

## Traitement préventif de substitution hormonale après la ménopause: qu'en reste-t-il?

La substitution hormonale postménopausique avait pour but initial de réduire les symptômes vasomoteurs et urogénitaux désagréables de la ménopause. Basées sur des études d'observation et sur leurs effets sur des variables intermédiaires (lipides, densité osseuse), ses indications se sont progressivement élargies ces 20 dernières années à la prévention des fractures ostéoporotiques et de la maladie coronarienne. La publication récente des résultats de deux grandes études prospectives, HERS-II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) et WHI (Women's Health Initiative) a cependant relancé la controverse concernant la sécurité cardiovasculaire de la substitution hormonale postménopausique au long cours.

Cet article se propose de revoir les principaux bénéfices et risques de la substitution hormonale postménopausique à la lumière des données apportées par ces deux essais cliniques randomisés prospectifs.

### Effets sur les maladies cardiovasculaires

#### Prévention secondaire

L'étude HERS (1) a été réalisée dans 20 centres aux USA pendant

4.1 ans en moyenne, afin de comparer au placebo l'effet d'une substitution d'oestrogènes équinés et de méthylprogestérone sur l'incidence d'événements coronariens (non fatals et décès) chez 2763 femmes ménopausées âgées en moyenne de 68 ans et présentant une maladie coronarienne. Chez les patientes sous substitution hormonale, le risque cardio-vasculaire augmentait lors de la première année (devenant 1,5 fois plus élevé que celui des patientes non traitées), puis diminuait pour finalement devenir inférieur au terme des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> (diminution d'un tiers du risque relatif, cf. «Petit commentaire épidémiologique» en fin de publication).

Au sein de cette population, 2321 femmes (93%) ont accepté de poursuivre l'étude de cohorte (HERS-II) (2, 3) qui s'est prolongée de 2.7 années pour déterminer si le bénéfice qui se dessinait subsistait à plus long terme. Ainsi, les femmes déjà substituées ont poursuivi le traitement d'entente avec leur thérapeute, alors que le nouveau groupe contrôle n'initiait pas de traitement de substitution (en raison du risque cardiovasculaire accru en début de traitement).

L'analyse en intention de traiter des études HERS et HERS-II a globalement montré que la substitution hormonale n'avait aucun effet significatif sur le risque d'évé-

nements coronariens et la mortalité coronarienne en prévention secondaire (cf. tableau).

Ainsi chez la femme souffrant d'une maladie coronarienne, l'accroissement initial du risque cardiovasculaire durant la 1<sup>re</sup> année de substitution hormonale s'estompa ensuite sans qu'un bénéfice ne puisse être identifié.

La survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'accidents ischémiques transitoires (AIT) était similaire dans le groupe substitué et le groupe placebo.

On observait une augmentation significative du risque de maladie thromboembolique (thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP)) chez les patientes sous traitement de substitution hormonale. Le risque d'événements thromboemboliques (principalement TVP) déclina discrètement dès la 2<sup>e</sup> année, tout en restant globalement double pour toute la durée de HERS et HERS-II.

Il est intéressant de relever que l'incidence des événements coronariens et cardiaques était dix fois supérieure à celle observée dans l'étude WHI (4) (cf ci-dessous), soulignant l'influence sur les résultats de la sélection de la population étudiée (en l'occurrence des femmes sensiblement plus âgées avec des antécédents coronariens).

## Prévention primaire

L'essai clinique randomisé en double aveugle WHI (4) (Women's Health Initiative) mené aux USA s'intéressait à l'effet de la substitution hormonale par l'association de 0.625 mg/j d'oestrogènes équinés et 2.5mg/j d'acétate de méthylprogestérone chez des femmes en bonne santé, sans maladie coronarienne. Cette étude a duré 5.2 ans en moyenne et portait sur 16'608 femmes ménopausées âgées en moyenne de 63 ans (50 à 79 ans).

L'essai a été volontairement suspendu au printemps 2002 en raison des événements coronariens plus fréquemment observés dans le groupe traité que dans le groupe placebo.

Les événements coronariens étaient en effet significativement augmentés dans le groupe substitué. Ces événements apparaissaient rapidement après l'initiation du traitement mais cette différence persistait durant toute la durée de l'étude et aurait perduré encore plusieurs années selon les auteurs. Il s'agissait pour la plupart d'événements coronariens non mortels car la mortalité coronarienne n'était pas significativement plus élevée dans le groupe traité.

Dans l'étude WHI, le risque d'AVC était significativement augmenté chez les femmes substituées par rapport au groupe placebo. La différence de risque apparaissait durant la deuxième année et consistait principalement en AVC sans décès.

Les femmes substituées ont par ailleurs présenté plus du double de complications thromboemboliques (TVP et EP) que les autres.

L'autre bras comparant le placebo à la prise d'oestrogènes seuls chez des femmes hystérectomisées se poursuit vu l'absence de différence de risque dans les 2 groupes.

Ainsi, pour la maladie coronarienne, les résultats des études

HERS, HERS II et WHI vont à l'encontre des conclusions antérieures tirées des études observationnelles.

Il est intéressant de s'interroger sur pareil décalage. Nelson et ses collaborateurs (5) ont effectué une revue systématique de la littérature pour des méta-analyses faisant la synthèse pour chacun des risques et bénéfices potentiels de la substitution hormonale postménopausique, servant de base pour les recommandations de l'U.S. Preventive Services Task Force (6). Parmi les 43 études identifiées concernant la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, 11 études cas-témoins, 10 études de cohorte et un petit essai clinique ont été retenus.

L'incidence des événements coronariens était significativement diminuée pour les femmes sous hormonothérapie au moment de l'évaluation (RR 0.80 ; IC 95% : 0.68-0.95) mais pas pour celles qui ont pris des hormones uniquement avant leur recrutement ni celles qui étaient sous traitement avant et qui l'ont continué durant l'étude. Il en va de même pour la mortalité coronarienne où seul le groupe substitué lors de l'évaluation montrait une réduction significative du risque (RR 0.62 ; 95% : 0.40-0.90). Il est à noter que la plupart des études n'ont évalué l'utilisation d'hormones de substitution qu'à une seule reprise et demandaient aux femmes si elles avaient déjà pris une substitution, ne donnant pas d'indication sur la durée effective du traitement.

On peut s'interroger sur l'effet significatif démontré uniquement pour les femmes qui prenaient la substitution lors des évaluations.

Comme les femmes qui prennent le traitement hormonal de substitution se distinguent par un niveau socio-économique plus élevé, ont plus recours aux réseaux de santé et pratiquent plus d'activité physique, des biais de sélection pourraient en partie expliquer l'ef-

fet protecteur sur la maladie coronarienne observé dans les études observationnelles, en contradiction avec les résultats des essais cliniques randomisés (HERS et WHI) et des méta-analyses mentionnées ci-dessus.

En effet, s'ils ne prenaient en considération que les études qui ont ajusté les résultats à des facteurs socio-économiques, le risque relatif devenait alors non significatif (RR 0.97 ; IC 95% : 0.82-1.16). Ainsi, les auteurs (5) expliquent la différence de ces résultats avec les méta-analyses antérieures (qui indiquaient un effet protecteur) par une sélection plus restrictive des études, la distinction systématique entre incidence d'événements coronariens et mortalité et la prise en compte de facteurs confondants comme le niveau socio-économique.

Tenant compte de ces éléments, le rapport risques/bénéfices du traitement hormonal de substitution n'est donc pas compatible avec une intervention de prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.

## Effets sur les cancers

### Le cancer du sein

L'incidence du cancer du sein sur 5.2 ans de suivi moyen de l'étude WHI était plus élevée dans le groupe des femmes substituées. Le risque s'avérait significatif pour les femmes substituées durant plus de 5 ans. Les autres facteurs testés, soit l'âge, l'ethnie, l'anamnèse familiale et l'indice de masse corporelle (BMI), n'ont pas influencé ce résultat. En revanche, aucun effet sur la mortalité liée au carcinome mammaire n'a été détecté, mais les conséquences de ces néoplasies se prolongeant au-delà du temps de l'étude ne sont pas connues.

Dans l'étude HERS II, un accroissement non significatif du risque de cancer du sein chez les femmes substituées a été observé. L'absence de différence significative s'explique vraisemblablement par une puissance insuffisante de l'étude.

### Les autres cancers

Les études HERS et WHI n'ont pas montré de différence significative sur le risque de cancer de l'endomètre.

Dans l'étude WHI, le taux d'incidence du cancer colorectal était réduit de 27% dans le groupe traité, alors que seule une tendance était notée dans l'étude HERS-II.

Aucun des essais randomisés n'a évalué l'impact du traitement hormonal de substitution sur le cancer ovarien. Dans une méta-analyse (7) (10 études cas-témoins et une de cohorte), le risque de développer un cancer invasif de l'ovaire était 1.27 fois plus élevé chez les femmes substituées pendant plus de 10 ans que chez les non-utilisatrices (RR 1.27; IC95%: 1.00-1.61). Si deux études de cohorte (8, 9) suggèrent également une augmentation du risque de cancer ovarien ou de sa mortalité lors d'une utilisation prolongée (> 10 ans) d'oestrogènes seuls, les données sont insuffisantes pour apprécier le risque lié à un traitement combiné œstro-progestatif. Le cancer de l'ovaire est certes rare mais souvent incurable et son importance dans l'appréciation globale du rapport risques/bénéfices de l'hormonothérapie substitutive n'est pas à négliger.

### Effets sur les fractures ostéoporotiques

Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée dans l'étude HERS et HERS-II

concernant l'incidence des fractures (hanche, poignet et vertèbres); au contraire, une discrète augmentation (non significative) du risque de fracture de hanche a été observée.

L'étude WHI a été le premier essai contrôlé randomisé en double aveugle démontrant une réduction du risque de fracture de la hanche chez les femmes recevant une hormonothérapie substitutive. Une réduction du risque a également été observée pour les fractures vertébrales et pour toutes les autres fractures ostéoporotiques.

### Effets sur les pathologies biliaires

Les interventions sur les voies biliaires étaient statistiquement plus fréquentes chez les patientes sous substitution hormonale dans l'étude HERS-II.

### Effets sur les fonctions cognitives et la maladie d'Alzheimer

Le traitement de substitution hormonale postménopausique constitue un domaine complexe, comportant de multiples « facettes » (actions sur de nombreuses variables intermédiaires à distinguer des effets à long terme sur plusieurs organes, rapport risques / bénéfices, enjeux économiques...) et dans lequel les connaissances évoluent constamment et rapidement. La place de l'hormonothérapie de substitution comporte encore de nombreuses zones d'ombre. Ainsi, l'U.S. Preventive Services Task Force estime-t-elle qu'en raison de l'hétérogénéité des études disponibles, de limitations métho-

dologiques et de la possibilité de biais de sélection et de confusion, les données actuelles sont insuffisantes pour soutenir l'hypothèse (basée sur des données biologiques) que le traitement de substitution hormonale permet de préserver les fonctions cognitives chez des femmes sans affaiblissement intellectuel ou de prévenir l'apparition d'une démence. De plus, les performances mentales des patientes souffrant de la maladie d'Alzheimer ayant reçu des oestrogènes n'étaient pas supérieures à celles sous placebo mais les conclusions que l'on peut en tirer sont limitées (collectif réduit ou courte durée des études) (10, 11).

### Implications pour la pratique clinique

Comment décider d'une substitution hormonale dans la pratique clinique et quantifier ses risques? Prenons l'exemple d'une femme de 55 ans, qui n'a plus de règles depuis 2 ans. Elle est tabagique (34 UPA) mais n'a jamais souffert de diabète, d'HTA, de dyslipidémie ni de fracture. Sa mère a présenté une fracture du col fémoral à 78 ans et son père un infarctus à 64 ans. Elle signale une baisse de l'élan vital, qu'elle attribue à un mauvais sommeil, et des bouffées de chaleur à prédominance nocturne. Une densitométrie révèle une ostéoporose (T-score - 3 au col fémoral).

L'étude WHI a confirmé la majorité des « évidences » déjà observées en matière de risques et bénéfices liés à la substitution œstroprogestative prolongée. Celles-ci s'appuyaient jusqu'alors sur des méta-analyses de nombreuses études observationnelles et sur quelques essais randomisés : d'une part, des effets favorables étaient observés sur la densité os-

seuse, la diminution des fractures vertébrales et non vertébrales, et une réduction significative du risque des cancers colorectaux; d'autre part, une augmentation des événements thromboemboliques (prédominant dans l'année suivant l'instauration du traitement) et une augmentation progressive du risque (avec la durée du traitement) des cancers du sein (12) et des pathologies des voies biliaires.

Considérons dans l'étude WHI le risque pour 10'000 femmes-année d'événements mettant en jeu le pronostic vital et ayant atteint une différence statistiquement significative: 7 événements coronariens, 8 AVC, 8 embolies pulmonaires et 8 cancers du sein invasifs supplémentaires sont imputables au traitement de substitution hormonale alors que 6 cancers colorectaux et 5 fractures de hanche peuvent être évités. L'excès de risque s'élève donc à 20 pour 10'000 femmes substituées par année: le nombre de ces événements demeure très faible. Néanmoins, il n'est pas négligeable pour une intervention préventive dont l'objectif est d'apporter plus de bénéfices que de risques! De plus, il faut considérer que le risque dépend de la durée d'exposition au traitement (par exemple, le NNH de 1429 pour les événements coronariens selon l'étude WHI n'est plus que de 207 pour les 7 ans de traitement en moyenne à Genève (selon les données du « Bus santé » (13)).

A la lumière des deux grandes études randomisées décrites ci-dessus, l'U.S. Preventive Services Task Force (6) estime que l'utilisation généralisée de la substitution oestro-progestative comme traitement préventif au long cours n'est plus recommandée. Cependant, comme le risque absolu de complications liées au traitement demeure quantitativement très faible, l'organisation considère qu'une

décision partagée du thérapeute avec sa patiente, basée sur une évaluation individuelle du rapport risques/bénéfices du traitement et tenant compte des alternatives pour prévenir le risque d'ostéoporose et de fractures (biphosphonates, raloxifène), se défend.

Le traitement hormonal à court terme (moins de cinq ans) pour les symptômes de la ménopause garde sa place après avoir écarté un risque accru de maladie cardio-vasculaire, thromboembolique et de cancer du sein.

### **Peut-on extrapoler les résultats de l'étude WHI à notre population ?**

Une question récurrente consiste à évaluer dans quelle mesure les caractéristiques des femmes ménopausées en Suisse sont suffisamment proches des femmes nord-américaines incluses dans l'étude WHI pour pouvoir en extrapoler les résultats à notre population. La comparaison des participantes genevoises à un programme épidémiologique (« Bus Santé ») et des femmes qui ont participé à l'étude WHI montre peu de différences concernant l'âge moyen, l'origine ethnique et la tension artérielle; en revanche, les américaines ont un BMI plus élevé de 3.4 Kg/m<sup>2</sup> alors que les Genevoises sont plus souvent fumeuses, nullipares ou n'ayant pas mené de grossesse à terme, et plus âgées lors de leur première grossesse. A. Morabia (13) montre cependant que les différences de BMI entre les deux populations ne semblent pas influencer le risque de maladie coronarienne attribuable à l'hormonothérapie.

En comparant le risque de cancer du sein ou de fracture dans ces

deux groupes, le risque pour ces affections serait même probablement plus important chez les Genevoises, au vu de leur profil de facteurs de risque.

### **Risques/bénéfices d'autres formes de substitution**

La combinaison d'oestrogènes conjugués équins et d'acétate de méthylprogestérone a été la plus étudiée (notamment dans HERS et WHI). Un argument fréquemment avancé est que ces études ne reflètent pas forcément les pratiques dans nos régions, où l'on utilise des molécules et des dosages différents. Cependant, les données sur ces autres combinaisons hormonales ou d'autres modes d'administration sont lacunaires, notamment parce que la plupart des études observationnelles n'ont pas distingué entre les diverses préparations. En l'absence d'information complémentaire sur les associations oestroprogestatives couramment utilisées en Europe, la prudence conseille de leur attribuer un profil de risque similaire à celui observé dans les études nord-américaines (14).

Dans le cas concret décrit ci-dessus, un traitement de substitution oestroprogestatif d'une durée limitée peut être envisagé pour soulager les symptômes liés à la carence en oestrogènes, après avoir complété l'évaluation des facteurs de risque individuels, notamment thrombo-emboliques et de néoplasie mammaire. En revanche, le traitement à long terme n'est pas recommandé et il convient d'envisager des alternatives pour la prévention de fractures.

## Que retenir?



Le premier enseignement des études Women's Health Initiative (WHI) et Heart and Estrogen / Progestin Replacement Therapy (HERS et HERS II) est l'absence d'effet protecteur du traitement hormonal de substitution post-ménopausique contre les maladies cardio-vasculaires. En conséquence, son emploi n'est pas indiqué pour la prévention primaire ou secondaire de la maladie coronarienne.

L'étude Women's Health Initiative (WHI) renforce les données antérieures qui démontraient une augmentation du risque du cancer du sein associée à une hormonothérapie prolongée (> 5 ans).

Ses résultats peuvent globalement s'appliquer à la population des femmes ménopausées de Suisse romande.

En l'état actuel des connaissances, les risques du traitement hormonal de substitution au long cours semblent l'emporter sur les bénéfices escomptés.

L'hormonothérapie de substitution post-ménopausique n'est donc plus recommandée de routine comme traitement de prévention cardio-vasculaire ou osseuse.

Elle garde cependant sa place pour soulager les symptômes liés à la ménopause, puisqu'elle demeure le traitement le plus efficace des bouffées de chaleur, de la sécheresse vaginale, des symptômes urinaires, des troubles du sommeil et de la labilité affective, à condition de l'utiliser pendant une période limitée (< 5 ans).

Etant donné que les risques demeurent quantitativement faibles, on peut envisager une approche individualisée tenant compte du profil de risque de la patiente et des bénéfices attendus du traitement de substitution, pour une durée déterminée et après un consentement éclairé de la patiente.

## Références:

1. Hulley. JAMA 1998; 280: 605.
2. Hulley. JAMA 2002; 288: 58.
3. Grady. JAMA 2002; 288: 49.
4. JAMA 2002; 288: 321.
5. Nelson. JAMA 2002; 288: 872. Review.
6. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Ann Intern Med. 2002; 137: 834.
7. Garg. Obstet Gynecol. 1998; 92: 472.
8. Lacey. JAMA 2002; 288: 3341.
9. Rodriguez. JAMA. 2001; 285: 1460.
10. Mulnard. JAMA 2000; 283(8):1007-15.
11. Henderson. Neurology 2000;54(2):295-301.
12. Lancet. 1997; 350: 1047.
13. Morabia. Med Hyg 2002; 60: 2325.
14. Prescrire 2003; 23: 27.

## Traitement hormonal de substitution après la ménopause: bénéfices et risques mesurés dans les essais cliniques WHI et HERS I + II.

	Nombre d'événements pour 10'000/an		RR (IC 95%)	NNT ou NNH
	substitution	placebo		
<i>Maladies cardiovasculaires</i>				
<i>Prévention primaire</i>				
Evénements coronariens	37	30	1,29 (1,02-1,63)	1429 (NNH)
Mortalité par maladie coronarienne	33	26	1,18 (0,70-1,97)	NS
AVC	29	21	1,41 (1,07-1,85)	1250 (NNH)
Evénements thromboemboliques	34	16	2,22 (1,58-2,82)	555
<i>Prévention secondaire (HERS I+II)</i>				
Evénements coronariens	366	368	0,99 (0,84-1,17)	NS
Mortalité par maladie coronarienne	155	142	1,09 (0,85-1,35)	NS
AVC	212	195	1,09 (0,85-1,39)	NS
Evénements thromboemboliques (EP + TVP)				
HERS	34	12	2,89 (1,5-5,58)	455 (NNH)
HERS I+II	59	28	2,08 (1,28-3,4)	323 (NNH)
<i>Cancer du sein</i>				
WHI	38	30	1,26 (1,00-1,59)	1250 (NNH)
HERS I+II	59	47	1,27 (0,84-1,94)	NS
<i>Cancer de l'endomètre</i>				
WHI	5	6	0,83 (0,47-1,47)	NS
HERS I+II	2	9	0,25 (0,05-0,92)	NS
<i>Cancer colorectal</i>				
WHI	10	16	0,63 (0,43-0,92)	1667 (NNT)
HERS I+II	25	31	0,81 (0,46-1,45)	NS
<i>Fractures</i>				
WHI:				
hanche	10	15	0,66 (0,45-0,98)	2000 (NNT)
vertèbres	9	15	0,66 (0,44-0,98)	1667 (NNT)
toutes fractures	147	191	0,76 (0,69-0,85)	227 (NNT)
HERS I+II:				
hanche	48	30	1,61 (0,98-2,66)	NS
vertèbres	31	35	0,83 (0,52-1,48)	NS
toutes fractures	297	284	1,04 (0,87-1,25)	NS
<i>Cholélithiase</i>				
HERS I+II	191	129	1,48 (1,12-1,95)	161 (NNH)

RR: risque relatif; IC: intervalle de confiance.

NNT: number needed to treat, NNH: number needed to harm.

NS: non significatif.

## Petit commentaire épidémiologique

L'article ci-dessus sur la substitution hormonale est l'occasion de revoir quelques définitions d'épidémiologie clinique.

### **Importance du dessin de l'étude**

Cet article traite des risques liés à la substitution hormonale post-ménopausique. L'étude du risque est à la base du raisonnement sur les associations de facteurs et leurs relations causales. L'interprétation correcte des informations sur le risque impose des conclusions prudentes sur la causalité étudiée. Les risques individuels, tels que la probabilité de développer un événement cardiovasculaire indésirable sous hormomothérapie doivent être basés sur la mesure de l'incidence d'un tel événement pendant une période d'exposition entièrement révolue. Mais quand commence la maladie coronarienne ou cérébrovasculaire? Son début aura-t'il précédé ou suivi l'introduction de l'hormonothérapie étudiée? En ce sens, l'emploi d'un plan d'étude prospectif avec randomisation des sujets d'étude au traitement et contrôle placebo permet de contrôler certains des biais inhérents aux études d'observation.

### **Risque**

probabilité de survenue d'un événement après exposition à un facteur d'intérêt, par exemple un traitement médicamenteux.

### **Risque absolu**

incidence de l'événement (taux d'attaque ou nombre de nouveaux cas observés sur une durée déterminée). Le calcul du risque absolu nécessite un numérateur et un dénominateur. Il est quantifié sur une échelle de probabilité allant de 0 à 1.

Exemple : dans la première année d'administration d'une substitution oestroprogestative, 366 femmes sur 10'000 ont présenté un accident cardiovasculaire. Le risque absolu d'un tel événement indésirable est environ de 0.037 dans la première année de prise hormonale.

### **Risque relatif**

le risque peut être exprimé en termes relatifs, par exemple de développer un effet indésirable particulier parmi les sujets exposés en comparaison à des sujets non exposés. Si l'incidence de l'événement chez les sujets exposés est  $R_{ex}$  et celui de sujets non exposés est  $R_0$ , le rapport  $R_{ex} / R_0$  est le risque relatif.

Exemple: sous substitution hormonale, le risque de maladie thromboembolique augmentait:  $R_{ex}$  59/10'000,  $R_0$  28/10'000 et RR 2,66. Ceci signifie que le risque de survenue d'une maladie thromboembolique était 2,66 fois plus élevé chez les femmes sous substitution hormonale que chez les femmes non traitées.

### **Interprétation du risque relatif**

dans les études cherchant à établir l'association entre un effet indésirable et un médicament, plus la valeur du risque relatif est élevée, plus forte est l'association. Une valeur proche de l'unité (1) suggère qu'il n'y a pas d'association entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable. Une valeur négative suggère un effet protecteur.

### **Notion de réduction absolue du risque**

la réduction du risque correspond à la différence entre le risque absolu du groupe exposé et celui

du groupe non exposé (réduction absolue du risque).

Exemple: 10 femmes sur 10'000 traitées ont souffert d'une fracture de hanche contre 15/10'000 femmes du groupe sans hormonothérapie. La réduction absolue du risque est de 15/10'000 - 10/10'000 et signifie qu'en moyenne, sur 10'000 patientes, 5 de moins présentent une fracture de hanche sous substitution hormonale.

### **NNT ou number needed to treat**

La réciproque de la réduction du risque indique le nombre de patientes à traiter pour qu'une patiente supplémentaire échappe à la fracture de hanche comparé à la situation sans traitement.

Il s'agit du NNT.

Exemple : la réciproque de 5/10'000 est 10'000 divisé par 5 ou 2000. Il faut donc traiter 2000 femmes par hormonothérapie pendant 5,2 ans pour épargner à une femme supplémentaire une fracture de hanche par rapport à la situation sans substitution hormonale.

### **NNH ou number needed to harm**

de même, si le traitement augmente l'incidence d'un effet indésirable, on pourra définir le NNH (number needed to harm) comme étant le nombre de personnes à traiter pour qu'une personne supplémentaire soit affligée d'effets indésirables par rapport à la situation du groupe contrôle. Le NNH se calcule comme la réciproque de l'augmentation absolue du risque de l'événement indésirable, qui est la différence arithmétique absolue entre le taux d'effets indésirables dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle.

### Intervalle de confiance

il s'agit d'un intervalle de valeurs, calculé à partir d'un échantillon d'observations, pour contenir avec une probabilité connue, la vraie valeur du paramètre d'intérêt. Un intervalle de confiance

de 95% est celui qui, lors d'estimations répétées de la valeur à l'étude, contiendra 95% du temps la vraie valeur du paramètre étudié. L'intervalle de confiance donne une estimation de la précision des estimations de la vraie valeur du paramètre étudié. Dans les

études sur le risque relatif d'un facteur dans la survenue d'un événement, par exemple dans un essai d'efficacité thérapeutique, un intervalle de confiance qui contient la valeur 1 correspond à l'absence d'effet.

### Références :

1. Jenicek. Méta-analyse en médecine, évaluation et synthèse de l'information clinique et épidémiologique Edition Maloine, Paris 1987.
2. Li Wan Po. Dictionary of Evidence-Based-Medicine. Radcliffe Medical Press, Oxford 1998.
3. Sackett. Evidence-Based Medicine, How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone London 2000.

La rédaction de Pharma-Flash remercie le Dr. Y.-C. Cottier de sa participation à ce numéro.

### Humeur

Les limites qu'il convient de ne pas franchir...

La « publicité » destinée aux professionnels cache quelques perles qui méritent d'être relevées, et qui témoignent de l'imprécision de l'information que l'industrie est prête à distiller et à enrober.

L'exemple épinglé ce mois par Pharma-Flash revient au « mouton et au lion » emblème publicitaire choisi par Drossapharm pour son médicament anti-inflammatoire non stéroïdien Tilur®.

Le « lion » représente le médicament « actif » l'acémétacine et son métabolite l'indométacine, efficace et utile. Le mouton est censé représenter la « faiblesse » des effets indésirables digestifs de l'acémétacine (entendez sa sécurité), puisque l'acémétacine est un AINS COX-2 sélectif.

Ce que l'industriel omet de signaler c'est que le métabolite (l'indométacine) n'est pas COX-2 sélectif et qu'une administration répétée de Tilur®, telle qu'elle est recommandée dans le Compendium (toutes les 8 heures), conduit à l'accumulation de l'indométacine qui a une demi-vie de

12-15h. De sorte que, après moins de deux jours déjà, ce n'est plus l'acémétacine qui domine mais bien l'indométacine dont le profil de sécurité, en particulier digestif, ne se distingue pas précisément par sa tolérance.

Ainsi se termine la courte fable du « lion et du mouton ». Pour qui nous prend-on?...

Si cette omission est volontaire, elle témoigne de la volonté de nuire plus que de séduire. Si elle est involontaire... suffit-il de dire qu'un lion vorace engloutit un mouton crédule ?

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

**Rédacteur responsable:** Dr. J. DESMEULES – E-mail: [Jules.Desmeules@hcuge.ch](mailto:Jules.Desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gérotopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction:** Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 - Fax (022) 382 99 40 - Email: [Florence.Morel@hcuge.ch](mailto:Florence.Morel@hcuge.ch)

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. – Tél. (022) 702 93 22 – Fax (022) 702 93 55 – E-mail: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch)  
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.–, étranger FS 70.– (étudiants et assistants: FS 25.–).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2002 – Genève