



## BROCHURE AFEM / PRATICIENS

Novembre 2004

### Introduction

En juillet 2002, la publication des résultats de l'étude américaine « Women Health Initiative » (WHI) a conduit à réviser les indications et les modalités de prescription du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS).

Le lecteur trouvera à la fin de cette brochure le résumé de cette étude, qui avait conduit l'AFSSAPS à publier des recommandations.

En 2003, la publication de l'étude anglaise « Million Women » (MWS) a conduit l'Agence Européenne du Médicament puis l'AFSSAPS à publier de nouvelles recommandations.

Largement répercutés par les médias, ces événements ont semé la confusion auprès de nos patientes et même auprès d'un certain nombre de médecins.

Ces faits ont suscité des prises de position de la part de l'International Menopause Society (IMS), de la Fédération des Sociétés Européennes de Ménopause (FEMS) et de diverses sociétés nationales de ménopause. Le Conseil d'Administration de l'AFEM a jugé utile de publier une mise au point afin de tenter de clarifier une situation devenue quelque peu confuse.

### **Comment appliquer les nouvelles recommandations en pratique**

« Chez les femmes en bonne santé qui ne présentent pas de syndrome climatérique, ni de facteur de risque d'ostéoporose, l'administration d'un THS n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable. » AFSSAPS

Il existe effectivement actuellement un consensus pour ne pas traiter une femme asymptomatique, et pour ne pas prescrire un THS dans un but de protection cardio-vasculaire.

Il est possible qu'un traitement commencé tôt après la ménopause c'est-à-dire avant la constitution des plaques athéromateuses, et avec les molécules utilisées en France, puisse conférer un effet protecteur, mais aucune étude épidémiologique randomisée ne le prouve.

« Le rapport bénéfice/risque du THS reste favorable dans les troubles du climatère perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie.

Dans cette situation, le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. Toutefois, à l'instauration du traitement, les patientes doivent être clairement informées des risques inhérents à ce traitement. » AFSSAPS

Patiente informée et volontaire :

### **Les textes**

Selon le code de déontologie, « le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations ou les soins qu'il lui propose » (article 35) et « le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherché dans tous les cas. Lorsque le malade, en état d'exprimer sa volonté, refuse les investigations ou le traitement proposés, le médecin doit respecter ce refus après l'avoir informé de ses conséquences » (article 36). L'information de la patiente est la condition préalable de son consentement.

Depuis un arrêt de la cour de cassation de février 1997, « il incombe au médecin tenu d'une obligation particulière d'information vis-à-vis de son patient de prouver qu'il a exécuté cette obligation ».

D'après l'ANAES, « le dialogue qu'implique l'information nécessite qu'elle soit transmise oralement. L'information orale est primordiale car elle peut être adaptée au cas de chaque patiente. Elle s'inscrit dans un climat relationnel alliant écoute et prise en compte des attentes du patient ». « Lorsque des documents écrits existent, il est souhaitable qu'ils soient remis au patient pour lui permettre de s'y reporter ou d'en discuter avec la personne de son choix, notamment les médecins qui lui dispensent des soins. Ils ne doivent être assortis d'aucune formule obligeant le patient à y apposer sa signature ».

### **L'information lors de la prescription d'un THS**

La première consultation revêt une importance particulière, avec une grande part consacrée à l'information et au dialogue. Il faut savoir d'abord écouter et laisser la patiente exprimer ses attentes mais aussi ses doutes, ses craintes et ses émotions puis prendre du temps pour donner des informations sur la ménopause, ses troubles, ses conséquences et ses traitements, avec les avantages et les éventuels risques de ceux-ci.

Un délai de réflexion entre la première consultation pour ménopause et l'instauration d'un THS est souhaitable. La patiente doit savoir qu'aucune décision concernant l'instauration ou non d'un THS et ses modalités n'est irréversible et que son médecin reste toujours ouvert au dialogue.

L'information sera essentiellement orale mais pourra s'accompagner de la remise d'un document, comme la fiche d'information AFEM, régulièrement mise à jour et téléchargeable sur le site **menopauseafem.com**. L'information et la remise d'un document seront consignées sur le dossier. La remise d'un document n'exonère pas le praticien d'une information orale personnalisée et intelligible par les patientes. Un consentement écrit n'est pas recommandé car il introduit une notion de défiance

pouvant altérer une relation médecin-patiente qui ne peut être basée que sur la confiance.

L'information n'est pas donnée une fois pour toutes mais doit être pérenne et évoluer avec le temps et les connaissances médicale. La réévaluation annuelle de la balance bénéfices-risques avec la pertinence de la poursuite du THS sera aussi consignée sur le dossier et pourra être l'occasion de la remise d'une fiche d'information réactualisée.

### **Dose minimale efficace**

La dose (estrogénique) minimale efficace est celle la plus faible capable d'effacer les symptômes de carence estrogénique.

A l'instauration du premier THS, il convient donc de prescrire la posologie d'estrogènes (\*) la plus faible pour ensuite éventuellement si nécessaire l'augmenter progressivement jusqu'à extinction des symptômes. Cette dose minimale qui efface les symptômes sera adoptée pour les douze prochains mois.

(\*) la posologie progestative est alors elle aussi diminuée. Adopter en principe 50 % des posologies considérées efficaces sur l'endomètre avec des posologies estrogéniques standard.

### **Durée du traitement**

La durée préconisée est « la plus courte possible ». Mais il importe de souligner un fait important : ni l'EMA, ni l'AFSSAPS **ne fixent une limite à la durée d'un THS.**

Ce point est essentiel sur le plan médico-légal.

Il existe au sein des diverses sociétés savantes un consensus pour recommander de poursuivre le THS tant que durent les symptômes de carence estrogénique.

« De plus, le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité. » AFSSAPS

Lors des ces réévaluations, la posologie estrogénique sera diminuée de principe sur un ou deux mois jusqu'au retour éventuel des symptômes afin de respecter les recommandations de prescription de la « dose minimale » utile. Prescrire par exemple 50 % de la posologie estrogénique antérieure sur un ou deux mois. On peut éventuellement tester l'absence de traitement si des doses minimales ne s'accompagnent pas d'un retour des symptômes.

A l'issue de cette réévaluation, deux cas de figure peuvent alors être distingués :

- 1) **la réapparition des symptômes** pour une posologie donnée doit faire adopter pour les 12 mois suivants la dose estrogénique minimale nécessaire pour corriger les symptômes.
- 2) **la disparition des symptômes** alors que le THS est interrompu depuis plusieurs semaines doit faire envisager son arrêt. Il sera éventuellement repris

ultérieurement si des symptômes tardifs venaient à se manifester (sécheresse vaginale, altération de la peau, douleurs articulaires, tendinites par exemple).

Soulignons à ce propos que l'arrêt d'un THS ne devra en aucun cas s'accompagner d'un relâchement des examens habituels de dépistage, celui du cancer du sein notamment, systématique au-delà de 40 ans.

D'autre part, il conviendra de prévoir une évaluation du risque osseux de la patiente (notamment si cela n'avait jamais été réalisé avant ou au cours du traitement hormonal) et, au besoin, d'envisager un traitement spécifique à visée préventive de la perte osseuse.

**« Chez les femmes ménopausées ayant des facteurs de risque d'ostéoporose :** dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque du THS, quel que soit le produit envisagé, est défavorable sur la base des données actuellement disponibles.  
L'administration d'un THS pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures, uniquement lorsqu'elle présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice/risque. La place exacte de cette indication de deuxième intention dans la stratégie de prise en charge de l'ostéoporose chez la femme ménopausée reste à préciser. » AFSSAPS

Le Conseil d'Administration de l'AFEM émet les plus grandes réserves et regrette la recommandation de l'AFSSAPS déconseillant l'emploi du THS en première intention chez les femmes ayant un risque fracturaire élevé pour les raisons suivantes :

- la définition de ce que l'on appelle un « risque fracturaire élevé » reste floue et les moyens de son évaluation sont encore discutés ;
- parmi ceux-ci, la mesure de la densité minérale osseuse qui reste incontournable n'est toujours pas prise en charge par l'Assurance Maladie ;
- alors que le THS a fait ses preuves dans la prévention de l'ostéoporose et l'épargne fracturaire post-ménopausique (l'étude WHI a montré une réduction des fractures sur tous les sites), les autres traitements ayant l'AMM pour la prévention de l'ostéoporose, plus onéreux que le THS, ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie dans cette indication ;
- ces autres traitements n'ont pas tous été évalués chez les femmes récemment ménopausées et on manque d'information sur leur utilisation au delà de 5 années (cf communiqué de l'AFSSAPS du 30/01/2003).

Le THS constitue le moyen le plus simple, le plus efficace et le moins coûteux de prévenir l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque osseux, en particulier dans les années qui suivent la ménopause. Priver les femmes de cette possibilité de prévention représente un risque potentiel majeur pour la santé des femmes de notre pays.

## RAPPEL DES ETUDES CONCERNEES

- L'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), publiée en 1998, a fait l'objet de 2 publications successives : la 1<sup>ère</sup> (1) a porté sur 1.380 femmes ménopausées ayant des antécédents cardio-vasculaires comparées à un groupe placebo de 1.383 femmes, en double insu, pendant 4 années en moyenne. La seconde (2) a concerné, en ouvert, 1.156 femmes ayant continué leur traitement pendant 2,7 années en moyenne. L'étude HERS n'a pas mis en évidence d'effet protecteur du THS en prévention cardio-vasculaire secondaire.
- L'étude WHI (Women's Health Initiative), publiée en juillet 2002 (3), a comparé, en double insu 8.506 femmes sous THS à 8.102 sous placebo. Prévue pour durer 8 années, cette étude a été prématurément interrompue après 5,2 années de traitement en moyenne, en raison d'une balance bénéfices-risques jugée défavorable : pas d'effet protecteur cardio-vasculaire en prévention primaire mais au contraire légère augmentation du risque et légère augmentation du risque de cancer du sein après 5 années de traitement : cette augmentation ne portant toutefois que sur les femmes ayant préalablement suivi un THS avant l'inclusion dans l'étude et non chez celles réellement traitées pendant 5 années. Une légère augmentation du risque d'accident cardio-vasculaire a également été constatée.

Ces 2 études, menées aux USA, ont porté sur des femmes 0,625 mg d'estrogènes conjugués + 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone, pris de façon ininterrompue.

L'étude WHI a confirmé un certain nombre de faits déjà connus :

- diminution du risque de fracture par ostéoporose,
- diminution du risque de cancer du colon,
- légère augmentation du risque de cancer du sein, confirmant les données d'une importante méta-analyse publiée dans le Lancet en 1997,
- légère augmentation du risque de thrombose veineuse.

En revanche, l'absence d'effet protecteur cardio-vasculaire avec, au contraire, une légère augmentation du risque constitue une donnée nouvelle.

- En mars 2004, le bras de l'étude WHI concernant les femmes hystérectomisées traitées par estrogènes (4) seuls a été également interrompu, après 7 années d'observation en moyenne. Au sein des 10.739 femmes étudiées prenant soit 0,625 mg d'estrogènes conjugués, soit un placebo, une légère augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (identique à celui observé dans le bras estro-progestatif) a motivé l'arrêt de l'étude. En revanche, une diminution de 23 % (à la limite de la significativité) du risque de cancer du sein fut observée : RR = 0,77 (I.C. à 95 % : 0,59-1,01). Cette étude a également confirmé l'effet protecteur des estrogènes vis-à-vis du risque de fracture ostéoporotique : RR = 0,70 (0,63-0,79) et, plus particulièrement, de fracture du col fémoral : RR = 0,61 (0,41-0,91). Enfin, il n'a pas été constaté d'augmentation du risque cardio-vasculaire, à l'exception d'une légère augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral : RR = 1,39 (1,1-1,77) probablement liée, comme pour le bras estro-progestatif de l'étude, à une posologie excessive d'estrogènes conjugués sur une population relativement âgée.

- L'étude MWS (Million Women Study) (5), contrairement aux précédentes, n'est pas une étude d'intervention randomisée en double insu mais une étude d'observation prospective, ayant recruté 1.084.110 femmes âgées de 50 à 64 ans de 1996 à 2001. Le risque relatif de cancer du sein fut de 2 en cas de traitement estro-progestatif, 1,3 avec les estrogènes seuls et 1,45 avec la tibolone.

## COMMENTAIRES

Un certain nombre de critiques ont été formulées à propos de ces études :

- études HERS et WHI : elles ont porté sur une population de femmes ne correspondant pas au profil de celles justiciables d'un traitement hormonal substitutif (THS) :
  - 10 % seulement avaient des symptômes climatiques ;
  - l'âge moyen des femmes était de 67 ans dans l'étude HERS et de 63,3 ans dans l'étude WHI : lors de celle-ci le délai moyen entre l'apparition de la ménopause et le traitement fut de 13 années, 10 % seulement étaient ménopausées depuis 5 années ou moins, 69,5 % étaient en surpoids dont 34,2 % franchement obèses, 35,7 % suivaient un traitement antihypertenseur, 6,9 % prenaient des satines, 19 % de l'aspirine et 4,4 % étaient diabétiques.
 D'autre part, ces études ont été effectuées avec une posologie fixe d'estrogènes conjugués : 0,625 mg/j., associée ou non à 2,5 mg/j. de MPA. Ce schéma et ces produits ne correspondent pas aux THS habituellement prescrits en France, et la posologie utilisée paraît excessive en égard à l'âge moyen des femmes traitées.

- étude WMS, un certain nombre de biais semblent avoir concerné cette étude d'observation non randomisée :
  - le délai moyen de diagnostic des cancers du sein apparus sous THS était de 1,2 année, et celui d'en décéder de 1,7 année ! Manifestement des femmes préalablement atteintes d'un cancer du sein ont été incluses dans le groupe des cancers du sein apparus sous THS ;
  - l'étude MWS est la seule à trouver, en dehors de tout THS, un risque de cancer du sein plus élevé en pré-ménopause qu'en post-ménopause. Il est au contraire unanimement admis que la fréquence de ce cancer augmente avec l'âge.
 D'autre part, cette étude confond ethinyl-estradiol et estradiol ; ses auteurs concluent à une absence d'effet dose alors que les traitements minidosés n'étaient pas disponibles en Angleterre au moment de l'étude.

Il est regrettable à cet égard que l'EMEA et l'AFSSAPS aient placé sur le même plan l'étude MWS et l'étude WHI alors que précisément les résultats de cette dernière avaient fait récuser, peut être un peu vite, toutes les études d'observation antérieures.

## PEUT-ON EXTRAPOLER LES RESULTATS DE CES ETUDES A LA POPULATION FRANÇAISE ?

- **Risque de cancer du sein**

Les résultats observés, la légère augmentation du risque de cancer du sein, risque relatif de l'ordre de 1,3, sont en accord avec les données de la littérature, et notamment avec l'importante méta-analyse publiée dans le Lancet en 1997 ; cet effet semble résulter de la stimulation de tumeurs pré-existantes, l'excès de risque disparaissant dès la 1ère année lors de l'étude MWS et dans les 5 années selon la méta-analyse du Lancet.

Ce risque semble plus prononcé avec certains progestatifs, l'étude WHI n'a pas retrouvé d'augmentation du risque avec les estrogènes seuls pendant 7 années de traitement.

Il n'est pas possible, dans l'état actuel de nos connaissances, d'établir une distinction entre schéma séquentiel et continu ; nous ne disposons pas non plus de données épidémiologiques avec plusieurs progestatifs couramment utilisés en France.

- **Risque vasculaire**

Les études HERS et WHI n'ont pas le pouvoir d'établir les effets d'un THS commencé dès la ménopause et avec des molécules différentes. Un certain nombre de travaux de laboratoire et épidémiologique permettent actuellement de ne pas exclure un éventuel effet bénéfique en prévention primaire, c'est-à-dire si le traitement est commencé avant la constitution des plaques d'athérosclérose.

- **Risque d'accident vasculaire cérébral**

Il semble lié à la posologie excessive des estrogènes, phénomène déjà constaté lors de l'étude des Infirmières de Boston, au cours de laquelle seule les posologies élevées induiraient une augmentation de ce risque, et à l'âge moyen des femmes traitées.

- **Risque de démence**

Celui-ci semble lié à l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral et à l'âge moyen des femmes traitées : 67 ans dans le sous-groupe étudié lors de l'étude WHI. Une étude prospective américaine récente a au contraire mis en évidence un effet protecteur pour des THS suivis pendant au minimum 10 années.

- **Risque de thrombose veineuse**

Toutes les études s'accordent à reconnaître une légère augmentation du risque avec les estrogènes oraux ; une récente étude cas-témoins française n'a pas observé d'augmentation du risque avec les voies cutanées (6).

## BIBLIOGRAPHIE

1. HULLEY S., GRADY D., BUSH T., FURBERG C., HERRINGTON D., RIGGS B. ET COLL. FOR THE HEART AND ESTROGEN/PROGESTIN REPLACEMENT STUDY (HERS) RESEARCH GROUP.

**Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart diseases in post-menopausal women.**

JAMA, 1998 ; 280 : 605-13.

2. GRADY D., HERRINGTON D., BITTNER V. ET COLL.

**Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II).**

Jama, 2002 ; 288 : 49-57.

3. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS  
**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 : 321-333.

4. THE 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 : 1701-1712.

5. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS

**Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study**

Lancet 2003 ; 362 : 419-27

6. SCARABIN P.Y., OGER E., PLU-BUREAU G., on behalf of the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) study group

**Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk.**

Lancet, 2003 ; 362 : 428-32