

## L'hormonothérapie substitutive combinée en pratique clinique

Commentaires sur les résultats de l'étude *Women's Health Initiative*

La rubrique *Les soins au féminin* est coordonnée par le Dr Pierre Fugère. Il est professeur titulaire, Université de Montréal, et obstétricien-gynécologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc, Montréal.

Par André Lemay M.D.

Les principaux résultats de l'étude de la *Women's Health Initiative* (WHI) sur l'hormonothérapie substitutive (HTS) combinée ont été rapportés dans le *Journal of the American Medical Association* du 17 juillet 2002.<sup>1</sup> Dans



Le Dr Lemay est professeur, département d'obstétrique et de gynécologie, Université Laval, Québec, et endocrinologue et médecin biochimiste, département d'obstétrique et de gynécologie, Université Laval, et endocrinologue de la reproduction, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec.

ce vaste essai clinique à répartition aléatoire, les concepteurs du *National Heart, Lung, and Blood Institute* ont voulu évaluer les principaux bénéfices et risques pour la santé du régime d'HTS combinée le plus utilisé, c'est-à-dire 0,625 mg/jour d'œstrogènes équins conjugués associés à 2,5 mg/jour d'acétate de medroxy-progestérone. Les issues principales étaient l'infarctus du myocarde fatal et non fatal, et le cancer du sein invasif en était la principale issue défavorable. Un indice global des risques a été constitué à partir de la somme des cas de maladie cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire, de cancer du sein, de cancer de l'endomètre, de cancer colorectal et de mort due à toute autre cause.

L'étude a été interrompue par un comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité de l'étude avant terme, soit après 5,2 ans au lieu des 8,5 ans prévus, en raison d'un léger excès de cas de cancer du sein, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose veineuse (8, 7, 8 et 18/10 000 femmes-années respectivement) par rapport à une légère diminution de cas de fracture osseuse et de cancer du côlon (6 et 5/10 000 femmes-années respectivement). Ces résultats ont été obtenus à partir d'une population de femmes âgées en moyenne de  $63 \pm 7$  ans (intervalle de 50 à 79 ans) dont plusieurs présentaient déjà des risques relatifs de maladie au moment de la répartition aléatoire.

Les résultats de l'étude de la WHI constituent actuellement les meilleures preuves de l'impact d'un remplacement hormonal sur la prévention de la maladie cardiaque et indiquent que l'HTS combinée ne peut être indiquée dans ce but, du moins chez la population étudiée. Ces résultats sont étonnants et contredisent ceux des études d'observation rapportant des effets bénéfiques de l'HTS combinée sur la maladie cardiaque.<sup>2-8</sup> Certains commentaires doivent être faits concernant la signification de ces résultats, en particulier sur l'usage traditionnel de l'HTS en début de ménopause.

## L'absence de stratification selon l'âge

Une difficulté concernant cette étude est la présentation des résultats pour l'ensemble d'une population d'âge très étendue (de 50 à 79 ans) sans stratification selon les diverses décennies. Une telle expression des résultats laisse croire que l'impact de l'hormonothérapie est le même chez une femme âgée de 55 ans que chez une femme âgée de 75 ans. En fait, les femmes âgées de 50 à 59 ans ne comptaient que pour 33 % des patientes admises dans l'étude, tandis que celles âgées de 60 à 69 ans comptaient pour 45 %, et celles de 60 à 79 ans représentaient plus de 21 %. Cette répartition de

l'âge contraste avec celle pour laquelle l'HTS est habituellement prescrite, c'est-à-dire les femmes âgées de moins de 60 ans. Les résultats ne sont pas présentés selon les différentes décennies, bien qu'il soit bien mentionné dans la méthodologie de la publication de la WHI que les analyses ont été stratifiées en fonction des centres, de l'âge et de maladies antérieures.

## Le début tardif de l'HTS

Il est important de noter que 73,9 % des patientes n'avaient jamais pris d'hormones substitutives avant leur entrée dans l'étude et ont donc amorcé la prise d'HTS plusieurs années après le début de la ménopause. Ce début tardif d'un remplacement hormonal ne correspond pas à la pratique traditionnelle, qui est de prescrire des hormones en début de ménopause pour soulager les symptômes qu'éprouve la patiente. L'impact du début tardif de l'HTS après la ménopause n'est pas connu, étant donné que la très grande majorité des études incluent des femmes débutant l'HTS tôt après la ménopause. En général, l'effet préventif est meilleur lorsque l'intervention est faite précocement plutôt que tardivement.

On peut aussi soulever la question qu'un début tardif de l'HTS pourrait être responsable d'événements aigus reliés aux interactions entre les hormones et les facteurs inflammatoires ou d'autres facteurs associés au processus d'athérosclérose ou d'autres affections qui surviennent fréquemment avec l'âge.

## Les risques de maladie dans la population étudiée

Les auteurs de l'étude de la WHI estiment que la population étudiée était en bonne santé. Toutefois, on y retrouvait une incidence relativement élevée d'hypertension artérielle traitée (35,7 %), d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à  $30 \text{ kg/m}^2$ ; 34,2 %) et d'hypercholestérolémie nécessitant la prise d'une statine

(12,5 %). Par ailleurs, un nombre plus restreint de femmes traitées pour le diabète (4,4 %) avaient présenté des symptômes ou avaient été traitées pour un incident de maladie cardiovasculaire (7,1 %). Les divers facteurs de risques mentionnés ne le sont pas non plus en fonction de l'âge. Il est toutefois logique de les imputer plutôt aux participantes plus âgées qu'à celles qui le sont moins.

Somme toute, un nombre significatif de femmes présentaient des facteurs de risque de maladie importants au moment d'initier l'HTS combinée et une majorité de femmes étaient âgées de plus de 60 ans. Étant donné qu'il y avait 5 522 femmes âgées de 50 à 60 ans dans l'étude de la WHI, un nombre supérieur à celui de toute autre étude et à la totalité de presque tous les essais cliniques à répartition aléatoire déjà connus, il est pertinent de connaître les résultats de cette tranche d'âge en comparaison avec les autres décennies.

## Signification statistique limitée

La signification des résultats de l'étude de la WHI a été estimée par des analyses selon l'intention de traiter. On retrouve alors dans le groupe d'HTS seulement 60 % des femmes ayant poursuivi la médication et dans le groupe placebo 10 % des femmes ayant pris l'hormonothérapie. L'analyse selon le traitement attribué est à suivre. Les statistiques nominales pour la maladie cardiaque, le cancer du sein et l'indice global comme issues principales, et pour lesquelles la puissance de l'étude était adéquate, sont toutes significatives.

Toutefois, les intervalles de confiance présentés pour l'accroissement du cancer du sein, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral de même que ceux sur la réduction de fracture osseuse et de cancer du côlon ont des valeurs nominales près de la limite de la signification statistique. Sauf pour la thrombose veineuse profonde, ces intervalles de confiance sont beaucoup

plus larges après ajustement et deviennent non statistiquement significatifs.

On peut alors demander lequel des facteurs confondants utilisés dans l'ajustement est responsable de la disparition de la signification statistique. Par exemple, quelle est la distribution de la maladie coronarienne selon les groupes d'âge? Si les analyses pour les sous-groupes ne sont pas significatives, existe-t-il alors une tendance? Autrement, il est difficile d'interpréter la signification des données de l'étude de la WHI, obtenues à partir d'une population d'âge relativement avancé et à risque relativement élevé de maladie, pour une femme en début de ménopause et habituellement sans symptôme ou signe précurseur de maladie.

Bien que les auteurs affirment dans leur conclusion que leur étude ne s'adresse pas au traitement des symptômes de la ménopause, l'interprétation des résultats s'applique à 33 % des patientes âgées de 50 à 60 ans.

## Signification par rapport aux études antérieures

Rappelons que l'étude de la WHI a été conçue après les données de nombreuses études cas/témoins transversales et de cohorte indiquant une diminution de 40 % à 50 % d'incidents, et de l'étude à répartition aléatoire *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI) sur la prévention de plusieurs facteurs de risques de maladie cardiovasculaire chez des femmes âgées de 45 à 64 ans.<sup>2-9</sup> Ces études avaient été menées auprès de femmes récemment ménopausées, c'est-à-dire en l'absence de nombreux facteurs de risques de maladie et alors que le processus d'athérosclérose ne montre pas encore de symptômes ou de signes cliniques.

Ce dont le domaine médical a actuellement besoin, c'est plutôt d'études à répartition aléatoire mieux ciblées, portant sur un seul ou quelques facteurs de risque à la fois, et d'études à moyen et à long terme chez la femme ménopausée commençant l'HTS tôt après le début de la

ménopause. L'étude WHI rapporte l'étude d'une seule combinaison hormonale, bien qu'il en existe actuellement plusieurs préparations, tant par voie orale que transdermique. Bien que les œstrogènes soient des médicaments de classe, on ne peut présumer que d'autres doses ou d'autres voies d'administration soient plus sûres.

On doit évaluer les effets, différents ou semblables, des divers types de préparations actuellement offertes sur les facteurs de risque par des études à plus long terme que celles ayant servi à leur homologation.

## L'HTS et les autres facteurs de risque de cancer du sein

Dans l'étude WHI, l'incidence de cancer du sein est de 3,8/1 000 dans le groupe de femmes traitées, ce qui représente un excès de 0,8/1 000 cas par rapport au groupe témoin. Cet accroissement est devenu significatif au cours de la quatrième année d'observation. Ces données ne sont pas interprétées en fonction de l'âge ni des facteurs de risque mentionnés plus haut.

Une réévaluation du risque relatif par revue de 90 % des données existantes jusqu'en 1997 (52 705 cas de cancer du sein contre 108 412 témoins) établit l'incidence de cancer du sein à un cumulatif de 45 cas par 1 000 femmes âgées de 50 à 70 ans.<sup>10</sup> Selon cette étude, on retrouve 2,6 et 12 cas de plus après respectivement 5, 10 et 15 ans d'hormonothérapie substitutive.<sup>10</sup> Cet accroissement plutôt réduit correspond à un risque relatif (RR) de 1,023, lequel est inférieur au RR d'une ménopause tardive (1,028) et bien moindre que les RR rapportés pour l'augmentation de poids (1,1 à 1,9) et celui de la prise de 2 à 5 verres d'alcool par jour (1,4).<sup>10-12</sup> De fait, l'augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes sous HTS est inférieure ou similaire à

celui des habitudes de vie, qui ne sont pas abordées quant à leur potentiel à favoriser le cancer du sein.

## L'HTS combinée et l'œstrogénothérapie seule

Le comité de surveillance des données et de l'innocuité n'a pas jugé bon d'interrompre l'autre partie de l'étude portant sur l'administration d'œstrogènes conjugués oraux (0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équinés) chez la femme hystérectomisée. Est-ce à dire que l'addition d'un substitut de la progestérone pour maîtriser les saignements et prévenir le risque de cancer de l'endomètre modifie les effets favorables du remplacement en œstrogène?

Les données actuelles indiquent que l'ajout d'un progestatif atténue certains effets favorables des œstrogènes sur le métabolisme des lipides tout en ayant un effet additionnel sur la préservation du contenu minéral osseux.<sup>9,13-15</sup> L'administration d'œstrogène a des effets sur les facteurs de coagulation et la fibrinolyse sans modifier l'équilibre hémostatique. Il y a peu d'études sur l'effet de l'addition d'un progestatif sur l'équilibre hémostatique.<sup>16</sup> Par ailleurs, l'ajout de progestérone naturelle ne modifie pas ou peu les effets des œstrogènes.<sup>9,17,18</sup>

L'étude PEPI est la seule étude multicentrique à répartition aléatoire qui a comparé, sur une période de 3 ans, l'effet d'œstrogènes seuls (0,625 mg/jour d'œstrogènes conjugués équinés) par rapport à la même préparation d'œstrogènes combinée à l'acétate de médroxy-progestérone ou à la progestérone naturelle sur les lipides, la tension artérielle, le glucose, l'insuline, le poids, le fibrinogène et le contenu minéral osseux.<sup>9,19</sup> Il n'y a pas de données permettant de comparer les diverses préparations approuvées sur l'incidence de maladie cardiaque et de fracture osseuse, c'est-à-dire œstrogènes ou œstradiol associés (ou non) à un progestatif ou à la progestérone naturelle par voie orale ou transdermique.

# Les soins au féminin

Lorsque les résultats de l'étude WHI sur l'œstrogénothérapie seule seront disponibles, il faudra aussi les analyser selon la signification de leur contribution dans le cadre des connaissances et des pratiques médicales à ce moment.

## Signification pour la prescription traditionnelle

Les résultats récents de l'étude de la WHI ne remettent pas en cause la validité de la prescription de l'hormonothérapie chez la femme nouvellement ménopausée ou chez celle ne présentant pas de facteurs de risque. Des recommandations de consensus ont déjà été publiées concernant l'utilisation de l'HTS pour la prévention primaire et secondaire de la maladie cardiaque à la ménopause.<sup>20-23</sup> Ces recommandations viennent tout juste d'être réitérées dans une déclaration de principe conjointe préparée et approuvée par la *Fondation des maladies du cœur du Canada*, *La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada* et *La Société canadienne de cardiologie*.<sup>24</sup> Ces recommandations seront sans doute quelque peu modifiées de manière à améliorer les précautions à prendre dans l'usage de l'hormonothérapie et le traitement des affections reliées à la ménopause.

Une hormonothérapie substitutive prescrite de façon adéquate à une femme nouvellement ménopausée demeure un traitement de choix pour diminuer les symptômes bien connus de bouffées de chaleur, d'insomnie et de sécheresse vaginale, mais aussi de gain de poids,

de résistance à l'insuline et d'hypercholestérolémie, consécutifs à la perte des œstrogènes.<sup>9,18,25-30</sup> Peu de médicaments ont des effets bénéfiques aussi stratégiques à cet âge. Des médicaments spécifiques pour l'ostéoporose chez la femme plus âgée n'ont pas été étudiés chez celle nouvellement ménopausée. Il n'existe donc pas de données sur leur efficacité et leur innocuité par rapport à l'hormonothérapie dans ce groupe d'âge. Quant aux phytoœstrogènes tels le soya et les graines de lin, aucune étude scientifique n'a établi la nature des produits actifs, leur efficacité sur le cœur, les os et les seins de même que leur innocuité. On ne les a pas non plus comparés à l'hormonothérapie, ni décrit leur interaction possible avec cette dernière.

L'HTS demeure une intervention efficace et sécuritaire lorsqu'elle est prescrite pour pallier les effets indésirables à la déficience en œstrogènes, principalement chez la femme au début de la ménopause. L'HTS est aussi efficace et sûre chez la femme présentant des facteurs de risque d'ostéoporose, mais sans risque de maladie cardiovasculaire ni d'antécédents familiaux de cancer du sein. De nouvelles études à



**ATACAND PLUS**  
Maintenant inscrit sur la Liste  
de médicaments du Québec

**POUR VOUS AIDER À ATTEINDRE LA MAÎTRISE DE LA TA**

ATACAND est un inhibiteur des récepteurs AT<sub>1</sub> de l'angiotensine II. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés avec ATACAND PLUS par rapport au placebo sont les céphalées (4,3 % vs 7,0 %), les dorsalgies (3,8 % vs 3,0 %), les infections des voies respiratoires supérieures (3,7 % vs 1,9 %) et les étourdissements (3,1 % vs 1,5 %). ATACAND PLUS (candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié. ATACAND PLUS n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension. Ladose doit être individualisée et déterminée par l'ajustement posologique de chacun des composants. ATACAND PLUS n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement, et chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle). ATACAND PLUS doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique évolutive.

Monographie fournie sur demande.

ATACAND et ATACAND PLUS sont des marques de commerce du groupe AstraZeneca. Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce d'AstraZeneca PLC utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

**Atacand**  
candésartan cilexétil

**Atacand PLUS**  
candésartan cilexétil/hydrochlorothiazide

**AstraZeneca**  
Mississauga, Ontario L4Y 1M4

UNE SOLUTION PUISSANTE

moyen et à long termes menées chez des femmes ayant commencé l'hormonothérapie avant l'âge de 60 ans sont nécessaires pour évaluer l'impact potentiel de l'HTS sur l'incidence de facteurs de risque et d'événements de maladie cardiovasculaire. *Clin*

#### Références

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288:321, 2002.
2. Thompson, SG, Meade, TW, Greenberg, G : The use of hormonal replacement therapy and the risk of stroke and myocardial infarction in women. *J Epidemiol Community Health* 43:173, 1989.
3. Hunt, K, Vessey, M, McPherson, K : Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: An updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 97:1080, 1990.
4. Nabulsi, AA, Folsom, AR, White, A, et coll. : Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 328:1069, 1993.
5. Falkeborn, M, Persson, I, Adam, HO, et coll. : The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 99:821, 1992.
6. Heckbert, SR, Weiss, NS, Koepsell, TD, et coll. : Duration of estrogen replacement therapy in relation to the risk of incident myocardial infarction in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 157:1330, 1997.
7. Schairer, C, Adami, HO, Hoover, R, et coll. : Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiology* 8:59, 1997.
8. Grodstein, F, Manson, JE, Colditz, GA, et coll. : A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 133:933, 2000.
9. The Writing Group for the PEPI Trial : Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273:199, 1995.
10. 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 350:1047, 1997.
11. Pujol, P, Galtier-Dereure, F, Bringer, J : Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod* 1:116(suppl.12), 1997.
12. Smith-Warner, SA, Spiegelman, D, Yaun, SS, et coll. : Alcohol and breast cancer in women: A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 279:535, 1998.
13. Lobo, RA, Pickar, JH, Wild, RA, et coll. : Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol* 84:987, 1994.
14. Spencer, C, Crook, D, Ross, D, et coll. : A randomised comparison of the effects of oral versus transdermal 17beta-oestradiol, each combined with sequential oral norethisterone acetate, on serum lipoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol* 106:948, 1999.
15. Speroff, L, Rowan, J, Symons, J, et coll. : The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 276:1397, 1996.
16. Meade, TW : Hormone replacement therapy and haemostatic function. *Thromb Haemost* 78:765, 1997.
17. Scarabin, PY, Alhenc-Gelas, M, Plu-Bureau, G, et coll. : Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:3071, 1997.
18. Lemay, A, Dodin, S, Turcot, L, et coll. : Estrogen/progesterone replacement versus pravastatin and their sequential association in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Maturitas* 40:247, 2001.
19. The Writing Group for the PEPI Trial : Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 276:1389, 1996.
20. Walling, A, Al-Dashti, R, Tannebaum, C : Hormone replacement therapy in primary and secondary prevention of coronary artery disease: cardiologist and geriatric specialist perspectives. *JOGC* 23:409, 2001.
21. Mosca, L, Collins, P, Herrington, DM, et coll. : Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104:499, 2001.
22. Turek, MA, Derzko, C : Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *JOGC* 23:967, 2001.
23. McPherson, R, Tardif, JC, Jolly, E : Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 17 Suppl D:32D, 2001.
24. Abramson, B, Derzko, C, Lalonde, A, et coll. : Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *JOGC* 24:577, 2002.
25. Espeland, MA, Stefanick, ML, Kritz-Silverstein, D, et coll. : Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1549, 1997.
26. Gambacciani, M, Ciaponi, M, Cappagli, B, et coll. : Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:414, 1997.
27. Andersson, B, Mattsson, LA, Hahn, L, et coll. : Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 82:638, 1997.
28. Borissova, AM, Tankova, T, Kamenova, P, et coll. : Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol* 16:67, 2002.
29. Denke, MA : Effects of continuous combined hormone-replacement therapy on lipid levels in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Med* 99:29, 1995.
30. Tonstad, S, Ose, L, Gorbitz, C, et coll. : Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolaemia among postmenopausal women. *J Intern Med* 238:39, 1995.