

Ménopause, hormones et fenêtre thérapeutique critique

PAR CHRISTINE M. DERZKO, M.D., FRCSC

Il y a une décennie, l'opinion prévalait que le traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées réduisait de 30 à 50 % le taux de coronaropathie. Cette position était fondée sur une foule de données, incluant les résultats de plusieurs études observationnelles prospectives de grande envergure, d'études épidémiologiques et de diverses études randomisées et contrôlées (ERC) utilisant des paramètres de substitution. Elle s'appuyait également sur d'autres données obtenues en laboratoire et sur une meilleure compréhension de la biologie vasculaire fondée sur des données chez l'être humain et l'animal. Toutes ces données portaient à conclure que l'hormonothérapie (HT) chez la femme ménopausée, notamment l'oestrogénothérapie (OT), avait un effet cardioprotecteur. Cependant, deux importantes ERC – l'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) et l'étude WHI (Women's Health Initiative), qui visaient à démontrer de façon définitive que l'HT/OT étaient cardioprotectrices et généralement sûres – n'y sont pas parvenues. La communauté médicale fut stupéfaite, les cliniciens et les chercheurs furent perplexes et les femmes arrêterent de prendre leur hormonothérapie, recherchant d'autres traitements pour soulager leurs symptômes. Les scientifiques et les chercheurs repriront leurs recherches afin de trouver des explications et une fois encore, la quête de « la vérité » commença. Tous les facteurs qui avaient mené aux conclusions initiales furent révisés. Enfin, on trouva une explication plausible à l'incongruité des découvertes faites dans les études observationnelles antérieures et dans les ERC plus récentes. Une « hypothèse unificatrice » fut proposée et le concept d'une « fenêtre thérapeutique critique » vit le jour : « Le stade hormonal est un facteur qui joue un rôle déterminant dans l'effet des oestrogènes sur l'évolution de l'athérosclérose, les complications et la vulnérabilité de la plaque »¹. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les données pertinentes provenant de l'étude NHS (Nurses' Health Study), l'étude observationnelle la plus importante et la plus complète, et de l'étude WHI, qui jusqu'à présent, est l'ERC la plus importante examinant l'utilisation de l'hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée. Nous montrons également en quoi les résultats de ces études diffèrent ou sont similaires, les raisons de ces écarts et finalement, nous examinons les effets biologiques vasculaires des oestrogènes, étant donné que ces données appuient fortement l'hypothèse proposée.

Les études cliniques

Plus de 20 études observationnelles cliniques initiales et ERC de petite envergure ont systématiquement démontré une réduction du taux de coronaropathie et de décès chez des femmes ménopausées recevant une hormonothérapie. En 1975, l'étude NHS commença à recruter 121 000 infirmières âgées de 20 à 50 ans. En février 2006, Grodstein et coll.² ont fait état d'un volume impressionnant de données – 220 368 femmes-année de traitement aux oestrogènes combinés à la progestine (TOP), 124 391 femmes-année de traitement aux oestrogènes seulement (OT) et 313 661 femmes-année d'informations sur les femmes qui n'avaient jamais reçu d'hormones. Les résultats qu'ils ont obtenus continuent de montrer une réduction globale de 30 à 40 % du taux de coronaropathie dans le groupe recevant une OT/TOP.

Deux ERC majeures, visant à fournir des données définitives sur la cardioprotection conférée par les oestrogènes, tout en évaluant simultanément le risque de cancer du sein, d'accident vasculaire cérébral et de complications thromboemboliques, ont été initiées dans les années 1990.

- La première était l'étude HERS, une étude de prévention secondaire examinant l'hormonothérapie substitutive chez des femmes plus âgées (population à l'étude : 2763 femmes âgées < 80 ans, âge moyen de 67 ans, ménopausées depuis 18 ans en moyenne) ayant des antécédents de coronaropathie significative.
- La deuxième, l'étude WHI, était une étude de prévention primaire menée auprès de femmes ménopausées en bonne santé et asymptomatiques (on a fortement dissuadé les femmes ayant des bouffées de chaleur de s'inscrire) âgées de 50 à 79 ans (16 608 femmes âgées en moyenne de 63,3 ans, plus de deux tiers étaient âgées de 60 ans lors de leur recrutement).



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD

Hôpital St. Michael

6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

Les études HERS et WHI ont évalué l'utilisation combinée et continue d'oestrogènes équinés conjugués (OEC) 0,625 mg et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) 2,5 mg. Un deuxième groupe parallèle recevant des oestrogènes seulement dans l'étude WHI (10 739 femmes, âgées de 50 à 79 ans, âge moyen 63,3 ans) visait à étudier des femmes ayant subi une hystérectomie et recevant un traitement continu unique avec des OEC 0,625 mg. À la fin de l'étude HERS en 1998, les résultats ont été analysés et un effet nul global (probabilité; 0,99, IC à 95 %, 0,80-1,22) a été rapporté (on n'a pas observé une augmentation ni une diminution des événements CV ou des décès). Il est intéressant de noter qu'il y a eu une augmentation significative des événements coronariens durant la première année (probabilité 1,52, IC à 95 %, 1,01-2,29), avec une tendance à des effets bénéfiques durant les 4 années suivantes. On a noté des résultats similaires lors d'une nouvelle analyse des résultats initiaux comparativement aux résultats ultérieurs des études NHS et WHI⁶.

Cette tendance à une réduction des événements cardiaques ne s'est pas poursuivie dans la population traitée vs la population recevant le placebo dans l'étude observationnelle de prolongation HERS d'une durée de 2 ans, qui a recruté 95 % des patientes de l'étude HERS à 5 ans, mais étant donné que ≤ 44 % des patientes ont adhéré à la catégorie de médicament ou au médicament, la validité de ces résultats a été remise en question.

Cependant, l'opinion qui prévalait antérieurement selon laquelle l'hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée est cardioprotectrice fut réellement démentie en 2002 lorsque sur la prescription du Data Safety and Monitoring Board (DSMB), on a prématurément dissous le groupe recevant une TOP dans l'étude WHI après un suivi moyen des patientes de seulement 5,2 ans par rapport à la période prévue de 8,5 ans⁴. Les auteurs ont rapporté des risques globaux accrus par rapport aux bienfaits globaux et plus particulièrement, une augmentation de l'incidence du cancer du sein qui avait « dépassé la limite préspecifiée ». Bien que le risque attribuable (RA) absolu par rapport au risque initial de cancer du sein invasif chez les patientes recevant une TOP ait augmenté de < 1/1000/année (et toutes les participantes qui ont développé un cancer du sein avait reçu une TOP avant d'être recrutées dans l'étude WHI), la presse a rapporté les taux alarmants d'augmentation des événements indésirables suivants : cancer du sein 26 %; coronaropathie 29 %; accident vasculaire cérébral 41 % et embolie pulmonaire (EP) 113 % parmi les patientes recevant une TOP. Les réactions indésirables de 8/10 000, 6/10 000 et 8/10 000, par année, respectivement, n'ont pas été rapportées.

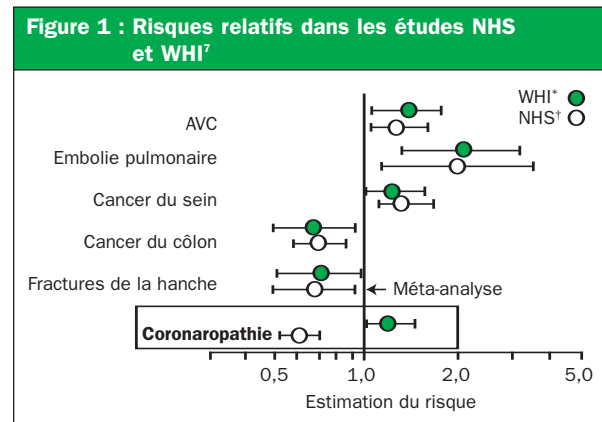
De plus, on prêta relativement peu d'attention à la publication ultérieure des résultats corrigés montrant que l'augmentation du taux de coronaropathie n'était pas statistiquement significative (probabilité 1,24, IC à 95 %, 1,00-1,54). Néanmoins, l'étude n'a pas validé le concept de cardioprotection dans le groupe traité par une hormonothérapie (ie par une TOP). La nouvelle conclusion était que l'HTS, notamment l'oestrogénothérapie, a augmenté le risque de cancer du sein et a également été nocive pour le système CV, même chez les femmes ménopausées en bonne santé.

En 2004, le groupe recevant des oestrogènes seulement dans l'étude WHI a également été dissous de façon précoce (à 6,8 ans)⁵, cette fois par les National Institutes of Health (NIH) plutôt que par le DSMB. Les auteurs ont cité une tendance à une augmentation du taux des accidents vasculaires cérébraux dans le groupe de traitement sans amélioration du score global. On ne prêta pratiquement pas attention au fait que non

seulement il n'y a pas eu d'augmentation du taux de coronaropathie (RR 0,91, IC à 95 %, 0,75-1,12), mais le risque de cancer du sein chez les patientes recevant des OEC seulement (RR 0,77, IC à 95 %, 0,59-1,01) – comparativement au groupe placebo – était moins élevé que pour le groupe placebo, et ce taux était très proche du seuil de signification statistique. De plus, dans le sous-groupe de femmes âgées de 50 à 59 ans, on n'a pas noté d'augmentation significative du taux d'accidents vasculaires cérébraux. Cette augmentation était limitée aux groupes de femmes âgées de 60 à 70 ans⁶.

Cancer du sein : Les constatations faites dans l'étude WHI que le taux de cancer du sein était réduit chez les patientes utilisant des OEC seulement étaient inattendues et devaient être confirmées. Cependant, les résultats pour ce qui est du cancer du sein dans le groupe recevant une TOP étaient ceux que l'on avait prévus (RR 1,24, IC à 95 %, 0,97-1,59). Selon les données statistiques de l'American Cancer Society, une femme de 50 ans présente un risque de 2,8 % de développer un cancer du sein avant qu'elle ait 60 ans. Nous prévoyons ainsi une prévalence de 2,8 cas pour 100 femmes âgées de 60 ans dans le groupe placebo. Ce chiffre a augmenté à 3,5 cas pour 100 femmes dans le groupe recevant la TOP, ce qui correspond à un risque attribuable de 0,7/100 (ie. 0,7/2,6, une augmentation de 26 % comme la presse l'a indiqué).

Maladies cardiovasculaires : En ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, les résultats de l'étude WHI chez les patientes recevant initialement une OT/TOP étaient à la fois imprévus et étonnants. WHI était une ERC reconnue comme étant la « norme de référence » et ses résultats étaient donc acceptés par rapport à ceux d'études observationnelles antérieures qui étaient généralement considérées comme étant moins fiables et sujettes à divers biais connus et inconnus. Cependant, il est surprenant que lorsque l'on a comparé les conclusions des études WHI et NHS, on a noté une homologie remarquable, sauf en ce qui concerne le nombre d'événements coronariens (figure 1). La réduction du taux de fractures ostéoporotiques, de cancers endométriaux et colorectaux et de diabète de type 2 et l'augmentation du taux de thromboses veineuses profondes (TVP), d'EP et d'accidents vasculaires cérébraux étaient assez similaires, mais la différence dans les événements coronariens était assez frappante!



*HT vs placebo ; † Hormonothérapie en cours vs jamais reçu d'hormones
Manson JE, et al. *N Engl J Med* 2003;349:523-34; Grodstein F, et al. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41; Colditz GA, et al. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93; Kiel DP, et al. *N Engl J Med* 1987;317:1169-74; Grodstein F, et al. *Ann Intern Med* 1998;128:705-12; Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. *JAMA* 2001;285:2891-7; Grodstein F, et al. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288:321-33.

Pourquoi les constatations faites dans les études HERS et WHI diffèrent-elles de celles de l'étude NHS et d'études antérieures? Est-ce une lacune liée aux études?

Les ERC et les études observationnelles ont chacune leurs points forts et leurs points faibles. Karas fait la comparaison suivante : « Malgré les facteurs confusionnels potentiels des études observationnelles, celles-ci offrent l'avantage distinct de pouvoir étudier des populations importantes de sujets pendant des périodes prolongées et dont le traitement, par définition, reflète la pratique clinique courante.⁸ »

En revanche, les ERC sont des instruments d'investigation puissants et que l'on considère généralement comme la norme de référence pour évaluer les effets des médicaments. Cependant, les résultats des ERC sont applicables uniquement aux populations spécifiques étudiées. Lorsque l'on obtient des résultats qui divergent de ceux de ces deux sources, il est prudent d'examiner si et comment l'on peut rapprocher ces données.

L'étude WHI – Problèmes de méthodologie

Un certain nombre de critiques revues par les pairs de l'étude WHI et de ses résultats publiés sont apparues récemment dans la littérature médicale⁹⁻¹⁵, soulignant les lacunes statistiques, les problèmes épidémiologiques, les problèmes méthodologiques et la prématurité des conclusions. Sans aucun doute, les résultats de l'étude WHI sont essentiels pour comprendre les avantages et les risques de l'HT chez les femmes ménopausées. Cependant, le fait que d'éminents chercheurs, universitaires, scientifiques et cliniciens remettent en question la validité des conclusions nous donne des raisons de les remettre en question également. Nous tenterons de répondre à quelques-unes des nombreuses questions qui se posent :

Est-ce que l'étude WHI répond aux critères d'une ERC? Nombreux sont ceux qui répondraient « non ». Malgré le plan initial de l'étude, celle-ci avait un certain nombre de lacunes, incluant le fait qu'après la randomisation, les femmes étaient libres de décider de continuer le traitement qui leur avait été assigné ou de subir des tests diagnostiques additionnels. 45 % d'entre elles ont suivi leur traitement en ouvert et une mise en garde a été envoyée aux patientes de l'étude concernant l'augmentation du taux d'infarctus du myocarde (IM), d'accidents cerebrovasculaires et d'EP chez les patientes recevant une HT. Par conséquent, certains épidémiologistes et statisticiens affirment que « l'étude WHI n'est donc pas supérieure à une étude observationnelle et a les mêmes limites.¹² »

L'étude WHI était-elle réellement une étude de prévention primaire? De toute évidence, la réponse à cette question est d'une importance majeure et détermine l'applicabilité des résultats aux femmes en bonne santé périménopausées ou aux femmes symptomatiques ménopausées de façon précoce qui consultent pour obtenir des soins.

Est-ce que cette population était en bonne santé? Parmi les femmes recrutées dans l'étude WHI, 69,25 % avaient un surpoids (plus de la moitié étaient obèses, c'est-à-dire avaient un indice de masse corporelle (IMC) de 30), 37,2 % étaient hypertendues, 18,0 % souffraient d'hyperlipidémie, 4,4 % présentaient des facteurs de risque de coronaropathie dû au diabète et 19 % avaient reçu de l'acide acétylsalicylique (AAS) pour prévenir un IM ou un AVC. Un taux additionnel de 7,19 % a rapporté une angine, des antécédents d'IM, d'angioplastie, de thrombose veineuse profonde (TVP), d'EP ou d'accident vasculaire cérébral. Dans le groupe recevant le placebo, la distribution des maladies était similaire^{10,14}. Des critiques ont souligné que dans l'ensemble, 78,12 % des femmes recrutées présentaient une affection ou une maladie préexistante qui les empêchait de toute évidence d'être considérées comme étant

Figure 2 : NHS vs WHI : différences entre les participantes aux études^{7****}

	NHS	WHI
Âge lors du recrutement (années)	30-55 (gamme)	63 ans (moyenne)
Années écoulées depuis la ménopause	< 5 ans	~15-18 ans
Initiation d'une OT/TOP	Ménopause	Années ou décennies après la ménopause
IMC moyen % de surpoids/obèse	25,1 38 %	28,5* (34% >30 kg.m ²) 70 %
Symptômes ménopausiques (bouffées de chaleur)	Prédominants	Peu courants (excl. de l'étude)
Prévalence d'un IM ou d'un angine (auto-rapportée)	Aucun	4 %
HT (auto-rapportée)	18 %	28 %
Diabète (auto-rapporté)	3 %	4 %
Schéma d'administration de l'HT	Non compensée ou séquentielle	Continue Combinée

**** Grodstein F, et al. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41; Grodstein F, et al. *N Engl J Med* 1996;335:453-61; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002;288:321-33; The Women's Health Initiative Steering Committee. *JAMA* 2004;291:1701-12.

« en bonne santé », et en raison de laquelle l'étude ne pouvait pas être une étude de prévention primaire.

Questions liées à la pratique clinique concernant l'étude WHI

- Les conclusions de l'étude WHI sont-elles applicables aux femmes ménopausées *en bonne santé* qui ne présentent pas le même profil de « mauvaise santé », en particulier à celles qui sont symptomatiques et ménopausées de façon précoce qui demandent une hormonothérapie substitutive et en ont besoin?
- Le groupe d'âge approprié a-t-il été étudié?
- Ces femmes sont-elles typiques de celles qui nous consultent pour que nous leur prescrivions une TOP/OT?

L'âge moyen des femmes recrutées dans l'étude WHI était de 63,3 ans (\pm 7,1 ans) et en moyenne, elles étaient ménopausées depuis 18 ans. Ainsi, selon nos calculs, les femmes âgées de < 56,1 ans étaient > 2 écarts types en dehors du groupe d'âge moyen étudié. De plus, il y avait une différence de 12 ans entre l'âge moyen des femmes ménopausées (51,3 ans) et celui des femmes étudiées dans l'étude WHI. Il n'est donc pas certain que les résultats soient applicables à des femmes ménopausées plus jeunes, étant donné que 70 % des femmes dans l'étude étaient âgées de 60 à 79 ans et très certainement, les résultats ne s'appliquent pas aux femmes âgées de < 50 ans étant prématurément ménopausées, étant donné que ces femmes n'étaient même pas représentées dans la population de l'étude WHI.

Les femmes participant à l'étude NHS étaient pour la plupart plus jeunes et plus minces et présentaient des symptômes ménopausiques. Elles étaient plus susceptibles d'avoir commencé une HT lors de la ménopause et d'utiliser un traitement oestrogénique cyclique, séquentiel ou non compensé (figure 2). Elles étaient également moins susceptibles de présenter une coronaropathie préexistante à un stade avancé et étaient plus susceptibles de prendre de l'AAS initialement. Les résultats du traitement étaient également différents. Alors que dans l'étude WHI, la thérapie à l'aide d'OEC seulement avait augmenté le risque d'accident vasculaire cérébral (probabilité 1,39; 95 % IC, 1,10-1,77) et d'EP (probabilité 1,34; 95 % IC, 0,87-2,06) et n'avait pas affecté l'incidence de la coronaropathie (probabilité 0,91; 95 % IC, 0,75-1,12), l'utilisation combinée d'OEC et d'AMP a entraîné une augmentation non statistiquement significative du taux de coronaropathie avec 7/10 000 événements supplémentaires (probabilité 1,29; 95 % IC, 1,02-

1,68), EP supplémentaires (probabilité 2,13; 95 % IC, 1,39-3,25) et AVC supplémentaires (probabilité 1,41; 95 % IC, 1,07-1,85)¹⁶. Par opposition, l'étude NHS a montré une réduction des événements coronariens (RR chez les femmes recevant un traitement oestrogénique de 0,61 (95 % IC, 0,52-0,71) avec des résultats similaires pour le traitement à l'aide d'OEC ± AMP aux doses de 0,3-0,625 mg, mais on notera un RR d'AVC de 0,58 (95 % IC, 0,3-0,625 mg, mais un RR de 1,35 (95 % IC, 1,08-1,68) avec la dose de 0,625 mg et un RR de 1,63 (95 % IC, 1,18-2,26) pour la dose de 1,25 mg d'OEC et de 1,45 (95 % IC, 1,10-1,92) pour le traitement combiné OEC + AMP¹⁷.

Nombre d'années depuis le début de la ménopause vs l'âge en tant que facteur (dans les études cliniques NHS et WHI et dans l'étude observationnelle WHI)¹⁶⁻²¹

La plupart des femmes dans les études cliniques WHI ont commencé une OT/TOP lors de leur admission dans l'étude (âge moyen 63,3 ans, environ 18 ans après la ménopause). Par opposition, la plupart des femmes dans les études observationnelles, incluant l'étude NHS et le groupe observationnel de l'étude WHI, a commencé une OT/TOP pendant la période de périménopause, c'est-à-dire à un plus jeune âge et à un stade où elles étaient en meilleure santé que le groupe de l'étude clinique WHI. Cependant, les résultats sont remarquablement uniformes. Le RR chez les femmes sous HT développant une coronaropathie par sous-groupe était le suivant :

- WHI 50-59 ans, probabilité 0,56; NHS OT/TOP initiée dans un délai de 4 ans après la ménopause, probabilité 0,48 et 0,45
- WHI 60-69 ans, probabilité 0,92; NHS OT/TOP initiale dans un délai de 10 ans après la ménopause, probabilité 0,60 et 0,70
- Étude observationnelle WHI : si HT à 50-59 ans, RR de coronaropathie de près de 50 %¹⁸.

Résumé

Comparativement à la population de l'étude NHS, les femmes dans l'étude WHI étaient en moyenne plus âgées et ont donc commencé leur HT à un âge plus avancé et présentaient un plus grand nombre de facteurs de risque CV que les femmes dans l'étude NHS et dans la plupart des études observationnelles. Comparativement à l'étude WHI, la population de l'étude NHS est plus représentative des femmes que nous voyons dans notre pratique clinique qui commencent une OT/TOP.

Chez les femmes qui commencent une OT/TOP lorsqu'elles approchent la ménopause, notamment les femmes symptomatiques, il peut y avoir une réduction significative du risque de coronaropathie. On a observé ce phénomène chez les femmes de l'étude NHS, chez les femmes du groupe observationnel de l'étude WHI et également dans le petit sous-groupe de femmes plus jeunes recevant une OT/TOP dans l'étude WHI. Les femmes plus âgées sont susceptibles de souffrir d'athérosclérose préexistante à un stade plus avancé. C'est pourquoi, l'initiation d'une OT/TOP chez les femmes plus âgées peut être inefficace ou potentiellement nocive.

Une théorie unificatrice L'hypothèse de la « fenêtre thérapeutique critique »^{19,20}

L'hypothèse de la « fenêtre thérapeutique critique » est une théorie unificatrice qui vise à expliquer les

données animales ainsi que les résultats apparemment divergents obtenus dans les études observationnelles (p. ex. l'étude NHS) et les ERC (p. ex. les études WHI et HERS). En fait, les résultats de ces deux types d'études sont corrects lorsqu'ils sont appliqués à la population appropriée. Selon l'hypothèse que le moment de l'initiation du traitement est essentiel, si l'OT/la TOP est initiée au début de la ménopause lorsque la cardiopathie préexistante due à l'athérosclérose (« plaque vulnérable ») est minime, l'effet est cardioprotecteur, comme on l'a noté dans les études observationnelles et animales et dans la petite cohorte composée de 547 femmes symptomatiques âgées ≤ 56 ans dans l'étude WHI. Cependant, en présence d'une coronaropathie significative, l'addition d'oestrogènes n'est plus bénéfique et peut entraîner l'évolution de l'athérosclérose et la déstabilisation ou la rupture de la plaque. L'hypothèse prédit un préjudice précoce/un bénéfice tardif dans cette population également. L'OT/la TOP entraînera une augmentation des événements coronariens durant la première ou les deux premières années lorsque les plaques vulnérables se rompent, suivie d'une diminution de la formation de plaques et finalement, d'un moins grand nombre d'événements coronariens que dans la population non traitée, le bénéfice net étant apparent après 5 à 6 ans. Ainsi, le « stade hormonal », qui détermine le statut oestrogénique au début du traitement est un facteur essentiel dans la prévision de l'effet de l'OT/la TOP sur le système cardiovasculaire.

Données à l'appui de cette hypothèse

Études cliniques^{22,21} : Les données des études NHS et WHI (études sur la TOP et l'OT) et de l'étude observationnelle WHI appuient clairement ce concept, tout comme les résultats d'autres ERC (ie, ERA, WAVE, ESPIRIT, PHASE, WELL-HART et EPAT). Différentes doses, différentes préparations et différents régimes posologiques ont été étudiés et divers paramètres ont été utilisés. EPAT était la seule étude de prévention primaire et le seul essai montrant que l'oestrogénothérapie était associée à un résultat positif. Dans les autres études, qui étaient toutes des études de prévention secondaire, on n'a observé aucun bénéfice démontrable associé à l'hormonothérapie.

Biologie vasculaire : études de laboratoire et chez l'animal

Mécanisme de l'action des œstrogènes^{10,23,24} Une revue des données d'études de laboratoire et chez l'animal permet de mieux comprendre la pathophysiologie de ce processus vasculaire. Les effets CV des oestrogènes sont complexes et peuvent s'exercer *indirectement* ou *directement*. Les effets indirects peuvent être *positifs* (lipides - ↑HDL, ↓LDL, ↑vasodilatation induite par le NO, ↓réponse vasculaire aux lésions, ↓développement de l'athérosclérose) ou *négatifs* (↑triglycérides, ↑marqueurs inflammatoires (protéine C réactive, IL-6), ↑marqueurs prothrombotiques (↑PT, ↓antithrombine III) prédisposant à la thromboembolie veineuse. Les oestrogènes ont également des effets *directs* sur le cœur et les vaisseaux sanguins dont les récepteurs oestrogéniques sont à l'origine (ROα et ROβ). Par exemple, les lipides et les facteurs de coagulation circulants exercent leurs effets par l'intermédiaire des RO qui résident dans le noyau cellulaire et régulent l'expression génique en réponse à leur liaison hormonale. Cette « voie génomique » est plus lente et le résultat est plus durable. D'après les données

animales, nous savons que ces effets incluent une réduction de l'athérosclérose et une réponse moins prononcée aux lésions vasculaires (ie, migration et prolifération réduites des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires aux sites de la lésion vasculaire). Cependant, il existe également une « voie non génomique » plus rapide et de courte durée d'action (qui répond en quelques minutes), induite par les RO dans la membrane cellulaire. Le plus important de ces effets est la libération rapide de monoxyde d'azote, entraînant la vasodilatation en réponse à une stimulation oestrogénique aiguë. D'autres effets incluent une diminution de la production d'endothéline-1 (un vasoconstricteur), la régulation négative de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL). De plus, les hormones peuvent exercer indirectement leurs effets sur le système CV par leurs effets sur le métabolisme des cellules CHO (réduction de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2) ainsi que sur les marqueurs inflammatoires et l'homocystéine.

La réponse modifiée des artères atteintes¹¹

Les oestrogènes empêchent la formation et l'évolution de la plaque dans les artères non atteintes ou minimalement atteintes, un effet perdu lorsque l'athérosclérose est établie. Les lésions endothéliales entraînent la réduction de l'expression des RO, avec la dysfonction endothéliale qui en découle, la perte de la vasodilatation et une inflammation accrue proportionnellement aux lésions existantes. L'exposition des plaques établies aux oestrogènes peut entraîner leur déstabilisation et la rupture subite de la plaque. La rupture de la plaque est due à un déséquilibre entre la régulation positive des métalloprotéinases de la matrice (MMPs) induite par les oestrogènes, sans augmentation proportionnelle de la libération de leurs inhibiteurs compensateurs, les TIMPs (inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases). Dans cet état de déséquilibre, les MMPs dégradent la matrice extracellulaire de la paroi artérielle et si cela survient dans la région de l'épaule d'une plaque établie, le stroma de la plaque peut se rompre et la néovascularisation induite par les oestrogènes peut entraîner une hémorragie dans la plaque.

De nombreuses expériences élégantes sur des primates dans le laboratoire du D^r Thomas Clarkson utilisant un modèle d'athérosclérose bien établi chez le singe appuient directement cette théorie, à savoir que l'effet des oestrogènes sur le risque CV varie selon que le traitement est initié avant ou après qu'une athérosclérose significative se soit développée. À l'instar des résultats observés dans l'étude NHS, où l'OT/la TOP a été initiée chez des femmes périménopausées qui ne souffraient pas de coronaropathie, le traitement de singes ovariectomisés à l'aide d'OEC ou de 17- β -oestradiol a entraîné une réduction de 50 à 72 % du taux de coronaropathie ($p \leq 0,04-0,05$) comparativement aux singes traités avec le placebo. Ces résultats contrastent avec ceux observés lorsque des singes atteints d'athérosclérose établie ont été traités (comme dans l'étude HERS) ou lorsque le traitement après une ovariectomie a été retardé (i.e. comme pour la population de l'étude WHI). L'inhibition de l'athérosclérose grâce au traitement à l'aide d'OEC n'a été observée que chez les singes dont le fardeau athérosclérotique était le plus léger, comme chez les femmes à la fin de la période périménopausique de transition et

au début des années ménopausiques. L'effet est totalement perdu si le traitement est retardé pendant une période que l'on a calculée être équivalente à 6 années après la ménopause pour les femmes. Les meilleurs résultats ont été observés chez les singes traités avec un contraceptif oral (CO) contenant des oestrogènes pendant la transition ménopausique, suivi immédiatement d'une HT postménopausique²⁷.

Clarkson a également montré dans le modèle de primate que les statines inhibent la production et la libération de MMPs à partir des cellules musculaires lisses vasculaires et contrôlent la régulation positive induite par l'oestradiol de l'activité enzymatique des MMPs dans les macrophages dérivés de la plaque. Ces observations nous fournissent une explication probable de la raison pour laquelle les événements cardiaques indésirables ont pu être réduits chez les patientes des études HERS et WHI qui recevaient des statines, un point à se rappeler pour la prise en charge des patientes.

Conclusion

Les études ont produit des résultats diamétralement opposés pour ce qui est de la coronaropathie lorsque des femmes ménopausées ont été traitées avec des oestrogènes et des oestrogènes/de la progestine. Bien qu'initialement ces résultats aient été une source de confusion pour les patientes et ont rendu les cliniciens perplexes, nous sommes maintenant mieux en mesure de les comprendre, en nous fondant sur une « hypothèse unificatrice » qui explique ces conclusions qui semblent diamétralement opposées et révèlent en fait que toutes deux peuvent être correctes. La question de savoir si les oestrogènes sont cardioprotecteurs dépend de l'état sous-jacent du système CV. Cette observation, qui était évidente dans les études observationnelles et dans les études cliniques, a été élégamment reproduite dans des études animales, en particulier dans le modèle de primate.

Parmi leurs effets cardioprotecteurs, les oestrogènes non seulement préviennent le développement de plaques, mais ils limitent également leur évolution. Cependant, les effets des oestrogènes sont perdus une fois que l'athérosclérose est établie. Les effets biologiques des oestrogènes qui ont été démontrés dans des études animales élégantes sont notablement modifiés dans les états morbides. La fonction des récepteurs oestrogéniques est réduite, entraînant une dysfonction endothéliale, la perte de la vasodilatation, une activation inflammatoire accrue et la déstabilisation et possiblement, la rupture subite des plaques établies. Les résultats divers du traitement de femmes ménopausées plus jeunes et en meilleure santé dans l'étude NHS, dans le groupe observationnel de l'étude WHI ainsi que dans le sous-groupe de femmes plus jeunes du groupe de l'étude WHI recevant une OT/TOP, des résultats moins bons ayant été obtenus dans la population plus âgée de l'étude HERS, appuient l'hypothèse que « le choix du moment du traitement est essentiel! » et que « le stade hormonal est un facteur déterminant de l'effet des oestrogènes sur la l'évolution de l'athérosclérose, les complications et la vulnérabilité de la plaque. »

En utilisant des préparations différentes d'oestrogènes/de progestérone et d'autres régimes posologiques et systèmes d'administration, l'hypothèse que « le choix du moment du traitement est essentiel » est testée actuellement dans deux études cliniques en cours, les études KEEPS (Kronos Early Estrogen Protection Study) et

ELITE (Early vs Late Intervention Trial with Estradiol²². Les résultats devraient être publiés en 2009.

L'hypothèse unificatrice propose que pour bénéficier des effets bénéfiques des oestrogènes sur le système CV, le traitement doit être initié au début de la ménopause, lorsqu'une carence en oestrogènes commence à apparaître. Le traitement initié en dehors de cette fenêtre thérapeutique critique plutôt que d'être bénéfique peut avoir des effets indésirables et même nocifs. De nouvelles données initiales indiquent que les oestrogènes peuvent également avoir des effets bénéfiques sur le cerveau, le colon, les os et possiblement également les seins s'ils sont administrés durant la même « fenêtre thérapeutique favorable ».

Nous devrions rester prudemment optimiste sur le fait que les études cliniques futures fourniront des données à l'appui de cette opinion. De plus amples renseignements sont nécessaires sur l'effet de doses moins élevées, d'autres voies thérapeutiques, de régimes posologiques différents et d'autres progestines. Nous attendons les résultats des études KEEPS et ELITE et ceux obtenus dans le groupe observationnel de l'étude WHI. Les résultats obtenus dans le groupe observationnel de l'étude WHI et les résultats de l'étude NHS concernant l'utilisation à long terme de l'OT/la TOP seront utiles pour les femmes « hardies » qui ont continué leur HT, même après l'annonce des résultats de l'étude HERS et de ceux obtenus dans les deux groupes de l'étude WHI. Pour les femmes plus âgées chez qui l'on envisage une HT, nous attendons de plus amples renseignements sur les avantages du traitement avec une statine avant d'initier une HT.

Bien qu'il soit évident qu'il faut faire preuve de prudence lorsque nous utilisons une HT dans la prise en charge clinique de nos patientes, nous devons aller de l'avant pour ne pas que les femmes que nous soignons soient privées des avantages de l'OT/la TOP en initiant le traitement pendant cette fenêtre thérapeutique critique. Nous ne devrions certainement pas hésiter à prescrire une HT aux femmes symptomatiques pendant la période de ménopause précoce chez qui les risques du traitement sont minimes et ses avantages potentiels importants. L'opinion officielle²⁸⁻³¹ change et des lignes directrices et des déclarations de principe nouvelles et plus positives sont publiées par divers organismes officiels, incluant un Livre blanc de l'American Society of Reproductive Medicine, une déclaration mise à jour de la North American Menopause Society et de nouvelles lignes directrices thérapeutiques de l'International Menopause Society après leur réunion annuelle d'hiver. On attend également une mise à jour des lignes directrices d'autres organismes. Les femmes périménopausées et récemment les femmes ménopausées en seront les bénéficiaires.

Christine M. Derzko M.D., FRCSC, est professeure agrégée en obstétrique et gynécologie et en médecine interne (endocrinologie) à l'hôpital St Michael, Université de Toronto.

Références

1. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. A presentation at the Wulf H. Utian Endowed Lecture, NAMS Annual Meeting, Nashville, TN; Oct 24, 2006.
2. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15(1):35-44.

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. *JAMA* 1998; 280:605-613.
4. Writing Group for the WHI Investigators. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. Women's Health Initiative Steering Committee. *JAMA* 2004;291:1701-1711.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The WHI RCT. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
7. Speroff L, Editor. Cardiovascular Health and Menopause: A CME Slide Library from the Council on Hormone Education 2005 www.hormonecme@dwrite.com
8. Karas RH. Current controversies regarding the cardiovascular effects of hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47(2):489-99.
9. Goldman JA. The Women's Health Initiative 2004 – Review and Critique. *MedGen-Med* 2004; 6(3):1-15. (WebMD – Medscape)
10. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(9):1741-1753.
11. Miller VM, Clarkson TB, Harman SM, et al. Women, hormones and clinical trials: a beginning, not an end. *J Appl Physiol* 2005;99:381-383.
12. Clark JH. A Critique of Women's Health Initiative Studies (2002-2006). *Nuclear Receptor Signaling* 2006;4:1-10.
13. Lumsden MA. The hormone replacement therapy controversy. *Commentary BJOG*. 2005;112:689-691.
14. Ostrzenski A, Ostrzenska KM. WHI clinical trial revisited: Imprecise scientific methodology disqualified the study's outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1599-1604.
15. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: one view of the elephant (Editorial). *Menopause* 2005(4):357-358.
16. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163(7):589-599.
17. 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 control trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
18. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy: an primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
19. Schnatz PF. Hormonal therapy: Does it increase or decrease cardiovascular risk? *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(10):673-681.
20. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: Critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005;83(3):558-566.
21. Hsia J, Langaer RD, Manson JE, et al (for the WHI Investigators). Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.
22. Manson J, Bassuk S, Harman HS, et al. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials (personal perspective). *Menopause* 2006;131: 139-147.
23. Seed M, Knopp RH. Estrogens, lipoproteins, and cardiovascular risk factors: an update following the randomized placebo-controlled trials of hormone-replacement therapy. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:459-467.
24. Karas RH. Postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease: Is there a critical time period to produce benefit? Council on Hormone Education. www.HormoneCME.org 2006; 4(1):1-9
25. Wagner JD, Clarkson TB. The applicability of hormonal effects on atherosclerosis in animals to heart disease in postmenopausal women. *Semin Reprod Med* 2005;23(2):149-56.
26. Clarkson TB, Appt SE. Controversies about HRT – lessons from monkey models. *Maturitas* 2005;31(1):64-74.
27. Sherwin BB. The critical period hypothesis: Can it explain discrepancies in the oestrogen-cognition literature? *J Neuroendocrinol* 2007;19(2):77-81.
28. Pines A, Sturdee DW. More data on hormone therapy and coronary heart disease: Comments on recent publications from the WHI and Nurses' Health Study. Birkhauser International Menopause Society Press Statement. *Climacteric* 2006;9:75-76.
29. Lobo RA, Belisle S, Creasman WT, Frankel NR, Goodman NE. Should symptomatic menopausal women be offered hormone therapy? (ASRM White Paper) *Medscape General Medicine*. *MedGenMed* 2006;8(2):1 p preceding 35.
30. Burger HG. Hormone therapy in the WHI era. *Aust NZ Obstet Gynecol* 2006; 46(2): 84-91.
31. Sturdee DW, MacLennan AH (editors-in-chief). The pendulum swings back; estrogen is now beneficial if started at the right time. Editorial. *Climacteric* 2006;9:73-74.

Le D' Derzko a mené des études cliniques, a été consultante et a présenté des programmes d'EMC pour un certain nombre de compagnies pharmaceutique dont les produits sont utilisés dans le traitement des femmes ménopausées, incluant AstraZeneca, Berlex, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Procter & Gamble et Wyeth.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D' George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de

sanofi-aventis

© 2007 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.