

Estrogènes estérifiés, estrogènes conjugués équinés et risque de thrombose veineuse

Nicholas L. Smith, PhD

Susan R. Heckbert, MD, PhD

Rozenn N. Lemaitre, PhD

Alex P. Reiner, MD, MPH

Thomas Lumley, PhD

Noel S. Weiss, MD, DrPH

Eric B. Larson, MD, MPH

Frits R. Rosendaal, MD

Bruce M. Psaty, MD, PhD C

Les études HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) et WHI (*Women's Health Initiative*) ont apporté la preuve d'une augmentation du risque de thrombose veineuse (TV) par les traitements estrogéniques, associés ou non à des progestatifs chez les femmes ménopausées.¹⁻³ Selon les investigateurs de HERS, le risque relatif atteint 2,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 1,4 – 5,0) pour les traitements estroprogestatifs; ceux de WHI ont observé un risque relatif de 2,1 (IC à 95 %, 1,6 – 2,8) et 1,3 (IC à 95 %, 1,0 – 1,8) associé respectivement aux estrogènes avec ou sans progestatif concomitant. Ces deux essais ont évalué d'une part les estrogènes conjugués équinés, d'autre part l'acétate de médroxyprogestérone.

On sait que les composés estrogéniques diffèrent notablement par leur voie d'administration, leurs principes actifs, leur métabolisme et enfin leur affinité pour les récepteurs estrogéniques.^{4,5} Les essais cliniques visant à comparer ces produits ont porté principalement sur la voie d'administration et les critères d'efficacité étaient en général limités au soulagement des symptômes de la ménopause et à la survenue de saignements vaginaux.⁶⁻⁸ La quasi-totalité des essais comparatifs ont porté sur les estrogènes les plus prescrits, à savoir les composés conjugués équinés et l'estradiol micronisé. Les estrogènes estérifiés ont été moins bien évalués. Tous ces produits continuent néanmoins à être prescrits pour le traitement des symptômes vasomoteurs des femmes en péri et post-ménopause.

Lire aussi p. 531.

Contexte Des essais cliniques ont prouvé que le traitement estrogénique, avec ou sans progestatif, augmentait le risque de thrombose veineuse. Les résultats de ces essais, qui ont fait appel à des estrogènes conjugués équinés administrés par voie orale, ne sont pas forcément applicables aux autres composés estrogéniques.

Objectif Comparer le risque de thrombose veineuse chez les utilisatrices d'estrogènes estérifiés ou d'estrogènes conjugués équinés ainsi que chez les non-utilisatrices d'hormones.

Schéma, environnement et participants Cette étude de population, cas-témoins, a été effectuée dans l'état de Washington, au sein d'un vaste organisme de santé (HMO). Les cas étaient des femmes de 30 à 89 ans, en période péri ou post-ménopausique, qui avaient été victimes d'un premier épisode de thrombose veineuse, entre janvier 1995 et décembre 2001. Les témoins étaient appariés à l'âge, au statut tensionnel et à l'année civile.

Critère de jugement principal Le risque de survenue d'un premier épisode de thrombose veineuse en relation avec la prise actuelle d'estrogènes estérifiés ou d'estrogènes conjugués équinés, avec ou sans progestatif concomitant. La prise actuelle était définie par l'utilisation au moment de l'épisode thrombotique pour les cas, avec une date de référence comparable pour les témoins.

Résultats Nous avons identifié 586 cas avec un épisode de thrombose veineuse et 2 268 témoins. Par comparaison à l'absence de traitement hormonal, la prise actuelle d'estrogènes estérifiés ne majorait pas le risque de thrombose veineuse (rapport de cotes [RC], 0,92; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,69 – 1,22). En revanche l'utilisation actuelle d'estrogènes conjugués équinés était associée à une majoration du risque (RC, 1,65; IC à 95 %, 1,24 – 2,19). En limitant l'analyse aux seules utilisatrices d'estrogènes, il apparaissait que le risque était plus élevé pour les estrogènes conjugués équinés que pour les estrogènes estérifiés (RC, 1,75; IC à 95 %, 1,11 – 2,84). Parmi les utilisatrices d'estrogènes conjugués équinés, le risque tendait à augmenter avec la posologie quotidienne (valeur de *p* pour la tendance, 0,02). Si l'on considérait toutes les patientes sous estrogènes, la prise concomitante de progestatifs était associée à une majoration du risque par rapport aux seuls estrogènes (RC, 1,60; IC à 95 %, 1,13 – 2,26).

Conclusion Ces résultats indiquent que les estrogènes conjugués équinés, mais pas les estrogènes estérifiés sont associés à une majoration du risque de thrombose veineuse. Ils méritent d'être confirmés en raison des implications possibles lors du choix des hormones chez les femmes en péri et post-ménopause.

JAMA. 2004; 292: 1581-1587.

www.jama.com

En octobre 1999, les pharmacies du GHC (*Group Health Cooperative*) ont décidé de substituer, pour le traitement standard de la ménopause, les estrogènes conjugués équinés aux estrogènes estérifiés, aussi bien pour les patientes déjà traitées que pour les nouvelles utilisatrices. De telles substitutions de prescription sont effectuées dans le cadre des HMO (Organisation pour le maintien de la santé) lorsque l'on estime que les produits sont interchangeables en terme d'efficacité thérapeutique.⁹⁻¹¹ Ce changement est intervenu au moment du recueil de données provenant d'une étude cas-témoins portant sur les événements cardio-vasculaires, y compris les TV; nous avons donc l'opportunité d'examiner l'association entre les estrogènes estérifiés ou les estrogènes conjugués équinés d'une part et le risque de TV chez des femmes en péri et post-ménopause.

MÉTHODES

Environnement et schéma

Cette étude d'observation s'est déroulée au sein du GHC, vaste Organisation pour le maintien de la santé dans l'état de Washington. La prise en charge sanitaire et les prescriptions thérapeutiques y sont principalement fondées

Affiliations des auteurs : Departments of Epidemiology (Drs Smith, Heckbert, Reiner, Weiss et Psaty), Medicine (Drs Lemaitre et Psaty), Biostatistics (Dr Lumley), and Health Services (Dr Psaty), University of Washington, Seattle; Center for Health Studies, Group Health Cooperative, Seattle, Wash (Drs Heckbert, Larson et Psaty); Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands (Dr Rosendaal).

Correspondance : Nicholas L. Smith, PhD, Cardiovascular Health Research Unit, 1730 Minor Ave, Suite 1360, Seattle, WA 98101 (nsmith@u.washington.edu).

sur les recommandations du GHC. Ce travail portant sur les TV faisait partie d'une plus vaste étude cas-témoins de population, toujours en cours, portant sur la TV, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral; le groupe témoin est commun.^{12,13} L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du GHC; un consentement éclairé a été obtenu pour les personnes que l'on pouvait contacter; dans le cas contraire, le comité y a renoncé.

Population de l'étude

Participaient à l'étude des femmes de 30 à 89 ans, membres du GHC, en période péri ou post-ménopausique. Les cas étaient tous des membres du GHC qui avaient eu un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) ou d'embolie pulmonaire (EP) diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 1995 et le 31 décembre 2001, année la plus récente de recueil et validation des données dans cette étude encore en cours. La date de la TV servait d'index et l'on vérifiait l'utilisation d'hormones ou d'autres produits durant la période précédente. Les témoins correspondaient à un échantillon pris au hasard de membres du GHC, comprenant un groupe d'individus partagé par plusieurs études cas-témoins. Le groupe témoin était apparié pour l'âge (dans la décennie), le sexe, l'existence d'une hypertension artérielle traitée et l'année civile d'identification des cas d'infarctus myocardique qui formaient le plus grand groupe de cas. Tous les témoins dans cette analyse répondaient aux mêmes critères d'inclusion que les cas de TV; ils n'avaient aucun antécédent de TVP ou d'EP. Pour les témoins, la date index était choisie au hasard dans l'année civile où ils avaient été sélectionnés en tant que témoins.

Les femmes avec TVP étaient identifiées parmi des patientes hospitalisées ou vues en consultation externe. Pour les premières on prenait en compte les codes de la 9^e édition de la Classification Internationale des Maladies, à partir des résumés d'hospitalisation du GHC (incluant les séjours dans les établissements du GHC ou hors GHC). Pour les patientes suivies en externe, c'étaient les données des pharmacies du GHC qui permettaient d'identifier les femmes ayant reçu une prescription d'héparine de bas poids-moléculaire pour traiter une TVP en ambulatoire. D'autres patientes ont également été identifiées dans 3 cliniques du GHC où un protocole de traitement ambulatoire de la TVP avait été mis en place par la pharmacie en 1997.

Des analystes de documents entraînés à l'étude des dossiers médicaux ont vérifié les données de tous les cas potentiels pour

confirmer le diagnostic de TVP et préciser sur quelles bases il avait été établi. Un événement n'était retenu comme utilisable pour l'étude que si le diagnostic avait été fondé sur une technique d'imagerie (Doppler ou écho-Doppler, tomographie par émission de positons, scintigraphie de ventilation-perfusion), ou affirmé par le praticien en présence de symptômes ou enfin en fonction de la stratégie thérapeutique administrée. Dans 92 % des cas utilisables, les méthodes d'imagerie étaient concluantes.

La situation vis-à-vis de la ménopause à la date-index était définie par l'arrêt des fonctions ovariennes, soit spontané, soit après ovariectomie bilatérale pour les cas et les témoins; elle se fondait sur les informations recueillies dans le dossier médical du GHC. Le début des symptômes de ménopause qualifiait la période péri-ménopausique. Si l'état ménopausique n'était pas précisé clairement dans le dossier, toute femme à partir de 55 ans était considérée comme ménopausée.

Critères de jugement principaux

Traitement hormonal. La prise de traitements hormonaux était définie à partir de la banque de données informatisées des pharmacies du GHC, qui contient toutes les prescriptions médicamenteuses du GHC depuis 1977. Plus de 95 % des membres du GHC dans ce groupe d'âge utilisent les pharmacies du GHC pour la quasi-totalité de leurs prescriptions.¹⁴ Les données de la pharmacie comportent des informations détaillées incluant le numéro d'identité du membre du GHC, le nom du médicament, la date de la prescription, le dosage du produit, la posologie prescrite, les instructions du prescripteur ou la durée en jours de la prescription.

Les estrogènes oraux ont été classés en trois sous-groupes:

Estrogènes conjugués équins, tels que le Prémarin;

Estrogènes estérifiés tels que l'Estratab et le Menest; et (3) autres estrogènes, essentiellement l'estradiol micronisé qui n'a représenté que moins de 1 % de toutes les prescriptions durant les 7 années de l'étude. Le progestatif était presque toujours l'acétate de médroxyprogestérone qui était délivré dans la quasi-totalité des cas sous la forme d'un comprimé distinct de l'estrogène.

Une femme était considérée comme utilisatrice actuelle d'hormones si elle avait reçu assez de médicament lors de la dernière prescription afin d'aller jusqu'à la date-index, en supposant une observance de 80 %. Un ajustement de l'observance à 80 % était obtenu

en augmentant de 25 % le nombre de jours que devait durer la prescription. Nous avons écarté les femmes pour lesquelles il n'existait aucune trace de prescription dans les pharmacies du GHC au cours des 5 années précédant la date-index (n = 39), celles prenant un progestatif sans estrogène à la date-index (n = 38) et enfin celles qui utilisaient actuellement des crèmes ou des patches et non des comprimés d'estrogènes (n = 54).

La dose quotidienne orale d'estrogène a été calculée à partir des données informatiques en pharmacie, à partir du dosage du comprimé et des instructions posologiques ou du nombre de jours de traitement dispensé. Pour les estrogènes autres que les composés équins et estérifiés, la dose hormonale a été estimée en équivalents d'estrogènes conjugués équins.¹⁵ L'ancienneté de mise en route du traitement, pour les utilisatrices actuelles, était calculée séparément pour les estrogènes conjugués équins et les estrogènes estérifiés et correspondait au nombre de jours séparant la date-index de la date de première dispensation du médicament utilisé de façon continue jusqu'à ce moment. On parlait d'utilisation continue lorsque les prescriptions avaient été renouvelées de façon consécutive, en admettant une observance de 80 %, et en tolérant un trou de 90 jours entre les dates d'épuisement et les renouvellements. Pour les personnes qui passaient des estrogènes estérifiés aux estrogènes conjugués équins, l'ancienneté de l'utilisation se fondait uniquement sur la durée d'utilisation des estrogènes conjugués équins, sans inclure le temps cumulé de prise d'estrogènes estérifiés.

Données cliniques et démographiques

Elles ont été obtenues à partir de l'ensemble du dossier médical de consultation du GHC jusqu'à la date-index. Les antécédents médicaux prenaient en compte l'hypertension artérielle traitée, l'insuffisance cardiaque congestive, les accidents vasculaires cérébraux, les troubles de l'hémostase (anticoagulant circulant de type lupique; déficits en protéine C, protéine S et antithrombine; et polyglobulie essentielle), l'hystérectomie, la prise antérieure de contraceptifs oraux et les hospitalisations récentes pour chirurgie. Le poids et la taille les plus récents étaient aussi notés dans les données cliniques. L'information démographique précisait la date de naissance et la race, d'après les notes du praticien.

Les antécédents cancéreux étaient recueillis dans le registre du cancer du GHC, incluant tous les cancers sauf ceux de la peau (hors mélanome). Les données concernant les

hospitalisations antérieures et les fractures provenaient des dossiers administratifs du GHC contenant les diagnostics des soins délivrés, en ambulatoire ou en hospitalisation, dans les établissements GHC et non GHC. Les sujets encore en vie étaient invités à participer à un entretien téléphonique qui donne, de façon plus fiable que le dossier médical, les informations relatives à la race et au tabagisme. Dans le questionnaire, les sujets pouvaient choisir 4 catégories raciales, avec option pour en spécifier une cinquième.

Le logiciel IVEware permettait d'attribuer les données démographiques et cliniques manquantes obtenues par le dossier médical ou l'entretien téléphonique.¹⁶ Il y a eu très peu de données manquantes et moins de 2 %, toutes variables confondues, ont été ainsi attribuées.

Analyses statistiques

Nous avons modélisé l'association entre l'utilisation actuelle d'estrogènes et le risque de TV à l'aide d'une méthode de régression logistique multivariable. Les modèles ont permis d'estimer les risques relatifs et les rapports de cotes (RC), avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Tous les modèles multivariables étaient ajustés aux variables d'appariement, incluant l'âge (variables continues et indicatrices par décennie) et l'existence (oui vs non) d'une hypertension artérielle traitée. Nous avons examiné des modèles multivariables incluant des ajustements complémentaires à d'éventuelles variables confondantes telles que la race (blanche vs autre), l'indice de masse corporelle (obtenu en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres), les antécédents cancéreux (cancer diagnostiqué au cours des 5 années précédentes), une éventuelle hystérectomie, la prise antérieure de contraceptifs oraux, une insuffisance cardiaque congestive, les antécédents d'accident vasculaire cérébral, le tabagisme, une hospitalisation récente pour chirurgie, une hospitalisation d'au moins deux nuits dans les 30 jours précédents, une fracture du bassin ou d'un membre inférieur dans les 30 jours précédents. Les covariables confondantes pour les estimations de risque étaient retenues dans les modèles finaux multivariables à l'aide du logiciel statistique SAS, version 8.2 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

Les analyses initiales ont comparé les utilisatrices actuelles d'estrogènes conjugués équinés et d'estrogènes estérifiés aux non-utilisatrices d'hormones et aussi les deux types d'utilisatrices d'estrogènes entre elles. Une comparaison ultérieure a minimisé le rôle des facteurs confondants en fonction de l'indication

Tableau 1. Caractéristiques des participantes de l'étude, GHC (*Group Health Cooperative*), 1995 – 2001.

Caractéristique	Cas (n = 586)	Témoins (n = 2268)
Age, moyenne (ET), années	69,4 (11,6)	68,3 (9,9)
Blanches Nb (%)	594 (96)	2 166 (92)
Indice de masse corporelle, moyenne (ET)*	28,7 (7,5)	27,8 (6,3)
Insuffisance cardiaque chronique congestive, Nb (%)	66 (11)	91 (4)
Antécédent d'AVC, Nb (%)	51 (9)	82 (4)
Antécédent de cancer dans les 5 années précédant la date-index, Nb (%)	150 (26)	115 (5)
Antécédent de trouble de l'hémostase, Nb (%)	2 (0,3)	2 (0,008)
Hospitalisation dans les 30 jours précédant la date-index, Nb (%)	117 (20)	19 (0,8)
Fracture du bassin ou d'un membre inférieur dans les 30 jours précédant la date-index, Nb (%)	15 (3)	7 (0,3)
Périménopause, Nb (%)	14 (2)	48 (2)
Hystérectomie, Nb (%)	249 (40)	931 (39)

* L'indice de masse corporelle s'obtient en divisant le poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres. AVC : accident vasculaire cérébral ; ET : écart-type.

de l'hormonothérapie ou des contre-indications. Les analyses suivantes ont stratifié la prise d'estrogènes conjugués équinés et d'estrogènes estérifiés en fonction de l'utilisation concomitante d'un progestatif. Les calculs de sensibilité dans les analyses initiales supposaient une observance au traitement hormonal de 100 % au lieu de 80 %, et écartaient les femmes qui avaient un facteur de risque de TV (cancer, hospitalisation récente, fracture) ainsi que les cas de TV supposée mais non confirmée par une technique d'imagerie.

Les analyses portant sur la dose d'estrogène, ajustées à la prise d'un progestatif, ont été limitées aux utilisatrices actuelles des deux types d'estrogènes. La posologie quotidienne moyenne d'estrogènes conjugués équinés et d'estrogènes estérifiés était de 0,625 mg; la posologie moyenne basse était de 0,3 mg pour les deux et la posologie moyenne élevée de 1,67 mg pour les estrogènes estérifiés (limites, 1,25 – 2,5 mg) et 1,16 mg pour les estrogènes conjugués équinés (limites, 0,9 – 2,5 mg). Globalement, 81 % des utilisatrices d'estrogènes étaient à la posologie moyenne. Cette dose moyenne d'estrogènes estérifiés a servi de groupe de référence pour les analyses de doses. Les analyses portant sur l'ancienneté du traitement ont été limitées aux utilisatrices actuelles qui ont été réparties en utilisatrices de moins d'un an, d'un à cinq ans, ou de plus de cinq ans, ces dernières servant de référence. Les analyses de sensibilité se sont, de plus, limitées aux femmes qui avaient commencé le traitement hormonal lors de l'inscription dans le GHC. Cette limite supposait que, conformément aux données de la pharmacie du GHC, il s'était écoulé au moins 6 mois sans traitement hormonal avant la mise en route.

RÉSULTATS

Nous avons identifié 586 femmes en péri et post-ménopause avec un premier épisode de maladie veineuse thrombo-embolique: 426 avec une TVP isolée (73 %), 68 avec une TVP et une EP (12 %) et 92 avec une EP (16 %). Trente-trois pour cent des EP ont été fatales. Le **Tableau 1** présente les caractéristiques des patientes cas et témoins (n = 2 268). Comparativement aux témoins, les cas étaient plus susceptibles d'avoir des facteurs de risque de TV, dont des antécédents cancéreux, une insuffisance cardiaque, une hospitalisation récente ou une fracture importante. La proportion d'utilisatrices actuelles d'estrogènes oraux était la même pour les cas (37 %) et les témoins (37 %), avec ou sans progestatif associé.

Le pourcentage de témoins prenant un estrogène quelconque est demeuré sensiblement constant durant les 7 années de la période d'observation (32 %, 36 %, 39 %, 37 %, 36 %, 38 % et 39 %, de 1995 à 2001, respectivement); ceci reflète l'utilisation d'hormones au sein du GHC dans la population des femmes ménopausées, pour les tranches d'âge de notre étude. La **Figure** montre, durant cette période, la répartition des estrogènes estérifiés et conjugués équinés. En octobre 1999, le changement intervenu dans la liste des médicaments du GHC, avec passage des estrogènes estérifiés aux estrogènes conjugués équinés a, de fait, été appliqué à une proportion substantielle de femmes. Le **Tableau 2** présente les caractéristiques de la population de l'étude selon la prescription hormonale. Comparées aux non-utilisatrices, les utilisatrices étaient plus jeunes, plus souvent blanches, avaient

ESTROGENES ET RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

moins d'antécédents cancéreux et avaient plus souvent eu une hystérectomie. Parmi les femmes prenant des hormones, l'âge, les antécédents d'hystérectomie et la posologie quotidienne variaient en fonction du type d'estrogène.

Estrogènes estérifiés, estrogènes conjugués équins et progestatifs

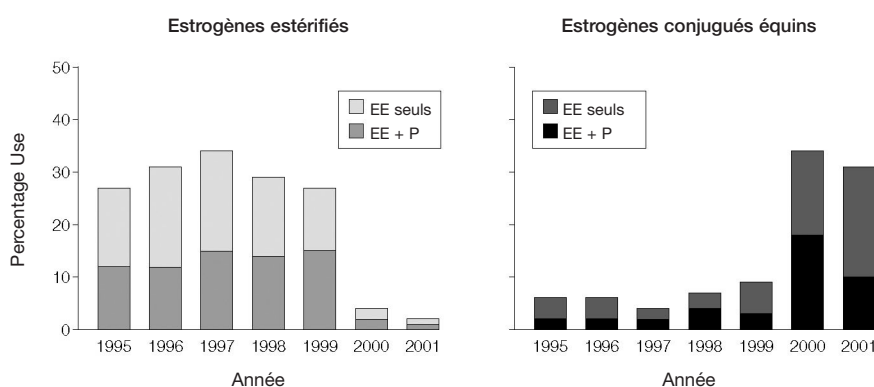
Le **Tableau 3** montre le risque de TV associé à l'hormonothérapie. Par comparaison aux non-

utilisatrices actuelles, les femmes prenant des estrogènes estérifiés n'avaient pas un surcroît de risque de TV (RC, 0,92; IC à 95 %, 0,69 – 1,22), contrairement à celles prenant des estrogènes conjugués équins (RC, 1,65; IC à 95 %, 1,24 – 2,19) lors des analyses ajustées à différents facteurs et aux facteurs confondants de race et antécédents cancéreux. D'autres co-variables ont été considérées dans le modèle multivariable, sans être incluses dans le modèle final, car elle n'interférait pas avec l'association hormone-TV.

Les analyses ont ensuite été ajustées en se limitant aux utilisatrices d'hormones, afin de minimiser des biais éventuels d'indication : la prise actuelle d'estrogènes conjugués équins était associée à une augmentation du risque de TV par comparaison aux estrogènes estérifiés (RC, 1,78; IC à 95 %, 1,11 – 2,84). Il n'est pas apparu de preuve formelle de facteurs confondants dans les modèles concernant les seules utilisatrices d'hormones (**Tableau 3**, modèles 3 et 4).

Nous avons ensuite réparti les utilisatrices actuelles d'estrogènes en fonction de la prise concomitante d'un progestatif (**Tableau 4**). Par comparaison aux femmes ne prenant pas d'hormones, les utilisatrices actuelles d'estrogènes estérifiés seuls, d'estrogènes conjugués équins seuls n'avaient pas un risque accru de TV. En revanche, pour celles qui recevaient des estrogènes conjugués équins associés à un progestatif, le risque était doublé (RC, 2,14; IC à 95 %, 1,49 – 3,14) dans les analyses après ajustement. Les analyses ajustées limitées aux utilisatrices d'hormones faisaient apparaître une augmentation limitée du risque de TV (RC, 1,74; IC à 95 %, 0,96 – 3,16); chez les femmes prenant des estrogènes conjugués équins associés à un progestatif, le risque de TV était quasiment triplé (RC, 2,94; IC à 95 %, 1,60 – 5,40) par rapport aux utilisatrices actuelles

Figure. Pourcentage de témoins prenant un traitement hormonal au cours d'une année donnée, en fonction du type d'hormone, GHC (Group Health Cooperative), 1995 – 2001.



EE, estrogènes estérifiés ; P, progestatif ; ECE, estrogènes conjugués équins.

Tableau 2. Caractéristiques des témoins selon le traitement hormonal, GHC (Group Health Cooperative), 1995 – 2001).

Caractéristiques	Traitement hormonal						
	Aucun (n = 1 439)	Tous types (n = 829)	EE seuls (n = 278)	EE + progestatif (n = 237)	ECE seuls (n = 167)	ECE + progestatif (n = 122)	Autres (n = 25)
Age, moyenne (ET)	70,1 (9,1)	65,3 (10,3)	66,9 (10,1)	62,8 (9,9)	67,2 (10,2)	64,1 (10,2)	65,1 (12,2)
Blanches, Nb (%)	1 390 (90)	776 (94)	260 (94)	222 (94)	190 (96)	110 (90)	24 (96)
Indice de masse corporelle, moyenne (ET)	27,8 (6,4)	27,8 (6,2)	28,3 (6,0)	27,3 (6,5)	28,4 (6,2)	27,4 (5,7)	26,2 (5,1)
Insuffisance cardiaque chronique congestive, Nb (%)	64 (4)	27 (3)	14 (5)	7 (3)	3 (2)	3 (2)	0 (0)
Antécédent d'AVC, Nb (%)	61 (4)	21 (3)	6 (2)	5 (2)	6 (4)	2 (2)	2 (8)
Antécédent de cancer dans les 5 années précédant la date-index, Nb (%)	100 (7)	15 (2)	6 (2)	3 (1)	3 (2)	3 (2)	0 (0)
Antécédent de trouble de l'hémostase, Nb (%)	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hospitalisation dans les 30 jours précédant la date-index, Nb (%)	14 (1)	5 (1)	2 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
Fracture du bassin ou d'un membre inférieur dans les 30 jours précédant la date index, Nb (%)	6 (0,4)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Périménopause, Nb (%)	32 (2)	16 (2)	3 (1)	9 (4)	2 (1)	2 (2)	0 (0)
Hystérectomie, Nb (%)	498 (32)	433 (52)	253 (91)	5 (2)	156 (93)	4 (3)	15 (60)
Ancienneté du début du traitement hormonal, Nb (%)							
< 1 an		225 (27)	37 (13)	54 (23)	60 (36)	62 (51)	12 (48)
1-5 ans		433 (52)	160 (58)	141 (59)	78 (47)	44 (36)	10 (40)
> 5 ans		171 (21)	81 (29)	42 (18)	29 (17)	16 (13)	3 (12)
Posologie quotidienne d'estrogènes, Nb (%)							
< 0,625 mg		87 (10)	30 (11)	25 (11)	15 (9)	11 (9)	6 (24)
0,625 mg		672 (81)	231 (83)	206 (87)	116 (69)	103 (84)	16 (64)
≥ 0,625 mg		70 (8)	17 (6)	6 (1)	36 (22)	8 (7)	3 (12)

Abréviations : ECE, estrogènes conjugués équins ; EE, estrogènes estérifiés ; ET, écart-type ; autres : estrogènes non-ECE et non-EE.

d'estrogènes estérifiés seuls. L'analyse limitée aux utilisatrices actuelles d'estrogènes et de progestatifs faisait apparaître, sous estrogènes conjugués équin + progestatif un doublement du risque de TV (RC, 2,02; IC à 95 %, 1,05 – 3,88) par rapport à l'association estrogènes estérifiés + progestatif.

Parmi les 1011 utilisatrices d'estrogènes conjugués équin ou d'estrogènes estérifiés, il y avait 470 cas et témoins prenant un progestatif en même temps. Le risque de TV était plus élevé en cas d'association (RC, 1,60; IC à 95 %, 1,13 – 2,26), après ajustement au type d'estrogène, aux antécédents de cancer, à la race et aux variables d'appariement. Les analyses de sensibilité n'ont pas modifié notablement les estimations du risque de l'association des deux catégories d'estrogènes à la TV. En définissant l'utilisation actuelle avec une observance de 100 % au traitement hormonal, le RC du risque de TV était de 0,99 (IC à 95 %, 0,74 – 1,33) pour les estrogènes estérifiés et de 1,50 (IC à 95 %, 1,12 – 2,01) pour les estrogènes conjugués équin par rapport aux non-utilisatrices. En écartant les cas et témoins ayant des facteurs de risque prédisposant à la TV, les rapports de cotes étaient respectivement de 1,11 (IC à 95 %, 0,80 – 1,56) et 1,71 (IC à 95 %, 1,23 – 2,37) par rapport aux non utilisatrices. En excluant les TV supposées mais non confirmées par une méthode d'imagerie, les rapports de cotes étaient de 0,99 (IC à 95 %, 0,74 – 1,33) et 1,75 (IC à 95 %, 1,30 – 2,35) respectivement par rapport aux non utilisatrices.

Posologie et ancienneté du traitement hormonal

Comparativement à la prise actuelle de la dose recommandée d'estrogènes estérifiés, les doses faibles ou élevées n'ont pas été associées à une

minoration ou une majoration du risque de TV dans les analyses ajustées (Tableau 5). Comparativement à l'utilisation actuelle d'estrogènes estérifiés à la posologie recommandée, les estrogènes équin à faible dose ne majoraient pas le risque de TV, contrairement aux posologies recommandées ou fortes qui l'augmentaient d'après les analyses ajustées. Les analyses ne portant que sur les utilisatrices d'estrogènes conjugués équin ont montré une relation positive dose-effet entre la posologie de ces derniers et le risque de TV (valeur de *p* pour la tendance, 0,02 selon le test de Mantel-Haenszel).

Si l'on comparait les cas et les témoins recevant des estrogènes estérifiés depuis plus de 5 ans, la mise en route de ce traitement dans l'année précédant la date-index ou dans les une à cinq années auparavant n'était pas associée à un surcroît de risque dans les analyses ajustées: RC respectivement de 1,26 (IC à 95 %, 0,56 – 2,83) et 1,08 (IC à 95 %, 0,54 – 2,15).

Concernant les cas et témoins sous estrogènes conjugués équin, comparativement aux femmes traitées depuis plus de 5 ans, les RC étaient de 0,89 (IC à 95 %, 0,40 – 1,97) et 1,54 (IC à 95 %, 0,72 – 3,28) pour les femmes traitées depuis moins d'un an ou depuis un à cinq ans respectivement. Les rapports de cotes ne différaient pas de façon appréciable dans les analyses de sensibilité.

COMMENTAIRES

Au cours de cette étude d'observation, il apparaît que la prise d'estrogènes conjugués équin mais pas celle d'estrogènes estérifiés est associée à une majoration du risque de thrombose veineuse, dans les analyses ajustées, par comparaison à l'absence de traitement hormonal. Comparés aux estrogènes estérifiés, les estrogènes conjugués équin sont associés à un surcroît de risque. Parmi les femmes prenant ces derniers, il est apparu une relation dose-effet avec le risque de thrombose veineuse. Aucune

Tableau 3. Risque de thrombose veineuse associé aux estrogènes estérifiés (EE) et aux estrogènes conjugués équin (ECE), GHC (Group Health Cooperative), 1995 – 2001*.

	Utilisation actuelle d'hormones		
	Aucune	Tout EE	Tout ECE
Participant, Nb			
Cas	372	86	121
Témoins	1 439	515	289
Modèle, RC (IC à 95 %)			
Toutes les participantes			
1†	Référence	0,75 (0,57-0,98)	1,37 (1,05-1,80)
2‡	Référence	0,92 (0,69-1,22)	1,65 (1,24-2,19)
Seules utilisatrices d'hormones			
3†	NA	Référence	1,81 (1,16-2,84)
4‡	NA	Référence	1,78 (1,11-2,84)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; NA, ne s'applique pas, RC, rapport de cotes.

* A l'exclusion de 7 cas et 25 témoins (utilisatrices actuelles d'estrogènes non-ECE et non-EE).

† Ajusté aux facteurs d'appariement.

‡ Ajusté aux facteurs d'appariement, à la race et aux antécédents de cancer.

Tableau 4. Risque de thrombose veineuse associé aux estrogènes estérifiés (EE), aux estrogènes conjugués équin (ECE) et aux progestatifs, GHC (Group Health Cooperative), 1995 – 2001*.

	Utilisation actuelle d'hormones				
	Aucune	EE seuls	EE + progestatif	ECE seuls	ECE + progestatif
Participant, Nb					
Cas	372	39	47	57	64
Témoins	439	278	237	167	122
Modèle, RC (IC à 95 %)					
Toutes les participantes					
1†	Reference	0,66 (0,45-0,95)	0,85 (0,60-1,21)	1,16 (0,82-1,64)	1,67 (1,17-2,39)
2‡	Reference	0,78 (0,53-1,15)	1,08 (0,75-1,56)	1,31 (0,91-1,88)	2,17 (1,49-3,14)
Seules utilisatrices d'hormones					
3†	NA	Reference	1,38 (0,85-2,22)	1,81 (1,03-3,18)	2,66 (1,49-4,74)
4‡	NA	Reference	1,50 (0,91-2,47)	1,74 (0,96-3,16)	2,94 (1,60-5,40)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; NA, ne s'applique pas ; RC, rapport de cotes.

* A l'exclusion de 7 cas et 25 témoins (utilisatrices actuelles d'estrogènes non-ECE et non-EE).

† Ajusté aux facteurs d'appariement.

‡ Ajusté aux facteurs d'appariement, à la race et aux antécédents de cancer.

ESTROGENES ET RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

Tableau 5. Risque de thrombose veineuse associé au traitement hormonal substitutif en fonction de la posologie quotidienne, GHC (*Group Health Cooperative*), 1995 – 2001*.

Posologie	Cas	Témoins	RC ajusté (IC à 95 %) [†]
EE			
Faible	12	55	1,32 (0,63-2,77)
Moyenne	71	437	1,00
Elevée	3	23	1,18 (0,33-4,24)
CEE			
Faible	8	26	1,21 (0,46-3,17)
Moyenne	91	219	1,68 (1,01-2,78)
Elevée	22	44	3,80 (1,90-7,61)

Abbreviations : EE, estrogènes estérifiés ; ECE, estrogènes conjugués équinés ; IC, intervalle de confiance ; RC, rapport de cotes.

* A l'exclusion de 7 cas et 25 témoins (utilisatrices actuelles d'estrogènes non-ECE et non-EE).

[†] Ajusté à l'âge, à l'existence d'une hypertension artérielle, à l'année-index, à la race, aux antécédents de cancer et à la prise d'un progestatif.

association n'a été démontrée entre le risque de TV et l'ancienneté du traitement, qu'il s'agisse d'estrogènes conjugués équinés ou estérifiés. La prise concomitante d'un progestatif a été associée à une majoration du risque de TV par rapport aux estrogènes seuls.

Nos résultats confirment et renforcent ceux d'études antérieures d'observation et les données expérimentales concernant le risque de TV sous hormonothérapie de la ménopause. Sous estrogènes conjugués équinés et progestatifs, le risque relatif était de 2,7 (IC à 95 %, 1,4 – 5,0) dans l'essai HERS et de 2,1 (IC à 95 %, 1,6 – 2,8) dans l'essai WHI, valeurs semblables à celle obtenue dans la présente étude (2,17, IC à 95 %, 1,49 – 3,14) avec cette association par rapport aux non-utilisatrices d'hormones.^{1,2} Sous estrogènes conjugués équinés seuls le risque relatif dans l'essai WHI était de 1,3 (IC à 95 %, 1,0 – 1,8) également voisin de celui que nous avons constaté soit 1,31 (IC à 95 %, 0,91 – 1,88).³ En revanche, aucun essai clinique, aucune étude d'observation ne sont disponibles pour le risque de TV associé aux estrogènes estérifiés.

La comparaison des rapports de risque (2,1 vs 1,3) des groupes estrogènes conjugués équinés + acétate de médroxyprogestérone et estrogènes conjugués équinés seuls dans l'essai WHI suggère que ce progestatif est associé à une majoration du risque de 62 %. Nous avons observé une augmentation de 60 % (RC 1,60; IC à 95 %, 1,13 – 2,26). Contrairement aux essais cliniques évaluant l'association des estrogènes conjugués équinés avec un progestatif qui avaient révélé que le risque était plus important chez les utilisatrices récentes que les utilisatrices de longue date,^{1,2} nous n'avons pas constaté que la mise en route récente – et en particulier dans l'année précédente – était associée à un surcroît de risque de TV.

L'analyse de nos résultats conduit à plusieurs commentaires. Tout d'abord, le choix du

traitement hormonal n'a pas été randomisé. Patientes et praticiens l'ont fait selon des indications cliniques ce qui peut induire des facteurs confondants. Néanmoins, le type d'estrogènes administré était dicté principalement par les changements intervenus au cours du temps dans la liste des médicaments du GHC, plutôt que par un choix délibéré de la patiente ou du médecin traitant : avant octobre 1999, les femmes recevaient essentiellement des estrogènes estérifiés et, au-delà des estrogènes conjugués équinés. Cette substitution inattendue d'estrogènes ne faisait pas partie des objectifs initiaux de notre recherche. Le type d'hormonothérapie a été recueilli dans la banque de données des pharmacies du GHC, sans biais d'information possible. Le schéma de cette étude de population est conçu de telle sorte que les témoins sont représentatifs de la population dont sont issus les cas. Les résultats ne peuvent être extrapolés qu'à des populations similaires, à savoir essentiellement des femmes blanches en péri et post-ménopause, exemptes d'antécédents de TV.

Les estrogènes conjugués équinés contiennent 10 composés estrogéniques connus comme biologiquement actifs, ainsi que d'autres, encore à décrire, ce qui a empêché la fabrication d'une version générique.^{4,17} Les principaux composés sont le sulfate d'estrone qui représente 53 % environ des estrogènes, et le sulfate d'équiline qui en constitue environ 25 %.^{5,17} Les estrogènes estérifiés contiennent 80 % environ de sulfate d'estrone et 11 % de sulfate d'équiline.⁵ Une conversion active des estrogènes se produit in vivo, si bien que les rapports des concentrations plasmatiques de ces hormones tendent à devenir similaires quels que soient les produits estrogéniques considérés, à l'exception des préparations transdermiques qui court-circuitent le métabolisme hépatique et produisent des taux supérieurs d'estradiol.^{5,18}

On dispose de peu de données pharmacologiques comparant les estrogènes conjugués équinés et les estrogènes estérifiés.¹⁸

Les données expérimentales et celles issues d'études d'observation montrent que les estrogènes prescrits, principalement l'estradiol micronisé et les estrogènes conjugués équinés, sont associés à des modifications du taux plasmatique de plusieurs protéines ou marqueurs des voies de la coagulation, de l'anticoagulation et de la fibrinolyse, ce qui aboutit à une situation pro-thrombotique. Ces substances augmentent les taux plasmatiques de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène^{19,20}; de la protéine C²¹; des facteurs VII, IX et X^{22 – 25} et du D-dimère^{20,26}; ils diminuent les taux de protéine S,^{27,28} de thrombomoduline soluble,²⁹ d'antithrombine^{21,27,28} et d'activateur tissulaire du plasminogène.^{27,28} Peu d'études ont évalué les effets des estrogènes estérifiés sur les facteurs de coagulation, bien que des essais contrôlés contre placebo aient été publiés démontrant leur rôle dans la réponse au stress, la densité osseuse, les taux de lipides et l'hyperplasie de l'endomètre.^{30,31} La comparaison clinique des estrogènes estérifiés et conjugués équinés se limite à un essai croisé qui a rapporté, chez des femmes ménopausées, un effet plus favorable des estrogènes estérifiés que des estrogènes conjugués équinés en matière de fonctions cognitives à court terme et de scores de dépression.³²

Les données de cette étude d'observation permettent une comparaison des estrogènes disponibles par voie orale en terme de risque de première thrombose veineuse. Elles indiquent que, par rapport à l'absence de traitement hormonal, les estrogènes conjugués équinés per os augmentent le risque de thrombose veineuse et ceci de façon dose-dépendante; les estrogènes estérifiés ne modifient pas ce risque; enfin, la prise concomitante d'acétate de médroxyprogestérone, quel que soit l'estrogène, accroît également le risque de thrombose veineuse.

Ces résultats demandent à être confirmés. Des recherches doivent également être conduites pour analyser d'autres effets indésirables potentiels des estrogènes estérifiés ou conjugués équinés. Si ces données étaient confirmées, l'influence du traitement hormonal sur le risque de thrombose veineuse aurait sans doute des implications pour le choix du traitement des troubles vasomoteurs de la ménopause.

Contributions des auteurs : Le Dr Smith a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité pour l'intégrité des données et l'exactitude de l'analyse des données.

Conception et schéma de l'étude : Smith, Heckbert, Reiner, Rosendaal, Psaty.

Recueil des données : Smith, Heckbert, Psaty.

Analyse et interprétation des données : Smith, Heckbert, Lemaitre, Reiner, Lumley, Weiss, Larson, Rosendaal, Psaty.

Rédaction du manuscrit : Smith.

Revue critique du manuscrit : Heckbert, Lemaitre, Reiner, Lumley, Weiss, Larson, Rosendaal, Psaty.

Analyse statistique : Smith, Heckbert, Lemaitre, Lumley.

Obtention du financement : Smith, Heckbert, Psaty.

Aide administrative, technique ou matérielle : Smith, Heckbert, Larson, Rosendaal, Psaty.

Supervision de l'étude : Smith, Heckbert, Weiss, Psaty.

Financement/Soutien : les travaux de recherche rapportés dans cette étude ont bénéficié du soutien du National Heart, Lung, and Blood Institute grants HL73410 (Dr Smith), HL60739 (Dr Psaty), HL68639 (Dr Psaty), HL43201 (Dr Psaty), HL74745 (Dr Psaty), HL68986 (Dr Heckbert), and National Institute on Aging grant AG09556 (Dr Psaty).

Rôle du sponsor : les organisations ayant apporté leur soutien financier n'ont joué aucun rôle dans la réalisation et le schéma de l'étude, dans le recueil, l'analyse et l'interprétation des données ou la préparation, la revue ou l'approbation du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2000; 132:689-696.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291: 1701-1712.
- Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:255-263.
- O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(9 suppl):18S-24S.
- Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA.* 2004;291:1610-1620.
- Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms: Alora Study Group. *Climacteric.* 1999;2:29-36.
- von Holst T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri- and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas.* 2002;43:265-275.
- Kaplan RC, Psaty BM, Kriesel D, et al. Replacing short-acting nifedipine with alternative medications at a large health maintenance organization. *Am J Hypertens.* 1998;11:471-477.
- Andrade SE, Gurwitz JH, Cernieux J, Fish LS. Evaluation of a formulary switch from conjugated to esterified estrogens in a managed care setting. *Med Care.* 2000;38:970-975.
- Gardner J, Scholes D, Baluch W, Krauss R. Acceptability of a substitution of estrogen replacement therapy to women enrolled in a health maintenance organization. *J Womens Health.* 1998; 7:1027-1031.
- Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1994;154: 1333-1339.
- Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA.* 1995;274:620-625.
- Heckbert SR, Weiss NS, Koepsell TD, et al. Duration of estrogen replacement therapy in relation to the risk of incident myocardial infarction in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1997;157: 1330-1336.
- Lobo RA. Clinical review 27: effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:925-930.
- Ragunathan TE, Solenberger PW, van Hoewyk J. IVEware: Imputation and Variance Estimation Software. Ann Arbor: Institute for Social Research, University of Michigan; 1998.
- Bhavnani BR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217:6-16.
- Jurgens RW Jr, Downey LJ, Abernethy WD, et al. A comparison of circulating hormone levels in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167:459-460.
- van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood.* 2000;95:2855-2859.
- Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2000;84:9-14.
- Cushman M, Psaty BM, Meilahn EN, Dobs AS, Kuller LH. Post-menopausal hormone therapy and concentrations of protein C and antithrombin in elderly women. *Br J Haematol.* 2001;114:162-168.
- Di Bitondo R, Hall AJ, Peake IR, Iacoviello L, Winship PR. Oestrogenic repression of human coagulation factor VII expression mediated through an oestrogen response element sequence motif in the promoter region. *Hum Mol Genet.* 2002;11:723-731.
- Nozaki M, Ogata R, Koera K, et al. Changes in coagulation factors and fibrinolytic components of postmenopausal women receiving continuous hormone replacement therapy. *Climacteric.* 1999;2:124-130.
- Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein: a cross-sectional population survey. *Thromb Haemost.* 2001;86:550-556.
- Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000;84:4-8.
- Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1404-1409.
- Koh KK, Horne MK III, Cannon RO III. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost.* 1999;82:626-633.
- Gottsater A, Rendell M, Hulthen UL, Berntorp E, Mattiasson I. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J Intern Med.* 2001;249: 237-246.
- Van Baal WM, Emeis JJ, Kenemans P, et al. Short-term hormone replacement therapy: reduced plasma levels of soluble adhesion molecules. *Eur J Clin Invest.* 1999;29:913-921.
- Meyer WR, Costello N, Straneva P, et al. Effect of low-dose estrogen on hemodynamic response to stress. *Fertil Steril.* 2001;75:394-399.
- Genant HK, Lucas J, Weiss S, et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med.* 1997;157:2609-2615.
- Friebely JS, Shifren JL, Schiff I, Regestein QR. Preliminary observations on differing psychological effects of conjugated and esterified estrogen treatments. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10:181-187.