

THM et risques cardiovasculaires

G. Plu-Bureau ; GH Cochin- Port-Royal, Unité de gynécologie endocrinienne et Unité d'Hémostase, Paris

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est indiqué principalement chez les femmes souffrant d'un syndrome climactérique invalidant. Les maladies cardiovasculaires représentent un des principaux effets délétères rendant la balance - bénéfice risque du THM peu favorable.

Il faut dans ce contexte distinguer le territoire atteint, veineux ou artériel. En terme de fréquence, les évènements les plus importants sont d'abord les maladies veineuses thrombo-emboliques (MVTE), puis les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, et enfin les infarctus du myocarde. Tous ces évènements sont potentiellement graves en raison de la possibilité de survenue soit d'une embolie pulmonaire parfois fatale en cas de MVTE, soit de lourdes séquelles ou de décès en cas d'accidents artériels.

1. THM et risque de MVTE

L'ensemble des études à la fois d'observation (cohorte ou cas-témoins) ou d'essais randomisés montre une augmentation significative (risque entre 2 et 3) du risque de MVTE associée au THM utilisé par voie orale. Mais le traitement évalué dans la plupart de ces études associe des estrogènes conjugués équins, seuls ou combinés à l'acétate de médroxyprogestérone. Cette augmentation est surtout importante lors de la première année d'utilisation de ce THM (risque multiplié par 4), puis elle diminue au cours du temps tout en restant significativement augmentée par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM. Concernant le THM par voie transdermique, les résultats de la méta-analyse récente montrent une absence de risque estimé sur l'ensemble des études épidémiologiques publiées. Cependant, aucun essai randomisé n'a analysé l'effet de l'utilisation d'estrogènes par voie transdermique. Par ailleurs, le progestatif associé à l'estrogénothérapie semble jouer un rôle majeur dans l'estimation de ce risque. Ces résultats sont biologiquement plausibles et compatibles notamment avec les résultats des études sur les marqueurs intermédiaires du risque thrombotique.

2. THM et risque artériel

La prévention du risque coronaire a longtemps été le principal bénéfice attendu du THM, en dehors du traitement du syndrome climactérique. Des essais d'envergure réalisés aux Etats-Unis ont remis en cause cet effet cardio-protecteur du THM. Son rapport risque/bénéfice fait l'objet de controverses. Les essais de préventions secondaire et primaire ne montrent pas d'effet protecteur du THM vis-à-vis des cardiopathies ischémiques chez les femmes avec ou sans antécédent de cardiopathies ischémiques, contrairement à l'ensemble des résultats des études épidémiologiques d'observation. Cependant, la plupart des essais randomisés actuellement disponibles concernent des

femmes âgées en moyenne de plus de 60 ans et ménopausées depuis plus de 10 ans. Une récente ré-analyse des données de ces essais randomisés a montré une probable réduction du risque coronaire chez les femmes jeunes lorsque le THM était initié tôt après la survenue de la ménopause (« timing hypothesis »). Ces résultats sont cohérents avec les effets biologiques connus des estrogènes sur la paroi artérielle. Bien que rassurants, ils ne permettent cependant pas de proposer un THM dans un but de prévention des cardiopathies ischémiques chez les femmes ménopausées. Cette fenêtre d'intervention reste à valider par des études de niveau de preuve élevé.

Concernant le risque d'AVC ischémique, les résultats des études d'observation et des essais randomisés montrent une discrète augmentation significative de ce risque. Seule une étude d'observation a analysé l'impact d'un traitement par voie transdermique, montrant un effet neutre associé à des faibles doses d'estradiol. Ces résultats ne permettent pas d'envisager un tel traitement chez les femmes ayant souffert d'AVC ou d'AIT.

Conclusion

L'évaluation du risque vasculaire est une composante essentielle dans la balance bénéfice-risque du THM à court terme. S'il semble exister une réelle différence de risque thrombotique veineux des estrogènes en fonction de leur voie d'administration, le rôle des progestatifs associés à l'estrogénothérapie doit être approfondi. Chez les femmes ayant des antécédents personnels cardiovasculaires (coronarien ou cérébral), l'utilisation d'un THM reste contre-indiquée. Des recherches sont nécessaires pour confirmer ou réfuter l'hypothèse d'un effet temps et analyser l'impact des traitements les plus couramment utilisés en France. La détection et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires constituent les mesures préventives les plus efficaces au moment de la ménopause.