

Actualités sur le traitement hormonal substitutif : l'étude WHI

Martine Perrot-Applanat

➤ Aux États-Unis, deux vastes études scientifiques mettent nettement l'accent sur les risques que fait encourir l'hormonothérapie substitutive de la ménopause.

La première étude, « *the Women's Health Initiative* » (WHI), conduite sur 16608 femmes ménopausées, dont la moitié était soumise à un traitement substitutif et l'autre à l'effet d'un placebo, a été interrompue du fait d'événements indésirables. Ce traitement, administré par voie orale, associait des œstrogènes conjugués équinés (Premarin, 0,625 mg/jour) à un progestatif (acétate de médroxyprogestérone, 2,5 mg/jour). Ce type de traitement, habituel aux États-Unis, est peu utilisé en Europe. Non seulement le risque de cancer du sein est plus élevé (3,8 pour 1000 personnes par an *versus* 3 pour 1000, soit 25 % d'augmentation) après 5 ans de traitement, mais la protection cardiovasculaire qui aurait pu faire accepter une faible mais réelle augmentation du risque cancéreux se révèle inexistante [1].

Les résultats de la seconde étude conduite sur 44000 femmes durant 20 ans démontrent que celles qui ont utilisé, à la ménopause, un traitement hormonal constitué des seuls œstrogènes présentent un risque significativement augmenté de cancer de l'ovaire par rapport aux femmes non traitées (329 cas après dix ans de traitement contre 205 chez les femmes non traitées, + 60 %) [2]. Dans cette étude, dite « d'observation » et au pouvoir de conviction plus faible qu'une étude « d'intervention », le risque absolu de cancer de l'ovaire reste modéré, mais ces résultats risquent de remettre en question les trai-

tements œstrogéniques seuls à long terme. Il est nécessaire de rappeler les différentes étapes qui ont accompagné la supplémentation en œstrogènes depuis 30-40 ans pour comprendre ces résultats. Le premier gel d'œstradiol a été commercialisé en 1974, le premier *patch* en 1987, dans le but de supprimer les symptômes liés à la ménopause (bouffées de chaleur, insomnies et troubles de l'humeur, en particulier) et de freiner les altérations dues au déficit œstrogénique associé au vieillissement au niveau de la masse osseuse. Par ailleurs, un grand nombre d'études réalisées dans les années 1980 ont montré que les femmes sous traitement hormonal présentaient un meilleur profil lipidique, avec un taux moins élevé de LDL-cholestérol et un taux plus élevé de HDL; la conviction semblait acquise que le traitement à long terme était bénéfique. Cependant, en 1989, une étude suédoise rapportait une petite augmentation du risque de cancer du sein après neuf ans de traitement hormonal [3]. Le risque était multiplié par 1,7 lorsque le traitement comportait des œstrogènes seuls, et par 4,4 quand le traitement comportait une association œstro-progestative. En 1995, ont été publiés les résultats de la *Nurse Health Study* dite « Étude des infirmières de Boston », vaste étude prospective de longue durée ayant porté sur 60000 femmes; cette étude révèle à son tour une légère augmentation du nombre de cancers du sein [4], mais à partir de la cinquième année de traitement. Par ailleurs, dans cette étude, les bénéfices dépassaient les risques puisque l'on notait chez les femmes traitées une diminution

Inserm U.553,
Hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude Vellefaux,
75475 Paris Cedex 10,
France.

des accidents cardiovasculaires, ainsi qu'une faible diminution du cancer du côlon. La méta-analyse de 1997 [5] regroupant les résultats de 51 études épidémiologiques et portant sur 53000 femmes est venue confirmer les résultats de la *Nurse Study* en faveur d'une faible augmentation (x 1,35) du risque de cancer du sein pour une durée de traitement œstro-progestatif (THS) d'au moins 5 ans par rapport à celui des non utilisatrices. Cependant, les cancers chez les femmes utilisant un THS paraissent plus petits et mieux différenciés et avec moins d'envahissement ganglionnaire et de métastases que ceux détectés dans le groupe de femmes qui ne prenaient pas d'hormones [6-8]. Un nouvel essai américain sur cette hormonothérapie substitutive, réalisé en 2002 [9], a confirmé une légère augmentation du cancer du sein chez les femmes traitées pendant 7 ans.

L'intérêt de l'étude WHI publiée en juillet dernier est qu'elle réunit deux groupes comparables à tous égards: l'un recevant par tirage au sort un médicament testé, et l'autre, un placebo dénué d'activité pharmacologique. Après une première allusion au risque cardiovasculaire en 1999, lorsqu'une augmentation faible, mais inattendue, de cas de thromboses et d'infarctus a été détectée chez des femmes sous traitement hormonal substitutif, cette première étude dite « d'intervention » est arrêtée en 2002 après cinq ans au lieu de huit pour événements indésirables. La grande surprise de cette étude est qu'elle démontre pour la première fois qu'un traitement hormonal substitutif de la ménopause aug-



mente non seulement le risque de cancer du sein, mais que la protection cardio-vasculaire, en tout cas secondaire, n'existerait pas (Tableau I); les résultats rapportent en effet une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (+ 38 %), d'infarctus du myocarde (+ 23 %) et d'embolie pulmonaire. Cette étude confirme cependant une relative protection vis-à-vis du cancer du côlon (- 37 %) et de l'ostéoporose (- 33 %). Avant cette étude, on acceptait une faible augmentation du risque cancéreux mammaire, car on croyait que ce risque était contrebalancé par un bénéfice cardiovasculaire et osseux.

Nous avons nous-mêmes réalisé à l'Inserm une expertise collective sur l'impact du THS sur le risque cardiovasculaire [10]. Les conclusions générales soulignent le rôle bénéfique des œstrogènes sur le développement du processus athéromateux dans les études expérimentales; en revanche, les bénéfices cardiovasculaires du THS en terme de santé publique n'apparaissent pas suffisamment documentés ou quantifiés dans des études solides pour recommander ce traitement en prévention primaire ou secondaire du risque vasculaire. Sans remettre en cause les conclusions de l'étude WHI, plusieurs considérations sont à souligner:

- le traitement substitutif consistant en une association d'œstrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone

(Prempro, Wyeth) est peu prescrit en Europe au profit des œstrogènes naturels, en partie par voie percutanée, et d'autres progestatifs utilisés à doses modérées.

- les risques mammaires et cardiovasculaires de ces femmes étaient déjà relativement élevés dans cette étude à cause de leur âge (50 à 79 ans, et 63 ans en moyenne à l'entrée de l'étude) et d'une surcharge pondérale pour 30 % d'entre elles.

L'extrapolation de ces résultats à la France reste difficile en l'absence d'études hexagonales spécifiques et les avis des endocrinologues et des cancérologues restent partagés; cependant l'étude WHI met en garde contre le fait qu'un certain nombre de femmes de plus de 50 ans sont à risque cardio-vasculaire sans le savoir, et confirme l'idée qu'un traitement hormonal par voie orale à fortes doses ne doit plus être utilisé. Elle démontre enfin la nécessité de réaliser en France, le plus vite possible, des études épidémiologiques et cliniques avec les protocoles préconisés en France. De plus, l'impact du progestatif doit être étudié. En l'absence de telles études, une précaution pourrait être d'adapter un traitement de la ménopause à chaque femme et de le prescrire principalement (sauf cas particulier) à faibles doses durant la période des bouffées de chaleur. Bien que le bénéfice sur l'ostéoporose puisse être important, d'autres thérapeutiques aussi efficaces peuvent être proposées.

Des résultats plus complets concernant les effets du THS sur une relative protection vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer, et sur les effets des œstrogènes seuls chez des femmes ayant eu une hystérectomie, sont attendus en 2005. ♦

Update on hormone replacement therapy: the WHI study

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie le Dr Elisabeth LeNestour pour la relecture du manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigator. 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: 321-33.
2. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
3. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-7.

	E2 + P (N = 8 503)	E2 (N = 8 102)	Taux de risque	Risque absolu par 10 000 personnes et par an
Risque cardiovasculaire				
Infarctus du myocarde	164	122	1,29 (1,02 - 1,63)	+7
Accident vasculaire cérébral	127	85	1,14 (1,07 - 1,85)	+8
Embolie pulmonaire	70	31	2,13 (1,39 - 3,25)	+8
Total	694	546	1,22 (1,09 - 1,36)	
Cancer				
Sein	166	124	1,26 (1,00 - 1,59)	+8
Côlon	45	67	0,63 (0,43 - 0,92)	-6
Total	502	458	1,03 (0,90 - 1,17)	
Fractures				
Col du fémur	44	62	0,66 (0,45 - 0,98)	-5
E2 + P: Traitement associant oestrogènes et progestatifs.				

Tableau I. Résultats de l'étude WHI [1].



4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, *et al.* The use of oestrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
5. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
6. Shairer C, Gail M, Byrne C, *et al.* Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 264-70.
7. Bonnier P, Sakr R, Bennessay F, *et al.* Effects of hormone replacement therapy for menopause on prognostic factors of breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28: 745-53.
8. Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, Petroni GR. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 16-23.
9. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, *et al.* for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
10. Expertise Collective Inserm. Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk. Paris: Éditions Inserm, 2000.

NOUVELLE

Mise en évidence de processus de duplications en bloc dans le génome des vertébrés

Anne Miquelis, Laurent Abi-Rached, André Gilles, Pierre Pontarotti

> L'hypothèse selon laquelle le génome des vertébrés aurait évolué *via* plusieurs tours de polyploïdisations a déjà plus de trente ans [1]. Le génome des actuels vertébrés à mâchoires aurait dû conserver la trace de ces phénomènes sous la forme d'un réseau de régions paralogues (*voir glossaire*) au sein desquelles toutes les paires de gènes dupliqués auraient subi cet événement simultanément. L'analyse de la carte du génome humain [2] a permis d'identifier différentes régions de paralogie de ce type parmi lesquelles celle qui contient les gènes codant pour les éléments du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [3] pour lequel le processus de duplication s'est vraisemblablement produit il y a au moins 420 millions d'années [4]. Des gènes *ancres* à évolution plus lente ont été mis en évidence à proximité des gènes humains du CMH [4]. Afin de savoir si le génome de notre ancêtre a subi des duplications en bloc, nous avons choisi [5]: (1) d'analyser en détail les gènes dupliqués présents dans la série de paralogie du CMH (analyses phylogénétiques et cartes), (2) de vérifier l'hypothèse selon laquelle la duplication en bloc serait survenue après la radiation des

vertébrés et (3) de cloner les gènes équivalents chez l'amphioxus (ou lancelet), choisi comme animal modèle en raison de sa position au sein de l'arbre évolutif des métazoaires (*Figure 1*). Parmi les 18 gènes *ancres* définis comme tels par une recherche dans les bases de données de nouveaux gènes paralogues et de leurs relations phylogénétiques, onze ont été sélectionnés pour cette étude. Un cosmide (*voir glossaire*) cloné a ensuite été entièrement séquencé et analysé pour chaque gène *ancre* afin d'étudier le contenu et les relations phylogénétiques des gènes de l'amphioxus et de leurs correspondants humains (*Figure 2*). Les gènes avoisinant chaque gène *ancre* sur les cosmides correspondants ont alors été prédits par analyse bio-informatique. Un total de 41 gènes sont présents sur l'ensemble des cosmides séquencés (incluant les gènes *ancres* et les gènes avoisinants) (400 kilobases). Ces 41 gènes sont alors utilisés

pour rechercher des séquences semblables dans les bases de données. Des similitudes significatives sont observées pour 34 gènes

(7 gènes ne montrent pas de similitudes significatives avec les séquences présentes dans les bases de données), parmi lesquels 33 incluent des séquences humaines. L'analyse des jeux de données permet l'attribution du critère d'orthologie à 31 gènes de l'amphioxus parmi lesquels 9 sont des gènes *ancres* et 22 des gènes qui leur sont adjacents. L'analyse des relations phylogénétiques des gènes *ancres* de l'amphioxus permet de conclure que les duplications ayant engendré les différentes

familles de gènes *ancres* chez les vertébrés se sont produites entre 766-420 millions d'années (pour la diversification des vertébrés osseux) et probablement entre 766-528 millions d'années (pour la séparation des vertébrés à mâchoires).

L'analyse de la signification statistique de la distribution des gènes humains orthologues des gènes de l'amphioxus a été réalisée dans quatre régions de paralogie du CMH humain, sur les chromosomes 1, 6, 9 et 19 (*Figure 2*). Vingt-deux gènes de l'amphioxus situés au voisinage des gènes *ancres* clonés ont au moins un orthologue humain pour un total de 42 orthologues