

MENOPAUSE et RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. ROKBANI Lilia

Service de Médecine Interne - Hôpital Habib Thameur

INTRODUCTION :

Toutes les études et en occurrence celle de la population de Framingham ont démontré qu'en préménopause le risque cardio-vasculaire de la femme est nettement inférieur à celui de l'homme. Cette différence est nettement rattrapée après la ménopause. Et de là à penser que le traitement hormonal substitutif (THS) a un effet cardioprotecteur il n'y a qu'un pas et il est allègrement franchi.

Plusieurs études ont été menées dans ce sens, certaines mais non toutes seraient associées à une réduction du risque cardio-vasculaire alors que d'autres ont démontré le contraire. Et à ce jour la question sur leur effet cardioprotecteur reste posée.

I/ Quels sont les effets de la ménopause sur les facteurs de risque cardio-vasculaire (1) ?

- Plus la ménopause est précoce plus le risque de mourir par une pathologie cardio-vasculaire est grand.
- Après ajustement par l'âge on assiste chez la femme ménopausée (2) :
 - 1) ↑ du cholestérol et des triglycérides de 25 % avec ↓ HDL cholestérol de 25%, ↑ LDL.
 - 2) ↓ de l'antithrombine III, une augmentation de l'activateur de plasminogène type 1 (PAI)
 - 3) Diminution de la distensibilité artérielle attestée par l'augmentation de l'onde de pulsion et l'élargissement de la différentielle. Elle correspond à la pression pulsée.

II/ Le Traitement Hormonal Substitutif (THS) prévient il les modifications des facteurs de RCV ?

1) THS et lipides :

Les données se basent surtout sur les résultats de l'étude PEPI (Post ménopausal Estrogen/Progestin Intervention) (3). C'est une étude qui a concerné 875 femmes normotendues, normocholestérolémiques et pour la moitié tabagique.

Cette étude a été menée avec un œstrogène d'origine équine per os associé ou non à la progestérone.

Sous œstrogènes on note :

- ↑ HDL cholestérol de 9%
- ↓ LDL cholestérol de 10.3% et ↓ cholestérol total de 3.4%

Mais l'effet bénéfique des œstrogènes sur l'HDL cholestérol est atténué quand on ajoute la progestérone alors que la baisse du LDL cholestérol reste inchangée.

Par contre le taux de triglycérides augmente de 13.9% sous œstrogènes par rapport aux femmes qui sont sous traitement combiné. Mais il semblerait que l'hypertriglycémie secondaire au THS n'a pas les mêmes conséquences athérogènes que l'hypertriglycémie associée à l'obésité et au diabète.

Par ailleurs, les effets des œstrogènes sur les lipides dépendent de la voie d'administration, par voie transdermique les effets sur le HDL cholestérol et les triglycérides seraient moindres.

2) THS et Hémostase :

- Les œstrogènes diminuent le taux de fibrinogène et le taux d'homocystéine et favorisent la fibrinolyse en réduisant les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène.
- Mais par ailleurs, on note une augmentation du facteur V et VII et des fragments 1 et 2 de la prothrombine, une augmentation de la résistance de la protéine C activée (4) ainsi qu'une diminution de la protéine C, et de l'antithrombine III (5).

3) Effet sur l'athérosclérose de la carotide :

Des études ont comparé l'évolution de l'athérosclérose au niveau des carotides par écho doppler au niveau des vaisseaux du cou chez des femmes utilisatrices de THS et des non utilisatrices. Et il a été démontré que les utilisatrices développent des lésions moins sévères que les non utilisatrices (6).

4) Effet sur le tonus et la réactivité vasculaire :

Reis et col ont montré que les œstrogènes données par voie IV augmentent le flux coronarien en moyenne de 23% et diminuent la résistance coronarienne de 15% (7).

Par ailleurs, il a été démontré que les œstrogènes augmentent la production de la prostacycline (vasodilatatrice) et diminuent la synthèse de la thromboxane A₂ synthétisée par les plaquettes (vasoconstrictrice).

Le THS augmenterait la synthèse et le relargage de monoxyde d'azote .

Les œstrogènes diminuent l'expression de l'endothéline 1 qui est un puissant vasoconstricteur.

5) Effets sur les protéines de l'inflammation et la stabilité de la plaque d'athérosclérose :

Il est actuellement admis que l'inflammation joue un rôle prépondérant dans la pathogénie de l'athérosclérose.

Les investigations de l'étude PEPI ont trouvé que le THS augmentent rapidement le taux de la CRP et réduisent la E-sélectine soluble (8).

Kwang Kon Koh et col. ont étudié le taux de la Plasma Monocyte Chemoattractant Protéine (MCP1) chez 20 femmes ménopausées sous THS depuis 2 ans, 20 femmes ménopausées sans THS, 20 hommes âgés de moins de 50 ans et 20 hommes âgés de plus de 50 ans.

Les résultats de cette étude ont retrouvé des taux de MCP1 plus bas chez les sujets qui ont un taux plus élevés d'œstrogènes. Et il ont constaté que les femmes sous THS ont une meilleure bio-activité du monoxyde d'azote (9).

Ces mêmes auteurs ont étudié les variations des protéines de l'inflammation par le THS chez 20 femmes ménopausées et chez 20 femmes ménopausées ayant un excès pondéral ou une HTA.

Et ils ont constaté une diminution de la MCP1, du TNF α (Tumor necrosis factor) et la MMP-9 (Matrix metalloproteinase -9) après deux mois de traitement (10).

Toutes ces protéines sont actuellement de plus en plus incriminées dans l'adhésion des monocytes à l'endothélium et leur passage dans l'espace sous-endothélial. Les cytokines inflammatoires sécrétées par les macrophages et les lymphocytes peuvent modifier la fonction endothéliale, la prolifération des cellules du muscle lisse, la dégradation du collagène et favoriser l'athérosclérose et la thrombose.

Au total : au vu de toutes ces données l'effet bénéfique du THS sur le risque cardiovasculaire semble plus important que l'effet délétère. Mais si les premières études préconisent sa prescription, des études plus récentes le remettent au sein des discussions.

III/ Résultats des études achevées :

1- Cardiopathies ischémiques :

- Différentes études ont souligné le rôle cardio-protecteur du THS.
- Une méta-analyse est faite par Grady et coll (11). Il a inclus plus de 30 études épidémiologiques publiées après 1970 il en ressort que le risque relatif de développer une maladie coronaire est de 0.65 chez les utilisatrices de THS comparée à celles qui n'ont jamais utilisé ce traitement.
- Deux grands rapports de Nurses Health Study qui ont inclus 48 730 infirmières ménopausées ont rapporté à 10 ans de suivi, un risque relatif d'événement coronarien majeur de 0.56 chez les utilisatrices d'œstrogène seul, et un risque relatif de 0.60 à 16 ans de suivi quand on a associé des progestatifs aux œstrogènes.
- D'autres études ont trouvé que parmi les femmes qui ont bénéficié d'une angioplastie coronaire et qui bénéficient du THS 93% ont une survie de 7 ans, versus 75% chez les femmes qui ne le prennent pas (12).
- Donc jusqu'à 1998 date de publication de l'étude HERS (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), les recommandations préconisaient fortement le THS pour son effet cardioprotecteur.
- L'étude HERS, première étude randomisée (œstrogène et progestérone, versus placebo) a intéressé 2763 femmes qui ont une maladie coronarienne documentée et après un suivi de 4.1 années l'incidence des événements cardiaques est identique dans les 2 groupes, bien que le groupe des femmes traitées avaient un taux de HDL cholestérol plus élevé et un taux de LDL cholestérol plus bas.
Par ailleurs, les investigateurs avaient retrouvé plus d'événements cardio-vasculaires dans le groupe traité au cours de la première année et beaucoup moins les années suivantes (13).
- Une autre étude publiée en 2000 dans "The new England Journal Med" renforce les résultats de l'étude HERS (14).
Cette étude ne retrouve pas de bénéfice sur le suivi d'angiographies coronariennes chez des femmes ayant un passé coronarien et bénéficiant d'un THS.
 - Les résultats préliminaires de l'étude WHI (Women's Health Initiatives) qui est une large étude de prévention primaire et comprennent 27000 femmes en apparence bonne santé, n'aurait pas montré moins d'événements cardio-vasculaires chez les patientes sous THS que chez les femmes sous placebo mais les résultats définitifs de cette étude sont attendus en 2005.

1) Accidents vasculaires cérébraux et THS :

Les accidents vasculaires cérébraux ont été moins étudiés que les accidents coronariens. Sept études ont analysé l'association entre THS et accident vasculaire ischémique. Les résultats sont en faveur d'une augmentation de 12% chez les femmes utilisatrices, par contre il semble exister une réduction de 35% des accidents hémorragiques.

2) La thrombose veineuse et THS :

La THS multiplie le risque de la thrombose veineuse par 2 à 3. L'augmentation de ce risque semble plus élevée au cours de la première années d'utilisation.

IV Analyse et critiques des études :

Les Meta-analyses intéressent essentiellement des études d'observations : la procédure d'observation consiste à observer l'occurrence d'un ou de plusieurs phénomènes dans une

population donnée et dans des conditions définies pour en tirer des informations descriptives voire étiologiques, mais une association n'implique pas nécessairement l'existence d'une relation causale. Et certains biais ont été évoqués :

Biais de sélection :

Les femmes sélectionnées sont en général en meilleure santé à niveau socio-économique plus élevé.

Et ce biais de sélection peut à lui seul expliquer une grande partie de moindre risque chez les femmes sous THS (15).

Biais de la compliance :

Les patientes sélectionnées pour un traitement de plusieurs années ont certainement une bonne observance du traitement.

Et différents essais ont montré qu'une bonne observance est associée à une diminution de la mortalité d'origine cardio-vasculaire pouvant atteindre 50% même si le traitement reçu est un placebo (16).

Biais de la surveillance :

Les patientes sous traitement sont mieux surveillées, les risques cardio-vasculaires sont détectés plus tôt et rapidement pris en charges.

Biais de la survie :

La survie plus élevée dans le groupe des utilisatrices peut s'expliquer par le fait que les femmes qui arrêtent leur traitement sont celles qui ont des pathologies intercurrentes. Ainsi les femmes qui continuent à prendre le THS ont une mortalité plus basse que les femmes de la population générale.

Analyse de l'étude HERS :

Cette étude mérite une analyse, car si une étude risque de faire changer des attitudes, c'est bien celle-ci.

Les auteurs ont essayé de réconcilier les résultats de cette étude avec les données biologiques et les observations épidémiologiques et d'expliquer pourquoi le risque relatif observé avec du THS augmente-t-il lors de la première année de l'étude HERS puis diminue-t-il par la suite ?

Certains expliquent ces résultats discordants par la trop courte durée de suivi, par le choix des hormones du THS : l'acétate de médroxyprogestérone a les effets les moins favorables sur le HDL cholestérol et pourrait contrebalancer les effets bénéfiques des œstrogènes.

La plupart des études se sont intéressées à expliquer les effets bénéfiques du THS sur le risque cardio-vasculaire et nous les avons revues plus haut.

Et parce que cet effet était inattendu, peu d'études ont essayé d'expliquer une augmentation du risque cardio-vasculaire. Ce n'est qu'avec les résultats de l'étude HERS qu'on a commencé à s'intéresser aux mécanismes qui augmentent le risque cardio-vasculaire au début du traitement.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour éclaircir ces mécanismes délétères et faire en sorte de les éviter.

Cette augmentation du risque pourrait être en rapport avec une augmentation des marqueurs de la coagulation, tel le facteur VII, et les fragments 1 et 2 de la prothrombine et une augmentation de la résistance de la protéine C activée ainsi qu'une augmentation des facteurs de l'inflammation telle la CRP.

Et certains auteurs estiment que l'augmentation précoce du risque coronarien peut être expliqué par l'effet inflammatoire et procoagulant sur des plaques d'athérosclérose vulnérables

susceptibles de s'aggraver, alors que les effets favorables du THS chez les survivantes semblent secondaires aux effets bénéfiques sur le métabolisme des lipides.

En outre, il est important de souligner que la plupart des études ont utilisé des œstrogènes par voie orale avec un passage hépatique incontournable, alors que les œstrogènes ovariens physiologiques sont déversés directement dans la circulation systémique. Les doses données par voie orale sont souvent importantes pour atteindre un taux sanguin suffisant. Et ces doses peuvent entraîner des modifications de certaines protéines telles l'apolipoprotéine, protéines de la coagulation et probablement la C réactive protéine.

Ainsi les modifications lipidiques constatées par les œstrogènes données par voie orale sont atténuées voire totalement absentes pour les œstrogènes données par voie transdermique qui ont moins d'effet sur l'abaissement de LDL cholestérol, et des lipoprotéines, et ils diminuent plus qu'ils n'élèvent les triglycérides, ils modifient peu les protéines de la coagulation (17-18-19), quant à la fonction endothéliale elle semble améliorée par cette voie de prescription.

Par ailleurs, il est admis actuellement que certaines progestérones neutralisent les effets biologiques bénéfiques des œstrogènes.

Les études en cours :

Elles sont toutes des études randomisées : les trois premières études se basent sur un suivi de coronarographie.

1) Etude WAVE : Women's Angiographic Vitamin and Estrogen :

Etudie l'effet du THS, évalué avec l'association ou non à l'administration d'antioxydants (Vit C et E).

2) Etude WELL - HART (Women's Estrogen/Progestin and Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial) :

Etudie l'effet du THS associé ou non à un traitement hypocholestérolémiant par la Pravastatine.

3) Etude ERA : Estrogen Replacement Athérosclérosis :

Compare un traitement œstrogénique ou œstroprogestatif à un placebo.

4) Etude WHI : Women's Health Initiative :

Est une étude basée sur des critères cliniques et elle suivra pendant 9 ans 27500 femmes ménopausées en bonne santé sous œstrogène, ou œstrogène progestatif, ou placebo.

5) L'étude RUTH : Raloxifen Use for The Heart :

Cette étude étudie un agoniste sélectif des récepteurs œstrogéniques : le Raloxifène chez 10.000 patientes avec un suivi de 7.5 ans. Le raloxifène caractérisé par des effets estrogènes like au niveau osseux et cardio-vasculaire et des effets anti-œstrogènes au niveau utérin et mammaire.

Que faire en attendant ces résultats ?

Il faut envisager la prise en charge des femmes ménopausées et évaluer au cas par cas leur terrain cardio-vasculaire en prenant en considération tous les facteurs de risques.

Les recommandations de l'Association Américaine de Cardiologie de 2001 (20) :

En Prévention Secondaire :

- On ne doit pas donner un THS avec pour objectif une prévention cardio-vasculaire secondaire.

- La décision de continuer ou d'arrêter un THS chez une femme ayant une maladie cardio-vasculaire doit être fondée sur des bénéfices ou des risques non coronariens et le choix de la patiente.

- Si une femme sous THS présente une pathologie cardio-vasculaire aiguë, ou elle est immobilisée, il est prudent de considérer l'arrêt du traitement ou la prophylaxie de la thrombose veineuse.

La réinstitution du THS doit être fondée sur les risques ou les bénéfices non coronariens, et le choix de la patiente.

En prévention primaire :

- Les recommandations ne peuvent se faire qu'avec les résultats des études en cours
- Il n'y a pas suffisamment de données pour initier le traitement pour la seule prévention primaire cardio-vasculaire.
- Le début et la poursuite du traitement doivent être fondés sur les bénéfices et les risques coronariens et non coronariens et le choix de la patiente.

CONCLUSION :

Après l'engouement des années 90 et depuis la publication en 1998 de l'étude HERS la prescription du THS comme traitement de prévention cardio-vasculaire primaire ou secondaire reste dépendante des résultats des études actuellement en cours. Certaines études cherchent à sélectionner les populations qui tireraient le plus profit du THS.

Enfin certains auteurs dirigent leurs recherches vers de nouvelles alternatives qui n'auraient pas les effets délétères du THS sur le plan cardio-vasculaire.

Bibliographie :

- 1) VAN DER SCHOUW Y.T, VAN DER GRAAF Y, STEYERBERG E.W., EIJKEMANS M.J.C., BANGA J.D. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996 ; 347 : 714-8.
- STEVENSON J.C. Are changes in lipoproteins during HRT important ? *Br J Obstet Gynecol* 1996 ; 103 : 39-44.
- 2) The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial *JAMA* 1995 ; 273 : 199-208.
- 3) LaRosa JC. Metabolic effects of estrogens and progestins. *Fertil Steril*. 1994 ; 62 (6, suppl 2) : 140 S-6S.
- Salamaa V, Razi V, Pekkanen J et al. Association of hormone replacement therapy with hemostatic and other cardiovascular risk factors : the Finrisk Hemostasis Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 ; 15 : 1549-55.
- 4) Griewing B, Romer T, Spitzer C, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women : carotid intima-media thickness and 3-D volumetric plaque quantification. *Maturitas*. 1999 ; 32:33-40
- 5) Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS et al. Ethinyl estradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation*. 1994 ; 89 : 52-60.
- 6) Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins : the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999;100:717-722.
- 7) Kwang Kon Koh et al. Effect of hormone replacement therapy on nitric oxide bioactivity and monocyte chemoattractant protein-1 levels. *International Journal of Cardiology* 81 (2001) : 43-50.
- 8) Kwang Kon Koh et al. Effects of hormone Replacement Therapy on Plaque stability, inflammation, and Fibrinolysis in Hypertensive or Overweight postmenopausal women. *The American Journal Of Cardiology*. V 88 Décembre 15, 2001.
- 9) Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1992 ; 117 : 1016-37.
- 10) O'Keefe JH Jr, Kim SC, Hall RR et al. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol*. 1997 ; 29 : 1-5.
- 11) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Jama* 1998; 280:605-13.
- 12) Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan B, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J. Med* 2000; 343:522-29.
- 13) KA Matthews, LH Kuller, RR Wing, EN Meilahn, P Plantinga. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than non-users?. *Am J Epidemiol*. 1996, 143: 971-978.

- 14) RI Horwitz, CM Viscoli, L Berkman, RM Donaldson, SM Horwitz et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990, 336 : 452-455.
- 15) D Crook. The metabolic consequences of treating post-menopausal women with non-oral hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 1997, 104 (suppl 16): 4-13.
- 16) M Meschia, F Bruschi, M Soma, F Amicarelli, R Paoletti, P Crosignani. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipids : a randomized controlled trial. *Menopause* 1998, 5:157-162.
- 17) UB Kroon, G Silfverstolpe, L Tengborn. The effects of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on homostasis variables. *Thromb Haemost* 1994, 71:420-423.
- 18) Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professional from the American Association. *Circulation* 2001, 104 : 499-503.