

Après les données du WHI
Le problème
des progestatifs de synthèse
Analyse critique

André Gorins (Paris)

Introduction

- THS  Estrogènes
±
P.S. } Incidence sur le R.R. de C.S.

- L'événement créé par la publication WHI

Rôle pernicieux des Médias

L'ère pré-WHI (1)

- **Méta-analyses anciennes**

- Armstrong - Med J Australia 1988
- Dupont et Page - Arch Int Med 1991
- Steinberg - JAMA 1985

- **Publications plus récentes**

- Colditz

THS > 5 ans

Age 60 - 65 ans

RR 1,74 (IC 1,34 - 2,18)

- Collaborative Group on hormonal factors
- Schairer
- Magnusson

L'ère pré-WHI (2)

Collaborative group on Hormonal factors (V. Beral)

R.R. disparaît après l'arrêt du THS

- 52 705 vs 108 411
- C.S. vs sans C.S.
- R.R. 1,023/année
- Incidence cumulative entre 45 et 70 ans
- THS débuté à 50 ans
 - + 2 > 5 ans THS
 - + 6 > 10 ans THS
 - + 12 > 15 ans THS

L'ère pré-WHI (3)

- **Etude de C. Schairer JAMA 2000**

Cohorte

RR de C.S. ↗ estrogènes limites de la significativité
↗ estrogènes + P.S.

(faible effectif des femmes sous E₂ + PS 4 %)

femmes minces

Courbes non convaincantes

- **Etude de C. Magnusson Int J Cancer 1998**

“ cas témoins ”

R.R. de C.S. ↗ avec P.S.

Incrimine nortestostérones

- **Etude de C. Li (Seattle) Cancer 2000**

L'association estrogènes + P.S. ↗ carcinomes
lobulaires invasifs

Limites de la significativité (faibles effectifs)

L'ère pré-WHI (4)

- **Les biais**

- Sélection
- Surveillance
- Omissions
- Paramètres

Poids +++

Absorption d'alcool

Tabac

Type anapath tumeur

- **Les conclusions**

- Élévation possible, mais faible en valeur absolue
- Berkvist NEJM 1989
- Colditz Am J Epidemio 1998
- Schairer JAMA 2000
- Magnusson Int J Cancer 1998
- Li Cancer 2000

**Incriminent
l'association
estro-progestative
surtout en continu**

L'étude WHI (1) JAMA 2002

Etude prospective randomisée en double *insu*

- 16 608 femmes

8 506 Prémarin® 0,625 mg + MPA 2,5 mg

en pilule quotidienne

8 102 placebo

traitement sans interruption (continu)

- Interruption au bout de 5,2 ans (au lieu de 8,5 prévus)
Risques (événements indésirables) > bénéfiques

- Concernant le C.S.

* 290 cas du C.S. invasifs R.R.1,26 (I.C. 1,00 – 1,59)

* l'augmentation apparaît au bout de 4 ans de THS

* + 26 % en valeur absolue

+ 8 cas/10 000 femmes/an (< 1/1 000)

Soit 38 cas au lieu de 30 cas/10 000 au total

L'étude WHI (2)

Données complémentaires importantes

- Age moyen des femmes " élevé " : 63 ans
- Obésité ++ (34 % ont eu un B.M.I. > 30)
- 1 / 3 traitées pour HTA
- 9 % traitées pour hypercholestérolémie

" Healthy Women " ? ?

Seules les femmes traitées antérieurement à la randomisation par THS ont eu un R.R. accru de C.S. (21 %)

L'étude WHI (3)

Remarques personnelles

Editorial du numéro WHI de JAMA : S. Fletcher et G. Colditz
“ When applying the results to practice, they must be translated into absolute risk. The absolute risk of harm to an individual woman is very small ” (page 367)

“ Flaws ” possibles

- Randomisation

8 506 vs 8 102 = 404 cas de différence \approx (\approx 2,5 %)

Adjonction des femmes non hystérectomisées recevant auparavant les estrogènes seuls ?

- R.R. nominal \neq R.R. ajusté (non augmenté)

L'étude WHI (4)

- Ne pas la rejeter !
- Mais esprit critique : failles et imprécisions
- C.S. invasifs probablement effet **PROMOTEUR** sur C.S. pré-existants, latents.
- Pourquoi avoir arrêté à 5,2 ans, probablement problèmes médico-légaux aux USA ?
- N'est valable que pour :
 - * Prémarin® 0,625 mg + MPA 2,5 mg/jour en continu

Ne saurait s'appliquer à d'autres schémas !



L'étude WHI (5)

Pour le MPA rappeler

- Travaux expérimentaux sur la guenon
Cline - Am J Obstet Gyn 1996

- Travaux cliniques chez la femme
Hofseth - JCEM 1999

L'étude WHI (6)

CANCERS DU SEIN APPARUS SOUS THS

Prémémarin 0,625 mg + MPA 2,5 mg / j en continu



Plus mauvais pronostic que ceux parus sous placebo

| | T.H.S | Placebo |
|--|--------|---------|
| Taille | 1,7 cm | 1,5 cm |
| N + | 25,9 % | 15,8 % |
| Stade plus avancé (Régional / Métastases) | 25,4 % | 16,0 % |
| Mammographies anormales | 31,5 % | 21,2 % |

Pas de différence concernant - le grade histologique
- les variétés histologiques

Quels P.S. ?


Spécificité propre à chacun

- Jordan cellules MCF7 – R.E.
- Poulin cellules ZR751 – R.A.
- Colletta cellules T47D

Cancer 1993

B.C. Res Treatm 1990

J Clin Invest 1991

Gestodène \Rightarrow TGF β 

- Selman

Eur J Endocrinol 1994


MPA chez la chienne IGF1 
GH 

\neq

- Estrogènes seuls

- P.S. seuls

- E + P.S.

 séquentiel
 simultané

- Administration

 continue
 discontinue

\neq

- tissu mammaire normal

- tissu dystrophique bénin

- tissu cancéreux



Publication de Plu-Bureau

Femmes préménopausées à mastopathies
Nortestostérones +

British Journal Cancer 1994
Etude non randomisée

Les schémas d'administration

- WHI simultané et continu
- Ross R.R. plus élevé avec séquentiel que continu
J Nat Cancer 2000

≠

- Magnusson
- ⇒ L. Weiss

Int J Cancer 1998



Etude de L. Weiss

Obstet Gynecol 2002

“ cas témoins ” âge 35-64 ans 1 870 vs 1953

-THS combiné – continu

R.R. de C.S. 1,54 (I.C. ↗ 1,10 – 2,17)
5 ans

Tendance significative : durée du traitement
Disparaît chez les anciennes utilisatrices

- Autres modes de THS :

aucune augmentation significative du risque

L'augmentation du R.R. de C.S. serait-elle liée à celle de la densité mammaire ?

- Seins denses “ constitutionnels ”

Wolfe PSG Publishing Company Littleton 1979

- Densité « iatrogène » (sous THS) \neq densité génétique



disparition rapide à l'arrêt de THS

Rétention aqueuse, hypervascularisation ?

André - Le Sein 2001

- Pas de conclusion



Apoptose

- **Equipe liégeoise de Foidart**

Desreux - Reproduction Humaine et Hormones 1998

Apoptose 24 à 48 h après l'arrêt du Nomegestrol

- **Implication dans le schéma thérapeutique du THS ?**

Conclusion

Il semble que :

① P.S. ajoutés aux Estrogènes → faible ↑ R.R. de C.S.

Résultats limites

- MPA ≠ des autres P.S.

- Chez les femmes non hystérectomisées
(la majorité)

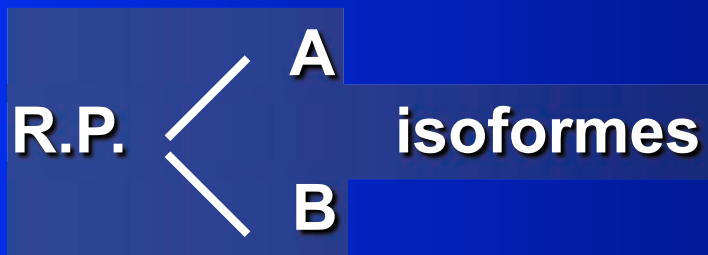
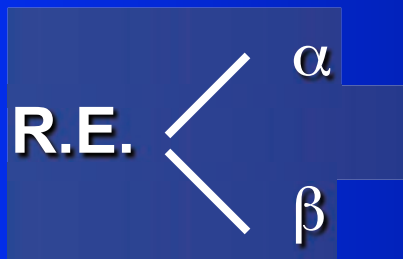
maintenir le P.S. au moins en séquentiel

(prévention de l'hyperplasie et du cancer de l'endomètre)

② Tendance vers les THS discontinus
(4 à 6 jours d'arrêt/mois)

A SUIVRE ...

Rôle des récepteurs hormonaux



THS sur mastopathies bénignes antérieures

- W. Dupont et D. Page *Cancer* 1999
- C. Byrne
Etudes de cohortes et de cas témoins
⇒ semblent disculper l'estrogénothérapie substitutive (estrogènes sulfo-conjugués) (y compris dans les hyperplasies atypiques)

Mais

- Rien sur E + P.S.
- Aucune étude prospective randomisée

Alternatives au THS classique (1)

- Raloxifène (Evista®) = SERM

Etude MORE

Cummings JAMA 1999

étude projective randomisée : 7 708

→ RAL. 5 129

→ PL. 2 579

Suivi moyen 40 mois

R.R. de C.S. invasif sous raloxifène = 0,24 (0,13 à 0,44)



RE + 0,10 (0,04 – 0,24)

Mais, raloxifène = traitement préventif de
— l'ostéoporose trabéculaire (rachis)
(ne constitue pas un traitement des troubles de la ménopause)

Alternatives au THS classique (2)

- Tibolone (Livial®)

3 métabolites → 3 α
→ 3 β
→ Δ 4

Action tissulaire locale : - Anti-sulfatase
- Anti-aromatase

- Une seule étude rétrospective cas-témoins

Tzingounis - Climateric 1995

217 patientes sous tibolone vs 931 sans traitement

↓
0 C.S.

↓
16 C.S.

(durée médiane 64 mois)

A SUIVRE...

Publication récente dans LANCET 9 Août 2003 362 – 419

« Breast Cancer and Hormone replacement therapy in the Million Women Study » (Valerie BERAL)

1. Etude de cohorte (non randomisée) Ampleur de l'effectif

- * 1 084 000 femmes âgées de 50 à 64 ans) La moitié environ
- * 9 364 C.S. invasifs) prenant THS

2. Confirme et complète l'étude du Collaborative Group on Hormonal Factors

- * THS globalement RR ↗ 1,66 (1,58 – 1,75)
- * E seuls 1,30 (1,21 – 1,40) RR ↗ avec durée de Tt
- * E + PS 2 (1,88 - 2,12) disparaît à l'arrêt

quels que soient ↗ le mode d'administration
→ le type d'E et de PS
↘ les modes séquentiels ou continus



3. En fait, au plan individuel :

- * E seuls + 5 cas / 1 000 à 10 ans
- * E + PS + 19 cas / 1 000 à 10 ans

4. SURPRISE ? pour

- * E + PS RR ↗ 1,45 (1,19 – 1,78)

à l'intérieur de la première année de THS