

## Doit-on recommander une thérapie oestrogénique chez les femmes post-ménopausées afin de ralentir la progression d'une maladie coronarienne athéroscléreuse?

Karine Arpin, étudiante en pharmacie  
Julie Asselin, étudiante en pharmacie  
Louise Mallet, Pharm.D., professeur adjoint de clinique  
Faculté de pharmacie, Université de Montréal  
Pharmacienne clinicienne en gériatrie  
Centre universitaire McGill, pavillon Royal Victoria

**Titre** - Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *NEJM* 2000; 343:522-29.

**Auteurs** - Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et collaborateurs.

**Commanditaires** - Institut national du coeur, des poumons et du sang, *National Center for Research Resources General Clinical Research Center grant* et Recherche Wyeth-Ayerst.

**Cadre de l'étude** - Le recrutement s'est effectué dans six centres médicaux américains. Il a débuté en janvier 1995 et s'est terminé en décembre 1996.

**Devis** - Étude multicentrique à répartition aléatoire, avec intention de traiter et à double insu, contrôlée avec un placebo.

**Patientes** - Les patientes admissibles étaient des femmes post-ménopausées ne recevant pas de thérapie oestrogénique et ayant présenté un ou plusieurs épisodes de sténoses coronariennes de l'épicarde et qui représentaient au moins 30 % du diamètre de la lumière coronarienne normale. Le statut de femme post-ménopausée était défini par la présence de l'une des conditions suivantes : moins de 55 ans avec absence de menstruations naturelles depuis au moins cinq ans; absence de menstruations naturelles depuis au moins un an et un taux sérique d'hormone folliculo-stimulante supérieure à 40 UI par litre; une oophorectomie bilatérale documentée ou rapportée par la patiente; ou un taux sérique d'hormone folliculo-stimulante supérieur à 40 UI par litre ainsi qu'un taux sérique d'oestrogènes inférieur à 25 pg par millilitre (91,8 pmol par litre). Les vingt-huit femmes qui étaient sous thérapie oestrogénique lors de la première visite ont dû cesser la prise d'hormones trois mois avant d'être admises dans l'étude.

Les femmes étaient exclues pour les conditions suivantes : cancer du sein ou de l'endomètre connu ou suspecté; pontage artério-coronarien prévu ou planifié; antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire; calculs biliaires symptomatiques; un taux sérique d'aspartate aminotransférase 1,5 fois supérieur à la valeur normale; une concentration de triglycérides supérieure à 400 mg par décilitre à jeun (4,52 mmol par litre); un taux sérique de créatinine supérieur à 2 mg par décilitre (176,8 mmol par litre); une sténose de l'artère coronarienne principale gauche supérieure à 70 %; une hypertension artérielle non contrôlée et un diabète non contrôlé.

### Interventions

Les patientes étaient assignées à trois groupes différents et recevaient deux comprimés par jour pour une durée de 3,2 ans. Les patientes du premier groupe prenaient un comprimé de 0,625 mg d'oestrogènes conjugués et un comprimé de placebo; celles du second groupe prenaient un comprimé contenant 0,625 mg d'oestrogènes conjugués et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone en plus d'un comprimé placebo. Finalement, deux comprimés de placebo étaient administrés aux patientes du troisième groupe.

### Points évalués

La progression des lésions athéroscléreuses par la mesure du diamètre des artères coronariennes à l'aide d'une angiographie coronarienne et le pourcentage de sténose (point principal) ont été évalués. Les événements et la mortalité reliés aux maladies coronariennes ont également été évalués. Les auteurs ont tenté de déterminer l'effet de la thérapie hormonale sur le profil lipidique (LDL, HDL et triglycérides à jeun), les événements gynécologiques (hyperplasie ou cancer de l'endomètre, saignements vaginaux, hystérectomie, dilatation et curetage) ainsi que les effets associés à la prise d'hormones (cancer du sein, fractures, cholécystectomie).

### Résultats

À la suite d'un traitement moyen de 3,2 années, les patientes prenant des oestrogènes conjugués ou une combinaison d'oestrogènes et d'acétate de médroxyprogestérone n'ont pas démontré de différence significative par rapport au placebo au niveau du diamètre des artères coronariennes à la fin du suivi ( $p=0,64$  et  $p=0,22$  respectivement). De même, aucune différence significative n'a été remarquée dans la différence de diamètre entre le début et la fin de l'étude ( $p=0,62$  pour la comparaison entre les oestrogènes et le placebo et  $p=0,06$  pour la comparaison entre les oestrogènes combinés avec la médroxyprogestérone et le placebo). Chez les patientes sous hormonothérapie, le pourcentage de sténose à la fin de l'étude ne s'est pas avéré significativement différent du placebo ( $p=0,88$  pour les oestrogènes et  $p=0,19$  pour la combinaison).

Il y a eu neuf décès associés aux maladies coronariennes dont quatre dans le groupe des oestrogènes, deux dans le groupe combiné et trois avec le placebo ( $p=0,65$  pour la comparaison des trois traitements). La fréquence de tous les événements liés aux maladies coronariennes dans les groupes traités versus le groupe placebo était similaire ( $p=0,69$  pour la comparaison des trois traitements).

Par ailleurs, dans les deux groupes traités, les LDL ont diminué par rapport au placebo ( $P=0,02$  pour le groupe des oestro-

gènes et  $P < 0,001$  pour le groupe avec la combinaison), les HDL ont augmenté par rapport au placebo ( $P < 0,01$  pour les deux comparaisons) et les triglycérides ont augmenté comme avec le placebo ( $P > 0,10$  pour les deux comparaisons). On a remarqué une augmentation des effets indésirables (une hyperplasie simple et complexe ainsi que des saignements vaginaux) chez les patientes traitées par rapport aux patientes prenant le placebo ( $P < 0,001$ ). Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation de carcinomes endométriaux chez aucune des patientes traitées ( $P = 1$ ). Enfin, les auteurs n'ont noté aucune différence significative pour les effets associés à la prise d'hormones (cancer du sein, fractures, cholécystectomie).

### Conclusion

Les patientes post-ménopausées souffrant d'une maladie coronarienne athéroscléreuse (MCAS) ne devraient pas utiliser l'hormonothérapie de remplacement (œstrogènes seuls ou combinés avec la médroxyprogestérone) dans l'optique de diminuer la progression de leur coronaropathie. Toutefois, il est important de ne pas extrapoler les résultats obtenus en prévention secondaire aux femmes prenant une hormonothérapie pour une prévention primaire (sans épisode de MCAS antérieur).

**Tableau I : Résultats principaux concernant l'œstrogène seul.**

Critères évalués	Placebo (N = 105)	Oestrogènes (N = 100)	RRR	RRA	NPT
* Événements reliés à la maladie coronarienne	32 %	29 %	9 %	3 %	—
** Hyperplasie simple de l'endomètre	0 %	19 %	100 %	19 %	5
** Hyperplasie complexe de l'endomètre	0 %	26 %	100 %	26 %	4
** Saignements abondants ou persistants	3 %	53 %	94 %	50 %	2

RRR : réduction du risque relatif; RRA : réduction du risque absolu; NPT : nombre de patient à traiter.

\*  $p = 0,69$  \*\*  $p < 0,001$

**Tableau II : Résultats principaux concernant l'œstrogène combiné avec la médroxyprogestérone.**

Critères évalués	Placebo (N = 105)	Oestrogènes et médroxyprogestérone (N = 104)	RRR	RRA	NPT
* Événements reliés à la maladie coronarienne	32 %	27 %	16 %	5 %	—
Hyperplasie simple de l'endomètre	0 %	0 %	—	0 %	—
** Hyperplasie complexe de l'endomètre	0 %	5 %	100 %	5 %	20
** Saignements abondants ou persistants	3 %	30 %	90 %	27 %	4

RRR : réduction du risque relatif; RRA : réduction du risque absolu; NPT : nombre de patient à traiter.

\*  $p = 0,69$  \*\*  $p < 0,001$

### Grille d'évaluation critique

#### Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupe de traitement?

OUI, les patientes ont été assignées de façon aléatoire à la suite de la procédure de stratification. Celle-ci était effectuée selon l'utilisation d'une thérapie hypolipémiante et selon le site clinique.

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?

OUI et NON, toutes les patientes assignées de façon aléatoire ont été évaluées pour les événements et la mortalité cardio-vasculaires ainsi que pour les événements gynécologiques et les conséquences de la prise d'hormones. Toutefois, les résultats de l'angiographie à la fin de l'étude n'ont été disponibles que pour 248 patientes à la suite de décès, d'abandon, de refus et de pertes des documents.

Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?

OUI

Les traitements ont-ils été à l'insu des patients, des médecins?

OUI, l'étude était à double insu. Toutes les patientes recevaient deux comprimés, mais il n'est pas indiqué si ceux-ci étaient identiques. Entre autres, les examens gynécologiques étaient effectués par des médecins différents de ceux responsables de l'évaluation cardio-vasculaire afin de conserver l'insu.

Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?

OUI, bien que les patientes traitées avec des œstrogènes seuls prenaient davantage de nitrates au début du traitement (différence non significative avec 248 patientes).

Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur de l'étude?

OUI

---

## Quels sont les résultats

---

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?

Tout d'abord, il a été impossible de déterminer l'ampleur du traitement sur la progression des MCAS puisque seuls les diamètres et les pourcentages de sténose au niveau des artères étaient disponibles dans l'étude. Afin de calculer le RRR, le RRA et le NPT, les incidences sont essentielles. De plus, tous les résultats concernant l'efficacité des traitements ne démontraient pas de différence significative par rapport au placebo. Ceci rend donc inutile le calcul de ces valeurs analytiques : il ne sert à rien d'évaluer le nombre de patients à traiter étant donné qu'aucun bénéfice ne peut être obtenu sur les MCAS. Par contre, la différence quant aux effets indésirables était significative. En analysant le Tableau I et le Tableau II, nous constatons que seulement 5 et 4 patientes doivent être traitées pour obtenir respectivement une hyperplasie simple et complexe pour le groupe d'oestrogènes seuls et 20 patientes doivent être traitées avec la combinaison pour provoquer l'hyperplasie complexe. De même, pour les saignements abondants ou persistants, seulement 2 et 4 patientes doivent être traitées respectivement avec les oestrogènes seuls ou en combinaison avec la médroxyprogestérone.

Quelle est la précision de l'effet évalué?

Il est difficile de déterminer la précision de l'étude étant donné que seule la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la mesure du diamètre coronarien est fournie. En effet, il aurait été nécessaire de disposer de l'intervalle en entier et ce, pour tous les résultats de l'étude.

---

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

---

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients?

Afin d'évaluer si les résultats peuvent s'appliquer aux patients, il est nécessaire de considérer tous les critères d'inclusion et d'exclusion. Les critères d'exclusion limitent la généralisation à toutes les patientes souffrant de MCAS et les critères d'inclusion excluent les femmes qui veulent une prévention primaire.

Est-ce que tous les résultats ou «impacts» cliniques ont été considérés?

La mesure du diamètre des artères coronariennes et le pourcentage de sténose ne sont pas des paramètres aussi pertinents que l'observation des événements et de la mortalité reliés aux maladies coronariennes afin d'évaluer la progression des lésions athéroscléroseuses.

Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?

OUI, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs, ils sont importants dans la pratique clinique afin de ne pas se fier à cette thérapie pour retarder la progression des MCAS.

---

## Discussion

La thérapie oestrogénique a été proposée afin de prévenir les maladies cardio-vasculaires chez les femmes post-ménopausées. Certaines études ont suggéré que l'utilisation des oestrogènes diminuerait les événements coronariens chez les femmes post-ménopausées. Cependant l'étude *Heart and Estrogen/Progestin Replacement* a montré que les oestrogènes conjugués, combinés avec la médroxyprogestérone, n'avaient aucun effet sur l'incidence d'infarctus du myocarde fatal et de mortalité reliée aux maladies cardiaques coronariennes chez les femmes post-ménopausées à la suite d'un suivi de 4,1 ans (2). Les auteurs de cette étude ont cependant démontré une augmentation de la mortalité dans la première année de traitement dans le groupe d'oestrogènes combinés avec la médroxyprogestérone par rapport au groupe placebo chez des femmes post-ménopausées.

La présente étude a démontré que la thérapie avec les oestrogènes, en combinaison ou non avec la médroxyprogestérone, ne ralentit pas la progression des MCAS, après 3,2 années de traitement, chez les femmes post-ménopausées avec un diagnostic de MCAS lors de l'instauration de l'hormonothérapie. Les auteurs ont émis deux hypothèses pour expliquer ce phénomène. La première réside dans le fait que les oestrogènes auraient un effet pro-inflammatoire et, via l'augmentation de la protéine C, augmenteraient le risque de MCAS. Cependant, il n'est pas clairement établi qu'un traitement élevant les taux de protéine C augmente nécessairement la progression des MCAS. La seconde hypothèse implique que les oestrogènes seraient plus efficaces dans la prévention du développement de l'athérosclérose que dans le ralentissement de la progression de la maladie préalablement établie. De fait, un endothélium sain serait peut-

être requis pour assurer le rôle de protection des oestrogènes. Sachant que l'athérosclérose et le vieillissement sont associés à un endothélium endommagé, les femmes post-ménopausées ou avec une maladie coronarienne diagnostiquée seraient moins disposées à obtenir un bénéfice d'une thérapie hormonale de remplacement.

Dans cette étude, l'hormonothérapie substitutive a été débutée tardivement, soit en moyenne 23 ans suivant l'arrêt des menstruations, chez des femmes avec une moyenne d'âge de 66 ans. Il est donc possible que la thérapie hormonale de remplacement ne soit pas efficace dans le ralentissement de la progression de MCAS lorsqu'elle est instaurée tardivement après la ménopause. De plus, le suivi s'est échelonné sur une période de 3,2 ans; une prévention secondaire efficace aurait pu se manifester avec une durée de traitement plus longue. Le type et la dose d'oestrogènes et de progestatifs utilisés pourraient également influencer les résultats. La dose d'oestrogènes utilisée dans cette étude, soit 0,625 mg, a été prouvée efficace dans le traitement de l'ostéoporose et ne s'avère peut-être pas appropriée afin de prévenir la progression de MCAS.

Les résultats de cette étude semblent valides pour plusieurs raisons. Premièrement, le devis était adéquat étant donné l'assignation aléatoire, le double insu, l'utilisation du placebo et l'intention de traiter. Le diagnostic est standardisé à l'aide de l'angiographie, la définition de MCAS et de post-ménopause est clairement établie et l'évaluation des résultats est centralisée.

Cependant, l'angiographie, qui permet d'observer l'apparition de nouvelles lésions et l'évolution des lésions pré-existantes, n'est pas un outil diagnostique réellement valable afin d'évaluer la progression de MCAS. En effet, des études portant sur la réduction des lipides sanguins et la régression de la plaque athéromateuse

ont rapporté que les lésions, observées à l'aide de l'angiographie, ne rendent pas compte de l'évolution clinique de la maladie (3).

En outre, on peut se questionner sur le côté éthique de cette étude de 3,2 ans. Effectivement, le risque accru d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre lors de la prise d'oestrogènes seuls chez la femme non hystérectomisée a clairement été établi et est renforcé par l'étude. Malgré les critères d'exclusion éliminant les femmes avec un carcinome endométrial suspecté ou établi, le risque subsiste. Un des critères d'inclusion aurait pu être les femmes hystérectomisées afin d'éviter ce risque.

En conclusion, en se basant sur les résultats de cette étude, les femmes souffrant d'une MCAS ne devraient pas utiliser des oestrogènes, seuls ou de façon concomitante avec la médroxyprogestérone, dans l'espoir d'obtenir un bénéfice cardio-vasculaire au niveau de leur maladie. Cependant, un suivi plus long, une dose ou un type différent d'hormones et une hormonothérapie débutée précocement après la ménopause chez les femmes souffrant de MCAS pourraient apporter des résultats significatifs. Par ailleurs, il demeure intéressant de recommander une hormonothérapie oestrogénique en prévention primaire, quoique des études supplémentaires sont fortement suggérées.

*Ce travail a été effectué dans le cadre du cours Pharmacothérapie gériatrie - PHM 6504 à l'automne 2000- Faculté de Pharmacie, Université de Montréal.*

## Références

1. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et coll. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *NEJM* 2000; 343(8): 522-29.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen and progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal woman. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
3. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE et al. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.