

Risque Cardio-vasculaire du Traitement Hormonal de la Ménopause

Nice Avril 2011



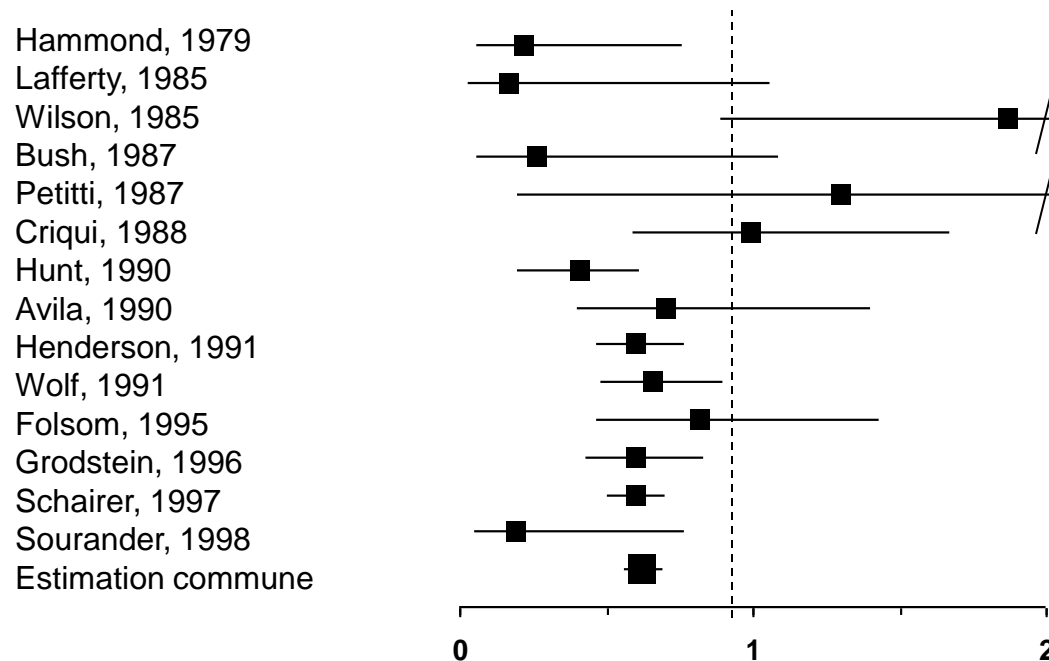
Véronique Kerlan

Etudes épidémiologiques : THM et risque coronarien

Oger. Med Therap 2000

14 études de cohortes : association entre

- prise d'un THS (CEE) et
- survenue d'un événement coronarien majeur (infarctus ou décès d'origine coronarienne)



L'estimation globale montre une réduction de 38% du risque :

- $RR = 0,62$ (IC 95% de 0,56 à 0,69)

California Teachers Study

71 237 femmes ménopausées suivies prospectivement de 1995 à 2004

TABLE 4. Multivariate HRs and 95% CIs for the association between hormone therapy use and IHD death by age at questionnaire

	Hormone therapy use							
	Never		Former			Current		
	No. of IHD deaths	No. of person years	No. of IHD deaths	No. of person years	HR (95% CI) ^a	No. of IHD deaths	No. of person years	HR (95% CI) ^a
Overall ^b	653	147,055	347	94,265	0.81 (0.71-0.92)	391	329,370	0.84 (0.74-0.95)
Age group, y								
36-59	23	48,219	4	23,189	0.37 (0.13-1.06)	26	178,190	0.38 (0.22-0.67)
60-64	19	20,983	6	13,042	0.52 (0.21-1.27)	24	55,742	0.53 (0.30-0.93)
65-69	42	25,551	21	15,831	0.92 (0.55-1.54)	44	43,504	0.76 (0.50-1.16)
70-74	63	20,176	48	16,554	0.92 (0.64-1.32)	69	27,576	0.90 (0.65-1.26)
75-84	270	25,262	168	22,144	0.78 (0.64-0.94)	178	22,388	0.93 (0.77-1.12)
85-94	236	6,865	100	3,505	0.87 (0.69-1.11)	50	1,970	0.86 (0.63-1.17)

Stram D, Menopause 2011; 18: 253

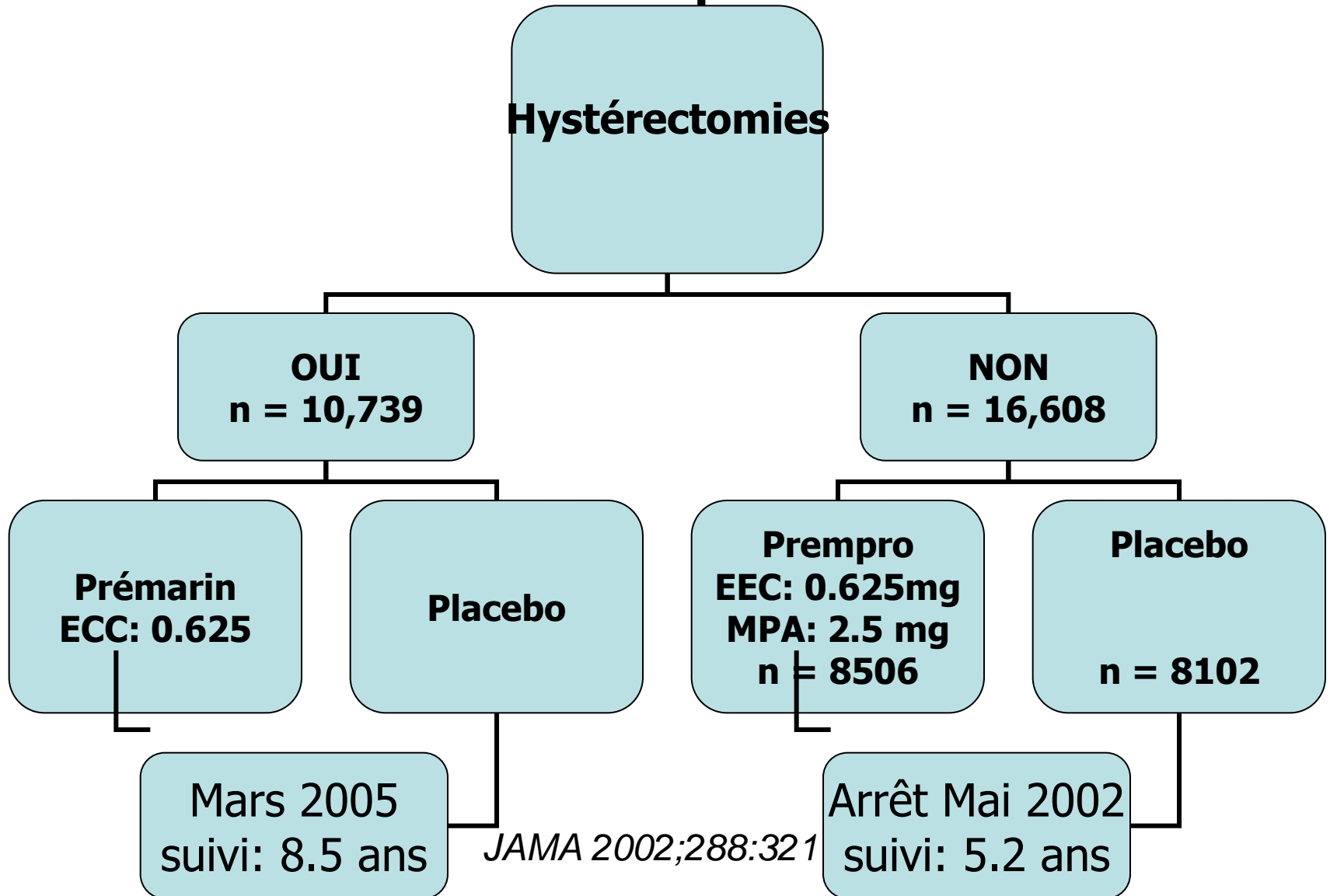
Etudes d'intervention

- **Etude HERS** *JAMA 1998;280:605 et JAMA 2002;288:49*
 - Etude randomisée en double aveugle de **prévention secondaire**
 - **2 763 patientes** ayant un ATCD coronarien
 - Âge moyen de début de THM : 66,7 ans
 - THM : ECE 0,625 mg + MPA 2,5 mg
ou placebo
 - Suivi **4 ans**
 - Poursuivi en ouvert sur 2 321 femmes sur 2,7 ans

Etude HERS résultats

Évènement	RR	IC
Évt coronarien 1 an	1,52	1,01-2,29
Évt coronarien 4 ans	0,60	0,36-0,98
Évt coronarien 6-8 ans	0,99	0,73-1,35

WHI: 2 essais pour le THM



Etude WHI E+P: résultats à 5 ans

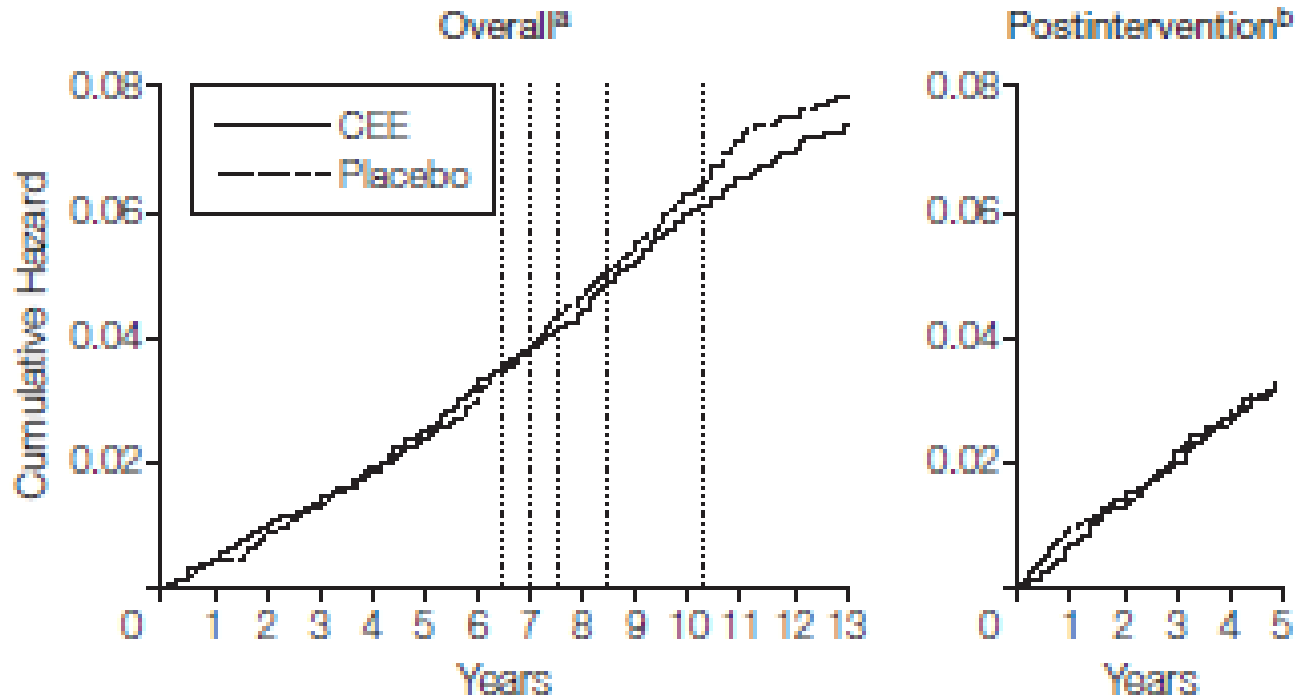
Evènements	RR	IC
Fracture col fémur	0,66 *	0,45-0,98
Fracture vertébrale	0,66 *	0,44-0,98
Cancer du colon	0,63 *	0,43-0,92
Évt coronarien	1,29 *	1,02-1,63
Evt thromboembolique veineux	2,13 *	1,39-3,25
AVC	1,41 *	1,07-1,85
Cancer de l'endomètre	0,83	0,47-1,47
Cancer du sein	1,26 *	1,00-1,59
mortalité	0,92	0,74-1,14

Etude WHI E seuls: résultats à 6,8 ans

Evènements	RR	IC
Fracture col fémur	0,61 *	0,41-0,91
Fracture vertébrale	0,62 *	0,42-0,93
Cancer du colon	1,08	0,75-1,75
Évt coronarien	0,91	0,75-1,12
Evt thromboembolique veineux	1,33 *	0,99-1,79
AVC	1,39 *	1,10-1,77
Cancer du sein	0,77	0,59-1,01
mortalité	1,04	0,81-1,32

Devenir des patientes de WHI E

Coronary heart disease



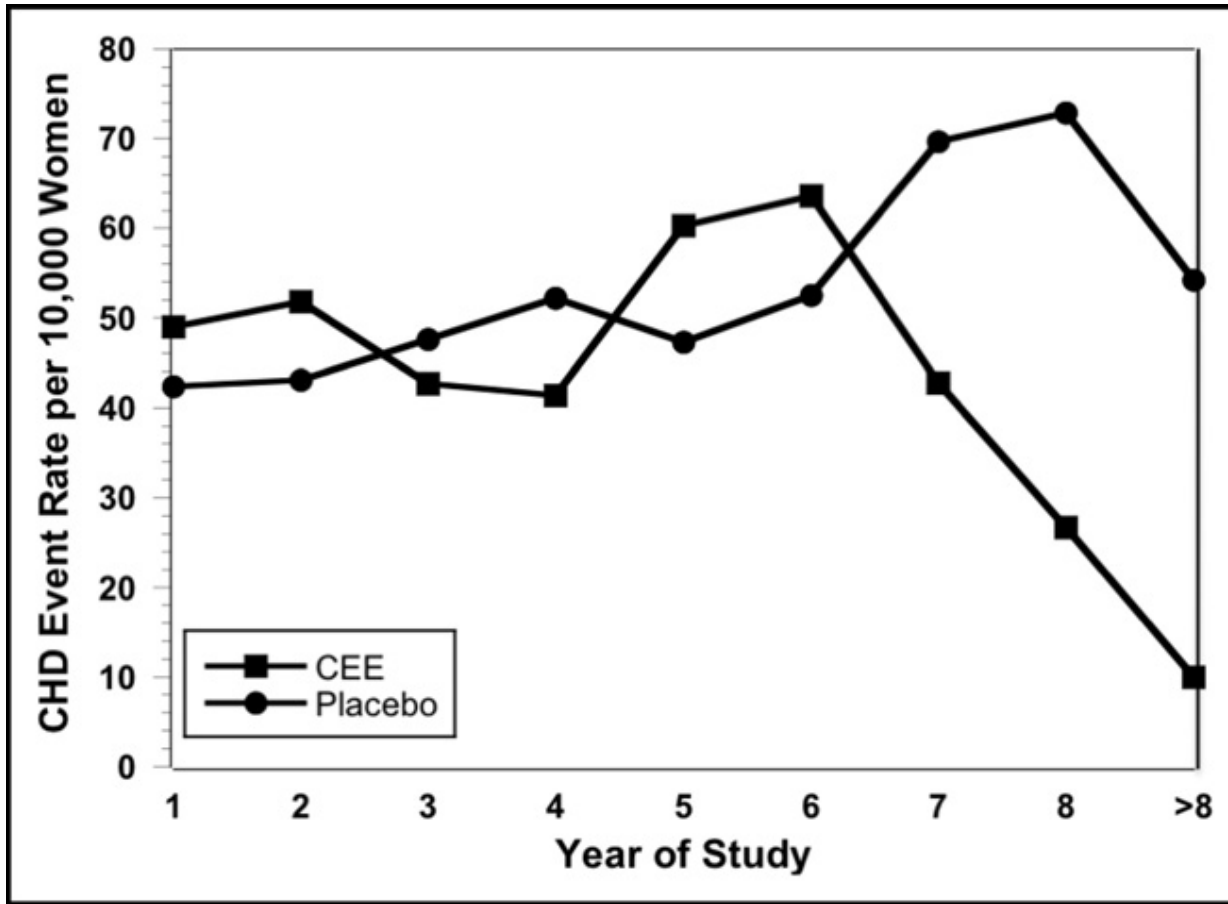
No. at risk

CEE	5310	5153	4998	4809	4228	3579	1672
Placebo	5429	5269	5101	4915	4287	3667	1765

CEE	4669	3599	3389
Placebo	4739	3664	3456

JAMA, April 6, 2011—Vol 305, No. 13

Devenir des patientes de WHI E



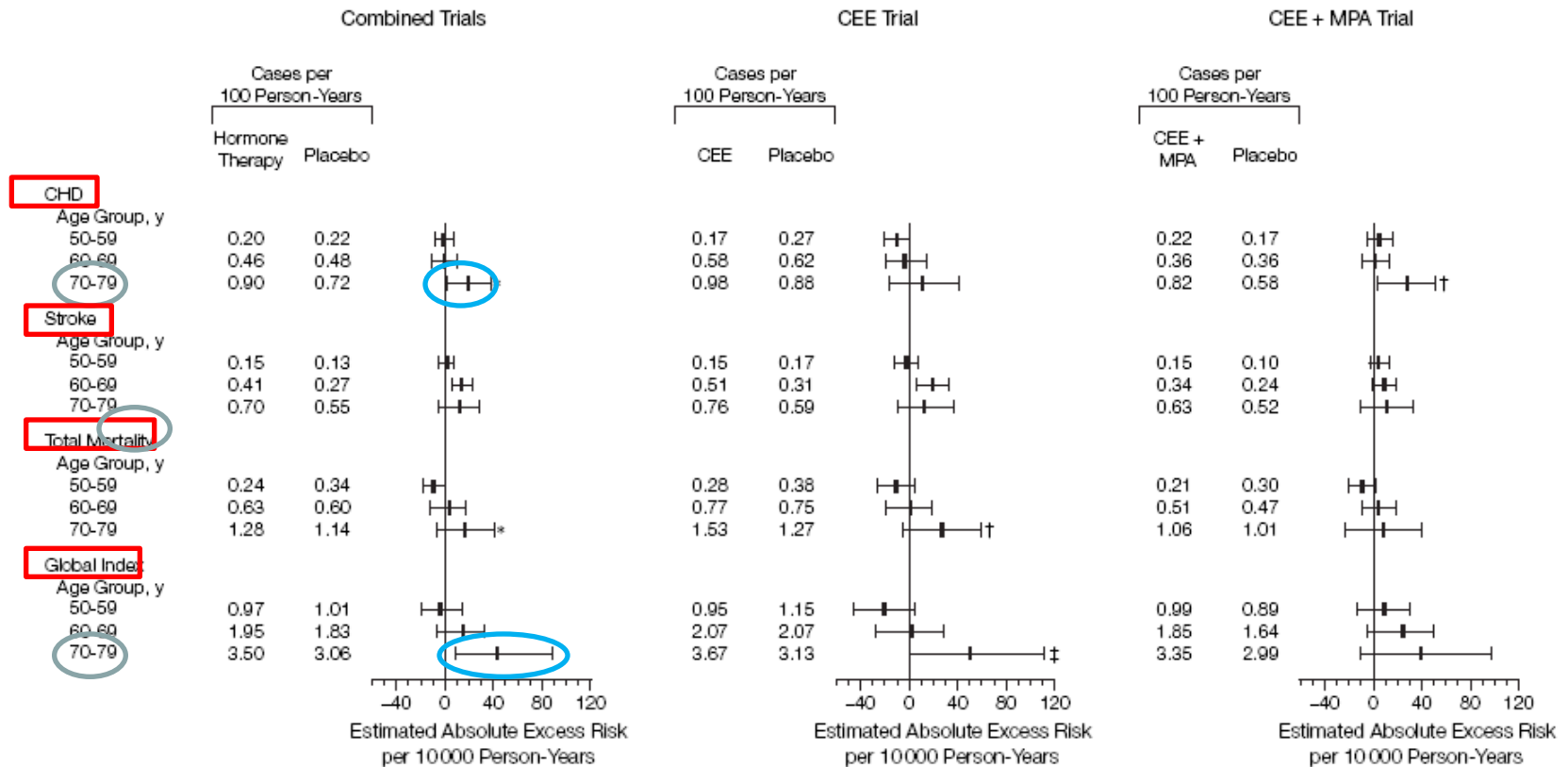
Harman Am J Med mars 2011; 124: 199

Commentaires sur WHI et HERS

- Femmes d'âge moyen à l'entrée
 - 63 ans (WHI) et 67 (HERS)
 - BMI > 25 dans 70 % (WHI) et > 30 pour 34%
= 29 (HERS)
 - Traitements utilisés: ECE + MPA
 - 25 % des femmes déjà sous THM à l'inclusion
 - 40 % des femmes hypertendues
 - 50 % fumeuses
- → extrapolable ???
- avec les molécules utilisées en France
 - voie d'administration
 - en période post-ménopausique

Etude WHI

Figure 1. Estimated Absolute Excess Risk per 10 000 Person-Years by Age Group at Baseline



The estimated absolute excess risk may differ slightly from the absolute excess risk derived from the differences in cases per 100 person-years between active hormone and placebo groups. Estimated absolute excess risk was per 10 000 person-years calculated as [annualized percentage in the placebo group × (hazard ratio in the placebo group – 1)] × 1000. Error bars indicate 95% confidence intervals, estimated using bootstrap methods. CEE indicates conjugated equine estrogens; CHD, coronary heart disease; MPA, medroxyprogesterone acetate.

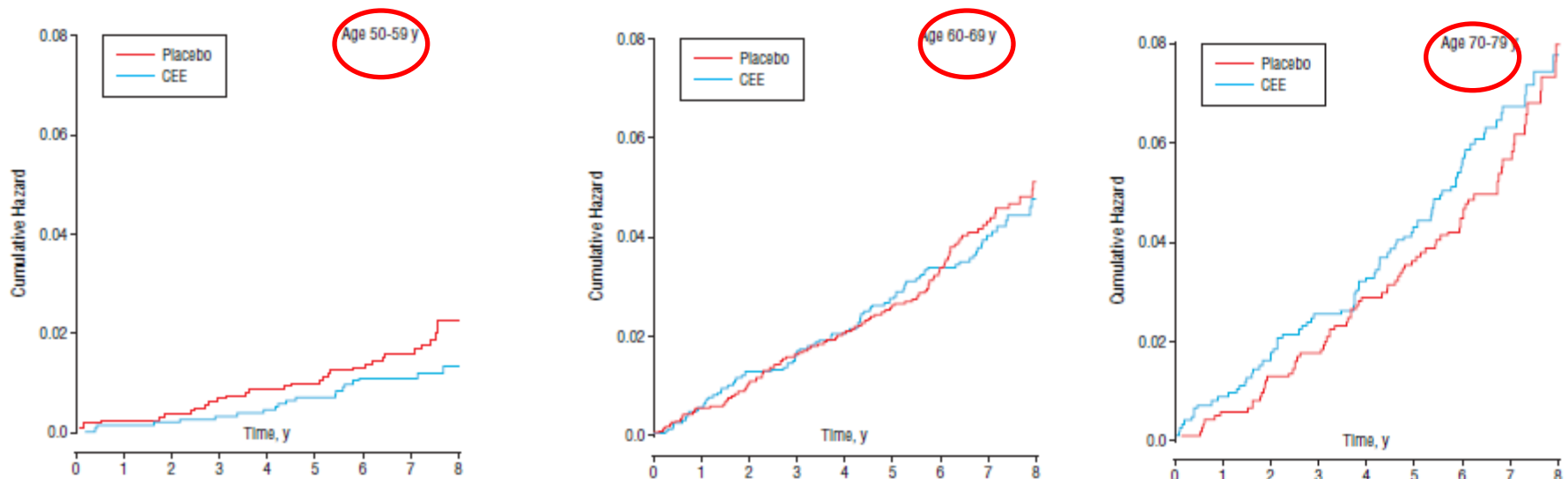
**P* = .03 compared with the age group of 50 to 59 years.

†*P* = .02 compared with the age group of 50 to 59 years.

‡*P* = .01 compared with the age group of 50 to 59 years.

WHI E seuls effet de l'âge

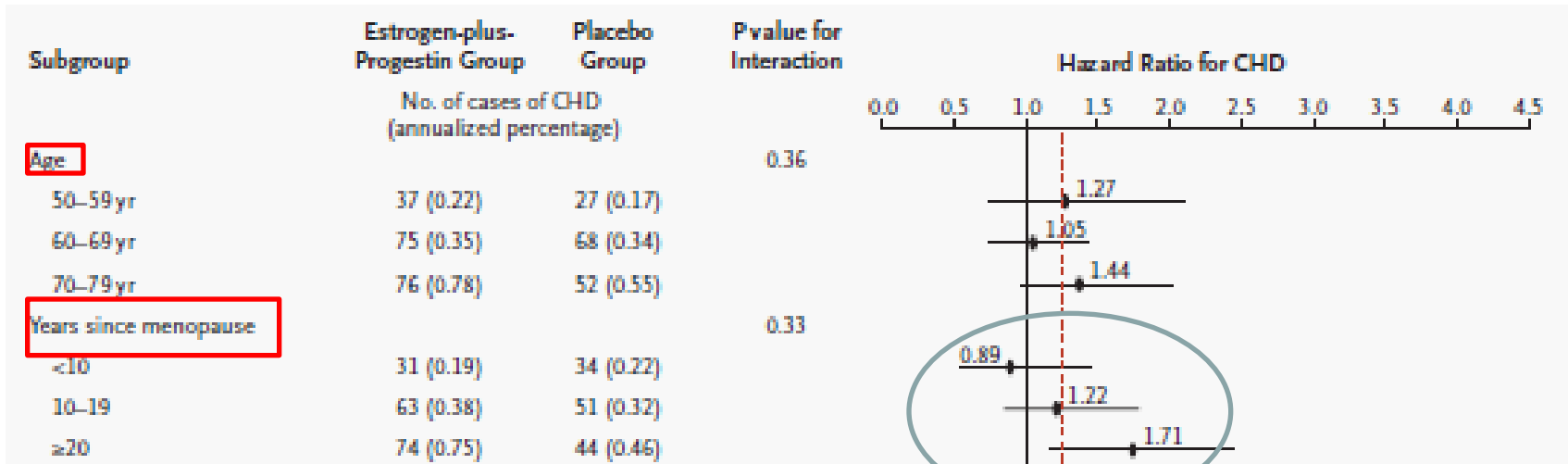
Courbe de Kaplan-Meier maladie coronarienne par décennie d'âge



50-59 ans : OR 0,66(0,45-0,96)

WHI E+P

effet âge ou délai depuis la ménopause



Manson J NEJM 2003; 349: 523

- Études épidémiologiques et d'intervention
 - Pas forcément opposées
 - Protection possible
 - Classe d'âge 50-59 ans
 - Post ménopause précoce
 - Majoration du risque plus tard

Nurses Health Study

Risque de maladie coronarienne : OR

Femmes ayant commencé le THM	E seuls	E+P
< 10 ans après ménopause	0,66 (0,54 - 0,80)	0,72 (0,56-0,92)
➤ 10 ans après ménopause	0,87 (0,69 - 1,10)	0,90 (0,62 - 1,29)

California Teachers Study

71 237 femmes ménopausées suivies prospectivement de 1995 à 2004

TABLE 4. Multivariate HRs and 95% CIs for the association between hormone therapy use and IHD death by age at questionnaire

	Hormone therapy use							
	Never		Former			Current		
	No. of IHD deaths	No. of person years	No. of IHD deaths	No. of person years	HR (95% CI) ^a	No. of IHD deaths	No. of person years	HR (95% CI) ^a
Overall ^b	653	147,055	347	94,265	0.81 (0.71-0.92)	391	329,370	0.84 (0.74-0.95)
Age group, y								
36-59	23	48,219	4	23,189	0.37 (0.13-1.06)	26	178,190	0.38 (0.22-0.67)
60-64	19	20,983	6	13,042	0.52 (0.21-1.27)	24	55,742	0.53 (0.30-0.93)
65-69	42	25,551	21	15,831	0.92 (0.55-1.54)	44	43,504	0.76 (0.50-1.16)
70-74	63	20,176	48	16,554	0.92 (0.64-1.32)	69	27,576	0.90 (0.65-1.26)
75-84	270	25,262	168	22,144	0.78 (0.64-0.94)	178	22,388	0.93 (0.77-1.12)
85-94	236	6,865	100	3,505	0.87 (0.69-1.11)	50	1,970	0.86 (0.63-1.17)

Stram D, Menopause 2011; 18: 253

Etudes en cours

- Etude KEEPS : Kronos Early Estrogen Prevention Study
 - Etude prospective **multicentrique** randomisée **double aveugle** contre placebo
 - 720 Femmes âgées de 42 à 58 ans sans FDR cardiovasculaire
 - Ménopause < 3 ans
 - durée 5 ans
 - ECE + P ou ETC +P ou Placebo
- Early versus Late Intervention Trial With estradiol

- Modèle biphasique de l'effet du THM sur le risque coronarien dépend du moment de l'initiation
 - en faveur du traitement précoce
 - et chez des femmes à moindre risque vasculaire ??
- Problème de la durée ?

THM et risque
thromboembolique

Etudes HERS et WHI risque tromboembolique

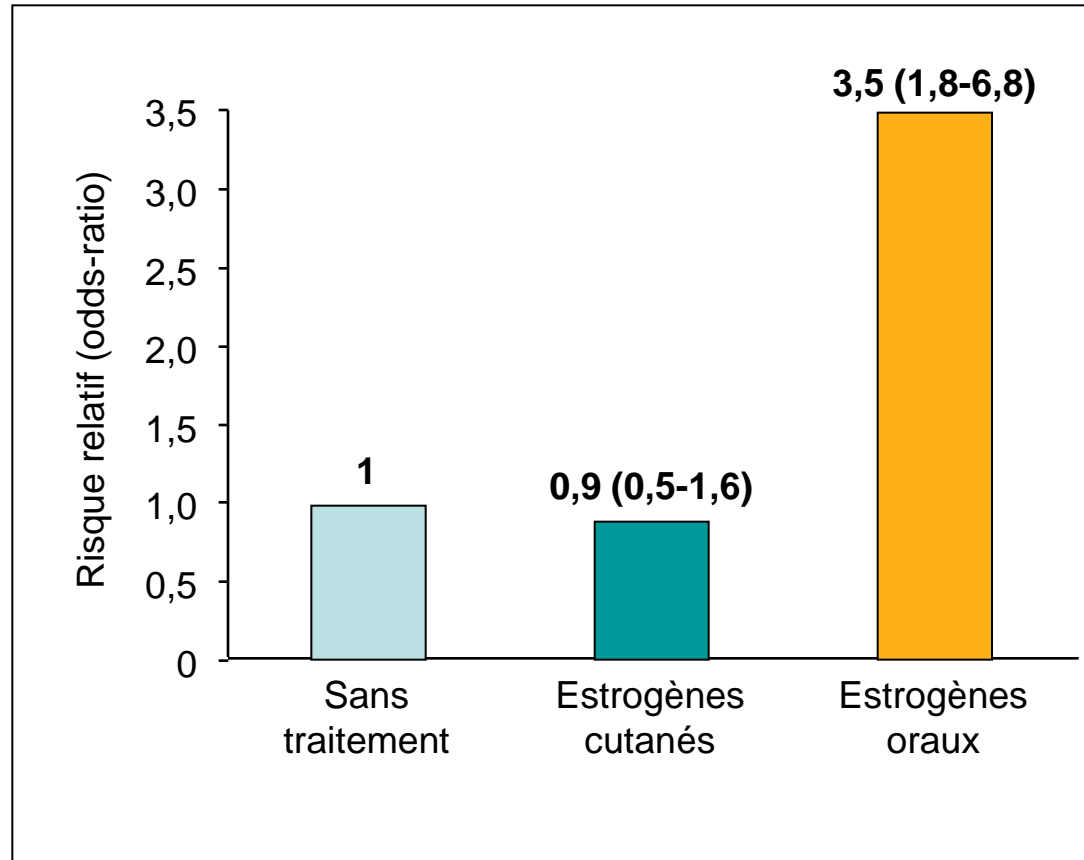
Evt thromboembolique veineux	RR	IC
Etude HERS	2,08 *	1,28-3,40
Etude WHI E + P	2,13 *	1,39-3,25
Etude WHI E seul	1,33 *	0,99-1,79

Étude ESTHER

(Estrogen and Thromboembolism Risk)

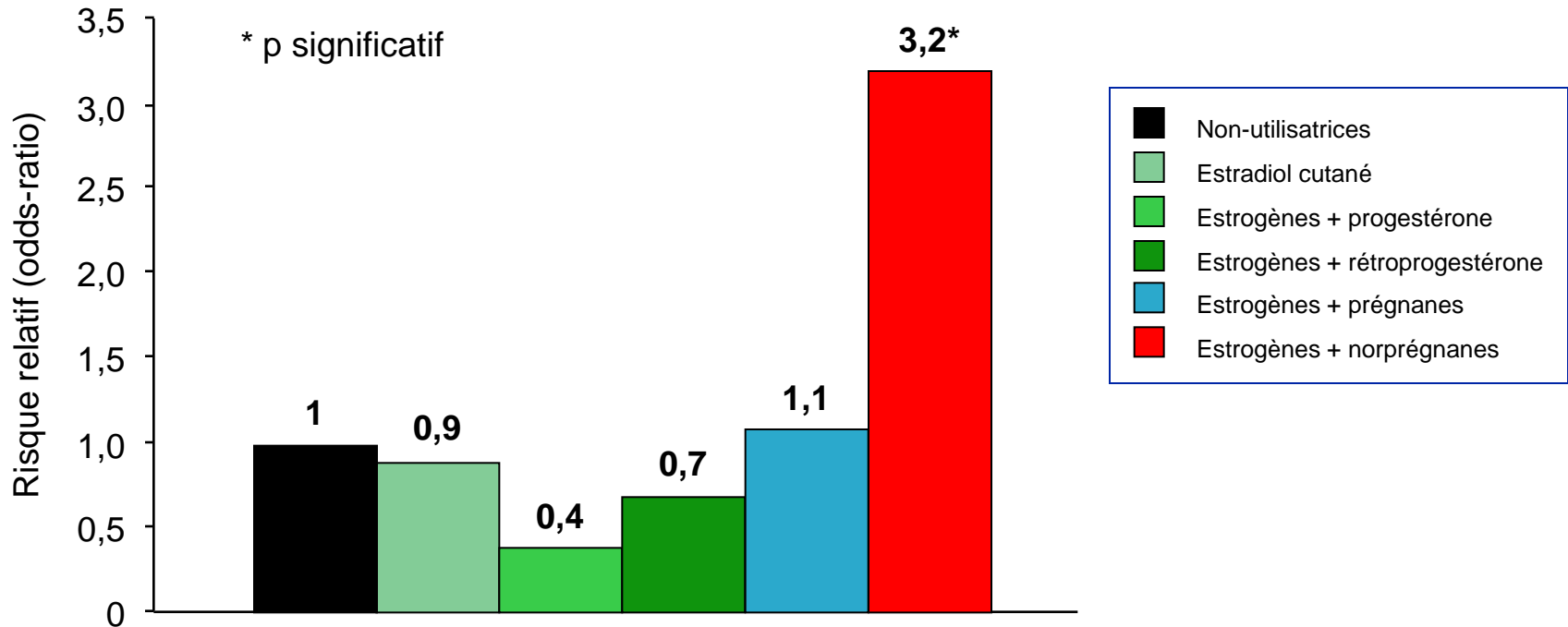
- Objectif : évaluer l'impact de la voie d'administration des estrogènes sur le risque thromboembolique veineux chez les femmes ménopausées
 - Étude française multicentrique de type cas-témoins menée par l'INSERM
 - Femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans
 - 155 patientes ayant consulté pour un premier événement thromboembolique d'origine idiopathique
 - 381 témoins appariés (lieu d'habitation, âge, niveau de risque vasculaire, date d'admission)

Etude ESTHER: Impact de la voie d'administration des estrogènes sur le risque thromboembolique veineux



- *Scarabin Lancet 2003; 362:419*

Risque thromboembolique veineux en fonction du progestatif associé aux estrogènes cutanés



* Adjusted for BMI, family history of venous thrombosis and varicose veins

Risque thrombo-embolique veineux chez les patientes sous THS: Etude E 3N

Arterioscler Thromb Vasc Biol PY.Sacabin Mars 2011

Treatment	Cases n=549	Person-Years 811 643	Hazard Ratios (95% Confidence Intervals)	
			Age-Adjusted	Multivariable Adjusted*
Never use	181	291399	1 [reference]	1 [reference]
Past use	66	100943	1.0 (0.7–1.3)	1.1 (0.8–1.5)
Current use of oral estrogens	81	93211	1.5 (0.9–2.3)	1.7 (1.1–2.8)
Current use of transdermal estrogens	174	268481	1.1 (0.7–1.6)	1.1 (0.8–1.8)
No progestogens use	26	46163
Current use of micronized progesterone	47	87959	0.9 (0.6–1.4)	0.9 (0.6–1.5)
Current use of pregnane derivatives	91	125804	1.3 (0.8–1.9)	1.3 (0.9–2.0)
Current use of norpregnane derivatives	69	78855	1.7 (1.1–2.6)	1.8 (1.2–2.7)
Current use of nortestosterone derivatives	22	22911	1.4 (0.8–2.5)	1.4 (0.7–2.4)
Current use of other treatment	30	47693	1.0 (0.7–1.5)	1.1 (0.7–1.8)
Unknown	17	9916	2.0 (0.5–3.9)	2.0 (0.5–3.9)

*Adjusted for age, body-mass index, parity, education level, and time-period.

Data for adjustment missing for 19 cases and for 843 non-cases.

P for homogeneity between current use of oral estrogens vs current use of transdermal estrogens is significant (*P*=0.01).

P for homogeneity between progestogen subgroups is significant (*P*<0.01).

Table 2. Hazard Ratios of Idiopathic Venous Thromboembolism in Relation to Both Estrogens by Route of Administration and Concomitant Progestogens

Conclusion

- Il y a des arguments en faveur de la « protection » du risque coronarien par le THM en début de ménopause sur des artères saines
- Sur des femmes plus âgées le risque est majoré
- Le THM est CI chez les femmes ayant un ATCD coronarien

- Ne pas oublier
 - Les effets très favorables sur le syndrome climatérique, les signes génitaux, la prévention des fractures ostéoporotiques
 - A discussion sur le risque du cancer du sein



Etude WHI E+P

résultats à 5,2 ans

Evènements	RR	IC
Évt coronarien	1,29 *	1,02-1,63
AVC	1,41 *	1,07-1,85
mortalité	0,92	0,74-1,14

Manson NEJM 2003; 349: 523

Etude WHI E seuls: résultats à 6,8 ans

Evènements	RR	IC
Évt coronarien	0,91	0,75-1,12
mortalité	1,04	0,81-1,32