

Hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée et prévention cardiovasculaire

*F. Berthezène **

L'incidence des maladies cardiovasculaires est très différente selon le sexe. Chez la femme, elle est basse lors de la pré-ménopause et augmente progressivement en post-ménopause. Toutes les femmes ménopausées sont-elles pour autant à haut risque cardiovasculaire ? La réponse est non si l'on considère le risque de maladie coronarienne avant 70 ans. Plusieurs études épidémiologiques ont montré que cette pathologie était surtout importante chez les femmes conjuguant avec la ménopause les autres facteurs de risques classiques ou encore chez celles ayant eu une ménopause précoce. En effet, le risque de mortalité cardiovasculaire jusqu'à 70 ans est multiplié par 8 à 10 si la ménopause a eu lieu avant 40 ans.

Le rôle protecteur des estrogènes

De nombreux arguments expérimentaux vont dans le sens d'un effet protecteur des estrogènes sur le système cardiovasculaire : diminution du cholestérol, en particulier celui porté par les LDL, amélioration globale de la fibrinolyse, actions multiples au niveau de l'endothélium et des cellules musculaires lisses artérielles et enfin, chez l'animal, protection contre l'athérome dans des modèles comme celui de la souris knock-out pour l'apo E.

Chez la femme, de nombreuses études cas-témoins ou de cohorte ont trouvé une diminution de la prévalence des maladies cardiovasculaires chez les femmes post ménopausées recevant un traitement estrogénique : la plus importante est l'étude des infirmières américaines où plus de 48000 femmes ont été suivies plus de 10 ans. Dans plusieurs méta-analyse, la réduction du risque relatif de pathologie cardiovasculaire sous traitement a été estimée à 30-50%. Le problème des études d'observation est celui de l'absence de randomisation et donc de biais possible de recrutement. Les femmes qui prennent un traitement hormonal substitutif de la ménopause ont globalement une meilleure hygiène de vie : elles font plus d'exercice physique, vont plus souvent à des visites médicales, ont une meilleure observance thérapeutique et appartiennent à des couches sociales plus favorisées. Le seul grand essai de prévention, randomisé en double aveugle, dont les résultats sont connus est l'étude HERS où 2 763 femmes ont été suivies pendant un peu plus de quatre ans. Il s'agissait d'une étude en prévention secondaire avec deux groupes parallèles, l'un traité par placebo, l'autre par des estrogènes conjugués associés à l'acétate de médroxyprogestérone. Alors que le cholestérol LDL avait diminué comme attendu de 14% avec une augmentation de 8% du cholestérol HDL, le nombre d'infarctus du myocarde fatals ou non était identique dans le groupe traité ou dans le groupe placebo, avec un risque de thrombose veineuse profonde multiplié par presque 3 dans le groupe traité.

Le "dogme" remis en question

Ce résultat négatif a remis en question le "dogme" de la nécessité d'un traitement hormonal substitutif chez la majorité des femmes pendant un temps le plus prolongé possible afin de diminuer le risque cardiovasculaire, et a conduit à se poser plusieurs questions :

Quelles sont les indications du traitement hormonal substitutif de la ménopause ?

Les bouffées de chaleur, les troubles trophiques vaginaux disparaissent avec ce traitement ; il est alors recommandé, dans la mesure où les contre-indications sont bien observées, en particulier antécédents de thrombose veineuse profonde et de cancer du sein. Le traitement est généralement suivi pendant deux ou trois ans et les signes fonctionnels ne réapparaissent pas ou à minima, à l'arrêt de celui-ci.

Le traitement hormonal substitutif – de longue durée – a fait la preuve de son efficacité sur la perte osseuse ; il est donc indiqué chez les femmes à haut risque d'ostéoporose.

** Service d'endocrinologie et des maladies de la nutrition. Laboratoire de métabolisme des lipides, hôpital de l'Antiquaille, Lyon.*

Y a-t-il une indication du traitement hormonal substitutif de la ménopause dans le cadre de la prévention cardiovasculaire ?

Si tel est le cas, celui-ci doit s'adresser à des femmes à haut risque, c'est-à-dire, comme on l'a vu, à des femmes soit en prévention secondaire, soit en prévention primaire lorsque existent une ménopause précoce ou d'autres facteurs de risque. Deux interrogations se posent chez ces femmes à haut risque.

✓ Le traitement est-il dangereux ?

Cette question se pose souvent chez des femmes diabétiques ou dyslipidémiques. Plusieurs études randomisées à court terme ont montré qu'il n'y avait pas dans ces groupes sous traitement estrogénique, par rapport aux groupes contrôles, des anomalies plus importantes des paramètres biologiques faisant craindre un risque d'athérome ou de thrombose. Dans l'étude HERS, il n'y avait pas de surmortalité liée au traitement. Ainsi, chez une femme à haut risque cardiovasculaire, un traitement hormonal substitutif de la ménopause, nécessaire pour une autre raison (trouble du climatère, ostéoporose), peut être prescrit dans la mesure où l'on respecte les contre-indications classiques, en particulier, antécédents de thrombophlébite et hypertriglycéridémie.

✓ Ce traitement est-il utile pour améliorer le risque cardiovasculaire ?

On a vu que les données expérimentales vont dans ce sens mais que la seule grande étude d'intervention réalisée a montré des résultats négatifs, vraisemblablement liés, au moins en partie, aux molécules choisies. De nombreux médicaments actuellement sur le marché ont des points d'impact sensiblement différents. Pour les estrogènes, on peut citer le 17- β -estradiol, les sels d'estrogènes et les dérivés équiens. Ils peuvent être administrés soit par os, avec un effet hépatique plus marqué, soit par voie transcutanée. En cas de présence d'un utérus, ils doivent être associés à un progestatif. Les divers progestatifs commercialisés ont des effets très variés sur le métabolisme des lipoprotéines, sur les facteurs de thrombose, sur la paroi artérielle. Arrivent enfin sur le marché des modulateurs sélectifs du récepteur aux estrogènes (SERM) qui peuvent avoir, suivant les tissus-cibles, des effets estrogènes-like ou antiestrogènes.

Deux grands essais de prévention sont actuellement en cours : le premier utilise le même traitement que l'étude HERS, l'autre un SERM (raloxifène, étude RUTH). Les résultats de ces études ne seront pas disponibles avant quatre ans. Un des problèmes est que la majorité des molécules utilisées en Europe, et en particulier en France, ne sont pas testées dans des grands essais de prévention. Il est toujours très difficile d'affirmer leur efficacité dans la prévention cardiovasculaire à partir de critères intermédiaires. Les critères lipidiques classiques n'ont vraisemblablement pas une valeur importante puisque, dans l'étude HERS, ils étaient satisfaisants malgré l'absence d'efficacité du traitement. Puisque les stéroïdes sexuels agissent sur les facteurs de coagulation, de fibrinolyse, sur les fonctions endothéliales, etc., il apparaît hautement souhaitable de développer et de valider de nouveaux critères intermédiaires. En attendant, retenons que les traitements, comme les antihypertenseurs ou les normolipémiants, dont l'efficacité en terme de prévention est prouvée, sont utiles pour les femmes comme pour les hommes.