



Traitement hormonal de la ménopause

Des effets cardio-vasculaires qui varient selon les modalités thérapeutiques

Pour comprendre les résultats négatifs des grands essais randomisés du THS, les chercheurs analysent les différents paramètres du traitement. Les données récentes sont en faveur des estrogènes transdermiques et d'une instauration relativement précoce moins de dix ans après la ménopause. Par ailleurs, on compte beaucoup sur les travaux fondamentaux pour y voir plus clair dans les effets protecteurs et délétères du traitement.

LE THS est une vieille histoire, qui remonte à plus d'un demi-siècle. Introduit dans les années 1950 aux États-Unis, où il a fait l'objet d'une large promotion, le traitement estrogénique a été radicalement modifié dans les années 1970, par l'association à un progestatif, destiné à diminuer le risque de cancer de l'endomètre. Les années 1980 ont été marquées par « un déluge d'études observationnelles sur la protection coronaire », selon l'expression du Pr Pierre-Yves Scarabin (Villejuif). Et, jusqu'à la fin des années 1990, « *Prémairin est resté le traitement le plus prescrit aux États-Unis et, pourtant, le moins évalué* ». L'enthousiasme est retombé au début des années 2000, avec la publication de grands essais contrôlés et randomisés, qui ont confirmé le bénéfice du traitement sur les symptômes de la ménopause et le risque ostéoporotique, mais pas le bénéfice cardio-vasculaire, et, au contraire, qui ont mis en avant le risque thromboembolique et de cancer du sein. Résultat, la courbe d'utilisation du THS, après une première cassure en 1999, à la suite de la publication de l'étude HERS, a subi un véritable effondrement, en 2003, après la publication de l'étude WHI.

Les investigations se sont poursuivies, à la fois pour tenter d'améliorer le THS, dont il ne faut

malgré tout pas perdre de vue les bénéfices, et pour tenter de comprendre les insuffisances dans les procédures d'évaluation.

Ce travail d'exégèse a donné quelques résultats intéressants. Des données remontant à 1965, obtenues dans une étude américaine menée, cette fois, dans la population masculine (Coronary Drug Project), ont ainsi été exhumées. Elles montraient déjà un risque veineux associé au traitement hormonal ; sans doute ne leur a-t-on pas prêté l'attention qu'elles méritaient.

D'une manière générale, l'apport des travaux menés depuis quelques années a été de montrer qu'il n'existe pas un THS, mais des THS. L'étude ESTHER (non randomisé et non prospective), publiée dernièrement, est emblématique de ce point de vue. Elle montre que l'estrogénothérapie orale, mais pas le traitement transdermique, est associée à un risque thromboembolique, et elle suggère une thrombogénicité des dérivés norprégnane qui n'existerait pas avec la progestérone micronisée et des dérivés prégnane (1).

Sans être formellement résolues, certaines questions font l'objet d'hypothèses plausibles. Ainsi, concernant le risque coronarien, la discordance entre études observationnelles, qui signalaient pour certaines une réduction du risque pouvant aller jusqu'à 40 %, et les études randomisées pourrait être liée au délai d'instauration du traitement. Les études observationnelles concernent des cohortes de femmes d'une cinquantaine d'années, alors que dans WHI, par exemple, le traitement a été instauré chez des femmes plus âgées. Or, selon une analyse secondaire de WHI, le THS diminue bien le risque coronarien lorsqu'il est instauré dans les dix ans qui suivent la ménopause. Mais il l'augmente au contraire lorsqu'il est instauré plus de vingt ans après la ménopause, ses effets restant neutres entre dix et vingt ans (2).

De nombreuses autres questions restent toutefois en suspens et ne pourront être résolues que par une meilleure compréhension des différents métabolismes sollicités par les estrogènes. A Toulouse, le Pr Jean-François Arnal (INSERM 858) étudie les effets des estrogènes sur des modèles animaux. Selon les résultats présentés lors des Journées de l'HTA, l'effet athéroprotecteur des estrogènes serait médié par les cibles extrahématopoïétiques de l'hormone, c'est-à-dire les récepteurs portés par les cellules des parois vasculaires, tandis que les effets pro-inflammatoires seraient médiés par les cellules immunitaires. Ce schéma expliquerait que, sur une artère saine, l'hormone aurait un effet protecteur, tandis que, sur une artère déjà pathologique – cas, vraisemblablement, dans WHI, où les femmes étaient plus âgées –, la même hormone aurait, au contraire, un effet aggravant. En ce qui concerne la voie d'administration, on s'intéresse de près aux effets du premier passage hépatique après prise orale. Un effet hypercoagulant, avec des taux accrus de prothrombine (fragments 1 et 2), de facteur OVII et de protéine C réactive, est observé après une prise orale, mais pas en cas d'administration transdermique. Ces effets différents sur l'hémostase, selon la voie d'administration, sont en accord avec les observations cliniques.

De nouvelles études sont en cours. Ces marqueurs intermédiaires sont naturellement examinés dans les études en cours. En 2008, on devrait ainsi disposer des résultats d'une étude multicentrique française menée à Nancy, Lille et Paris (Saint-Antoine, Necker et Saint-Louis), sous la coordination du Dr Tabassome Simon (hôpital Saint-Antoine), qui compare les effets de 1 ou 2 mg de 17 bêta-estradiol + progestérone à ceux d'un placebo sur la CRP, le profil lipidique, l'homocystéine et différentes cytokines, molé-

cules d'adhésion et paramètres de la coagulation. Les résultats de l'étude européenne CASHMERE (France, Belgique, Pays-Bas), qui s'intéresse, elle, à ces différents marqueurs et à l'épaisseur intima-média carotidienne sous THS en fonction de la prise ou non d'une statine, devraient également être publiés en 2008. (L'augmentation du risque coronarien mis en évidence sous THS dans WHI ne concernait, en effet, que les femmes non traitées par statine.) En outre, aux Etats-Unis, deux grands essais viennent de démarrer, pour tenter de prouver formellement ce que l'on suppose

déjà fortement. Il s'agit de l'essai KRONOS, qui compare les estrogènes équinés aux estrogènes transdermiques chez des femmes récemment ménopausées, le critère étant l'épaisseur intima-média carotidienne, et d'ELITE, qui compare les effets du traitement instauré moins de six ans ou plus de dix ans après la ménopause.

Comme le souligne le Dr Simon, on peut regretter que des essais randomisés de grande envergure ne soient pas également menés en Europe. Peut-être attend-on qu'une meilleure compréhension des effets complexes et, parfois,

contradictoires des estrogènes fasse émerger de nouvelles hypothèses, permettant de lancer des études cliniques plus pertinentes qu'elles ne pourraient l'être aujourd'hui.

> VINCENT BARGOIN

D'après les communications du Pr Pierre-Yves Scarabin (INSERM 780, Villejuif), du Pr Jean-François Arnal (INSERM 858, Toulouse) et du Dr Tabassome Simon (hôpital Saint-Antoine, Paris).

(1) Canonico M et coll. Circulation 2007;115:840-5.

(2) Rossouw JE et coll. JAMA 2007;297:1465-77.



Selon l'étude WHI, le risque coronarien diminue si le traitement est précoce