

## Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque cardiovasculaire.

A partir de deux types de données, on a longtemps considéré comme établi que le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) réduisait le risque cardiovasculaire. Des études sur des critères intermédiaires, notamment l'étude PEPI<sup>1</sup>, montraient que le THS améliorait les facteurs de risque lipidique. Des études observationnelles, notamment la fameuse Nurses' Health Study, montraient une réduction de la morbidité et mortalité cardiovasculaire. Mais des essais randomisés récents ébranlent cette certitude, en particulier en prévention secondaire des maladies coronariennes constituées. Nous résumons les études cliniques, et tentons d'en tirer des conclusions pour notre pratique.

**Des études observationnelles.** Parmi elles, la **Nurses' Health Study**<sup>2</sup> a suivi depuis 1976 121.000 infirmières américaines, âgées de 30 à 55 ans à l'origine. Une analyse récente<sup>2</sup> a concerné 70.533 femmes ménopausées, indemnes de maladies cardiovasculaires. Après 20 ans de suivi, il a été constaté 1258 événements coronariens majeurs (infarctus non mortels et morts coronariens) et 767 AVC. Tous les autres facteurs de risque étant pris en compte, le risque d'événements coronariens était réduit de 40% chez les usagères de THS: risque relatif (RR) à 0,61; la réduction de risque était la même quelque soit le type de traitement. Par contre le risque d'AVC était légèrement, mais significativement augmenté (RR 1,13).

**Trois essais randomisés** apportent des données .en contradiction avec celles des études observationnelles.

**L'étude HERS**<sup>3</sup> a randomisé 2763 femmes ménopausées porteuses d'une maladie coronarienne documentée, recevant soit un THS, soit un placebo. Après 4 ans, il n'a

pas été constaté de bénéfice global du THS par rapport au placebo. Mais il a été constaté une augmentation des événements coronariens la première année de l'essai.

**L'étude de Herrington**<sup>4</sup> a randomisé 309 femmes, d'âge moyen de 65 ans, avec maladie coronarienne documentée angiographiquement. Les femmes recevaient soit estrogène seul, soit estrogène+progestérone, soit placebo. Le critère de jugement était la progression des lésions à l'angiographie. Après 3 ans de suivi, il n'y a pas eu de différence entre les groupes. Le taux d'événements cliniques, critère non prévu, n'était pas non plus différent.

**The Women's Health Initiative** est un vaste essai qui a débuté il y a trois ans pour un suivi prévu de 9 ans. Il concerne 27.000 femmes sans maladie coronarienne, randomisées entre THS et placebo. Une alerte après trois ans de suivi, signale une augmentation du risque cardiovasculaire dans les deux premières années de l'essai, sans conduire à interrompre l'essai<sup>5</sup>.

Ainsi, alors que les études observationnelles montrent une réduction du risque cardiovasculaire sous THS, ces trois essais randomisés ne confirment pas ce bénéfice, et montrent même une augmentation du risque les deux premières années d'usage. Quelles explications proposer pour ces contradictions ?

- un biais de sélection dans l'étude observationnelle, les femmes prenant le THS pouvant être à plus bas risque cardiovasculaire ? Et l'observance du traitement, de la prescription à l'adhésion et au suivi, peut être un marqueur d'un comportement de santé plus favorable du point de vue du risque cardiovasculaires<sup>5</sup>.

- une différence entre prévention primaire (l'étude observationnelle) et prévention secondaire (les deux premiers essais randomisés) ? Le mécanisme d'action peut être différent dans les deux cas: une action sur les lipides expliquant le bénéfice en prévention primaire, une action sur la thrombose expliquant la morbidité augmentée en prévention secondaire, et en début de traitement.

- les critères intermédiaires utilisés dans l'étude de Herrington, l'âge des patientes, l'ancienneté de la ménopause rendent cette étude moins pertinente<sup>6</sup>.

**En prévention secondaire**, le THS ne semble ni apporter de bénéfice ni augmenter le risque cardiovasculaire, sauf en début de traitement. Il n'a donc pas à être prescrit pour cette seule indication.

**En prévention primaire**, le bénéfice est incertain, et ne doit pas être utilisé comme argument de prescription, au moins jusqu'aux résultats des essais en cours.

1 - Collectif. Les estrogènes sont-ils bons pour le cœur des femmes? Bibliomed 1996;n° 19.

2 - Grodstein F et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Int Med.* 2000;133(12): 933-941

3 - Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal disease. *JAMA* 1998;280:605-613.

4 - Herrington DM et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:522-9

5 - Grady D, Hulley SB. Hormones to prevent coronary disease in women: when are observational studies adequate evidence. *Ann Int Med.* 2000;133(13):999-1001.

6 - Nabel EG. Coronary heart disease in women. An ounce of prevention. *N Engl J Med.* 2000;343(8):572-4

**Mots-clé:** ménopause, THS, cardiovasculaire, risque, prévention.

*Numéro 216 du 9 mars 2001*

Les articles cités peuvent être fournis (contre paiement des frais de reproduction et d'envoi)  
Rendez-Vous aussi sur notre site: <http://www.unaformec.org>