

L'effet des œstrogènes durant la ménopause sur le risque et l'âge d'apparition de la maladie d'Alzheimer

Julie Bergeron, étudiante en pharmacie

Sonia Pelletier, étudiante en pharmacie

Louise Mallet, Pharm.D.,

Professeure agrégée de clinique

Pharmacienne clinicienne en gériatrie

Centre universitaire de santé McGill

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Titre de l'article - Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996; 348:429-32.

Auteurs - Tang MX, Jacobs D, Stern Y et collaborateurs.

Commanditaire - Subventions fédérales, le fonds Banbury et une bourse facultaire de l'association de la maladie d'Alzheimer et de désordres connexes.

Cadre de l'étude - Le recrutement a été effectué parmi la population féminine du nord de Manhattan, dans l'état de New York.

Devis - Étude d'observation.

Patients - Les personnes admissibles à cette étude étaient des femmes postménopausées ne présentant pas de démence et demeurant en milieu ambulatoire. Les participantes potentielles ont reçu une lettre leur expliquant qu'elles avaient été sélectionnées pour participer à une étude sur le vieillissement. Les personnes qui acceptaient de participer à l'étude devaient passer une entrevue de 90 minutes et se soumettre à une évaluation qui comprenait les éléments suivants : les antécédents médicaux, un examen physique et neurologique ainsi que des tests neuropsychologiques d'une durée d'une heure. Les critères d'inclusion étaient les suivants : 1) aucun signe de troubles cognitifs; 2) aucun antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de maladie de Parkinson; 3) accepter d'effectuer au moins un autre examen annuel subséquent.

Interventions

Un interviewer formé évaluait la prise orale antérieure ou actuelle d'œstrogènes par l'entremise d'un questionnaire standardisé. Les questions portaient sur les points suivants : 1) si la femme avait pris des œstrogènes, on lui demandait à quel âge elle avait commencé et cessé; 2) le nom de la préparation d'œstrogènes, mais pas la dose; 3) son âge à la ménopause; 4) s'il s'agissait d'une ménopause naturelle ou consécutive à une chirurgie. Le suivi consistait en un examen annuel et variait d'un an à cinq ans.

Points évalués

Le diagnostic de démence était établi à partir des dossiers médicaux, des clichés d'imagerie ainsi que des données recueillies à l'examen initial et aux examens de suivi. Les médecins et les neuropsychologues qui évaluaient les renseignements en vue d'établir le diagnostic n'étaient pas informés de l'exposition des patientes aux œstrogènes. Les critères pour le diagnostic de démence étaient les suivants : 1) des signes d'une diminution des fonctions cognitives, ainsi que l'a démontré la batterie des tests neuropsychologiques; 2) une modification du fonctionnement social et fonctionnel. Les données ont été examinées dans le but d'identifier l'étiologie de la démence à l'aide des critères standard pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. On a tenu compte de l'origine ethnique ainsi que du génotype de l'apolipoprotéine E.

Résultats

La moyenne d'âge était de $74,2 \pm 7,0$ ans et la durée moyenne de scolarité était de $9,2 \pm 4,6$ années. L'âge à la ménopause était le même pour les deux groupes étudiés. Un groupe de 156 femmes ont mentionné avoir utilisé des œstrogènes après le début de la ménopause et la durée moyenne d'utilisation était de 6,8 années (écart 2 mois à 49 années).

Les résultats suggèrent que la prise d'œstrogènes représente un facteur protecteur quant au début d'apparition de la maladie d'Alzheimer ($RR = 0,40$, $p = 0,01$). De plus, le risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les femmes qui ont pris des œstrogènes pendant une période supérieure à un an est statistiquement moins élevé que chez celles qui en ont utilisé durant moins d'un an ($RR = 0,13$, $p < 0,01$).

Conclusion

La prise d'œstrogènes chez les femmes postménopausées semble retarder le début de la maladie d'Alzheimer et diminuerait le risque de développer la maladie. La durée de l'utilisation des œstrogènes semble être un facteur important dans la réduction du risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?	NON, puisqu'il s'agit d'une étude d'observation. Cependant, pour compenser l'absence de randomisation, ce type d'étude requiert la définition de caractéristiques précises concernant les patientes de chacun des groupes avant l'exposition, mais cela n'a pas été fait.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? Le suivi des patients a-t-il été complété?	On sait que 181 femmes (16 %) ont participé à un seul suivi. On ne précise pas les raisons du départ ni à quel groupe appartenaient ces femmes, ni si ces femmes ont développé la maladie d'Alzheimer. Toutefois, on mentionne que ces femmes sont identiques aux autres pour ce qui est de l'âge, de l'éducation, de l'origine ethnique et de l'utilisation d'œstrogènes. Il n'y a pas de mention d'évaluation de l'observance au traitement.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient assignés de façon aléatoire (intention de traiter)?	NON MENTIONNÉ.
Les traitements ont-ils été effectués à l'insu des patients, des médecins et du personnel impliqués?	NON, puisque l'étude se base sur la mémoire des patientes pour connaître l'utilisation d'œstrogènes. Cependant, les médecins et les neuropsychologues qui ont suivi et évalué les patientes ne savaient pas si celles-ci avaient pris ou non des œstrogènes.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	Les auteurs ne présentent aucune donnée comparant les deux groupes. Toutefois, on peut relever certaines comparaisons : âge, nombre d'années de scolarité, nationalité, hystérectomie, âge à la ménopause. En ce qui concerne les quatre premiers éléments, les deux groupes n'étaient pas comparables. Les femmes du groupe œstrogènes étaient plus jeunes, avaient un plus grand nombre d'années de scolarité, une plus grande proportion de femmes avaient eu une hystérectomie et la prise d'œstrogènes était moins élevée chez les femmes de race noire.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	NON MENTIONNÉ. Le suivi des patientes et leur évaluation annuelle n'ont pas été précisés. On ne sait pas s'il y avait prise ou non d'autres médicaments ni s'il y avait d'autres pathologies, ce qui pourrait amener un suivi différent.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	Le tableau I indique qu'il faudrait traiter 7 patientes pendant plus d'un an pour diminuer le risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cependant, on ne sait pas quel type d'œstrogènes, quelle dose ni pendant combien de temps il faudrait les traiter pour obtenir ces résultats. On ne sait pas non plus de combien de temps est retardée la maladie.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un intervalle de confiance (IC) de 95 %.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patients?	Il faut prendre en considération les critères d'exclusion de l'étude qui pourraient s'appliquer à nos patientes. On ne mentionne toutefois pas les co-morbidités, la médication ni le niveau socioéconomique des patientes.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	La maladie d'Alzheimer a été diagnostiquée à partir de critères standard déjà établis en plus des antécédents médicaux. Cependant, le diagnostic (essentiellement clinique) est difficile à établir et nécessite plusieurs évaluations médicales.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	L'étude effectuée est une étude d'observation et a des limites. La prise d'œstrogènes est basée sur la mémoire. On n'y retrouve aucune information quant à la nature du type d'hormone, aux doses prises et à la durée du traitement. De plus, les groupes au départ n'étaient pas comparables. Plusieurs biais peuvent venir changer les résultats.

Tableau I : Résultats d'une prise d'œstrogènes pendant plus d'une année

	Pas d'œstrogènes	Prise d'œstrogènes	RRR	RAR	NPT
Risque de développer la maladie d'Alzheimer	16,3 %	1,7 %	89,4 %	14,6 %	7

RRR = réduction relative du risque
RAR = réduction absolue du risque
NPT = nombre de patientes à traiter

Discussion et conclusion :

Les œstrogènes sont souvent utilisés chez la femme ménopausée et de nombreux bénéfices ont été rapportés¹. Paganini-Hill et ses collaborateurs ont démontré que des effets bénéfiques pourraient être observés concernant la maladie d'Alzheimer et l'utilisation d'œstrogènes².

Les résultats de cette étude semblent indiquer qu'il faudrait traiter 7 femmes pendant plus d'une année avec des œstrogènes pour diminuer le risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cela peut paraître très efficace à prime abord, mais il faut tenir compte du fait qu'on ne sait pas vraiment avec quelles hormones ces femmes ont été traitées, pendant combien de temps elles l'ont été ni de combien d'années est retardée la maladie. De plus, aucune évaluation de la fidélité au traitement n'a été effectuée.

Plusieurs biais, soit de sélection, soit d'exposition, nous empêchent de conclure qu'il faudrait traiter les femmes avec des œstrogènes à la ménopause pour prévenir le risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer. Dans une étude de cohorte, il est primordial de déterminer une série de caractéristiques pour décrire les patientes (habitudes de vie, autres pathologies, médication) afin d'obtenir des groupes comparables et de compenser l'absence de randomisation³. Seulement quelques caractéristiques ont été définies dans cette étude, ce qui est insuffisant pour dire que les groupes sont comparables. On ne peut pas exclure que ce type d'étude peut amener des variables confondantes, car les femmes qui décident d'utiliser des œstrogènes peuvent possiblement avoir un style de vie et des caractéristiques différentes de celles qui décident de ne pas en prendre.

Les auteurs utilisent les critères NINCDS-ADRDA. Bien que ces critères soient précis, il y a toujours place à l'interprétation. Plusieurs évaluations médicales sont nécessaires avant de poser un diagnostic, puisque plu-

sieurs variables confondantes peuvent altérer les fonctions cognitives : dépression, infection, prise de certains médicaments.

Cette étude faisait un suivi de un à cinq ans après le début de l'étude, avec un examen annuel de détection de la maladie. Il faudrait toutefois effectuer une étude de plus longue durée, car ce suivi est nettement insuffisant pour ce type de maladie. De plus, on ne sait pas ce qui est advenu des patientes qui ont abandonné l'étude après un an : ont-elles ou non développé la maladie durant les quatre autres années? Question importante puisqu'on sait que l'âge est un facteur de risque d'apparition de la maladie. Une étude randomisée, avec un échantillon beaucoup plus grand, qui comparerait un groupe placebo à un groupe prenant tel type d'œstrogènes, à telle dose et pendant un certain nombre de mois ou d'années déterminé, avec un suivi sur plusieurs années, permettrait d'obtenir des résultats plus fiables, d'éviter certains biais et de mener à des conclusions plus facilement applicables.

Cet article a été rédigé dans le cadre du cours Pharmacothérapie gériatrique PHM 6504 de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

Pour toute correspondance :
Louise Mallet, Pharm.D.,
Professeure agrégée de clinique
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Tél. : (514) 343-7002 Téléc. : (514) 343-6120
courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Références :

1. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;345:34-40.
2. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994;140:256-61.
3. Etmann M, Wright JM, Carleton BC. Evidence-Based Pharmacotherapy: Review of Basic Concepts and Applications in Clinical Practice. *Ann Pharmacother* 1998;32:1193-1200.