

LE DOSSIER

Le THM : nécessité d'une révision

Évolution des contre-indications cardiovasculaires au THM depuis la WHI

RÉSUMÉ : La WHI n'est pas transposable chez nous pour au moins trois raisons : âge moyen trop tardif à l'initiation du traitement (63 ans), rôle délétère de la MPA, facteurs de risque déjà présents pour bon nombre de patientes. L'examen par tranche d'âge a montré, pour les patientes les plus jeunes et avec les estrogènes seuls, une protection cardiovasculaire (CV) à la limite de la significativité.

Ce résultat a conduit à la notion de "fenêtre d'intervention" : le traitement hormonal doit être introduit dans les 10 premières années suivant le début de la ménopause pour espérer une protection. Un bénéfice CV peut être attendu même en présence de facteurs de risque (réduction très significative des calcifications artérielles coronaires dans la tranche d'âge la plus jeune quels que soient les facteurs de risque). Il n'a pas été montré d'épuisement d'effets du THM avec le temps, mais l'étude la plus longue dont nous disposons ne dépasse pas 16 ans. La découverte d'une lésion athéromateuse carotidienne chez une femme traitée dès le début de la ménopause, pose problème.

Une imprégnation estrogénique au long cours, pourrait être un facteur de stabilité de plaque qui pourrait être perdue lors d'un arrêt intempestif du THM.

Les femmes symptomatiques ayant un syndrome métabolique vrai, doivent bénéficier, si un traitement est décidé, d'un estradiol transdermique. La voie cutanée diminue l'insulino-résistance et s'accompagne d'un rapport leptine/adiponectine plus favorable comparativement à la voie orale. La voie transdermique ne s'accompagne pas d'un surcroît de risque de thrombose au contraire de la voie orale. Il en est de même pour les accidents vasculaires cérébraux où la grande étude anglaise de Renoux concernant 15 710 femmes avec AVC, n'a pas trouvé de surcroît de risque avec la voie transdermique aux posologies faibles ou modérées, contrairement à la voie orale.



→ G. ANDRÉ
Cabinet de gynécologie,
STRASBOURG.

Au contraire des études épidémiologiques qui, constamment, étaient en faveur d'une protection cardiovasculaire (CV), l'étude WHI dans sa version initiale de 2002 (ROSSOUW) ne rapportait aucun bénéfice pour le traitement hormonal. Nous ne reviendrons pas sur les détails de cette étude, mais trois points méritent d'être soulignés :

- l'âge moyen trop tardif à l'initiation du traitement, 63 ans, hors de la fenêtre d'intervention ;
- le rôle délétère de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) est maintenant bien établi ;
- des facteurs de risques déjà présents pour un bon nombre de patientes ;

Ces points en font une étude de prévention plutôt primo-secondaire que primaire. Il a fallu attendre 4 ans, la publication des résultats par tranche d'âge, pour qu'une protection CV soit évoquée (HSIA 2006), réconciliant la WHI et les études épidémiologiques. Dans la tranche d'âge 50-59 ans, on observe avec les estrogènes conjugués équinés (ECE) administrés seuls, une diminution du risque d'infarctus (IM) ; le résultat n'est toutefois pas significatif, sans doute en raison du trop faible nombre de patientes. Suite à cette observation, la notion de fenêtre d'intervention s'est imposée comme une donnée essentielle pour la compréhension des effets du trai-

LE DOSSIER

Le THM : nécessité d'une révision

tement hormonal sur le risque CV. La voie d'administration cutanée, la plus couramment répandue en France, évitant le premier passage hépatique, pourrait permettre de réduire, voire d'annuler les effets délétères de la voie *per os* dans certaines situations à risque. Alors y a-t-il encore des contre-indications CV au THM ? Très certainement, mais en ce domaine, les certitudes sont peu nombreuses et les questions très souvent sans réponses.

Peut-on traiter longtemps ?

Nous ne disposons d'aucune étude qui puisse permettre de répondre à cette question pourtant fondamentale : y a-t-il un épuisement du traitement (ou même une inversion d'effet) avec le temps ? L'étude danoise de Shierbeck (2012) est une étude randomisée où le traitement a été poursuivi longtemps, jusqu'à 16 ans. Des patientes symptomatiques âgées au départ de 45 à 58 ans ont été traitées par une association E2 2 mg/j + acétate de noréthistérone 1 mg/j par jour de façon cyclique. Les événements CV ont été réduits par deux, et ce de façon significative après 10 ans d'observation. Le suivi ultérieur de cette cohorte en ouvert a permis d'observer le maintien de ce bénéfice après 16 années de traitement. Il n'y a malheureusement aucune étude pertinente qui nous permette d'affirmer (même si nous pouvons le penser) qu'après 20 ans de traitement, l'effet bénéfique CV est maintenu.

Peut-on traiter en présence de facteurs de risque ?

Sherwood (2007) a mené une étude randomisée en double aveugle sur 100 femmes en post-ménopause, âgées de 50 à 80 ans. Il s'est intéressé à la vasodilatation flux-dépendante de l'artère brachiale, 18 heures après la mise en place d'un dispositif transdermique à l'E2 50 µg/j vs placebo. Le traitement

hormonal s'accompagne, de surcroît, de dilatation de l'artère brachiale lorsqu'il est administré dans la tranche d'âge 50-59 ans, et ce quels que soient les facteurs de risque observés dans cette tranche d'âge. Cette étude renforce encore l'idée de la nécessité d'un traitement dans la fenêtre d'intervention. L'âge, la durée du déficit estrogénique, et non la présence de facteurs de risque CV, sont les premiers déterminants d'un effet bénéfique du traitement hormonal.

Cette idée d'un effet bénéfique du traitement, même en présence de facteurs de risque, est encore renforcée par une étude ancillaire de la WHI (MANSON 2007) qui s'est intéressée à l'interaction ECE et calcifications coronaires (CAC). Cette étude a porté sur 1 064 femmes âgées de 50 à 59 ans et traitées 7,4 ans après randomisation, l'évaluation des CAC ayant été effectuée 1,3 an après l'étude. Chez les patientes traitées, les CAC sont diminuées du tiers, le RR est même à 0,41 (très significatif), chez celles qui ont pris au moins 80 % du traitement prescrit. Ce qui est remarquable, c'est que ce résultat favorable en termes de réduction des calcifications coronaires, et donc de réduction d'événements coronariens à venir, est indépendant des facteurs de risque, qu'il s'agisse de l'histoire familiale, du diabète, du tabagisme, de l'hypertension ou de l'obésité.

La découverte d'une lésion athéromateuse avancée ou l'apparition d'un infarctus du myocarde sous THS doivent-ils faire interrompre celui-ci ?

Marfella (2008) s'est intéressé à la composition des plaques athéromateuses carotidiennes de 52 femmes opérées d'une sténose sévère et asymptomatique. Ces femmes étaient âgées en moyenne de 60 ans et 20 d'entre elles étaient sous THS au moment de l'intervention. Chez celles qui étaient sous traitement, on a observé une diminution très significa-

tive de TNF α , MPP9 et NF κ B. Cette diminution des cytokines inflammatoires est en faveur d'une stabilité de la plaque, et tout se passe comme si l'apparition d'une plaque sous traitement rendait celle-ci moins vulnérable. La logique, lors de la découverte d'une plaque carotidienne serrée, est d'interrompre le traitement hormonal. Il n'est pas sûr que ce réflexe soit forcément judicieux, le risque étant, avec l'arrêt du traitement, d'augmenter le contenu en cytokines inflammatoires des plaques athéromateuses, ce qui pourrait les fragiliser et favoriser leur rupture...

Une cohorte rétrospective danoise a analysé le devenir de 44 099 femmes qui ont eu un IM ; 3 322 d'entre elles, ayant survécu un mois après l'IM, prenaient aussi un THM lors de l'accident vasculaire. Pour celles qui ont poursuivi le THM une année après l'accident, le risque de récurrence est légèrement diminué et le risque de mortalité CV n'est pas augmenté comparativement à celles ayant arrêté le traitement immédiatement. Pour celles qui ont interrompu leur traitement estrogénique dans les trois premiers mois après l'infarctus, le risque de mortalité CV est six fois plus important comparativement à celles qui ont poursuivi le traitement. Ici aussi, la question de la perte de la protection anti-inflammatoire secondaire à l'arrêt des estrogènes, mérite d'être posée. Quoi qu'il en soit, il est possible de rassurer les femmes qui, en raison de la persistance de leurs symptômes, souhaiteraient poursuivre un tel traitement, elles peuvent le faire sans trop de risques...

Syndrome métabolique : voie orale ou transdermique ?

La survenue de la ménopause, et de la carence estrogénique concomitante, s'accompagne chez la femme de l'apparition progressive d'un véritable syndrome métabolique (SM). Le poids, la circonférence abdominale, la glycémie,

les triglycérides, le LDL cholestérol, la tension artérielle ont tendance à se détériorer avec l'apparition de la ménopause. L'étude de Poehlman (1995) est une étude longitudinale contrôlée de 35 femmes évaluées en pré-ménopause, âgées de 44 à 48 ans, et suivies pendant 6 ans. Lorsque ces femmes perdent le bénéfice de leurs ovaires, la masse maigre diminue, la masse grasse, le RTH et l'insulinémie augmentent. Dans les grandes études randomisées (HERS et WHI), le traitement hormonal s'accompagne d'une diminution du risque de diabète. En matière d'équilibre insuline-glucose, la voie transdermique pourrait avoir un avantage déterminant. Elle diminue l'insulinorésistance, au contraire de la voie orale, comme l'a montré l'étude KEEPS (Harman 2012). Cette étude randomisée en double aveugle, chez les patientes en bonne santé en début de ménopause, a été conçue aux États-Unis pour répondre aux critiques attendants à la WHI. Elle compare les effets sur trois ans d'un patch transdermique 50 µg/j et d'un ECE 0,45 mg/j. Ce résultat favorable concernant la voie transdermique va dans le sens de la cohorte française E3N. L'association, dans cette étude, la plus performante pour prévenir un risque de diabète (-33 %) est la combinaison E2 cutanée + progestérone micronisée.

O. Sullivan (1998), dans une étude randomisée en *cross-over* de 18 femmes traitées dans la fenêtre d'intervention, a comparé la prise de poids suivant la voie d'administration des estrogènes. Concernant le poids global, les deux traitements sont à égalité, mais l'ECE s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse et d'une diminution de la masse maigre, au contraire de l'E2 transdermique avec lequel on observe une augmentation de la masse maigre sans variation de la masse grasse. Les cytokines inflammatoires, et notamment la MPP-9, sont particulièrement impliquées dans la rupture de plaque. Lewandowski (2006) a montré que la voie transdermique ne s'accompagnait

d'aucune augmentation de la MPP-9 par rapport à un groupe contrôle, au contraire de la voie orale.

Ces bonnes dispositions de la voie transdermique pourraient-elles permettre de traiter des patientes ayant un véritable syndrome métabolique ? Traiter une patiente très obèse, hypertendue et diabétique ne va pas forcément de soi. L'étude pilote de Lobo (2008) nous montre que, dans cette situation, la voie transdermique pourrait être favorable. Cette étude prospective randomisée s'adresse à des femmes symptomatiques, d'âge moyen de 54 ans, avec un SM recevant soit de l'E2 oral 1 mg/j, soit de l'E2 transdermique 50 µg/j sur 3 mois. L'insuline de base et l'insulino-résistance sont significativement plus élevées avec la voie orale qu'avec la voie transdermique. La leptine (pro-inflammatoire et pro-athérogène) est plus élevée avec la voie orale et l'adiponectine (anti-inflammatoire) est significativement majorée avec la voie transdermique. En présence d'un SM, il faut donc préférer la voie transdermique.

Le risque thrombotique et le risque d'AVC

La méta-analyse d'Olie (2010), concernant le premier accident thrombo-embolique veineux a montré un risque double avec la voie orale par rapport à la voie transdermique. Concernant les accidents récurrents, ce même auteur trouve un risque multiplié par 6,7, alors qu'il n'est toujours pas différent de 1 avec la voie transdermique. Après un accident thrombo-embolique et à distance de celui-ci, un traitement hormonal est possible mais avec la seule voie transdermique.

La problématique des AVC est très différente de celle de l'IM. Ce dernier est tributaire de la plaque d'athérome et de son évolution, alors que les artères cérébrales sont davantage concernées

par la thrombose et l'inflammation. Ceci explique que dans les études épidémiologiques américaines réalisées avec un traitement oral, il n'y a pas de diminution du risque d'AVC même lorsque le traitement est initié dans la fenêtre d'intervention. Cette même différence est retrouvée dans la WHI, où aucune tendance vers une réduction de ce risque n'est observée dans la tranche 50-59 ans, au contraire du risque coronaire. La grosse étude de Renoux (2010) a concerné 15 710 femmes entre 50 et 79 ans, sans antécédent vasculaire cérébral, ayant présenté un AVC. Avec des posologies standard ou modérées, la voie orale s'accompagne d'un risque significativement majoré [RR 1,25 (1,12-1,40)], au contraire de la voie transdermique où est observée une tendance à la diminution du risque [RR 0,81 (0,62-1,05)]. Cette différence apparaît logique compte tenu de la neutralité de la voie transdermique vis-à-vis de la coagulation et de l'inflammation.

La prévention secondaire

Il est admis que les estrogènes ne sont pas efficaces en prévention secondaire. La WELL-HART Study (2003) est une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo concernant 226 femmes d'âge moyen 63 ans, ménopausées depuis 18 ans, avec au moins une lésion coronaire. Après trois ans, une nouvelle évaluation des sténoses coronaires a été faite par angiographie quantitative ; la progression athéromateuse avec un estrogène seul (E2 1 mg/j) ou un estroprogestatif (E2 1 mg/j + MPA 5 mg 12 J/mois) n'était pas différente de celle observée avec le placebo.

Une seule étude de prévention cardiovasculaire secondaire concerne la voie transdermique. Clarke (2002) a conduit une étude prospective randomisée chez 134 femmes ménopausées *versus* 121 contrôles, âge moyen 66 ans, avec une cardiopathie ischémique prouvée

LE DOSSIER

Le THM : nécessité d'une révision

à l'angiographie. Le traitement était un patch E2 80 µg/j + un progestatif cyclique. L'étude a été arrêtée après quatre ans, les événements CV étant supérieurs dans le groupe traité. On peut regretter la trop forte dose administrée. Le résultat aurait-il été le même avec un patch 25 µg/j ?

Conclusion

Deux idées-force sont à faire ressortir.

Il n'y a pas d'indication du THM en prévention cardiovasculaire.

Le THM doit être initié dans la fenêtre d'intervention.

Mais, de nombreuses questions persistent :

– Le THM débuté, quelle est sa durée maximale ? Que faire en cas de découverte d'une plaque d'athérome ? Peut-on poursuivre le traitement en cas d'apparition d'un infarctus du myocarde ?

– Quels sont les facteurs de risque qui contre-indiquent la voie orale ? Sans doute un syndrome métabolique avéré, un risque de thrombose et d'AVC.

– La voie transdermique est-elle toujours formellement contre-indiquée en prévention secondaire et au-delà de la fenêtre d'intervention ?

Pour répondre à toutes ces questions, nous avons un besoin urgent de facteurs prédictifs individuels : cytokines, facteurs de coagulation, réactivité endothéliale, tonométrie, épigénétique, imagerie... Tout cela ne peut se faire sans une collaboration étroite avec les cardiologues.

L'auteur a déclaré avoir des conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article : participation à des topos d'enseignement pour Thérames TEVA et Besins