

Effet de l'administration d'une association œstrogène-progestatif sur l'apparition d'accidents vasculaires cérébraux chez les femmes post-ménauposées

Anne Berny, Louise Mallet

Titre : Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. JAMA 2003;289:2673-2684.

Auteurs : Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C et coll. pour le groupe des chercheurs de l'étude Women's Health Initiative (WHI).

Cadre de l'étude : Le recrutement a été effectué dans 40 centres aux États-Unis. Le suivi moyen a été de 5,2 ans au lieu des 8,5 prévus.

Devis : Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée contre placebo.

Patients : Les patientes admises dans cette étude étaient des femmes post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans. Elles étaient considérées comme post-ménopausées si elles répondaient aux critères suivants : âgées entre 50 et 54 ans et pas de saignements vaginaux dans les 12 derniers mois; âgées entre 55 et 79 ans et pas de saignements vaginaux dans les 6 derniers mois. Les participantes devaient aussi avoir un utérus intact. Les critères d'exclusion étaient les suivants : participation à d'autres études cliniques, espérance de vie inférieure à 3 ans, alcoolisme, dépendance aux médicaments, maladie mentale diagnostiquée, démence ou toute autre condition suggérant une mauvaise observance aux différents traitements.

Pour des raisons d'innocuité, les femmes avec un diagnostic antérieur de cancer du sein ou d'autres cancers dans les 10 années précédentes étaient exclues de l'étude. Les femmes avec une tension systolique égale ou supérieure à 200 mm Hg ou une tension diastolique égale ou supérieure à 105 mm Hg devaient consulter leur médecin et étaient temporairement exclues de l'étude jusqu'à ce que leur tension soit considérée comme contrôlée. Enfin, les femmes sous traitement hormonal avant le début de l'étude devaient observer une période d'arrêt de traitement pour une période de 3 mois avant la première visite.

Interventions : Les patientes ont été assignées de façon aléatoire à une association œstrogène-progestatif contenant 0,625 mg d'œstrogène et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone sous forme d'un comprimé à prendre chaque jour (Prempro, Wyeth-Ayerst, Philadelphia, Pa) ou à un placebo. Un groupe de 8 506 participantes a été randomisé dans le bras traitement actif et un autre de 8 102 dans le bras placebo. Les femmes étaient suivies annuellement et avaient un contact supplémentaire tous les 6 mois, soit à la clinique ou par téléphone.

Points évalués : L'objectif principal était de déterminer l'effet de l'administration d'une association œstrogène-progestatif sur l'apparition d'un accident vasculaire cérébral (AVC) d'origine ischémique et hémorragique et d'évaluer, parmi les sous-groupes de patientes, si l'effet du traitement œstrogène-progestatif sur l'apparition des AVC était influencé par les valeurs de base des marqueurs biologiques.

Résultats : La moyenne d'âge des participantes était de 63,3 ans avec 33 % des femmes entre 50 et 59 ans. Chez 74,3 % des participantes, aucune n'avait préalablement reçu un traitement hormonal et 95 % n'avaient aucun antécédent de maladie cardio-vasculaire. Dans le groupe traité sous œstrogène-progestatif, on a constaté 1,8 % d'AVC (151 cas sur 8 506) contre 1,3 % (107 cas sur 8 102) dans le groupe placebo. Tous groupes confondus, 79,8 % des AVC étaient d'origine ischémique et 14,8 % d'origine hémorragique (tableau I).

Anne Berny est pharmacienne à la Clinique Universitaire St-Luc à Bruxelles. Elle a reçu une bourse de perfectionnement de la Fondation St-Luc et cet article a été rédigé dans le cadre d'un stage de perfectionnement durant la période de juin à août 2003.

Louise Mallet, Pharm.D., est professeure agrégée de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pharmacienne à l'unité de gériatrie du Centre universitaire de santé McGill et adjointe de clinique à la Faculté de médecine de l'Université McGill.



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique* de PHARMACTUEL.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patientes ont-elles été assignées de façon aléatoire par groupe de traitement?	OUI. Les patientes ont été réparties de façon aléatoire.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de toutes les patientes ayant participé à l'étude? Le suivi des patientes a-t-il été complété?	OUI. Toutes les patientes enrôlées dans l'étude ont été incluses dans les résultats de celle-ci. Le taux d'arrêt du médicament dans les deux groupes était élevé, soit d'environ 40 %.
Les patientes ont-elles été évaluées dans le groupe auquel elles étaient assignées de façon aléatoire (intention de traiter)?	OUI. Les statistiques ont été effectuées selon l'intention de traiter.
Les traitements ont-ils été à l'insu des patientes, des médecins et du personnel impliqué?	OUI.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?	OUI. Les deux groupes étaient similaires.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?	OUI.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?	L'administration d'une association œstrogène-progestatif chez les femmes post-ménopausées augmente de 31 % le risque d'AVC. Cette augmentation est significative en ce qui concerne les AVC d'origine ischémique. Le nombre d'AVC d'origine hémorragique était trop faible pour que les auteurs puissent en tirer des conclusions. En pratique, il faut traiter 200 patientes pour observer un effet néfaste, c'est-à-dire la présence d'un AVC par suite de la prise d'une association œstrogène-progestatif.
Quelle est la précision de l'effet évalué?	Un intervalle de confiance à 95 % a été calculé pour le risque relatif.

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

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à nos patientes?	OUI. Un des principaux avantages de l'étude est qu'elle inclut un grand nombre de femmes post-ménopausées, sans antécédent cardio-vasculaire. Cependant, la moyenne d'âge étant de 63 ans, cela ne permet pas de juger de l'effet de l'utilisation à court terme d'hormones en traitement des symptômes péri et post-ménopause.
Est-ce que tous les résultats ou impacts cliniques ont été considérés?	OUI. Les analyses concernant les marqueurs biologiques de l'inflammation, de la coagulabilité et du taux de lipides montrent que le facteur inflammatoire joue un rôle important dans l'augmentation du risque d'AVC mais qu'il n'y a pas de différence entre le traitement œstrogène-progestatif et le placebo.
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs?	OUI. Il faudrait donc en tenir compte lorsque la question d'une éventuelle prescription d'un traitement substitutif hormonal se pose chez une femme post-ménopausée.

Tableau I : Résultats de l'étude

	Œstrogène + progestatif (n = 8 506)	Placebo (n = 8 102)	RAR	NPN
AVC	151 (1,8 %)	107 (1,3 %)	0,005	200

RAR = Réduction du risque absolu

NPN = Nombre de patients requis pour observer un effet néfaste

AVC = Accident vasculaire cérébral

D'une manière générale, l'augmentation du risque d'AVC sous traitement œstrogène-progestatif est

présente de façon identique dans tous les groupes d'âge, dans tous les sous-groupes étudiés, chez les femmes avec ou sans hypertension, antécédents de maladies cardio-vasculaires, utilisation d'hormones au préalable, de statines ou d'aspirine. Les autres facteurs de risque (tabac, diabète, faible usage de suppléments en vitamine C, présence dans le sang de marqueurs de l'inflammation, globules blancs élevés ou hématicrite élevé) ne modifiaient non plus en rien l'effet de l'association œstrogène-progestatif sur le risque d'AVC.

Discussion

Les grandes études relatives à l'utilisation de la thérapie hormonale chez les femmes post-ménopausées avaient donné des résultats contradictoires quant au risque d'accident vasculaire cérébral^{1,2}. Ces études concernaient essentiellement des femmes à risque élevé d'AVC et il s'agissait d'études de prévention secondaire.

Une fois de plus, avec cette étude, le traitement hormonal substitutif est sur la sellette. Cette étude montre que le traitement hormonal substitutif augmente le risque d'AVC de 31 % chez les femmes sous traitement avec œstrogène-progestatif lorsqu'on compare cette association au placebo.

Dans cette étude, la moyenne d'âge des femmes était de 63 ans, dont 30 % au moins étaient hypertendues et obèses et étaient sous 0,625 mg d'œstrogène et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone. On peut se poser certaines questions. Compte tenu de l'âge moyen des participantes, est-ce qu'elles souffraient d'une athérosclérose non encore manifestée? Est-ce que les mêmes résultats auraient été observés avec des doses d'hormones plus faibles? Le taux d'arrêt dans les deux groupes étant de 40 %, est-ce que les résultats auraient été les mêmes si toutes les patientes avaient continué l'étude? Est-ce qu'on aurait obtenu les mêmes résultats chez des femmes de 50 ans en début de ménopause?

Les experts s'entendent cependant pour dire que les résultats indiquent que l'administration d'hormones substitutives ne doit pas être instaurée ou poursuivie pour la prévention primaire de la maladie coronarienne. Cependant, à court terme (moins de 5 ans), on pourrait envisager d'utiliser un traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée de 50 ans ayant des symptômes gênants.

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
Téléphone : (514) 343-7002
Courriel : louise.mallet@umontreal.ca

Références

1. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-49.
2. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards JA, Harris C, Fong F et coll. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement (HERS). *Circulation* 2001;103:638-42.