

Caractéristiques des femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause : étude descriptive dans la population fréquentant les Centres d'exams de santé

Claude Kuntz¹, Yves Spyckerelle¹, Jean-Pierre Giordanella²

¹ Centre technique d'appui et de formation des Centres d'exams de santé, Saint-Étienne

² Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Paris

INTRODUCTION

La prise en charge du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) représente un enjeu économique et de santé publique important. Dans un point épidémiologique fait en 2002 par V. Ringa [1], on peut estimer en France qu'au moins 30 % des femmes ménopausées de moins de 65 ans suivent un THS, mais que cette prise en charge médicale reste très inégale dans la population susceptible d'en bénéficier. Indépendamment de la controverse actuelle sur les bénéfices et risques du THS [2], il nous a semblé utile de décrire, dans la population des Centres d'exams de santé, les principales caractéristiques socioculturelles des femmes ménopausées sous THS et leurs comportements à l'égard de la prévention des cancers.

POPULATION ET MÉTHODES

L'étude porte sur des femmes volontaires, ménopausées au moment de l'enquête, âgées de 45 à 74 ans, ayant consulté dans un des Centres d'exams de santé de l'Assurance maladie au cours du premier trimestre 2001.

Les données nécessaires à l'étude ont été recueillies à l'aide d'un auto-questionnaire spécifique mis au point dans le cadre d'une étude sur les pratiques de la mammographie [3], complété si nécessaire par une infirmière avec les consultantes à l'occasion de leur examen périodique de santé.

Différentes catégories de données ont été enregistrées : le statut marital, la catégorie socioprofessionnelle (CSP selon la codification de l'Insee), le niveau d'études, le milieu urbain ou rural, le bénéfice ou non de la Couverture médicale universelle (CMU), les antécédents gynécologiques personnels, l'existence d'un suivi gynécologique dont la pratique d'une mammographie récente et la prise actuelle d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause. La nature, le dosage ou le mode d'administration du THS n'ont pas été renseignés.

Le statut à l'égard de la ménopause repose uniquement sur la réponse des femmes à la question « Êtes-vous actuellement ménopausée ? Oui / Non / Ne sait pas ». Seules les femmes ayant répondu « oui » à la question ont été retenues dans l'étude.

Les questionnaires de l'enquête ont été saisis à l'aide d'une grille préparée sous Epi-Info intégrant les contrôles de qualité des informations. Les analyses statistiques ont été réalisées au Cetaf avec le logiciel BMDP (BMDP Statistical Software, Ltd Cork, Ireland). Les tests du Chi 2 ont été utilisés pour comparer

en analyse univariée les caractéristiques étudiées des femmes sous THS ou non. Une régression logistique a été effectuée pour déterminer les poids des variables retenues, après ajustement sur les autres variables explicatives du modèle, dans la probabilité de suivre ou non un THS au moment de l'enquête.

RÉSULTATS

Un ensemble de 8 011 femmes ménopausées a été inclus dans l'échantillon après exclusion de 368 femmes avec des antécédents personnels de cancers gynécologiques ou de cancer du sein (soit 4,4 %).

L'âge moyen des femmes de l'échantillon est de 58,8 ans (SD = 6,4 ans). Près d'une femme ménopausée sur deux dans notre échantillon, soit 48,7 %, suit un THS au jour de l'examen de santé.

Le tableau 1 présente la fréquence des femmes sous THS en fonction des différentes caractéristiques étudiées. On note ainsi en analyse univariée que la fréquence des femmes sous THS varie avec l'âge ; elle est plus élevée pour les tranches d'âge comprises entre 50 et 59 ans (57,3 % entre 50 et 54 ans, 58,9 % entre 55 et 59 ans). Cette fréquence est plus faible chez les femmes bénéficiaires de la CMU. La prise d'un THS est plus fréquente chez les femmes mariées (51,8 %) et chez les femmes ayant un diplôme élevé (57,7 %). Il n'y a pas de différence de fréquence selon le milieu urbain ou rural dans notre échantillon.

Enfin on observe que la fréquence de la prise d'un THS est liée aux antécédents et comportements de soins ou de prévention gynécologique, indépendamment de la tranche d'âge, que ce soit pour la réalisation d'une mammographie récente de deux ans ou moins, ou encore celle d'un frottis cervical dans les trois dernières années précédant l'examen périodique de santé.

Le tableau 2 présente les résultats de la régression logistique permettant d'apprécier, après ajustement, les variables associées au fait de prendre ou non un THS au moment de l'enquête.

La probabilité de bénéficier d'un THS est plus élevée chez les femmes âgées de 55 à 59 ans comparée à celle des femmes de 45 à 49 ans prise en classe de référence (OR = 1,39), mariées (OR = 1,26), diplômées (OR = 1,40). En revanche, les femmes bénéficiant de la CMU ont moins souvent recours au THS (OR = 0,61).

La pratique récente d'une mammographie ou d'un frottis cervical, ou encore un antécédent d'hystérectomie sont également associés à un suivi plus fréquent d'un THS.

Tableau 1

Répartition de l'échantillon selon les caractéristiques étudiées et fréquence des femmes sous THS			
	Effectif	% THS	p
Âge			*
Total	8 011	48,7	
45 – 49 ans	434	50,2	
50 – 54 ans	1 920	57,3	
55 – 59 ans	2 183	58,9	
60 – 64 ans	1 765	48,4	
65 – 74 ans	1 709	26,2	
Milieu			NS
Urbain	5 463	48,3	
Rural	2 548	49,4	
Situation familiale			*
Célibataire	466	38,8	
Mariée	5 711	51,8	
Veuve – Divorcée	1 832	41,6	
Bénéficiaire de la CMU			*
Oui	470	33,0	
Non	7 400	49,7	
Diplôme			*
Aucun – CEP	3 390	40,8	
CAP – BEP	2 783	52,7	
Bac et plus	1 818	57,7	
Antécédents médicaux			
Mammographie < 2 ans			*
Oui	3 960	61,9	
Non	4 051	35,1	
Frottis cervical < 3 ans			*
Oui	2 619	57,7	
Non	5 392	30,0	
Hystérectomie			*
Oui	1 653	53,4	
Non	6 252	47,6	

* p < 0,001

DISCUSSION

Cette étude repose sur un échantillon de femmes, volontaires, examinées dans le cadre d'un examen périodique de santé proposé aux assurés et ayant-droits du régime général de l'Assurance maladie. Il n'est pas représentatif de la population générale car l'examen périodique de santé repose sur le volontariat et ne couvre pas tous les régimes de protection sociale, en particulier les agriculteurs, artisans et commerçants ; ceci limite toute extrapolation des fréquences observées. Dans le cadre de cette étude, nous n'avons pas comptabilisé les refus de participation d'expérience d'études faites dans ce type d'enquête indique en général un faible taux de refus parmi les consultantes.

Effectuée en 2001, cette étude montre un niveau élevé de femmes prenant un THS. En effet, on observe que près de 60 % des femmes de 50 à 59 ans ont pris un THS. Même en considérant qu'une surestimation est possible compte tenu des réserves méthodologiques faites ci-dessus, le pourcentage de femmes concernées par une prise en charge médicale de la ménopause est en nette augmentation. Ces résultats confirment la tendance observée dans l'étude menée de 1993 à 1996 dans les Bouches-du-Rhône ou en trois ans le pourcentage de femmes sous THS était passé de 18 à 27 % (avec un taux de THS qui atteignait déjà 36 % chez les femmes de 55 à 59 ans [5]). Par ailleurs les taux de THS constatés dans notre étude sont confirmés par des études internationales, notamment des études anglaises récentes qui indiquent que près de 60 % des femmes âgées de 51 à 57 ans ont pris un THS [4].

Ce sont les femmes les plus jeunes (< 60 ans) qui bénéficient le plus souvent d'un THS : ce fait peut traduire en soit un effet génération, une génération habituée à la contraception et en corollaire à une prise en charge par le système de soins, ou pour les plus âgées un arrêt du traitement après une certaine

durée ; cette étude transversale ne permet pas de répondre à ces hypothèses : on peut indiquer que les femmes les plus âgées (> 60 ans) ont dans cette étude plus souvent des antécédents de prise de THS que les plus jeunes (18 % entre 65 et 74 ans versus 10 % entre 50 et 54 ans). On peut noter cependant que la fréquence des femmes sous THS est associée plus souvent à une prise en charge gynécologique que ce soit par la réalisation récente d'un frottis cervical ou d'une mammographie, le sens de cette association cause ou conséquence directe du THS ne peut également pas être établi dans cette étude.

La prise d'un THS est liée au niveau socioéconomique comme le souligne l'association avec la CMU, révélatrice de l'accès aux soins, ou encore le diplôme, variable culturelle, dont on connaît l'importance dans les déterminants en matière de santé [6].

Tableau 2

Principaux déterminants associés au suivi d'un THS (régression logistique)			
Déterminants	OR*	[IC (95 %)]	
Âge			
45 – 49 ans	1		
50 – 54 ans	1,31	[1,04 - 1,65]	
55 – 59 ans	1,39	[1,10 - 1,74]	
60 – 64 ans	0,95	[0,75 - 1,20]	
65 – 74 ans	0,39	[0,31 - 0,50]	
Situation de famille			
Célibataire	1		
Mariée	1,26	[1,00 - 1,58]	
Veuve – Divorcée	1,06	[0,83 - 1,35]	
Diplôme			
Aucun – CEP	1		
CAP – BEP	1,21	[1,08 - 1,36]	
Bac et plus	1,40	[1,22 - 1,59]	
Bénéficiaire CMU	Non	1	
	Oui	0,61	[0,48 - 0,76]
Suivi gynécologique			
Mammographie < 2 ans	Non	1	
	Oui	2,12	[1,91 - 2,34]
Frottis < 3 ans	Non	1	
	Oui	2,98	[2,33 - 3,37]
Hystérectomie	Non	1	
	Oui	2,16	[1,89 - 2,47]

*Odd ratios estimés et intervalles de confiance à 95 % à partir d'un modèle de régression logistique incluant l'âge, la situation de famille, le diplôme, la PCS, le bénéfice de la CMU, le suivi gynécologique, le milieu urbain ou rural.

RÉFÉRENCES

- [1] Ringa V. Traitement hormonal substitutif de la ménopause. Le point épidémiologique en 2002. Actualité et dossier en santé publique 2002; 38:18-21.
- [2] Writing Group for the Women's Health Initiative. 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):321-33.
- [3] Spyckerelle Y, Kuntz C, Giordanella JP, Ancelle-Park R. Pratiques de la mammographie chez les femmes de 50 à 59 ans, comparaisons entre les départements avec et sans dépistage organisé. BEH 2003 ; 04:22-3.
- [4] Rymer J, Wilson R, Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. BMJ 2003; 326:322-6.
- [5] Séradour B, Estève J, Heid P, Jacquemier J. Hormone replacement therapy and screening mammography : analysis of the results in the Bouche du Rhône programme. J Med Screening, 1999; 6:99-102.
- [6] Pansini F, Bacchi Modena AB, de Aloysio D, et al Sociodemographic and clinical factors associated with HRT in women attending menopause clinics in Italy. Climateric, 2000; 4:241-7.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les médecins et l'ensemble des personnes des Centres d'examen de santé ayant contribué à cette étude.

Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein : commentaires sur les résultats de la Million Women Study

Agnès Fournier¹, Françoise Clavel¹, Catherine Hill²

¹ Institut national de la santé et de la recherche médicale ; ² Institut Gustave Roussy

Un an après la publication des résultats de l'essai randomisé Women's Health Initiative (WHI) [1] qui eurent un important retentissement médiatique, les données concernant la relation entre traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) et risque de cancer du sein viennent s'enrichir des conclusions d'une large enquête de cohorte prospective, la Million Women Study (MWS) [2].

L'enquête a été menée sur un peu plus d'un million de femmes anglaises de 50 à 64 ans. Entre 1996 et 2001, les femmes invitées à se présenter à une mammographie de dépistage recevaient un questionnaire incluant des questions sur leur prise actuelle et passée de THS. Ces femmes étaient ensuite suivies et la survenue de cancers du sein invasifs était identifiée au moyen des registres de cancers du National Health Service.

Cette étude confirme, après 2,6 ans de suivi en moyenne, l'augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise de THS. Le risque est d'autant plus grand que la durée d'utilisation est grande et l'augmentation du risque est limitée à la période d'utilisation du THS (ce résultat est retrouvé de manière assez constante dans les enquêtes d'observation menées jusqu'à présent [3]). Comme le suggéraient également la plupart

des enquêtes d'observation récentes, l'augmentation du risque est significativement plus grande avec les associations estro-progestatives qu'avec les estrogènes seuls : par rapport aux non-utilisatrices de THS, le risque est multiplié par 2 avec une association estro-progestative et augmenté de 30 % avec les estrogènes seuls (figure 1).

La Million Women Study a en outre permis de comparer l'effet de différents traitements sur le risque de cancer du sein. Le résultat capital de cette étude est que l'augmentation de risque observée ne dépend, pour les œstrogènes, ni du type (conjugué équin ou œstradiol), ni de la dose, ni de la voie d'administration (orale, transdermique ou par implants) (figure 2) ; de même, pour les associations, l'augmentation du risque ne dépend ni du type de progestatif utilisé (acétate de médroxyprogestérone, noréthistérone, norgestrel / levonorgestrel), ni du schéma d'administration (séquentiel ou continu) (figure 3). D'autre part, la tibolone, stéroïde de synthèse qui présente à la fois une activité

Figure 1

Risque relatif de cancer du sein invasif en fonction du délai depuis l'arrêt du THS et du type de THS utilisé à l'inclusion, d'après la Million Women Study [2]

THS à l'inclusion	Cas / Population	Risque relatif [IC 95%]*
Jamais de THS	2 894/392 757	1,00 [0,96-1,04]
Utilisation ancienne	1 044/150 179	1,01 [0,95-1,08]
Utilisation en cours :		
Estrogène seul	991/115 383	1,30 [1,22-1,38]
Estrogène + progestatif	1 934/142 870	2,00 [1,91-2,09]
Tibolone	184/18 186	1,45 [1,25-1,67]
Autres / Non spécifié	93/9 548	1,44 [1,17-1,76]

* Catégorie de référence : femmes n'ayant jamais utilisé de THS. Risque relatif ajusté sur l'âge, le délai depuis la ménopause, la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme, sur les antécédents familiaux de cancer du sein, l'indice de masse corporelle, la région et un indice de pauvreté.

Guide de lecture des graphiques : la taille du carré est proportionnelle à la quantité d'information (i.e. aux effectifs de chaque groupe), le centre du carré se positionne au niveau du risque relatif, et le trait horizontal traversant le carré représente l'intervalle de confiance de ce risque relatif.

Risque relatif de cancer du sein invasif en fonction de la molécule, de la dose et de la voie d'administration de l'estrogène seul utilisé à l'inclusion, d'après la Million Women Study [2]

Utilisation d'estrogènes seuls	Cas / Population	Risque relatif [IC 95%]*
Tous types d'estrogènes seuls	991/115 383	1,30 [1,21-1,40]
Par molécule et dose		
Estrogènes conjugués équins	426/48 386	1,29 [1,16-1,43]
≤ 0,625 mg	288/33 039	1,25 [1,11-1,41]
> 0,625 mg	135/15 181	1,36 [1,14-1,61]
Œstradiol	454/56 322	1,24 [1,12-1,37]
≤ 1 mg	367/44 898	1,25 [1,12-1,40]
> 1 mg	47/6 455	1,19 [0,89-1,58]
Par voie d'administration		
Orale	606/68 351	1,32 [1,21-1,45]
Transdermique	324/40 015	1,24 [1,11-1,39]
Implant	54/5 272	1,65 [1,26-2,16]

* Catégorie de référence : femmes n'ayant jamais utilisé de THS. Risque relatif ajusté sur l'âge, le délai depuis la ménopause, la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme, sur les antécédents familiaux de cancer du sein, l'indice de masse corporelle, la région et un indice de pauvreté.

Figure 3

Risques relatifs de cancer du sein invasif en fonction du type de progestatif et du schéma d'administration de l'association estro-progestative utilisée à l'inclusion, d'après la Million Women Study [2]

Utilisation d'une association estro-progestative	Durée d'utilisation < 5 ans	Durée d'utilisation ≥ 5 ans
	Cas / Population	Cas / Population
Tous types d'association	679/59 011	1 212/80 585
Par type de progestatif		
Acétate de médroxyprogestérone	117/11 280	196/12 628
Noréthistérone	253/24 667	390/27 841
Norgestrel / levonorgestrel	290/20 952	608/38 494
Par schéma d'administration		
Séquentiel	403/33 124	778/52 518
Continu	243/23 708	388/25 286

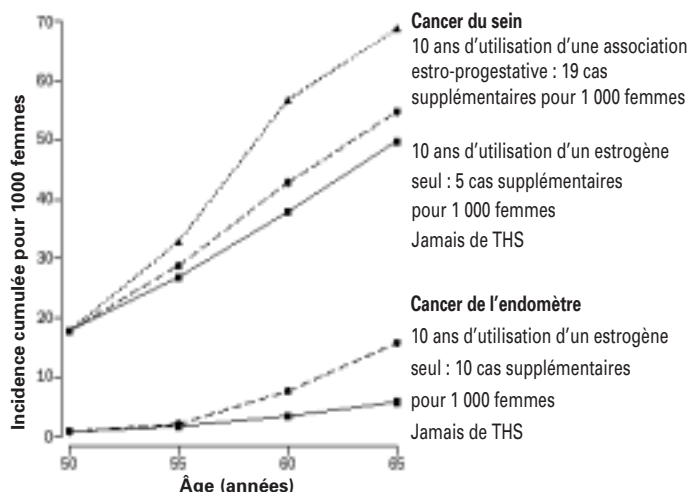
* Catégorie de référence : femmes n'ayant jamais utilisé de THS. Risque relatif ajusté sur l'âge, le délai depuis la ménopause, la parité et l'âge à la première grossesse menée à terme, sur les antécédents familiaux de cancer du sein, l'indice de masse corporelle, la région et un indice de pauvreté.

estrogénique, progestative et androgénique, est associée à une augmentation significative du risque de cancer du sein qui semble être du même ordre que le risque associé aux œstrogènes seuls (figure 1).

Les auteurs estiment qu'un traitement estrogénique seul administré pendant 5 ans à 1 000 femmes de 50 ans suivies jusqu'à 65 ans induirait 1,5 cancers du sein de plus que chez 1 000 femmes non traitées, un traitement estro-progestatif administré pendant 5 ans conduisant à 6 cancers du sein supplémentaires. Dix années de traitement par estrogènes seuls ou associés à un progestatif entraîneraient, respectivement, 5 et 19 cas supplémentaires (figure 4).

Figure 4

Estimation de l'incidence cumulée de cancer du sein et de cancer de l'endomètre pour 1 000 femmes qui n'ont jamais utilisé de THS et pour 1 000 femmes qui ont utilisé un THS pendant 10 années à partir de 50 ans, d'après la Million Women Study [2]



L'essai contrôlé randomisé WHI démontre, de la façon la plus rigoureuse possible, qu'une association continue d'un estrogène conjugué équin et d'acétate de médroxyprogestérone augmente le risque de cancer du sein [1, 4]. Il restait à savoir si cette aug-

mentation de risque était extrapolable à d'autres types de THS. Les résultats de l'étude MWS montrent clairement que oui. Même si, à ce jour, l'impact des THS utilisant d'autres progestatifs, comme la progestérone micronisée ou la dydrogestérone, souvent utilisés en France, n'a toujours pas été évalué, il serait dangereux de continuer à prescrire très largement les THS. L'augmentation du risque de cancer du sein (et l'augmentation de risque de cancer de l'endomètre avec les estrogènes seuls) s'observe avec tous les types de THS étudiés jusqu'à présent. Ceci impose donc de prescrire ces traitements avec une extrême prudence. Mais il ne faut pas les remplacer par des traitements dont l'efficacité n'est pas prouvée ou dont les effets à long terme ne sont pas évalués, comme les phyto-estrogènes ou la DHEA.

RÉFÉRENCES

- [1] Writing Group for the Women's Health Initiative. 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.
- [2] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
- [3] Fournier A, Hill C, Clavel-Chapelon F. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein. *Bull Cancer* 2003; 90:821-31.
- [4] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.

REMERCIEMENTS

Article publié avec l'aimable autorisation des auteurs et de la rédaction du Bulletin du cancer.

SOURCE

A. Fournier, F. Clavel-Chapelon, C. Hill. Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein : commentaires sur les résultats de la Million Women Study. *Bulletin du cancer* 2003; 90(10):924-6.

ERRATUM

Dans l'article intitulé Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002 (BEH n°4/2004 du 20 janvier 2004), nous vous signalons une inversion de légendes entre les sujets de nationalité française et étrangère dans la figure 1 page 13.

Pour un article corrigé, veuillez consulter la rubrique BEH sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>

Pour plus d'informations, vous pouvez consulter la mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) - Afssaps, décembre 2003 sur le site : <http://www.agmed.sante.gouv.fr>