



Traitement hormonal de la ménopause : ce qui concerne le cardiologue



Hormonal replacement therapy of menopause: Highlights for cardiology practice

M.-P. Nousse

Cabinet de cardiologie et des explorations vasculaires, 12, rue de Longwy, 57100 Thionville, France

Disponible en ligne sur ScienceDirect le 28 janvier 2019

D'abord plébiscité, puis décrié à partir de 2003, le traitement hormonal (TH) de la ménopause devrait désormais être prescrit dans un climat dépassionné. Réservé au traitement des troubles du climatère, sa prescription doit être réévaluée régulièrement chez une femme avertie des bénéfices et des risques. De nouveaux traitements sont en cours d'évaluation.

Avec l'arrêt complet de la sécrétion ovarienne, la ménopause signe une transition majeure dans la vie de la femme. Réponse quasi exclusive aux troubles du climatère, le TH a été largement proposé aux femmes ménopausées à la suite d'études observationnelles anciennes qui montraient plutôt un bénéfice sur la prévention de la maladie cardiovasculaire et ceci jusqu'en 2003, avant la publication des résultats de la première étude d'envergure d'intervention *Women's Health Initiative (WHI)* (Fig. 1) interrompue avant son terme devant un rapport bénéfice/risque interprété comme défavorable en raison d'une augmentation des cancers du sein, des accidents thromboemboliques veineux et des événements cardio-neuroartériels qui ne contrebalançaient pas la diminution des cancers colorectaux et le bénéfice sur la prévention de l'ostéoporose. Une longue controverse a porté un coup d'arrêt à l'enthousiasme antérieur et freiné considérablement sa prescription. De nombreuses études ont tenté de donner une réponse à plusieurs questions : le TH entraîne-t-il un sur-risque cardiovasculaire et si oui, qui en est responsable : l'œstrogène, le progestatif associé, la voie d'administration ? *A contrario*, a-t-il un effet cardiovasculaire bénéfique ? À la lumière des connaissances actuelles, un consensus est aujourd'hui fait sur les conditions de sa prescription.

LA MÉNopause : UNE PÉRIODE DE TRANSITION

Naturelle ou secondaire à une ovariectomie bilatérale, la ménopause est liée à la disparition des follicules ovariens qui sont les producteurs quasi exclusifs des estrogènes (à l'exception d'une faible production par le tissu adipeux essentiellement) et de la progestérone. Elle survient après une période de périménopause de durée variable. Elle est avérée après un an d'arrêt des menstruations.

En France, 7 % des femmes entre 40 et 44 ans sont ménopausées et 83 % entre 50 et 54 ans. La ménopause est dite précoce quand elle survient avant 40 ans.

La chute hormonale est responsable de troubles du climatère chez environ 50 % des femmes : bouffées vasomotrices, sudations nocturnes, troubles génitaux et urinaires, troubles du sommeil, de l'humeur ou des fonctions cognitives. Elle va aussi conduire à des modifications cardiovasculaires structurelles et à l'ostéoporose.

Les effets des estrogènes endogènes et exogènes [2]

Les effets des estrogènes exogènes sont nombreux et parfois paradoxaux. Ils agissent par des mécanismes intrinsèques ou par leur impact sur les facteurs de risque, tant pour leurs effets bénéfiques que pour leurs effets délétères. Ces effets ne sont pas toujours superposables à ceux des estrogènes endogènes.

Les estrogènes endogènes diminuent le LDL-cholestérol et augmentent le HDL-cholestérol. Les estrogènes exogènes ont aussi un effet

Adresse e-mail :
marie-paule.houppenousse@wanadoo.fr

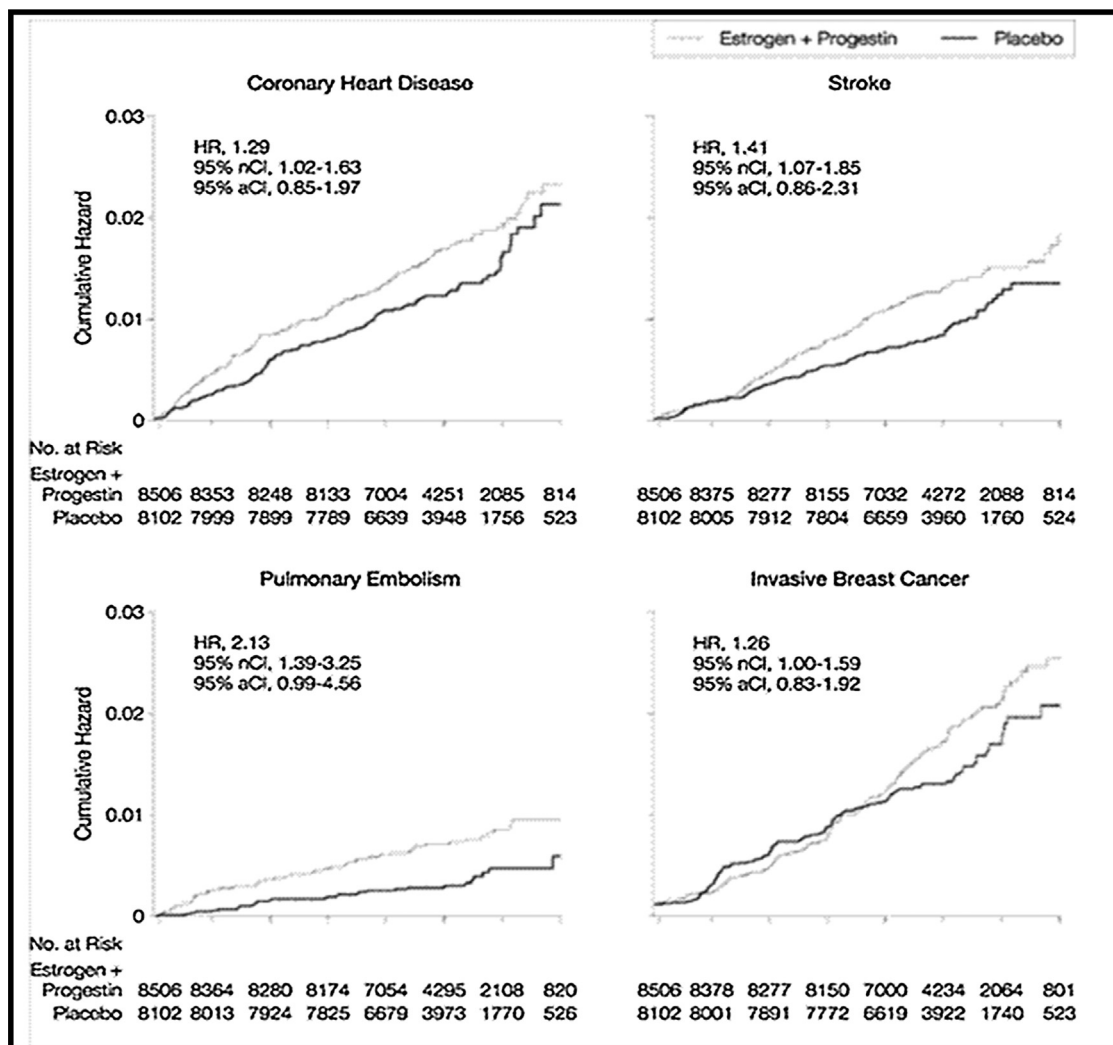


Figure 1. WHI 1. 2002. Complications cardiovasculaires et thromboemboliques du traitement hormonal.

bénéfique sur le métabolisme lipidique car ils orientent vers un profil lipidique moins athérogène : l'administration d'un estrogène par voie orale réduit significativement le taux de LDL-cholestérol, de Lp(a), augmente le taux de HDL-cholestérol et d'apolipoprotéine A, mais elle augmente aussi les triglycérides par élévation de la production de VLDL de grande taille dont l'effet nocif est cependant très limité du fait d'une clearance hépatique très importante. En raison de l'absence de premier passage hépatique, ces effets favorables sont moins marqués avec la voie transdermique. Cependant, cet effet métabolique bénéfique démontré sur des modèles animaux, fortement suggéré par les études épidémiologiques et confirmé par les études WHI (*Women's Health Initiative hormone Trial*) [1] et *Heart and estrogen/progestin replacement Study* (HERS) [3] qui n'ont montré aucun bénéfice vasculaire, n'explique que partiellement leur effet vasculoprotecteur. Les estrogènes ont un effet favorable sur le niveau tensionnel chez la femme en période d'activité génitale. Lors de la ménopause, la carence œstrogénique s'accompagne d'un vieillissement de la paroi artérielle, ce qui contribue indirectement

à l'augmentation de la pression artérielle ; cependant, en pratique, lors de l'administration chronique orale ou percutanée d'estrogènes associés ou non à un progestatif (étude WHI), l'effet sur la pression artérielle est modeste car elle ne diminue pas ou peu chez la femme ménopausée normo- ou hypertendue. Les estrogènes endogènes et exogènes diminuent l'insulinorésistance qui croît avec l'âge, le surpoids et l'obésité de type androïde, plus fréquents à la ménopause. Les études HERS et WHI ont montré une réduction notable de l'insulinorésistance et du diabète de type 2 sous traitement substitutif estroprogestatif par rapport à un placebo [4]. L'âge et donc la ménopause augmentent le risque de thrombose par la modification de nombreux facteurs de l'hémostase. L'administration *per os* d'estrogènes équivaut dans le même sens : par le biais du premier passage hépatique, absent lors de l'administration cutanée, ils ont un effet prothrombotique par augmentation des facteurs procoagulants (fibrinogène, facteurs V, VII, VIII, IX, XIII), diminution des protéines anticoagulantes (protéine C et S), diminution de la fibrinolyse

et altération des fonctions plaquettaires et par un effet pro-inflammatoire lié à l'augmentation du taux circulant de CRP. L'hétérogénéité de la réponse aux estrogènes pourrait aussi être liée à des polymorphismes du gène des récepteurs des estrogènes. Ainsi, le polymorphisme IVS1-401C/C présent chez 19 % des femmes est-il associé à une élévation du HDL-CT sans augmentation de la CRP : ceci devrait théoriquement assurer une protection cardiovasculaire accrue. Or, l'étude HERS a montré qu'il n'en est rien et que ce génotype double même le risque d'accident cardiovasculaire lors de la prescription d'un TH.

Les estrogènes ont des effets vasculaires avérés, mais parfois paradoxaux : dans les modèles animaux, la preuve du bénéfice de l'apport des estrogènes a été apportée chez des guenons ovariectomisées avec une réduction de 50 à 70 % de l'athérosclérose coronaire par rapport aux témoins et chez des souris ovariectomisées (Fig. 2). Certains facteurs modifient cependant le résultat : le type de progestatif associé, la préexistence de lésions athéromateuses et la durée de la carence en estrogènes.

Les estrogènes augmentent la production de NO, ce qui n'influe en rien la prévention de l'apparition de la strie lipidique, mais pourrait s'avérer bénéfique aux stades plus avancés de l'athéromatose par l'effet antispastique et antiagrégant plaquettaire de celui-ci.

In vitro des concentrations physiologiques d'éthinylestradiol inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses humaines qui jouent un rôle déterminant dans la constitution de la chape fibromusculaire de la plaque athéromateuse, inhibent leur migration en présence du *platelet derived growth factor* (PDGF) et la production de protéines de la matrice extracellulaire. Ces effets combinés peuvent favoriser la stabilité des plaques d'athérome. Les estrogènes préviennent aussi le développement de l'hyperplasie néo-intimale sur des modèles animaux et augmentent la vitesse de régénération de l'endothélium vasculaire, ce qui pourrait plaider en faveur d'une cicatrisation plus rapide en cas d'angioplastie par exemple. C'est surtout sur le système immuno-inflammatoire que l'effet des estrogènes est paradoxal : les travaux *in vitro* suggèrent un effet anti-inflammatoire en raison de la modulation de la production locale de cytokines par les cellules de la paroi artérielle, essentiellement les lymphocytes et les macrophages,

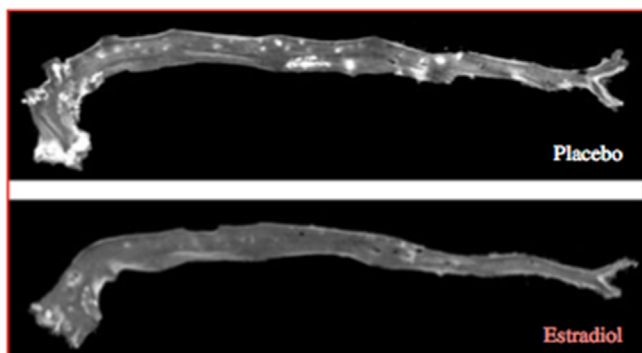


Figure 2. Effet protecteur des estrogènes sur la formation de la strie lipidique. Aorte de souris ovariectomisées sous placebo et sous estradiol. Chez les souris traitées, les stries lipidiques sont trois fois moins abondantes au niveau du sinus aortique et quasi absentes sur le reste de l'aorte (d'après [2]).

mais *in vivo* l'administration chronique de 17 β estradiol est plutôt pro-inflammatoire.

Tout ceci permettrait d'expliquer que les estrogènes retardent l'apparition de la strie lipidique sur les parois artérielles, mais auraient un effet délétère lorsque les lésions d'athérosclérose sont plus avancées en favorisant les ruptures de plaques. Apparaît ici un élément important qui est le moment adéquat de la prescription d'un TH.

LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE : UNE HISTOIRE À REBONDISSEMENT

Le TH apparaît en France en 1970 où il a été prescrit *largamano* aux femmes ménopausées jusqu'en 2002 afin d'améliorer leur qualité de vie en traitant les troubles du climatère et prévenir l'ostéoporose. Il apparaissait aussi à cette époque comme un traitement de jouvence pour les femmes souhaitant limiter l'impact de l'âge.

Plusieurs études observationnelles ont rapporté moins de complications coronaires chez les femmes sous TH que chez les femmes non traitées [5,6]. En 1998, sont publiés les résultats de l'étude contrôlée randomisée en insu en prévention cardiovasculaire secondaire HERS 1 menée entre janvier 1993 et septembre 1996 : 2763 femmes ménopausées de 67 ans d'âge moyen (± 7 ans) qui avaient des antécédents cardiovasculaires ont eu de façon randomisée soit un TH comportant estrogènes équinés et médroxyprogestérone, soit un placebo ; plus de 50 % des participantes étaient en surpoids. Le suivi de HERS 1 a été de 4,1 ans : aucune modification globale du risque relatif (RR) cardiovasculaire sous TH n'a été notée (RR à 0,99 [0,80–1,22]), sauf au cours de la première année où il était augmenté (RR à 1,52 [1,01–2,29]) et lors des dernières années du suivi où il était réduit (RR à 0,67). En revanche, il est noté une augmentation du risque thromboembolique avec un RR à 2,89 [9 %, IC 1,50–5,58] [3].

Mais tout change en 2002 quand est publiée la première étude WHI en prévention primaire qui a entraîné une chute vertigineuse de la prescription du TH. Cet essai clinique randomisé en double insu contre placebo dont ont d'ailleurs été exclues les femmes qui présentaient des troubles du climatère, mené de 1993 à 1998 et publié en 2003 [1], a inclus 27 347 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans (âge moyen de 63,4 ans) : le suivi du groupe estrogènes équinés associés à la médroxyprogestérone (8120 femmes) versus placebo (8012 femmes) a été interrompu après une médiane de 5,6 ans devant le risque accru de cancers du sein et de complications thromboemboliques et coronaro-cérébro-vasculaires. Chez les femmes hystérectomisées traitées par estrogène seul (5310 femmes) contre placebo (5429 femmes), l'étude a été stoppée après une médiane de suivi de 7,2 ans en raison d'une augmentation des accidents vasculaires cérébraux.

Après WHI 1, le 3 décembre 2003, l'Agence européenne du médicament et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) émettent de nouvelles recommandations qui restreignent l'emploi du TH : il est désormais réservé au traitement des troubles du climatère à des femmes volontaires et averties des effets secondaires, qu'elles aient ou non une ostéoporose ; il doit être le plus court possible ; son bénéfice est à réévaluer régulièrement. En France, cette

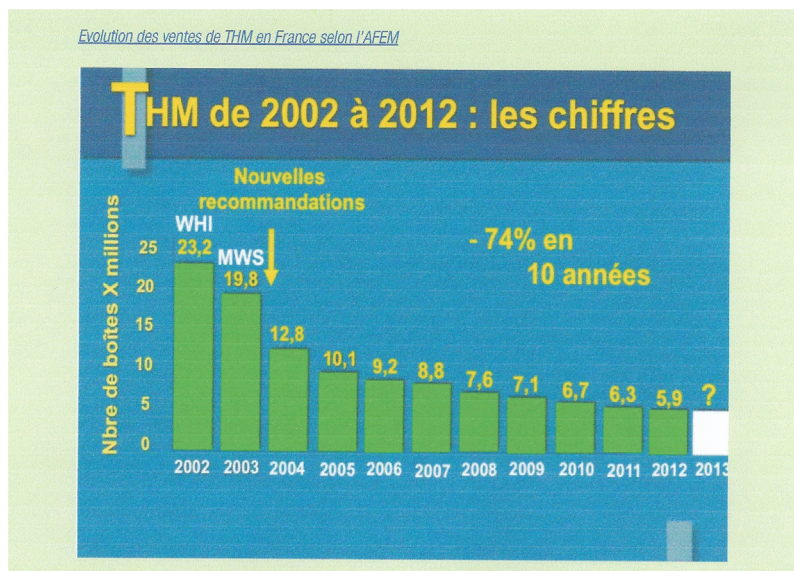


Figure 3. Évolution des ventes de traitement hormonal de 2002 à 2012 en France. (Source : Association française pour l'étude de la ménopause).

mesure a fait passer le nombre de boîtes prescrites de 23,2 millions en 2002 à 5,9 millions en 2012 (Fig. 3).

Mais, dernier rebondissement de la saga du TH : les résultats au long cours et la relecture de l'étude WHI apporteront en 2017 des conclusions pour le moins différentes de celles de 2002 concernant la mortalité générale et spécifique.

QUE SAIT-ON AUJOURD'HUI DES RISQUES DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE ?

Le risque thromboembolique veineux

La maladie thromboembolique veineuse est la complication la plus fréquente du TH ; ce fut l'un des arguments principaux du coup de frein de sa prescription après l'étude WHI en 2003. Le risque thromboembolique veineux augmente avec l'âge, certains facteurs de risque cardiovasculaires comme la surcharge pondérale, l'obésité et le diabète et surtout les mutations génétiques thrombogènes (mutation du Facteur V de Leyden et mutation 20 210 G/A de la prothrombine) fortement prévalentes dans la population générale (2 à 5 %). Il n'est donc pas étonnant que le risque thromboembolique veineux augmente avec la ménopause, puisqu'il s'agit de femmes plus âgées présentant souvent un ou des facteurs de risque surajoutés.

À ce risque s'ajoute le risque propre des estrogènes qui modifient les facteurs de coagulation. Ce risque est encore majoré en cas de thrombophilie génétique. Avec les estrogènes oraux, le RR de maladie thromboembolique est de 2,5 dans les études observationnelles et de 2,1 dans les études randomisées (Fig. 4). Dans une revue systématique parue en 2015 dans la base Cochrane, Boardman confirme cette augmentation : quand le TH est débuté dès le début de la ménopause, le RR est à 1,92 (95 % .1,36 à 2,69) pour les thromboses veineuses et à 1,81 (IC 95 %.1,32 à 2,48) pour l'embolie pulmonaire par rapport au placebo ; s'il est

commencé après plus de 10 ans d'évolution de la ménopause, le RR passe à 1,96 (IC 95 % 1,37–2,8) pour les événements thromboemboliques. En France, l'étude multicentrique cas-témoin *Estrogen and Thromboembolism Risk Study* (ESTHER) a montré que le RR est encore plus marqué lorsque l'estrogène est administré par voie orale passant de 0,9 avec les estrogènes administrés par voie cutanée à 4,2 avec les estrogènes oraux. Les mêmes conclusions ont été faites par l'équipe Inserm de Scarabin sur les données de l'étude française E3N [8] qui a recensé 549 primo-complications thromboemboliques veineuses sur 80 308 femmes ménopausées sur un suivi moyen de 10 ans : RR à 1,7 (IC : 1,1–2,8) avec les estrogènes oraux et à 1,1 (IC : 0,8–1,8) avec les estrogènes cutanés. Ceci est attribué à l'effet de premier passage hépatique ne concernant que la voie orale : il se produit une accumulation de l'estrogène dans les hépatocytes, ce qui modifie la synthèse protéique intrahépatocytaire et altère les phénomènes de l'hémostase en provoquant une résistance acquise à la protéine C activée. L'effet prothrombotique des estrogènes chez certaines femmes pourraient aussi s'expliquer par le polymorphisme de deux gènes, le *CYP3A5* et le facteur de transcription *Nrf2* présents chez environ 10 % de la population caucasienne et qui majorent le risque thrombotique des estrogènes *per os* qui passe de 3,5 à 14 pour le premier et de 3,5 à 17 pour le second. De plus, le rôle du progestatif n'est pas innocent : des études observationnelles et randomisées ont montré l'effet délétère de l'acétate de médroxyprogestérone et des dérivés norprégnanes (acétate de noméggestrol et proméggestone) par rapport à la progestérone micronisée avec un risque moyen très élevé de 9,3 (IC 95 % 3,1–28,4) (Fig. 5).

Le risque coronarocérébrovasculaire

Les pathologies coronarocérébrovasculaires sont le plus souvent liées à l'athéromatose, processus complexe où entrent en jeu la thrombose, l'inflammation, la vasomotricité, qui commence avec la formation de la strie lipidique pour aboutir à la formation des plaques athéromateuses exposées à la

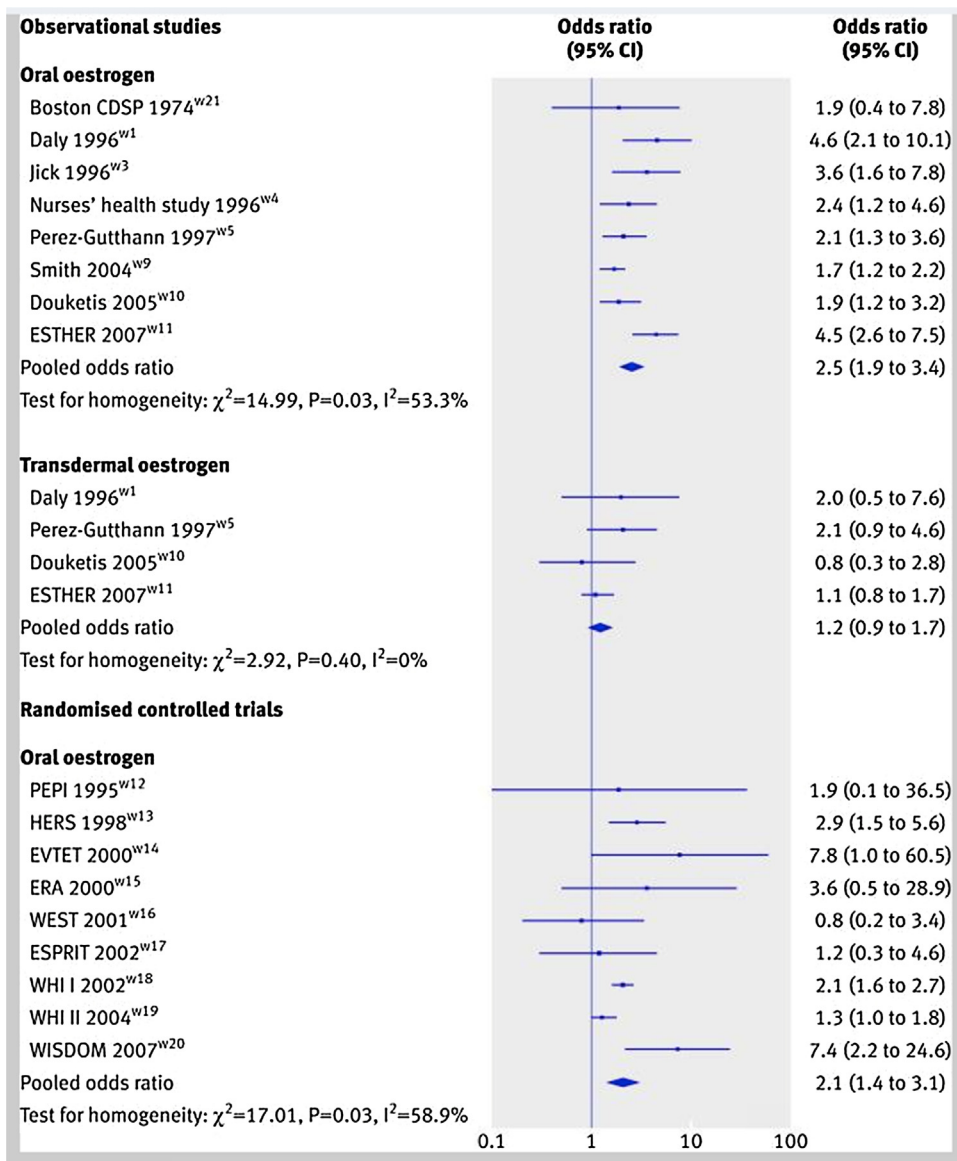


Figure 4. Risque thromboembolique selon la voie d'administration du traitement hormonal : études observationnelles et randomisées (d'après [7]).

rupture. Le déficit en estrogènes secondaire à la ménopause est une période de transition métabolique avec une augmentation de l'insulinorésistance et une modification du profil lipidique et de transition vasculaire avec l'apparition d'une dysfonction endothéliale et d'une rigidité artérielle accompagnant la diminution progressive des récepteurs aux estrogènes dans les parois artérielles [9]. Plus la période de carence en estrogènes est longue, plus la progression de l'athérome est importante.

Les études chez l'animal montrent que le TH est efficace sur la prévention des lésions artérielles, mais sans effet sur la régression d'un athérome installé. Ceci est corroboré par les études chez la femme ménopausée. Par exemple, dans *Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol* (ELITE) [10], étude randomisée en un groupe recevant du

17βestradiol oral et de la progestérone en gel vaginal et un groupe recevant un placebo, stratifiée selon l'ancienneté de la ménopause (moins de 6 ans ou plus de dix ans) et menée chez 645 femmes ménopausées en bonne santé apparente, l'épaisseur intima-media (EIM) progresse moins vite dans le groupe estradiol que dans le groupe témoin : 0,0044 mm/an versus 0,0078 mm/an, ($p = 0,008$), si on considère les 6 années qui suivent la ménopause. En revanche, après dix ans, l'EIM progresse de façon identique dans les deux groupes : 0,0088/an versus 0,0100/an, $p = 0,29$. Il n'y a de même aucune différence entre le score calcique, l'importance des sténoses et des plaques évaluées par scanner tant dans le groupe estradiol que dans le groupe placebo. Ceci rejoint les conclusions faites dès 2005 par Harman dans l'étude *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), étude randomisée

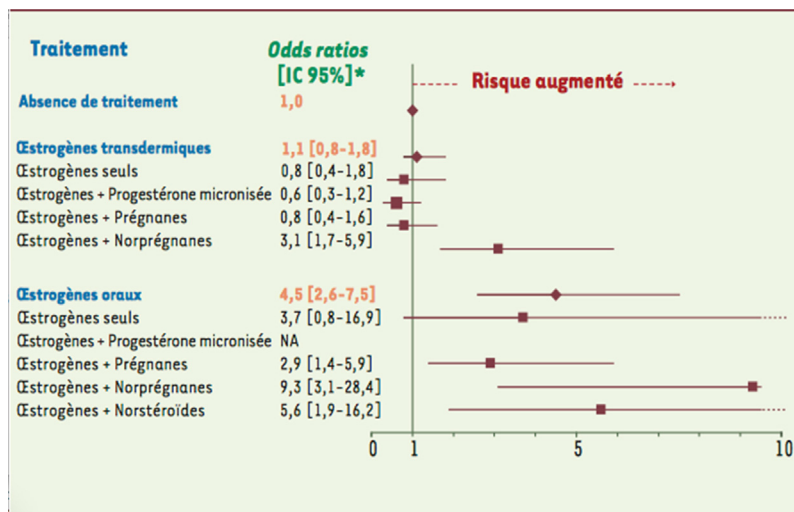


Figure 5. Risque thromboembolique veineux sous TH selon la voie d'administration et le type de progestatif (d'après [7]).

en double insu qui a inclus 727 femmes ménopausées suivies 4 ans et réparties en trois bras : un groupe placebo, un groupe œstrogènes oraux et progestérone micronisée orale et un groupe estradiol transdermique et progestérone micronisée orale. Il n'apparaît de différence entre les trois groupes ni pour l'EIM ni pour les calcifications coronaires [11].

Le risque d'accident vasculaire cérébral

En novembre 2017, est publiée dans PLOS ONE [12] une analyse de données fondée sur les résultats de 5 études de cohortes menées en Suède entre 1987 et 2002 et incluant 88 914 femmes ménopausées n'ayant aucun antécédent cardiovasculaire. Le suivi médian a été de 14,3 ans. 6371 accidents vasculaires cérébraux ont été enregistrés dont 1080 accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. Quand la prescription d'un TH est précoce, dans les cinq premières années suivant la ménopause, un premier accident vasculaire cérébral survient plus tardivement chez les femmes sous TH que dans le groupe placebo. L'instauration tardive d'un TH comportant des conjugués équinés seuls augmente le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Dans le cas de la prescription tardive d'une association œstroprogestative, le risque d'un accident vasculaire cérébral hémorragique apparaît plus précocement, mais non le risque ischémique par rapport aux femmes sans TH. Dans la revue Cochrane de 2015 [13] qui ne mentionne que des études ayant utilisé un TH *per os* en prévention primaire ou secondaire, Boardman et al. soulignent également un sur-risque (RR à 1,24 IC 95 %, 1,10 à 1,41) lors d'une prescription du TH plus de 10 après le diagnostic de ménopause. De même, après relecture l'étude WHI a retrouvé un sur-risque d'accident vasculaire cérébral, lorsque le TH, qu'il s'agisse d'un traitement œstrogénique seul ou œstroprogestatif, est commencé 4 ans après le début de la ménopause : RR à 1,29 IC 95 % 1,06–1,58. Dans une étude épidémiologique danoise appuyée sur 5 registres répertoriant entre 1995 et

2010, 980 003 femmes âgées entre 51 et 70 ans, Lokkegaard et al. [14] ont étudié l'association entre les différentes formes d'accident vasculaire cérébral (ischémique, hémorragique et hémorragique sous-arachnoïdien) et le type de TH et selon la voie d'administration de ce dernier. Ses conclusions sont très nuancées :

- en cas d'association œstroprogestative continue toutes voies confondues, le risque augmente avec un RR à 1,29 (IC 95 %, 1,21–1,37) ;
- l'augmentation est moindre (RR à 1,11) avec un traitement œstroprogestatif discontinu.

Ce sont les accidents ischémiques qui sont responsables de cet accroissement avec un RR à 1,23 (IC 95 %, 1,18–1,29), alors que le RR est à 0,80 (IC 95 %, 0,87–0,71) pour les accidents hémorragiques. Mais le risque s'annule (RR à 0,82. IC 95 %, 0,69–0,98) en cas d'administration par voie transdermique et diminue en cas d'administration vaginale de l'œstrogène (RR à 0,64. IC à 95 %. 0,59–0,70). En revanche, l'étude danoise ouverte randomisée contrôlée DOPS [15] menée entre 1990 et 1993 sur 1006 femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 45 et 58 ans, ayant reçu de l'œstrogène et de l'acétate de noréthistérone pendant 11 ans, suivies ensuite pendant 16 ans, ne montre aucune augmentation des accidents vasculaires cérébraux (RR à 0,77, 95 % CI 0,35–1,70). Mais une ménopause précoce expose à un risque accru d'accident vasculaire cérébral comme l'a souligné l'étude *Multi-ethnic Study Atherosclerosis* (MESA) [16] effectuée aux États-Unis qui a inclus 2509 femmes blanches, noires, chinoises et hispaniques sans antécédents cardiovasculaires qui a montré une association positive entre une ménopause survenant avant 46 ans et le risque d'accident vasculaire cérébral (RR 2,19 ; IC 95 %, 1,11–4,32).

Les différentes études donnent des résultats hétérogènes, mais la plupart des méta-analyses s'accordent sur un RR moyen de 1,34 (IC 1,07–1,68) et sur la notion aggravante d'un TH prescrit tardivement après le début de la ménopause, ainsi que sur la sécurité de l'utilisation de la voie transdermique et vaginale et sur l'intérêt de faibles doses d'œstrogène.

Le risque coronarien

L'étude DOPS [15] montre aussi une diminution du risque cardiovasculaire sur un suivi à long terme : sur les 1006 femmes incluses, 502 ont reçu une association d'estradiol et de norethistérone et 504 constituant le groupe témoin ont reçu un placebo. Le critère primaire comportait les décès toutes causes, les hospitalisations pour décompensation cardiaque et la survenue d'un infarctus et d'un cancer du sein. À la onzième année de suivi, le critère primaire était diminué de 52 % dans le groupe traité sans augmentation des cancers du sein. À la seizième année de suivi, le critère primaire restait abaissé à 31 % dans le groupe TH.

En 2016 est paru dans *Maturitas* [17] le travail d'une équipe finlandaise qui, à partir d'une étude de registre portant sur le suivi des syndromes coronariens aigus (SCA) dont 7258 chez des femmes ayant fait un premier SCA, conclut à une diminution de la mortalité chez les femmes ménopausées ayant eu un TH : 42 % de décès chez les utilisatrices contre 52 % chez les femmes sans TH (RR 0,62, $p < 0,001$).

Enfin, les résultats du suivi à 18 ans des femmes incluses dans l'étude WHI [18] accompagnés d'une relecture des données de 2002 apportent des conclusions beaucoup moins alarmistes que celles qui avaient motivé son interruption prématurée pour sur-risque de mortalité (mortalité globale, mortalité cardiovasculaire et par cancer). En voici les résultats : au cours de la période d'intervention, contrairement aux premières conclusions, la mortalité globale est de 4 %, tant chez les femmes sous TH que dans le groupe placebo (RR 1,01, IC 95 %, 0,90–1,14, $p = 0,86$) ; pendant la période de suivi, la mortalité est légèrement moindre dans le groupe ayant eu des estrogènes équinés seuls versus le groupe placebo (RR = 0,94, IC 95 %, 0,88–1,01). La mortalité cardiovasculaire n'est pas différente entre le groupe sous TH estroprogestatif et le groupe non traité : 8,9 % versus 9 % (RR = 1 ; IC 95 % ; 0,92–1,08, $p = 0,98$). Il n'y a par ailleurs pas de sur-risque de mortalité par cancers ou autres causes. De plus, les femmes les plus jeunes (entre 50 et 59 ans) qui prennent un TH ont moins de risque de décès que les femmes plus âgées (entre 70 et 79 ans).

La sécurité d'emploi d'un TH semble avérée concernant la maladie coronaire : il ne semble pas augmenter le risque de survenue d'une maladie coronaire et pourrait même le diminuer en cas de prescription précoce.

LES RECOMMANDATIONS ACTUELLES : CE QUI INTÉRESSE LE CARDIOLOGUE

Après une courte mise au point sur ses complications, les conditions de prescription du TH ont été précisées dans un consensus mondial établi en 2013 et résumées de façon synthétique en 2016 [19]. Ce consensus concerne tous les types de traitement substitutif de la ménopause : traitement estroprogestatif ou estrogènes seuls en cas d'hystérectomie, tibolone, combinaison d'estrogènes équinés conjugués et de bazedoxifène. Il ne sera mentionné ici que ce qui concerne la sphère cardiovasculaire.

Bénéfices et risques du traitement hormonal

La plupart des grandes études randomisées portent sur les estrogènes équinés largement prescrits dans le monde et très

souvent associés à la médroxyprogestérone plus thrombogène. Certains progestatifs exposent à plus de thromboses veineuses. Il existe une spécificité française du TH : l'estrogène utilisé est l'estradiol et le progestatif le plus fréquemment prescrit est la progestérone naturelle.

La voie orale est plus à risque surtout pour la maladie thromboembolique veineuse qui reste la complication la plus fréquente du TH et l'accident vasculaire cérébral, bien que ce dernier soit rare avant 60 ans et lors de l'administration percutanée ou *per os*. Ces formes galéniques sont donc à privilégier.

Le TH n'augmente pas la mortalité cardiovasculaire et diminue le risque d'infarctus, lorsqu'il est prescrit chez des femmes de moins de 60 ans et/ou pendant les dix premières années de la ménopause, mais il n'a pas montré d'effet préventif suffisant pour qu'il soit prescrit dans une optique de prévention primaire. Cependant, le TH est associé à un moindre risque de maladies cardiovasculaires, s'il est prescrit en cas de ménopause précoce, avant 45 ans et *a fortiori* avant l'âge de 40 ans.

Les principes généraux de la prescription du traitement hormonal

La prescription d'un TH est une décision individuelle qui doit tenir compte de l'âge, du temps écoulé depuis l'installation de la ménopause, des facteurs de risque associés (tabac, surpoids et obésité, hypertension artérielle, sédentarité, thrombophilie génétique) qu'il convient de rechercher systématiquement.

Ainsi, le TH est-il à réserver dès le diagnostic avéré de ménopause aux femmes en bonne santé ayant des troubles du climatère pour une durée la plus courte possible, avec un bénéfice à réévaluer annuellement, après exposition éclairée des bénéfices et des risques. Il doit être individualisé. Les faibles doses d'estrogènes sont à privilégier. En l'absence d'hystérectomie, le choix du progestatif se fera préférentiellement sur la progestérone micronisée.

Il n'est pas préconisé en prévention secondaire ou dans le haut risque cardiovasculaire.

En conclusion

Il est raisonnablement possible aujourd'hui de dédramatiser la prescription d'un TH à condition d'évaluer au préalable le risque cardiovasculaire par la recherche systématique de tous les facteurs de risque (tabac, hypertension artérielle, dyslipidémie, surpoids, diabète, stress) d'une femme ménopausée et, dans une démarche de santé publique, plaider auprès des jeunes femmes pour qu'elles préparent l'avenir en ne fumant pas et en pratiquant une activité physique.

Le TH reste néanmoins contre-indiqué en cas d'antécédents thromboemboliques veineux, de maladie coronaire avérée, d'antécédent d'accident vasculaire cérébral ou dans le haut risque cardiovasculaire.

De nouvelles pistes de recherche (Fig. 6) sont ouvertes qui apporteront peut-être une prescription plus sûre, notamment sur le plan du risque cardiovasculaire et du risque de cancer du sein [20] :

- d'une part, l'association d'estrogènes conjugués faiblement dosés avec certains modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERM) de troisième génération tel que le bazedoxifène, dont l'objectif est de lutter contre les troubles du climatère tout en ayant un effet préventif sur

	EUROPE	USA	USA	EUROPE
Arguments cliniques et expérimentaux	Estradiol + Progestérone	Conjugués équi- Médroxyprogestérone	Estrogène + Serc + TSEC	Estetrol
Prévention des troubles du climatère	oui	oui	oui	oui ? (Phase II)
Prévention de la maladie coronaire	(oui)	Neutre (entre 50 et 60 ans)	(oui)	(oui)
Prévention du diabète de type 2	(oui)	oui	(oui)	(oui)
Prévention de l'ostéoporose	oui	oui	oui	(oui)
Complications thrombo-emboliques veineuses	Per os : augmenté Cutané : neutre	Per os : augmenté Cutané : neutre	Augmenté ?	Potentiellement non ?
AVC	Per os : augmenté Cutané : neutre	Augmenté	Inconnu	Inconnu
Cancer du sein	?	Augmenté	Potentiellement non ?	Inconnu

Figure 6. Les différents traitements de la ménopause et leurs effets (d'après [20]).

l'ostéoporose et le cancer du sein sans hyperplasie du myomètre. Ligands des récepteurs aux estrogènes, les SERM peuvent simuler l'action des estrogènes sur l'os tout en ayant une activité limitée sur le sein et l'endomètre, mais ils n'ont pas d'effet sur les troubles du climatère, d'où l'intérêt de les associer aux estrogènes à faible dose. Les différentes études SMART en phase III (*Selective Estrogen menopause and Response Therapy*) n'ont montré à ce jour ni augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques ni augmentation des événements cardiovasculaires, mais leur design ne permet pas de répondre spécifiquement à cette question ;

- d'autre part, l'estétrol, estrogène produit uniquement par le fœtus humain, qui a un effet neutre sur le foie, de sorte qu'il ne provoque pas de modification des facteurs de coagulation. Il serait donc dénué d'effet thromboembolique. Des études de phase II sont en cours dans le cadre de la ménopause.

Déclaration de liens d'intérêts

Lors des deux dernières années, l'auteur déclare avoir reçu des honoraires pour communication par le laboratoire SIGVARIS.

RÉFÉRENCES

- [1] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
- [2] Gourdy P, Bayard F, Arnal JF. Oestrogènes et risque cardiovasculaire. 2^e partie : vers une compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires. *Sang thrombose vaisseaux* 2005;17:155–61.
- [3] Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1998;280:605–13.
- [4] Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologica* 2004;47:1175–87.
- [5] Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. A case-control study of myocardial infarction in relation to use of estrogen supplements. *Am J Epidemiology* 1993;137:54–63.
- [6] Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. *Epidemiology* 1999;10:476–80.
- [7] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840–5.
- [8] Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3 N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc bio* 2010;30:340–5.
- [9] Arnal JF, Lenfant F, Flouriaut G, et al. From *in vivo* gene targeting of oestrogen receptors to optimization of their modulation in ménopause. *Br J Pharmacol* 2012;165:57–66.
- [10] Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al., Elite Research Group. Vascular effect of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–31.
- [11] Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005;8:3–12.
- [12] Carrasquilla GD, Frumento P, Berglund A, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: a pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLOS Med* 2017;14. e1002445.
- [13] Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A. Hormone Therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>.
- [14] Lokkegaard E, Hougaard Nielsen L, Keiding N. Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies. *Stroke* 2017;48:2266–9.
- [15] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women. *BMJ* 2012;345. e6409.
- [16] Wellon M, Ouyang P, Schreiner PJ, et al. Early ménopause predicts future heart disease and stroke. *Menopause* 2012;19:1081–7.



- [17] Tuomikoski P, Salomaa V, Havulinna A, et al. Decreased mortality risk due to first acute coronary syndrome in women with postmenopausal hormone therapy use. *Maturitas* 2016;94:106–9.
- [18] Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927–38.
- [19] De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *MATURITAS* 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2016.1196047>.
- [20] Arnal JF. Les nouveaux traitements présents et à venir de la ménopause. *JESFC*; 2018.