données de la WHI ont incité d'autres auteurs à analyser les données des études randomisées et de cohorte en fonction du délai entre le début du THM et l'âge de la ménopause. Dans la Nurses' Health Study, les femmes qui débutent le THM moins de 4 ans après la survenue de la ménopause ont un risque d'IDM moindre que les non utilisatrices, alors que les femmes initiant le traitement plus de 10 ans après la ménopause n'ont pas de bénéfices coronariens.(15).L'augmentation de risque cardiovasculaire retrouvé dans les premières années de traitement dans la HERS et la WHI n'a pas été retrouvé dans une analyse combinée de deux études enrôlant 4065 femmes post ménopausées au total à un âge moyen de 53 ans(16). Salpeter et coll (17) en combinant les données de 22 études randomisées de plus petite taille avec celles de la WHI ont montré que dans les études enrôlant des participantes de moins de 60 ans, le THM est associé à une diminution du risque cardiovasculaire de 30 à 40 %. Par contre, les études qui ont inclus des femmes plus âgées ne trouvent pas d'effet cardioprotecteur du THM

Conscient du biais introduit par la prise en compte du délai depuis la ménopause à l'inclusion dans l'étude de la WHI, Prentice et coll ont analysé les données en combinant les résultats de la WHI randomisée et de cohorte, et en prenant en compte le délai entre la survenue de la ménopause et la première prescription de THM, même bien antérieure à l'inclusion dans l'étude randomisée (18-20). Fait rarissime, ce type d'analyse a été très critiqué par un des signataires des articles, qui a publié un commentaire sur son désaccord avec la méthodologie, incitant à ne pas tenir compte de ces résultats (21): résultats variables selon le découpage en catégories (5 ans ou 10 ans par exemple) du délai depuis la ménopause, très faible nombre d'événements dans certaines catégories, faisant penser que l'effet n'est pas robuste, absence d'ajustement sur les facteurs de risque alors que deux bras de l'étude WHI sont combinés avec des populations très différentes, pas de prise en compte de la durée du THM avant l'inclusion dans l'étude, ce qui fausse les données si les risques étudiés varient en fonction de la durée de prise du traitement. On peut rajouter à ces critiques un possible « biais du survivant » par l'absence de prise en compte des événements de santé survenus sous THM avant l'inclusion dans l'étude. Les principales conclusions de ces analyses post-hoc sont que les effets du traitement œstrogénique ou œstroprogestatif sur le risque de maladie cardiovasculaire, thromboembolique ou d'AVC ne diffèrent pas significativement selon le délai d'initiation du THM par rapport à la survenue de la ménopause. (20).

Ces analyses suggèrent par contre que les femmes qui initient un THM juste après la survenue de la ménopause auraient un risque de cancer du sein plus élevé que celles qui le débutent plus tard. Dans l'essai randomisé CEE-MPA, les auteurs ont mis en évidence un risque accru de cancer du sein invasif chez les femmes ayant débuté le THM moins de 5 ans après la ménopause en comparaison avec celles qui ont débuté le THM plus à distance de la ménopause (P d'interaction 0.03) (18). L'analyse des données combinées de la cohorte

prospective et de l'étude randomisée de la WHI montre une augmentation significative du risque de cancer du sein avec un délai ménopause-initiation court (ajusté sur la durée d'utilisation) du THM œstrogénique seul et œstroprogestatif (19, 20). Prentice et coll concluent que les données de la WHI ne fournissent pas de support à l'hypothèse d'effets favorables du THM initié précocement après la ménopause, et que la balance bénéfices-risques observée dans la WHI s'applique quel que soit le délai d'initiation du THM par rapport à la survenue de la ménopause.

L'un des inconvénients de la WHI reste le peu de femmes initiant le traitement peu de temps après la ménopause. Dans l'étude E3N (22), 60 % de 32 00 femmes utilisatrices d'œstroprogestatifs commencent le THM moins de 1 an après la ménopause, ce qui permet d'étudier le rôle du délai, mais aussi du type de progestatif utilisé. L'étude de 53 310 femmes postménopausées suivies en moyenne 8,1 ans montre que le risque de cancer invasif du sein sous THM varie selon le délai entre la ménopause et le début du traitement. Pour les utilisatrices en cours, et des traitements de moins de 2 ans, le RR est de 1,54 (95 % CI 1,28-1,86) pour les traitements débutés moins de 3 ans après la ménopause, et 1,00 (95% CI, 0,68-1,47) pour les traitements de moins de 2 ans débutés plus tard (p hom 0,04). Cette augmentation du risque n'est pas observée chez les utilisatrices de THM contenant de la progestérone micronisée, pour lesquelles le RR de traitement brefs n'est pas augmenté (RR 0,87 [95% CI, 0,57-1,32] et 0,90 [95% CI, 0,45 - 1,81] pour des traitements débutés respectivement moins de 3 ans et plus de 3 ans après la survenue de la ménopause. Des durées plus longues de traitements œstroprogestatifs augmentent le risque de cancer du sein, quel que soit le délai entre la ménopause et le début du THM.

En conclusion, rien actuellement ne permet de prescrire systématiquement le THM dès la survenue de la ménopause, car la balance bénéfices-risques est neutre . L'indication reste donc celle du traitement des troubles climatiques (1, 8), d'autant que les résultats de la WHI confirment l'absence de persistance de l'effet protecteur du THM sur les fractures ostéoporotiques dès la fin du traitement hormonal (23). L'absence de tout effet protecteur rémanent du THM contre l'ostéoporose devrait par contre inciter à le réévaluer en traitement de l'ostéoporose avérée, dans l'optique d'un relais immédiat par les autres classes thérapeutiques, et à comparer sa balance bénéfices-risques avec celle du raloxifène.

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy; December 3, 2003. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>
2. Barrett-Connor E, Wingard DL, Criqui MH. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980s. Rancho Bernardo, Calif, revisited. JAMA. 1989;261(14): 2095–2100.
3. Hunt K, Vessey M. Long-term effects of postmenopausal hormone therapy. Br J Hosp Med. 1987;38(5):450–453, 456–460.
4. Million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996–2000. BJOG. 2002;109(12):1319–1330.
5. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone therapy: scientific review. JAMA. 2002;288(7): 872–881.

6. 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(3):321–333.
7. Barrett-Connor E. Hormones and heart disease in women: the timing hypothesis. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):506–510.
8. Manson JE, Bassuk SS. Re: “Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease—why renew the focus on the early years of menopause?” [letter]. *Am J Epidemiol*. 2007;166(12):1481–1482.
9. 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(7):453–461.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1769–1775.
11. 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.
12. 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.
13. 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;291:1701–12.
14. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65.
15. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:35–44.
16. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med* 2004;164:482–4.
17. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6.
18. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Langer RD, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS, McTiernan A, O'Sullivan MJ, Rossouw JE, Anderson GL. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol*. 2008; 167: 1407-15
19. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M, Hendrix SL, Hubbell FA, Kooperberg C, Kuller LH, Lane DS, McTiernan A, Jo O'Sullivan M, Rossouw JE, Anderson GL; Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women *Am J Epidemiol*. 2008;167:1207-16

20. 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;170:12-23
21. Langer RD. Re: Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 2009;169: 784-5
22. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol.* 2009; 27:5138-43
23. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008; 299: 1036-45