

Éditorial

Le THS : abandon ? Le THM : avenir...

HRT: renoncement or future?

Le traitement hormonal substitutif (THS) se relève doucement des deux grands traumatismes qu'il a subis en 2002 et 2003 (j'évoque bien sûr les résultats de la WHI et ceux de la MWS) [1,2]. Il est donc actuellement en convalescence. Il sortira de ces épreuves certes modifié (sera-t-il alors définitivement un THM, traitement hormonal de la ménopause ?) mais de ce fait promu à une longue survie (espérons-le pour le grand bien des femmes).

Les résultats de la WHI, grâce à la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves, ont confirmé certaines données déjà connues : la faible augmentation du risque de cancer du sein au-delà de cinq ans en cas de prise d'estrogène et de progestatif (méta-analyse d'Oxford) [3], l'augmentation du risque de maladie thromboembolique (méta-analyse de Daly) [4], et la prévention de tous les types de fractures ostéoporotiques. En revanche, l'observation pour le moins surprenante d'une augmentation du nombre des accidents coronariens la première année, mais aussi à plus long terme du nombre d'AVC et de maladies d'Alzheimer chez les femmes traitées a conduit à mettre à l'index précipitamment et sans réflexion les résultats de multiples études observationnelles qui affirmaient que le THS diminuait de 30 à 50 % le risque de maladies coronariennes. Les résultats de la WHI ne doivent pas être discutés mais ils ne sont vrais que pour la population concernée (femmes de 63,3 ans d'âge moyen) et pour le type de THS évalué. Ils ne peuvent être appliqués sans réserve aux femmes plus jeunes prenant un THS dès l'arrivée de leur ménopause c'est-à-dire celles incluses dans les études d'observation. De même, la non-amélioration de la qualité de vie de ces femmes âgées ne présentant pas de symptômes climatiques, soumises aux effets secondaires de ce THS surdosé paraît logique [5]. Elle est en revanche inconcevable pour les femmes plus jeunes symptomatiques. D'ailleurs et enfin, nous savons depuis juillet 2005 que les femmes de la WHI réagissent au THS comme nos patientes européennes. En effet, il vient d'être démontré que le THS est efficace non seulement sur les troubles vasomoteurs mais également sur les phénomènes algiques et en particulier sur les douleurs et les raideurs articulaires [6]. De plus, le THS ne pourra plus être soupçonné de favoriser une prise de poids (ce que nous savions d'ailleurs depuis l'étude PEPI [7]).

Le THS ancienne formule, et surtout le THS à l'américaine pourrait donc pour certaines femmes, dans certaines circonstances, être davantage source d'ennuis que de bien-

faits. Ce constat conduit à envisager de nouvelles modalités de prescription pour éviter autant que faire se peut les risques potentiels du THS actuel, et à imaginer un nouveau paradigme de prise en charge globale de la ménopause. Ainsi pourrait voir le jour un THM idéal : efficace sur les symptômes climatiques s'ils existent, prévenant la perte osseuse mais aussi l'athérome et le vieillissement cérébral tout en diminuant le risque spontané de cancer du sein, véritable épée de Damoclès pour toutes les femmes du XXI^e siècle vivant dans les pays industrialisés. Utopie ou possible réalité ?

Aujourd'hui, les modifications de prescription recommandées par les organismes sécuritaires de chaque pays sont en fait en deçà de ce que suggèrent déjà les données scientifiques. Ils conseillent seulement la prescription de la plus petite dose efficace d'estrogène, et ce pour un temps court, jusqu'à disparition des symptômes, à condition que la patiente soit régulièrement informée de ses risques. Prescrire un médicament à la plus petite dose efficace pour faire disparaître un signe clinique quel qu'il soit (douleur etc.) ou pour normaliser un paramètre biologique (par exemple, une hypercholestérolémie) est un réflexe de bonne pratique médicale pour éviter les effets secondaires potentiels. Puisque les estrogènes doivent être prescrits depuis 2002 uniquement pour atténuer les troubles vasomoteurs gênants, déterminer leur dose minimale efficace revient à chaque femme. Néanmoins, ce concept de dose minimale efficace est très flou et soulève plusieurs interrogations ! Sous-tend-il les anciennes faibles doses (*low-dose* des Anglo-Saxons) ou les récentes microdoses (*ultralow dose*). Seront-elles efficaces sur tous les symptômes et ce pour la majorité des femmes ? N'est-ce pas une arme à double tranchant qui laisse penser que leur innocuité artérielle et veineuse est envisageable alors que peu ou pas d'études n'ont évalué ces risques ? Ne vont-elles pas conduire à des schémas non validés permettant la suppression ou presque du progestatif puisque c'est lui le vrai responsable du cancer du sein quel que soit l'âge d'initiation du THS ?

Ainsi donc, la littérature récente laisse envisager plusieurs possibilités pour minimiser la prescription du progestatif. Son administration tous les trois à six mois n'assure pas toujours l'absence d'hyperplasie endométriale même avec des doses faibles d'estrogènes [8]. En revanche, les estrogènes en microdoses prescrits à des femmes âgées sans progestatif n'induisent pas d'hyperplasie endométriale [9]. Mais de si petites doses seront-elles suffisamment efficaces chez les femmes

symptomatiques ? Il semble plus réaliste de développer un dispositif endo-utérin adapté à la taille d'un utérus de femme ménopausée et délivrant la dose minimale de lévonorgestrel capable de s'opposer à la stimulation endométriale des différentes doses d'estrogènes. Dans cette optique, 5 µg/jour de lévonorgestrel voire moins devraient suffire, les taux plasmatiques seront alors négligeables et aucune stimulation de la prolifération de l'épithélium mammaire n'en résultera [10]. Trouver un progestatif sans effet sur le sein pourrait être une autre solution élégante. Les résultats de l'étude française E3N-EPIC laissent penser que la progestérone micronisée n'augmenterait pas le risque de cancer du sein (RR = 0,9 IC 95 % 0,7–1,2 versus RR = 1,4 IC 95 % 1,2–1,7 en cas de prise de progestatifs) [11]. Ces données issues d'une étude de cohorte devront être confirmées par une étude randomisée et avec un suivi plus long.

Quant aux risques veineux et aux risques artériels, le progestatif n'est plus soupçonné de les augmenter [12,13]. Seuls semblent responsables les estrogènes, mais quel est le paramètre le plus nocif : voie d'administration, dose ou type de molécule ? L'étude ESTHER laisse envisager l'innocuité de la voie transdermique (RR = 0,90 IC 95 % 0,5–1,6 versus RR = 3,5 IC 1,8–6,8 pour la voie orale) mais la certitude ne sera apportée que par un essai randomisé [14]. Il serait prématuré de bannir la voie orale en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire car l'impact veineux des faibles doses a été peu évalué et d'après une étude récente, les estrogènes estérifiés par voie orale n'augmentent pas le risque veineux comparés aux estrogènes équinés (OR = 0,92 IC 95 % 1,24–1,22 versus OR = 1,78 IC 95 % 1,11–2,84) [15]. Toute autre est l'explication de l'effet délétère artériel des estrogènes. Certes seuls les estrogènes oraux augmentent les taux de *C-reactive protein* (CRP) et cette augmentation est dose-dépendante, mais tous les estrogènes quel que soit leur mode d'administration stimulent l'activité protéolytique des métalloprotéases, facteur déclenchant la rupture des plaques d'athérome. Ce mécanisme explique l'augmentation des accidents coronariens constatés la première année chez les femmes traitées. Dans la WHI, les femmes étaient ménopausées depuis plus de douze ans en moyenne. Certaines d'entre elles devaient avoir des artères porteuses de plaques d'athérome. Celles-ci n'ont pas résisté à l'administration de 0,625 mg de *conjugated equine estrogens* (CEE). En revanche, dans les études épidémiologiques, critiquées entre autres pour le biais « bonne santé » des participantes, les mêmes estrogènes, prescrits à la même dose ont permis une diminution très nette des maladies cardiovasculaires car les femmes ont pris un THS dès leur ménopause, à un moment où leurs artères étaient saines ou presque. Les résultats de la WHI et ceux des études épidémiologiques ne se contredisent donc pas, les derniers ne rendent pas obsolètes les plus anciens. Les estrogènes freinent très probablement l'évolution vers la plaque d'athérome ou au contraire facilitent sa rupture suivant l'état des artères au moment de leur administration. Encore faut-il le démontrer. Ce sera chose faite en partie en 2010 grâce à l'étude *The Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) qui débute

aux États-Unis [16]. Son objectif est d'évaluer le retentissement sur l'épaisseur de l'intima-média de 0,45 mg de CEE ou de 50 µg d'estradiol délivré par un patch hebdomadaire, associé dans les deux cas à 200 mg de progestérone micronisée prescrit douze jours par mois. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée contre placebo qui doit inclure très vite 720 femmes ménopausées depuis moins de trois ans et âgées de 42 à 58 ans. Elles seront suivies cinq ans. Cette étude a vu le jour car un faisceau d'arguments indique que, d'avantage que l'âge chronologique, c'est le temps écoulé depuis la ménopause qui serait le facteur essentiel pour obtenir une protection contre l'athérome. Voici quelques-uns de ces arguments. Les premiers proviennent des travaux déjà anciens de Clarkson et de son équipe [17]. Chez la guenon les estrogènes freinent l'évolution vers la plaque d'athérome si l'endothélium est encore sain, mais ils sont inefficaces s'ils sont administrés chez des guenons aux artères déjà athérogènes. Des observations comparables ont été faites chez la femme. Dans l'étude EPAT, 222 femmes sans maladie cardiovasculaire d'âge moyen 61 ans, mais dont la ménopause remonte à moins de dix ans ont pris soit 1 mg d'estradiol par voie orale sans progestatif soit un placebo pendant 24 mois. L'épaisseur intima-média carotidienne a été de 0,0017 mm/an pour les femmes traitées contre 0,0036 mm/an pour celles prenant le placebo [18]. En revanche, dans l'étude Hart-Well l'estradiol a été inefficace sur des artères athérogènes. En effet, le pourcentage de sténoses évalué par deux angiographies était semblable à trois ans trois mois chez 226 femmes d'âge moyen 63 ans, qu'elles aient pris 1 mg d'estradiol par voie orale associé à de la médroxyprogestoérone acétate (MPA) ou un placebo [18]. Enfin, d'après Naftolin et al. [19], la WHI n'a pas la puissance statistique nécessaire pour déterminer l'éventuel effet protecteur du THS initié au moment de la ménopause. En effet, parmi les 2000 femmes symptomatiques incluses, seulement 574 avaient entre 50 et 54 ans et seulement 284 d'entre elles ont pris le THS. Néanmoins, toujours dans la WHI, le risque de maladie coronarienne est diminué chez les femmes dont la ménopause remonte à moins de dix ans, résultat probablement non significatif dû au faible nombre de femmes concernées. Ainsi donc, l'étude KEEPS devrait confirmer qu'un THS administré au plus tard trois ans après la ménopause, non seulement ne provoque pas un excès d'accidents coronariens, mais en diminue au contraire le risque sur cinq ans. Cette étude devrait également permettre d'évaluer très précisément si la voie d'administration des estrogènes a un impact différent sur les événements cliniques veineux et artériels.

Que peut-il en être du THM de l'avenir ?

La tibolone et ses métabolites ont une action tissulaire sélective responsable d'effets tantôt estrogéniques, tantôt androgéniques ou progestatifs en fonction du tissu cible et de son équipement enzymatique. Par ces mécanismes d'action tissulaire originaux, la tibolone constitue une alternative possible au THS classique. Les données dont on dispose actuellement sont plutôt favorables. Néanmoins, nous manquons

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9329575>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9329575>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)