

Le THS a-t-il un intérêt en prévention cardiovasculaire de la femme ménopausée

Docteur Gabriel ANDRE
vice-président du GEMVI
STRASBOURG

Conflits d'intérêts

Consultant, séminaires et/ou conférences pour
Bayer-Schering, Weyth, Solvay, HRA pharma
Schering-Plough (Organon), Merck, Besins

le THM peut il prévenir les troubles cardiovasculaires de la femme ménopausée ?

1. La WHI, le gold standard du THM ?
2. Ménopause et syndrome métabolique
3. THM, Statine et métabolisme glucidique
4. E2 per os ou transdermique ?
5. Points d'actualité

La WHI



Étude randomisée en double aveugle vs placebo

2 bras de plus de 8000 femmes

ECE 0,625mg/j + MPA 2,5mg/j

1. Age moyen 63,2 ans

2. Profil des femmes particulier

paucisymptomatiques

BMI moy 29

HTA traitée 30%

Dyslipidémie 40%

3. Traitement particulier

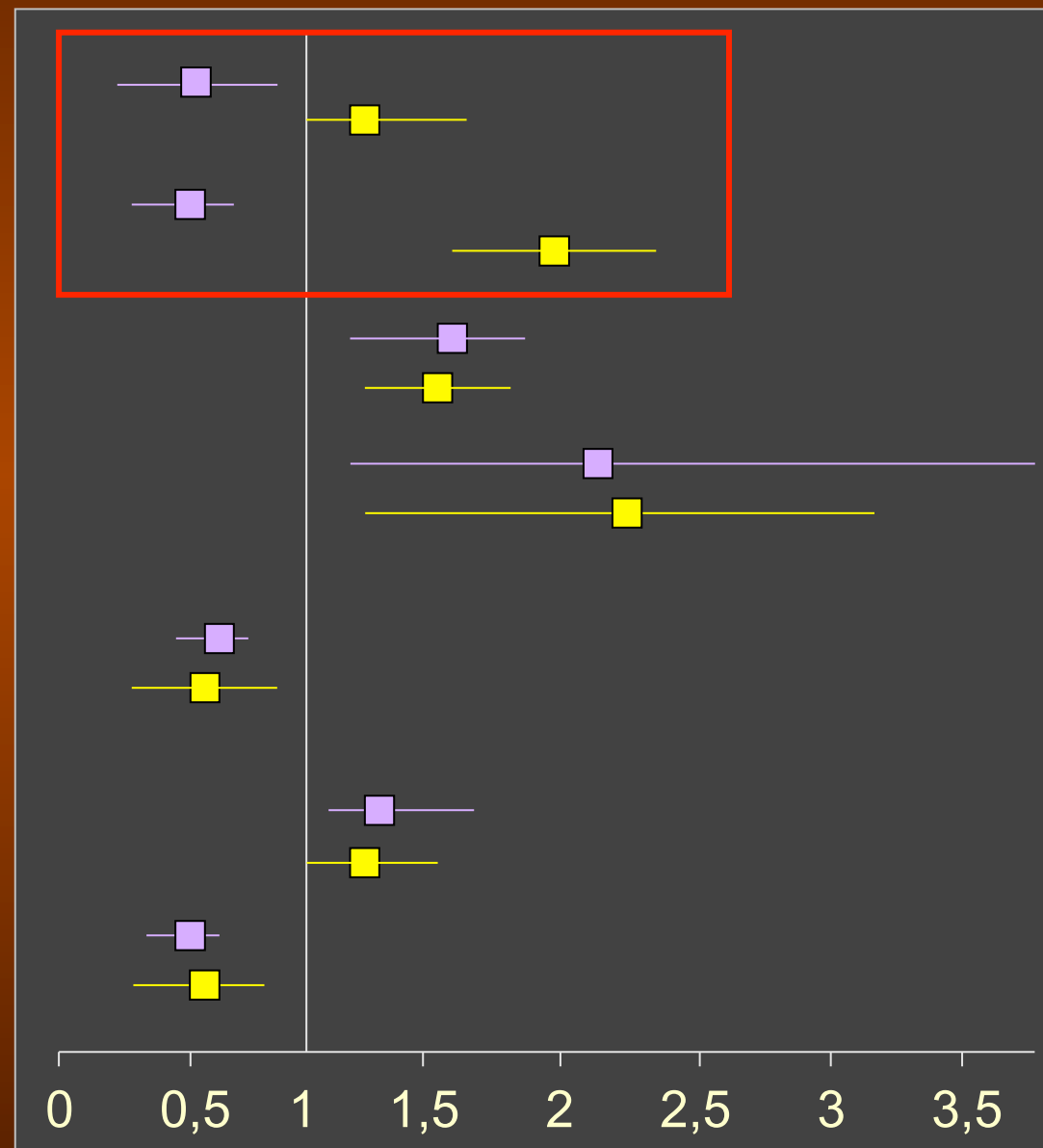
ECE + MPA, forte dose

voie orale, pas d'adaptation possible

Risques du THS : comparaison des résultats des études d'observation et de ceux de la WHI

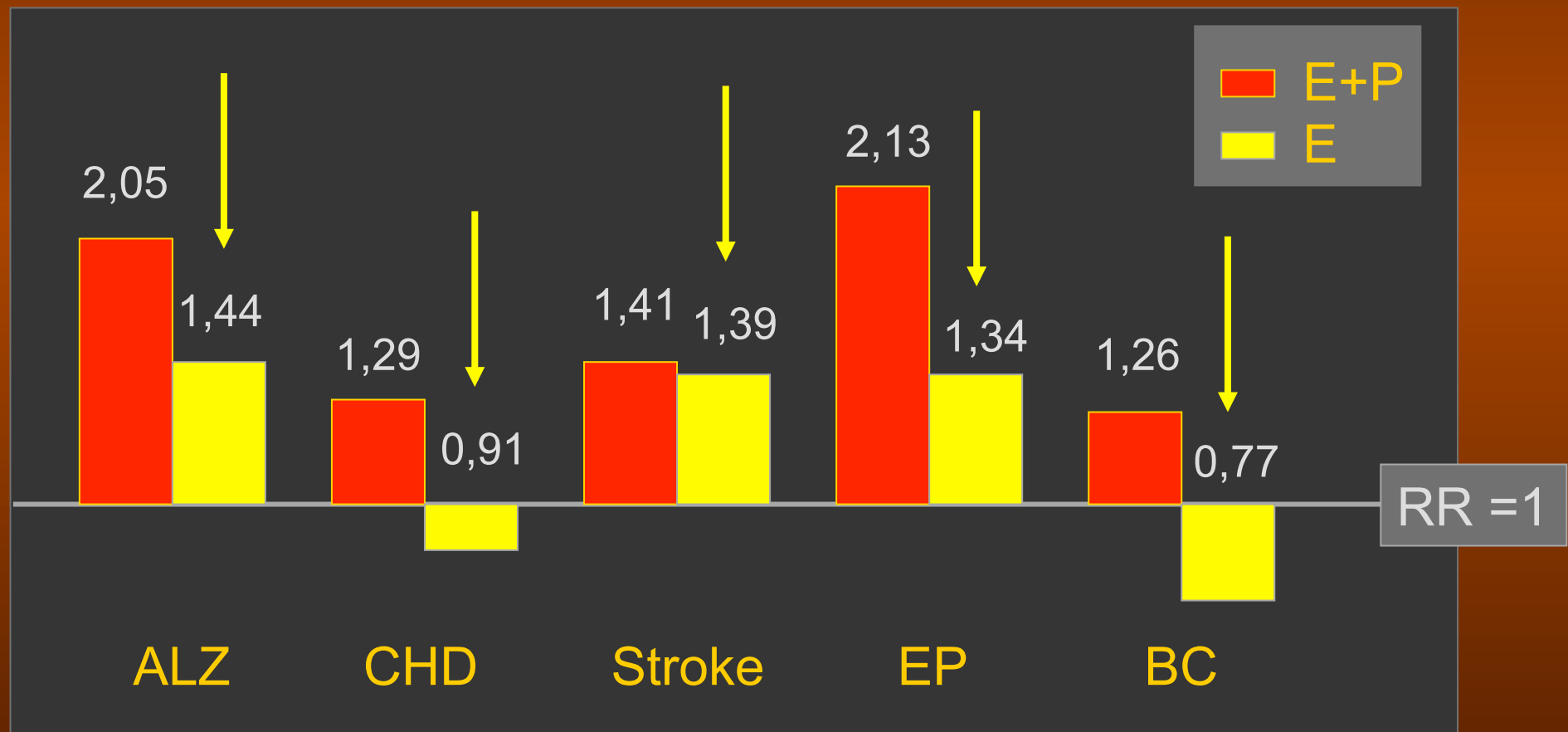


Affections c.v.	études d'observation WHI
Alzheimer	études d'observation WHI
AVC	études d'observation WHI
Embolie pulmon.	études d'observation WHI
Fractures du col	études d'observation WHI
Cancer du sein	études d'observation WHI
Cancer du colon	études d'observation WHI



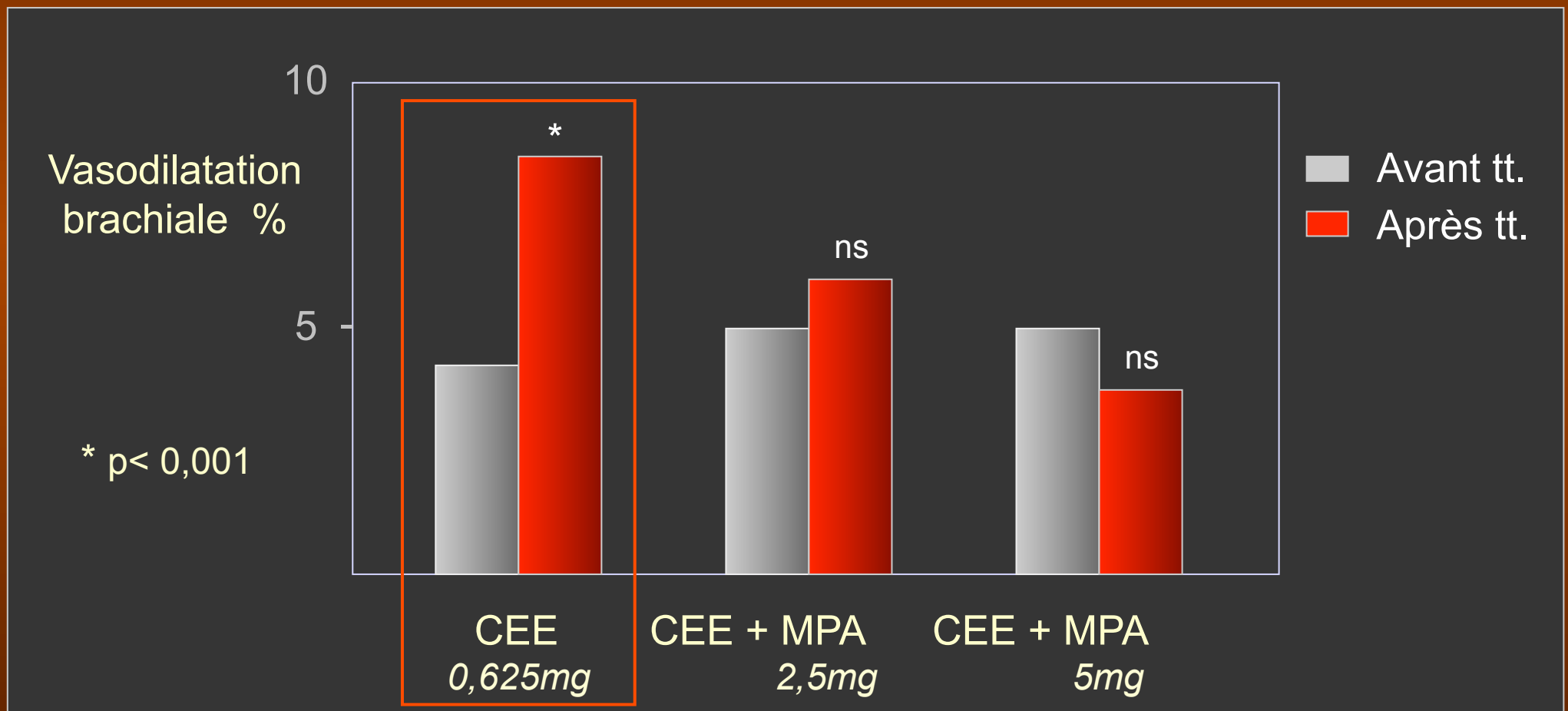
La WHI : l'effet propre de le MPA

Comparaison après 5,2 ans de traitement de ECE + MPA et ECE seul



Effet de la MPA sur la vasodilatation endothélium-dépendante chez des femmes en ménopause avec une oestrogénothérapie

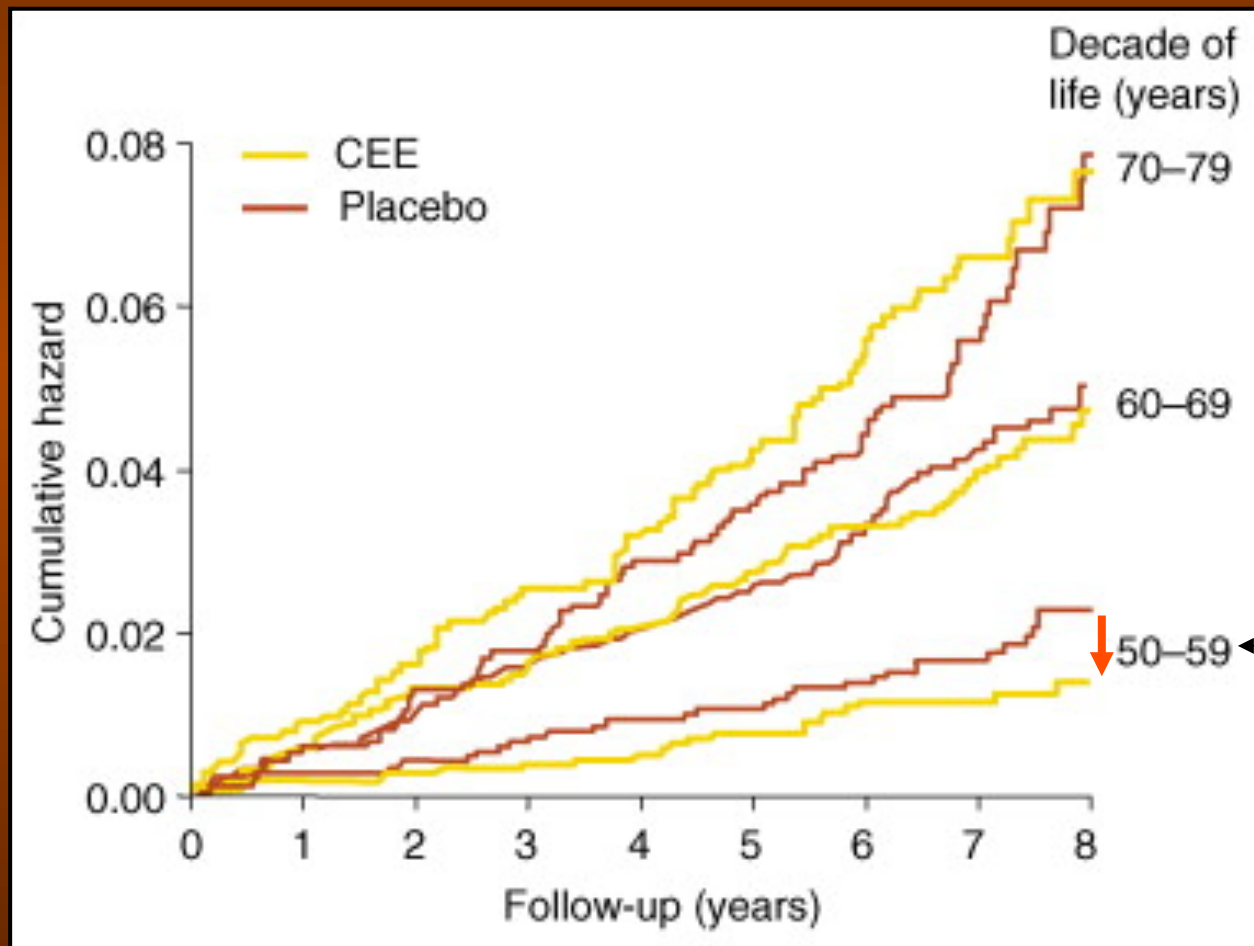
Femmes en ménopause traitées quotidiennement 3 MOIS avec CEE 0,625 (n=14) ,
CEE 0,625 +MPA 2,5mg (n=15) ou CEE 0,625 + MPA 5mg (n=16)
mesure de la vasodilatation de l' artère brachiale par ultrason



Progestérone et Progestatifs

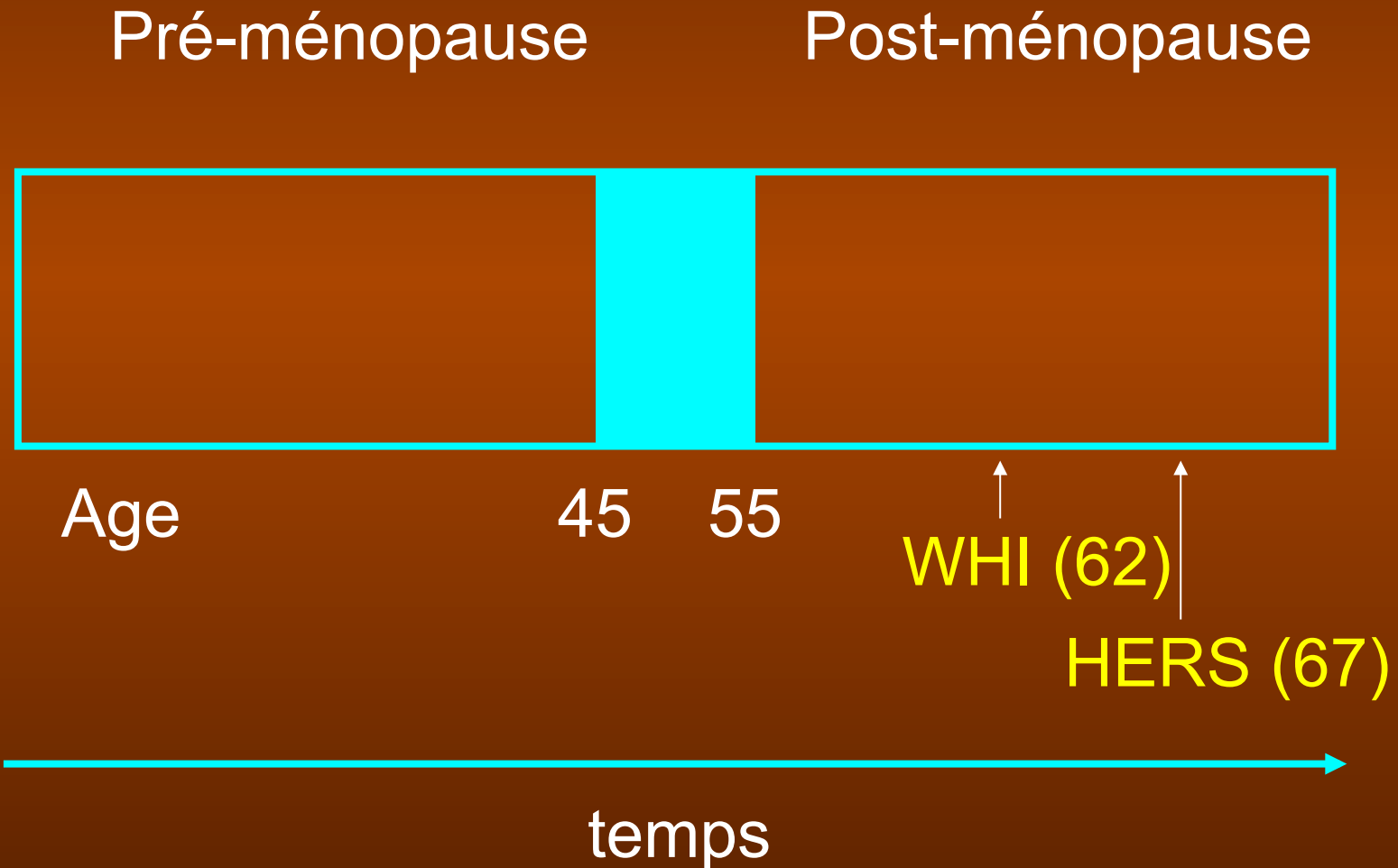
	CORT	ANDRO.	ANTI MIN	COAG	NO
MPA	++	++	0	++	- -
PROG nat	0	0	+	0	+
PG2G	0	++	0	(+)	0
PG3G	0	+	0	+	0
DROSPI	0	-	++	+	+
19NORPG	0	-	0	0	0

Estrogènes Conjugués Équins (ECE) et coronaropathies dans la WHI ECE seuls

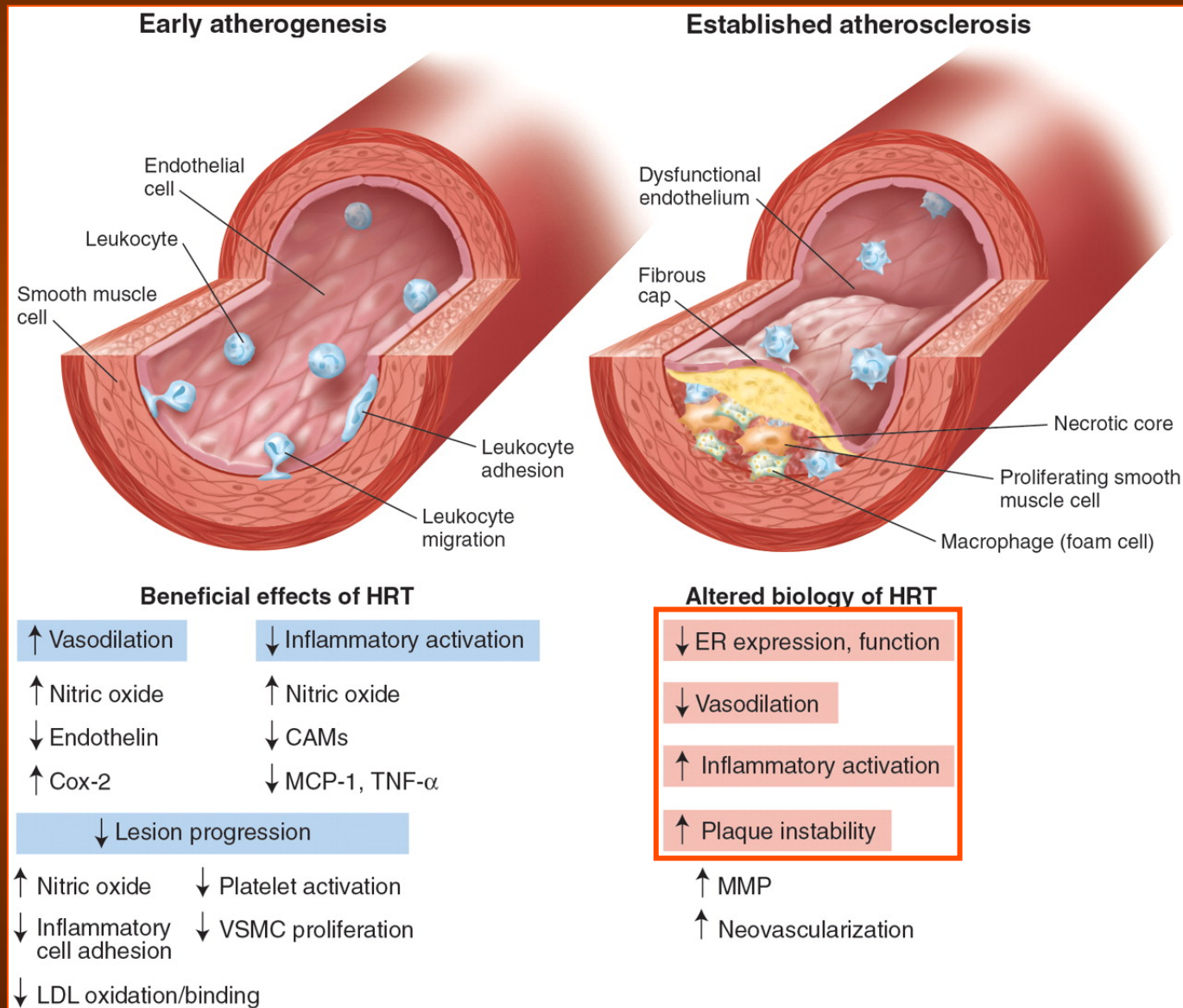


RR=0,63
(0,36-1,08)

Le moment du traitement dans les études humaines

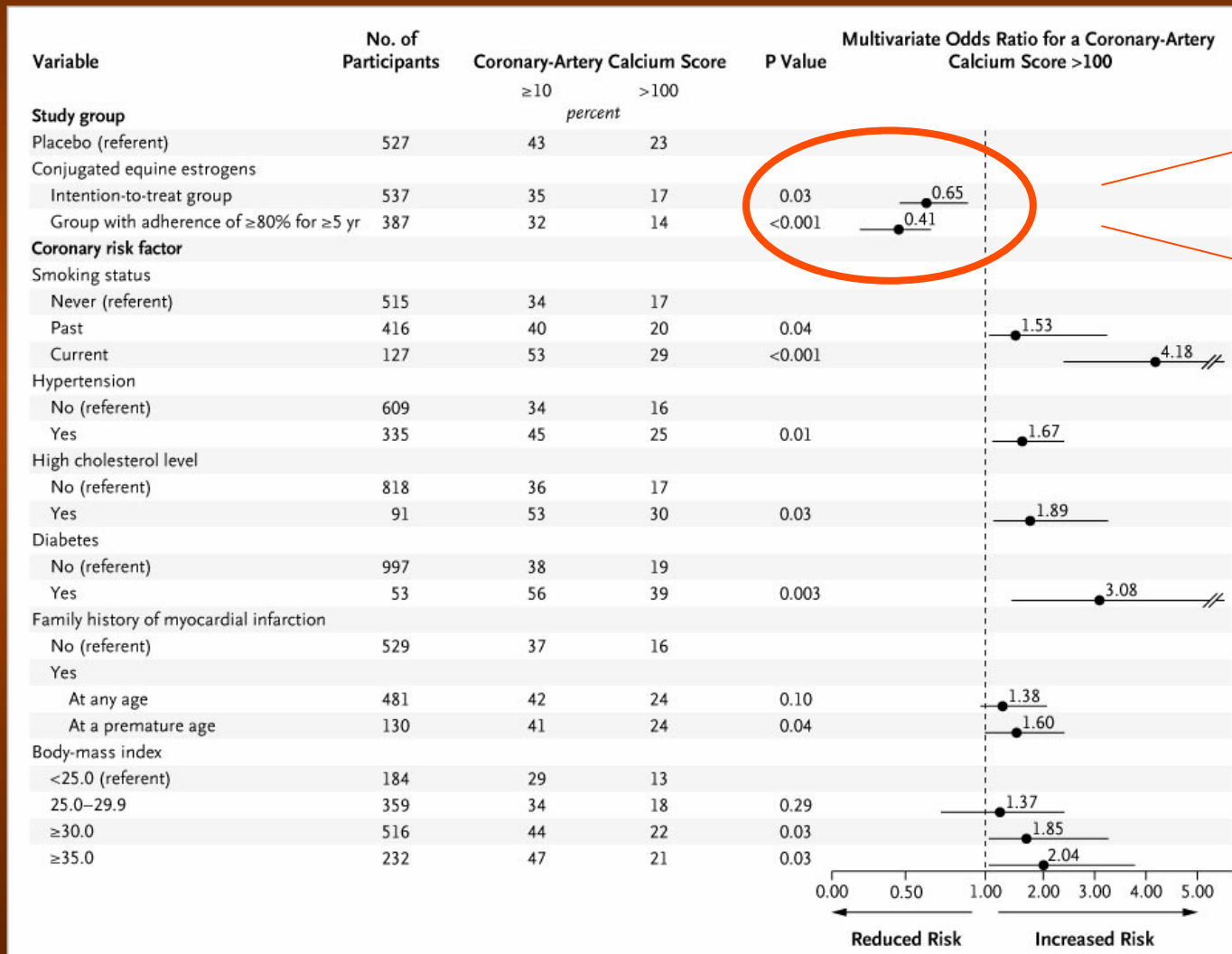


THS et risque vasculaire



THS et calcifications coronaires (CAC) dans la WHI

1064 femmes âgées de 50 à 59 ans traitées 7,4 ans après randomisation par ECE 0,625 vs placebo, évaluation des CAC 1,3 an après l'étude



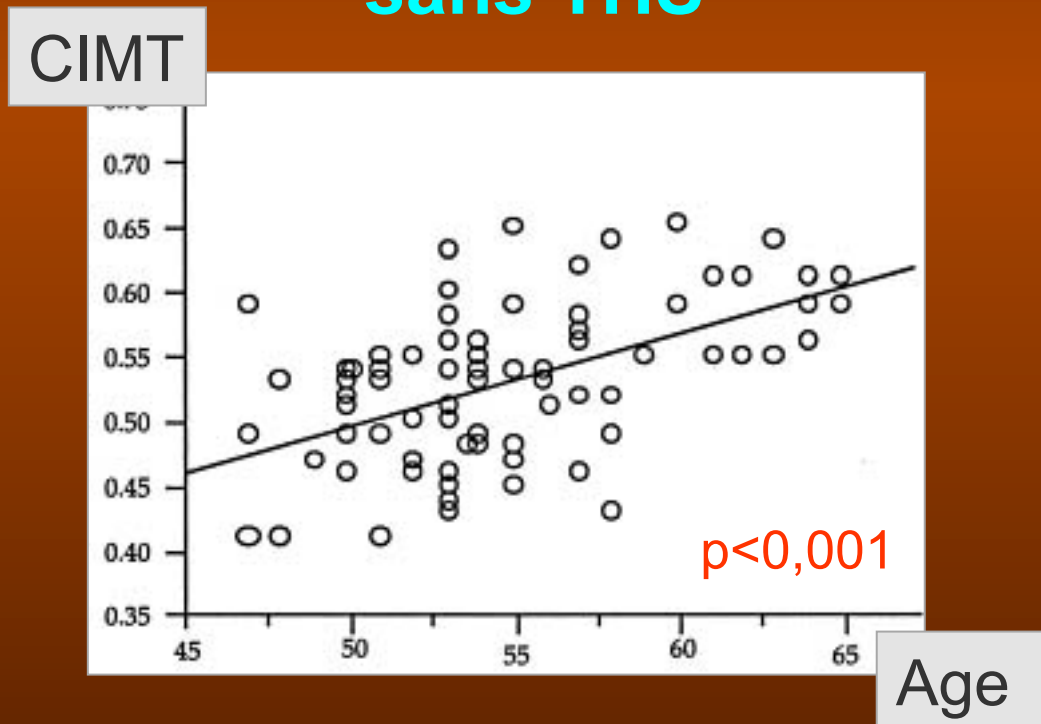
- 35% p=0,03

- 59% p=0,004

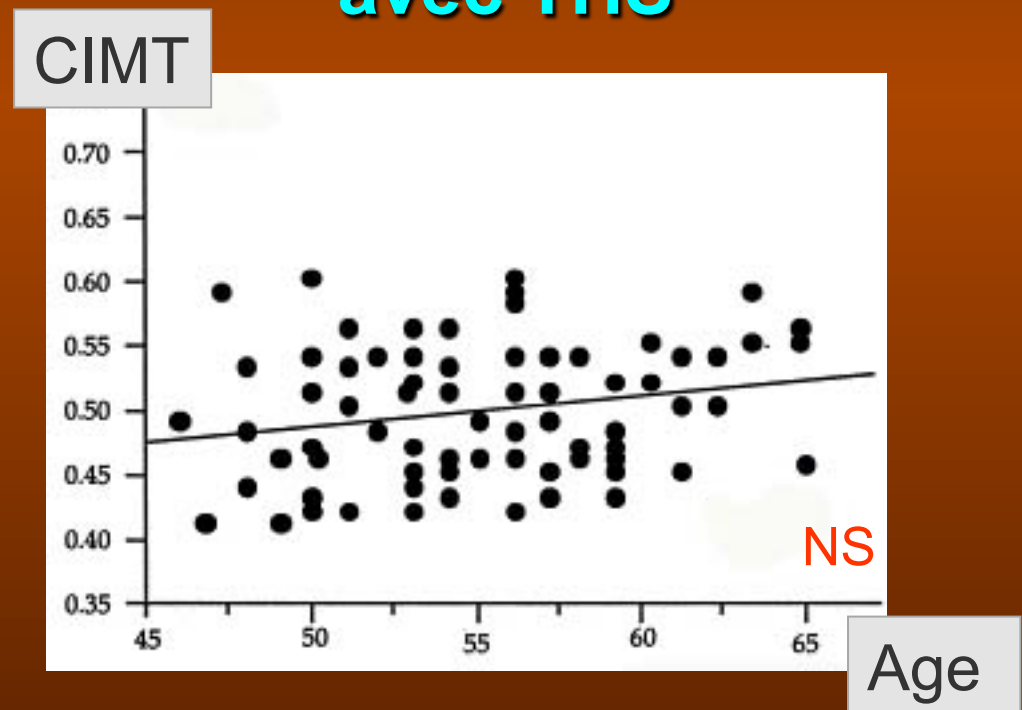
Effet du THS sur l'augmentation de l'épaisseur intima-média carotidien lié à l'âge chez des femmes en post ménopause

169 femmes en bonne santé sans facteur de risque cardiovasculaire âgées de 45 à 65ans
86 ont eu un THS dès la première année de la ménopause et en moy.sur 6,9ans
E2 td 1,5mg/j ou patch 50 g/j avec un progestatif non androgénique

sans THS



avec THS



Les Estrogènes

	NO	coagul	Angiot.	CRP
EE	++	+++	+++	++
E2 peros	++	+	(+)	+
E2 td	++	0	0	0
ECE	++	+	+	+

le THM peut il prévenir les troubles cardiovasculaires de la femme ménopausée ?

1. La WHI, le gold standard du THM ?
2. Ménopause et syndrome métabolique
3. THM, Statine et métabolisme glucidique
4. E2 per os ou transdermique ?
5. Points d'actualité

Effets métaboliques de la ménopause

- La ménopause induit des modifications métaboliques défavorables
- La ménopause entraîne un syndrome métabolique*
 - lipides et lipoprotéines
 - glucose et insuline
 - distribution de la masse grasse
 - pression artérielle
 - coagulation et fibrinolyse
- 50% des évènements CV chez la femme sont en rapport avec un syndrome métabolique

* SPENCER & coll Gynecol Endocrinol 1997, 11, 341-355
WILSON & coll Arch Intern Med 1999, 159, 1104-1109

Effet du THS sur le syndrome métabolique chez la femme en post ménopause : métaanalyse

107 études, 33315 femmes, durée moyenne 1,5 an, age moyen 60,3 ans

Obésité abdominale

↓ ciconf.abdom. - 0,8% (1,2-0,4)
↓ graisse abdom. - 6,8% (11,8-1,9)
↑ masse maigre + 3,3% (0,02-6,6)

Insuline/glucose

HOMA IR	- 12,9% (8,6-17,1)	- 38,5 (20-52)
Diabète	0,7 (0,5-0,9)	Insul - 20,2% (4,2-36)

Lipides

LDL/HDL	Eos -17,4% (20-14,9)	Etd - 8,3% (13,8-2,8)
TG	Eos +6,0% (4,3-7,6)	Etd - 6,5% (14,7-1,8)

Tension artérielle

PA -1,7% (2,9-0,5)

Prédiction du risque cardiovasculaire « vie durant » en fonction du poids des facteurs de risque à 50 ans (*Framingham Heart Study*)

Risque CV à 75 ans (%)

• Cholesterol ≥ 240 mg/dL	30
• HDL ≥ 50 mg/dL	16
• PA ≥ 160 ou ≥ 100 ou tt	35
• Diabète	57
• Tabac	21
• BMI ≥ 30	22

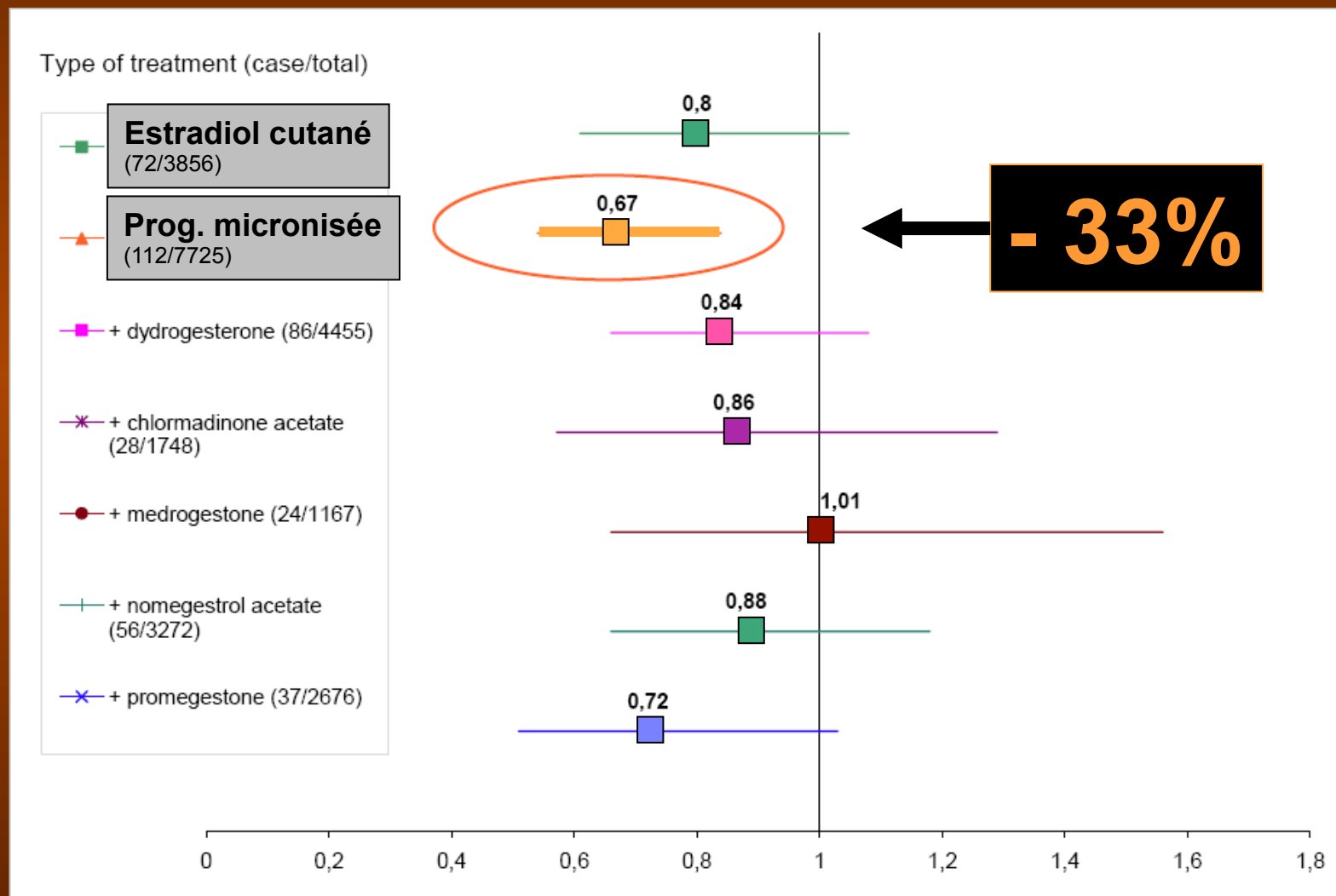
Diabète et mortalité CV chez la femme

Un diagnostic de diabète s'accompagne d'un risque majoré de mortalité CV chez la femme vs chez l'homme

Mortalité CV

Femme	Δg diabète	+ 37%	vs Δg IM
Homme	Δg IM	+ 43%	vs Δg Diabète

THS et survenue d'un nouveau diabète dans la cohorte E3N



le THM peut il prévenir les troubles cardiovasculaires de la femme ménopausée ?

1 La WHI, le gold standard du THM ?

2. Ménopause et syndrome métabolique

3. THM, Statine et métabolisme glucidique

4. E2 per os ou transdermique ?

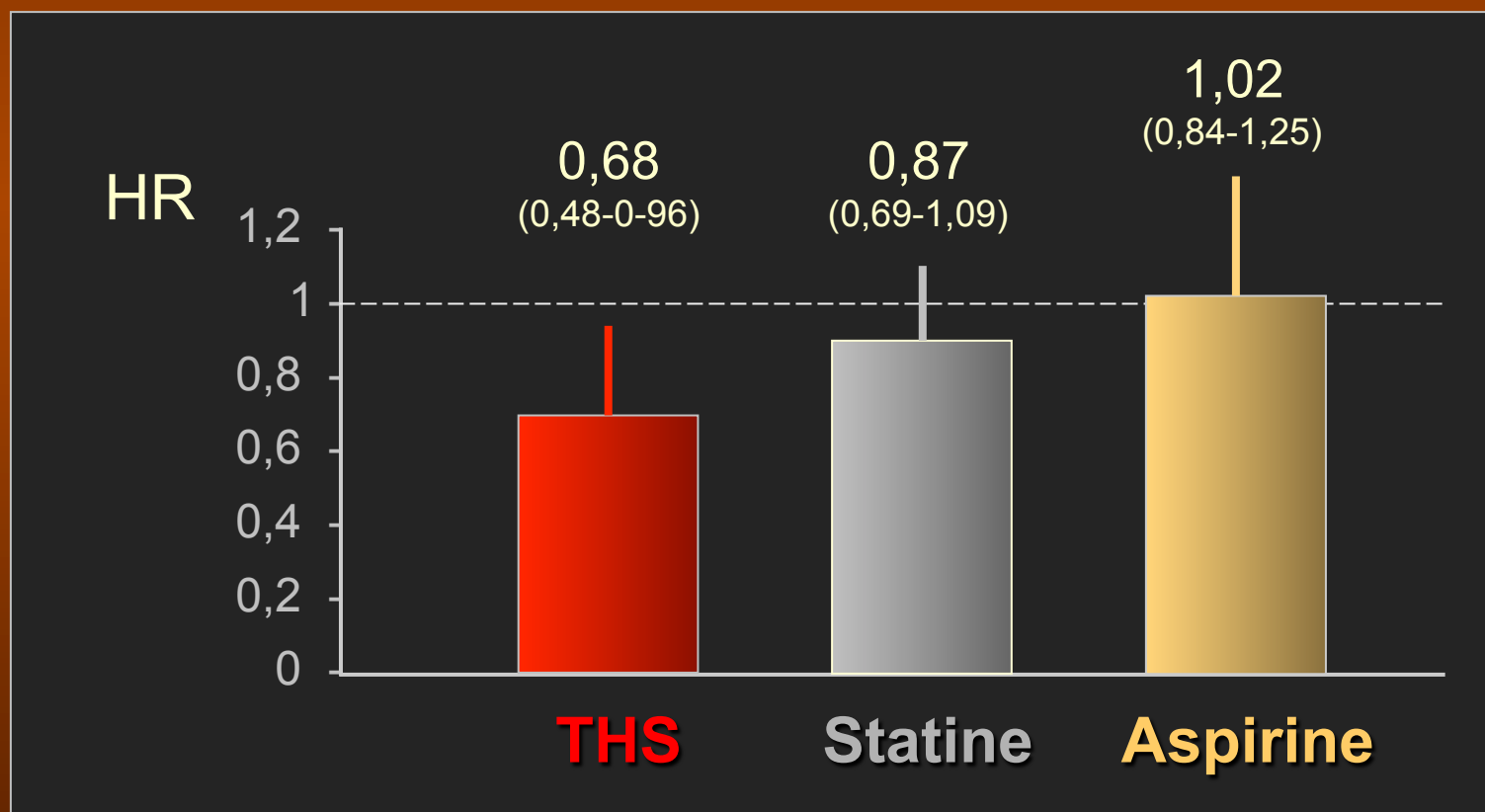
5. Points d'actualité

THS et évènements vasculaires coronaires en prévention primaire

THS : 6 études randomisées 11435 femmes

Statines : 23 études randomisées 191 340 années/femmes

Aspirine : étude randomisée 39 876 femmes sur 10 ans





U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your Health*

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [Subscribe to Emails](#)

SEARCH

[Home](#)

[Food](#)

[Drugs](#)

[Medical Devices](#)

[Vaccines, Blood & Biologics](#)

[Animal & Veterinary](#)

[Cosmetics](#)

[Radiation-Emitting Products](#)

[Tobacco](#)

News & Events

[Home](#) [News & Events](#) [Newsroom](#) [Press Announcements](#)

Products



FDA NEWS RELEASE

For Immediate Release **Feb. 28, 2012**

Media Inquiries: Erica Jefferson, 301-796-4988, erica.jefferson@fda.hhs.gov

Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA announces safety changes in labeling for some cholesterol-lowering drugs

Important safety changes to the labeling for some widely used cholesterol-lowering drugs known as statins are being announced today by the U.S. Food and Drug Administration.

These products, when used with diet and exercise, help to lower a person's "bad" cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol). The products include: Lipitor (atorvastatin), Lescol (fluvastatin), Mevacor (lovastatin), Altoprev (lovastatin extended-release), Livalo (pitavastatin), Pravachol (pravastatin), Crestor (rosuvastatin), and Zocor (simvastatin). Combination products include: Advicor (lovastatin/niacin extended-release), Simcor (simvastatin/niacin extended-release), and Vytorin (simvastatin/ezetimibe).

"We want health care professionals and patients to have the most current information on the risks of statins, but also to assure them that these medications continue to provide an important health benefit of lowering cholesterol," said Mary Parks, M.D., director for the Division of Metabolism and Endocrinology Products in the Office of Drug Evaluation II in FDA's Center for Drug Evaluation and Research.

The changes to the statin labels are:

- The drug labels have been revised to remove the need for routine periodic monitoring of liver enzymes in patients taking statins. FDA now recommends that liver enzyme tests should be performed before starting statin therapy, and as clinically indicated thereafter. FDA has concluded that serious liver injury with statins is rare and unpredictable in individual patients, and that routine periodic monitoring of liver enzymes does not appear to be effective in detecting or preventing this rare side effect. Patients should notify their health care professional immediately if they have the following symptoms of liver problems: unusual fatigue or weakness; loss of appetite; upper belly pain; dark-colored urine; yellowing of the skin or the whites of the eyes.
- Certain cognitive (brain-related) effects have been reported with statin use. Statin labels will now include information about some patients experiencing memory loss and confusion. These reports generally have not been serious and the patients' symptoms were reversed by stopping the statin. However, patients should still alert their health care professional if these symptoms occur.
- **Increases in blood sugar levels (hyperglycemia) have been reported with statin use. The FDA is also aware of studies showing that patients being treated with statins may have a small increased risk of increased blood sugar levels and of being diagnosed with type 2 diabetes mellitus. The labels will now warn healthcare professionals and patients of this potential risk.**
- Health care professionals should take note of the new recommendations in the lovastatin label. Some medicines may interact with lovastatin, increasing the risk for muscle injury (myopathy/rhabdomyolysis). For example, certain medicines should never be taken (are contraindicated) with Mevacor (lovastatin) including drugs used to treat HIV (protease inhibitors) and drugs used to treat certain bacterial and fungal infections.

Statines et risque de diabète

Méta-analyse de 17 études

L' incidence d' un nouveau diabète avec une statine est augmentée

- avec toute les statines

OR 1,09 (1,02-1,16)

- avec l' âge

- **chez la femme**

- **en présence de troubles métaboliques (SM)**

Statines et risque de diabète dans la WHI



Recrutement de 161808 femmes ménopausées âgées de 50 à 78 ans dans 40 centres US entre 1993 et 1998 avec un suivi prospectif

	Femmes avec CVD n=24842		Femmes sans CVD n=120173	
	<i>avec statines</i>	<i>sans statines</i>	<i>avec statines</i>	<i>sans statines</i>
Participants	3138	21504	7089	113084
Incidence diabète	369	1685	645	6786
HR non ajusté	1,52 (1,36-1,71)	1	1,65 (1,52-1,79)	1
HR ajustement multi.	1,46 (1,29-1,65)	1	1,48 (1,36-1,62)	1

Statines et risque de diabète

Implications cliniques

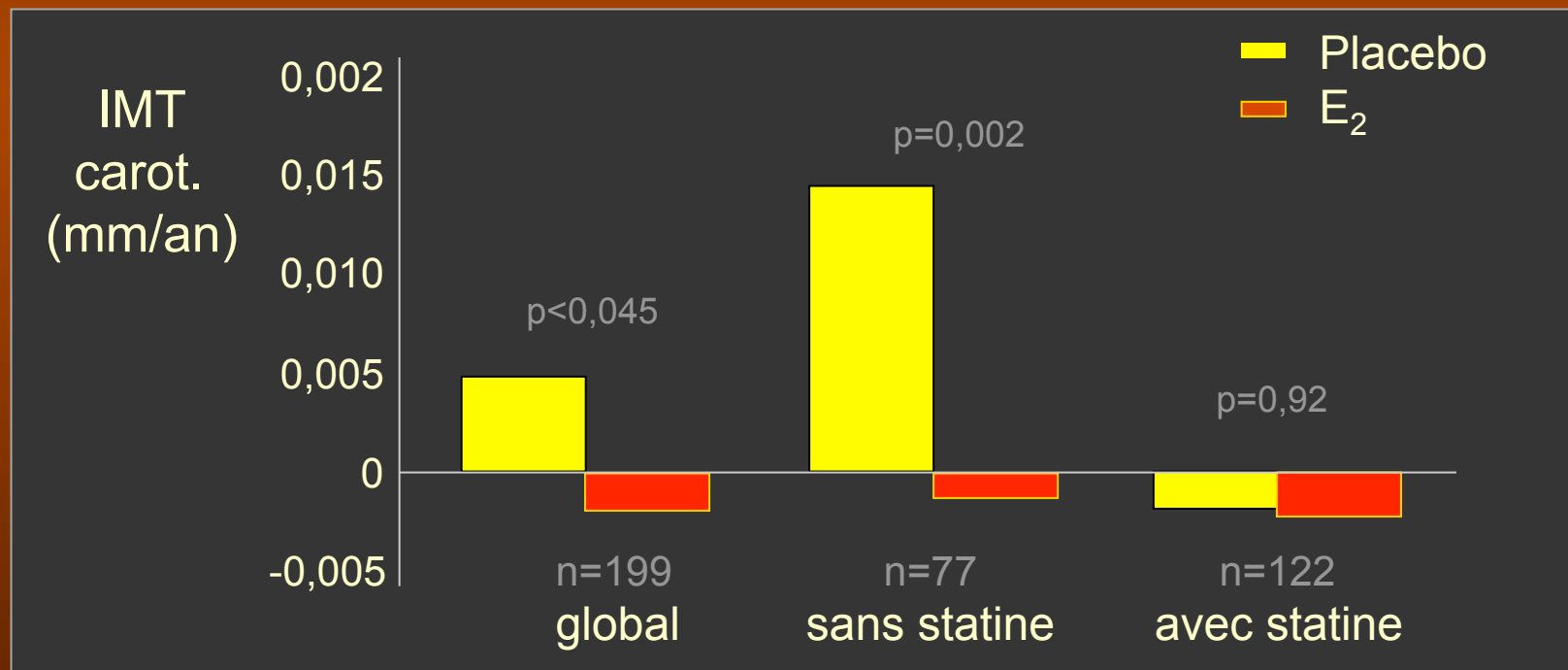
- En prévention secondaire
les bénéfices CV l'emportent clairement sur les risques de diabète
- En prévention primaire
chez une femme obèse, avec une histoire familiale de diabète
ayant comme seul facteur de risque un LDL C à 165mg/dl,
statine ou THS ?

Les estrogènes sont efficaces en prévention primaire

Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (*EPAT*)

Etude randomisée en double aveugle vs placebo 222 femmes age moyen 61,1 ans
sans maladie cardiovasculaire préexistante avec LDL >130mg/dL

E₂ micronisé 1mg/j durant 2 ans Mesure de l'intima-média carotidien (IMT) par US
si LDL>160mg/dL statine + E₂ micronisé



le THM peut il prévenir les troubles cardiovasculaires de la femme ménopausée ?

1. la WHI, le gold standard du THM ?
2. Ménopause et syndrome métabolique
3. THM, Statine et métabolisme glucidique
4. E2 per os ou transdermique ?
5. Points d'actualité

THS et risque thromboembolique veineux (TEV)

Méta analyse du risque du premier accident en fonction de la voie d'administration des estrogènes

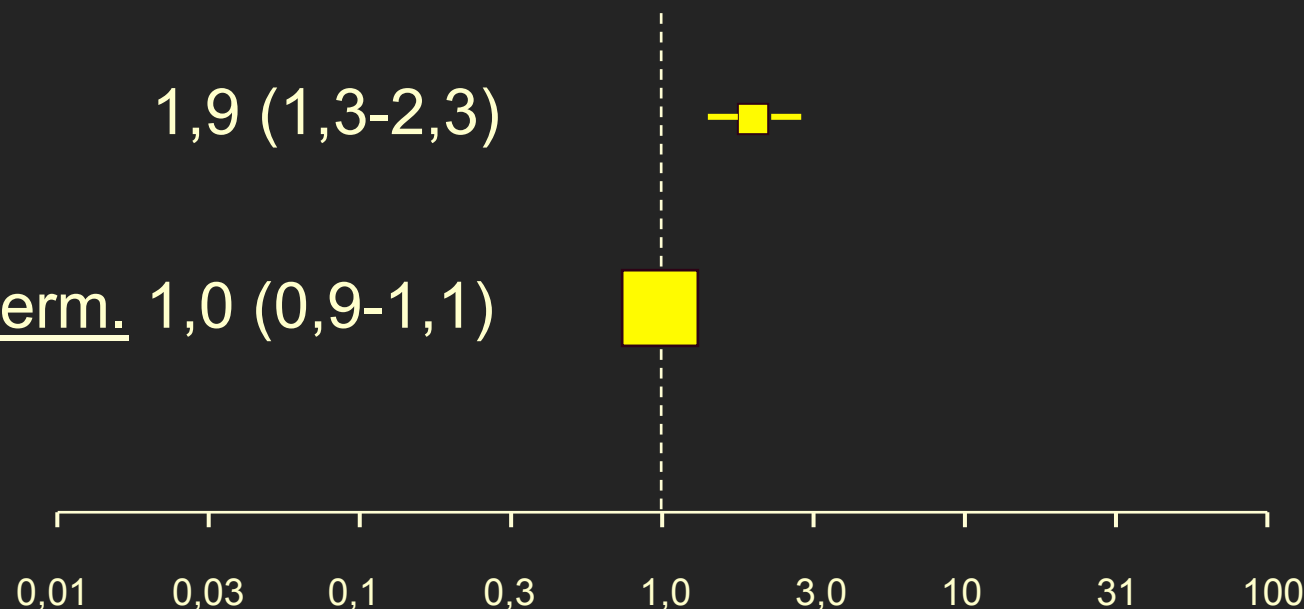
Voie Orale

7 études cas-contrôle
6 études de cohortes
6 études randomisées

Orale 1,9 (1,3-2,3)

Tranderm. 1,0 (0,9-1,1)

Voie Transdermique
4 études cas-contrôle
2 études de cohortes



THS et risque thromboembolique veineux (TEV)

Risque d'accident récurrent en fonction de la voie d'administration des estrogènes

Orale

EVET, 2000 7,8 (1,0-60)

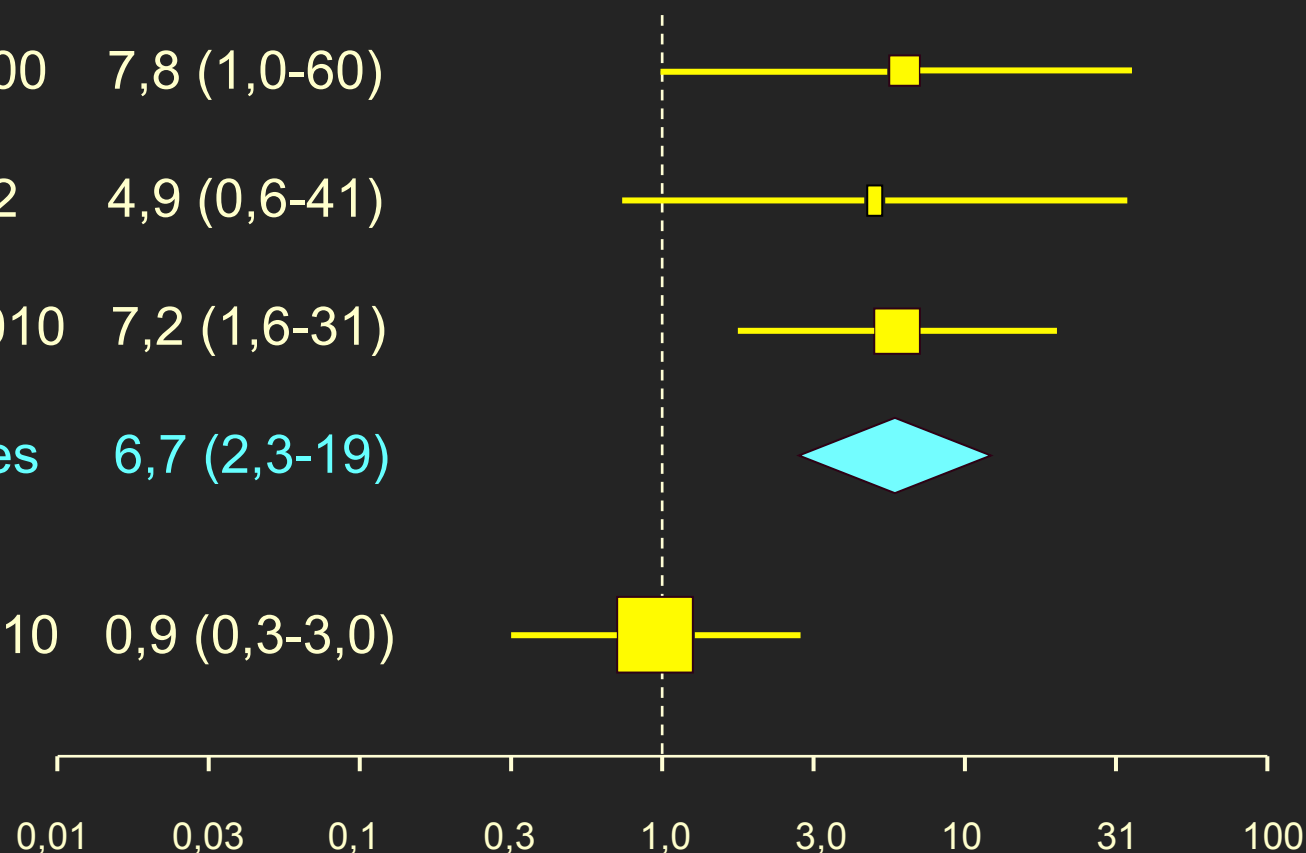
WHI, 2002 4,9 (0,6-41)

MEVE, 2010 7,2 (1,6-31)

études poolées 6,7 (2,3-19)

Tranderm.

MEVE, 2010 0,9 (0,3-3,0)

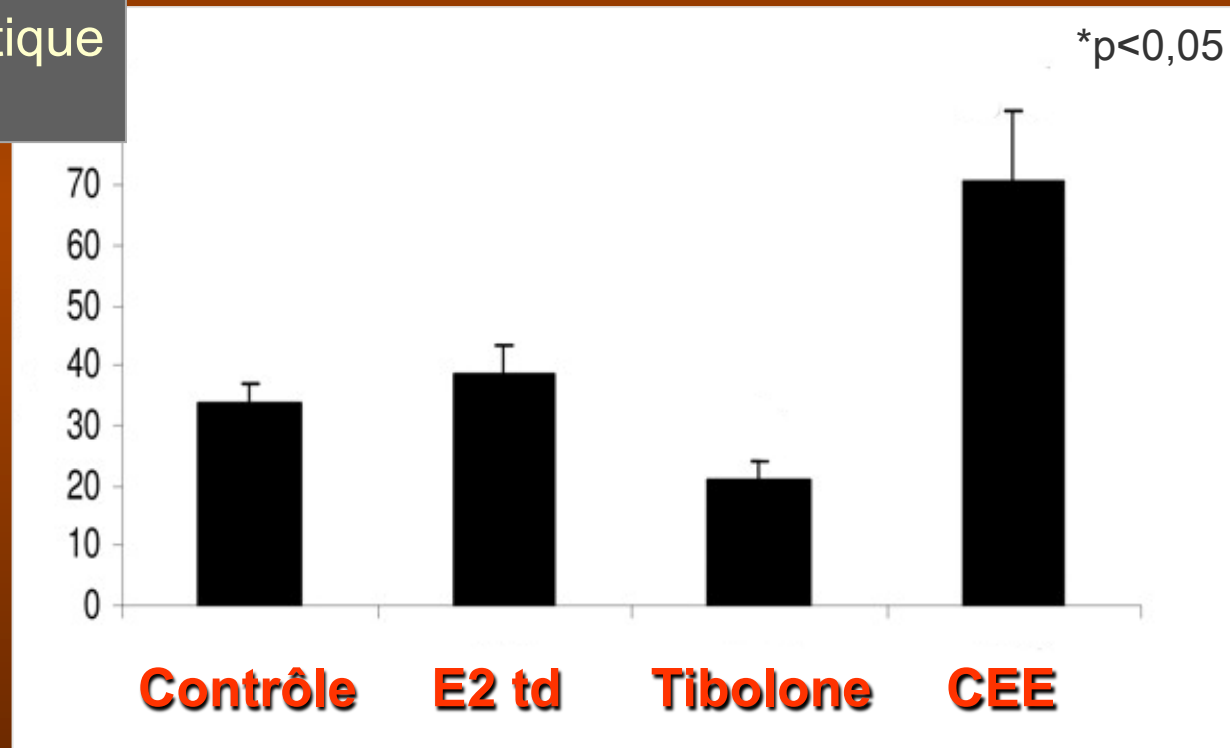


THS et MMP-9 chez la femme ménopausée

importance de la voie d'administration

Évaluation de 500 femmes ménopausées âgées en moyenne de 62 ans et prenant un THM depuis au moins 5 ans (MPP-9 plasmatique par méthode ELISA)

MPP-9 plasmatique
ng/ml



THS et risque d' AVC

importance de la voie d' administration

Étude de population, 15 710 femmes entre 50 et 79 ans, sans antécédent vasculaire cérébral, ayant présenté un AVC entre jan. 1987 et octo. 2006, vs 59 958 contrôles.

RR vs femmes sans traitement
avec des doses standard ou modérées

Patch transdermiques ($\leq 50\mu\text{g}$)	RR 0,81(0,62-1,05)
Voie orale ($E_2 \leq 50\mu\text{g}$, ECE $\leq 0,625$)	RR 1,25 (1,12-1,40)

Le risque est indépendant de la présence ou non des progestatifs

Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study

Ellen Løkkegaard^{1,2*}, Anne Helms Andreassen³, Rikke Kart Jacobsen³,
Lars Hougaard Nielsen^{3,4}, Carsten Agger³, and Øjvind Lidegaard¹

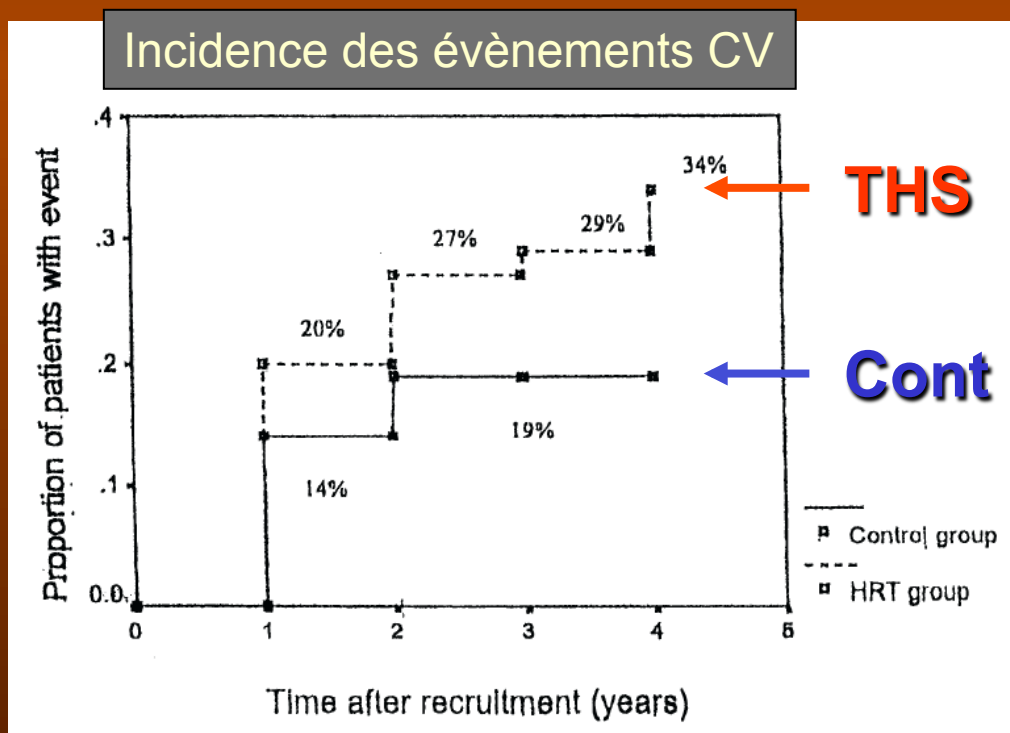
Suivi de toutes les femmes danoises en BS âgées de 51 à 69 ans (n=698.098)
Entre 1995 et 2010. Détection de 4947 IM / registre central des prescriptions

- Le THS n'augmente pas le risque d'IM **RR 1,03 (0,95-1,11)**
- Les EGtd diminuent le risque d'IM **RR 0,62 (0,42-0,93)**
comparativement EG oraux et aux non utilisatrices

Effet de l'estradiol transdermique en prévention CV secondaire

Étude prospective randomisée

Evaluation de 134 femmes ménopausées (vs 121 contrôle), **âge moy 66 ans**,
avec une **cardiopathie ischémique prouvée à l'angiographie**,
traitées par patch E₂ 80µg/j + PG cycl. sur 30 mois.
Évènements : angine instable, IM, décès CV



RR 1,49 (0,93-2,36) p=0,11

le THM peut il prévenir les troubles cardiovasculaires de la femme ménopausée ?

1. la WHI, le gold standard du THM ?
2. Ménopause et syndrome métabolique
3. THM, Statine et métabolisme glucidique
4. E2 per os ou transdermique ?
5. Points d'actualité

Faut il arrêter le THM après un Infarctus du Myocarde?

Cohorte rétrospective danoise à partir des registres de santé. Entre 1997 et 2008, 44099 femmes ont eu un IM et 10494 sont décédées dans les 30j. L'analyse a porté sur les 3322 femmes survivantes à 1 mois qui prenaient un THM lors de l'IM
âge moyen E 63 ans, E+P 71 ans

Interruption du THM l'année post IM

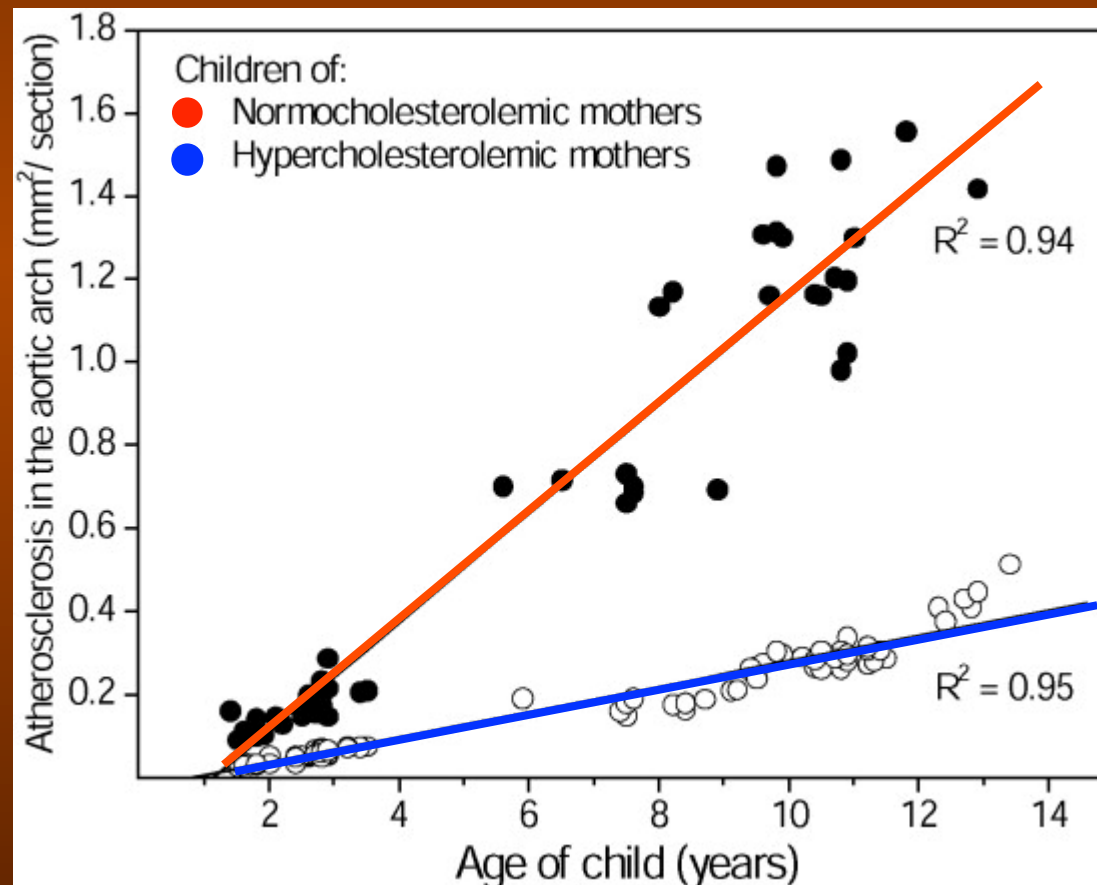
Risque de récurrence	THM	HR 0,90 (0,68-1,19)
Risque de mortalité CV	E+P	HR 0,94 (0,37-2,39)
	E	HR 1,39 (0,73-2,39)

Interruption du THM dans les 3 premiers mois post IM

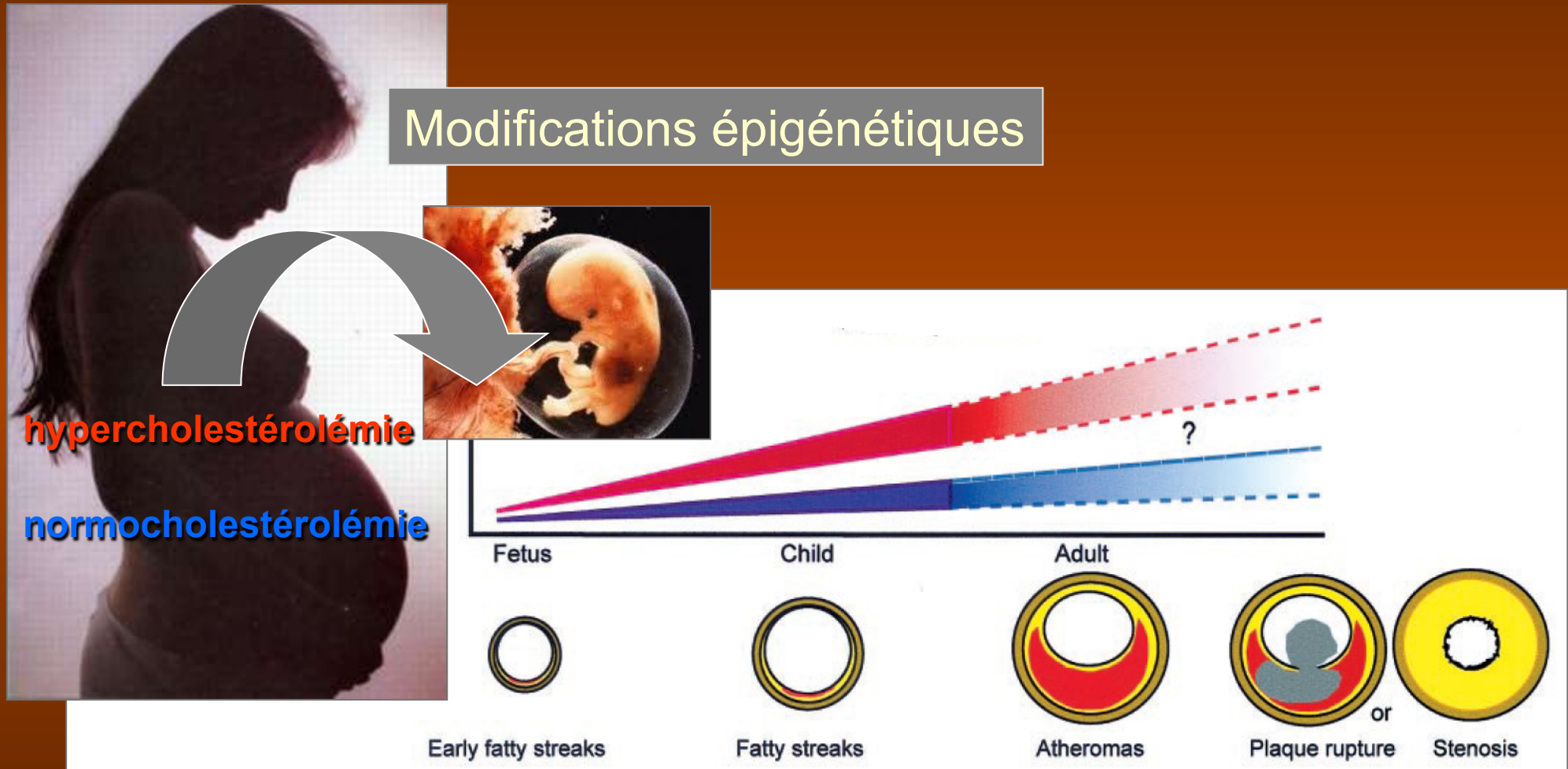
Risque de mortalité CV	THM	HR 1,90 (1,15-3,12)
	E	HR 6,14 (1,95-19,3)

La prévention primaire de l'athérome débute in utero?

Une hypercholestérolémie maternelle prédispose à des lésions athéromateuses en post natal



La prévention primaire de l'athérome débute in utero?



7 Messages...

1. Les THS prescrits chez des femme jeunes pour leurs symptômes a un bénéfice cardiovasculaire potentiel s' il est instauré dans la fenêtre d' intervention (IMS,NAMS).
2. Le THS diminue l' apparition de nouveau diabète.
3. Les EG per os avec ou sans PG augmentent le risque d' AVC la voie td à dose faible ou modérée n' augmente pas le risque d' AVC.
4. Les EG oraux augmentent le risque de thrombose, la voie td diminue le risque comparativement à la voie orale et semble sans danger vis-à-vis du risque thromboembolique.
5. La voie td pourrait être le premier choix chez les femmes soit à risque CV ou avec une affection préexistante en raison de son moindre effet sur la coagulation (EMAS).
6. Progestérone et progestatifs son sans effet sur le risque thrombotique, hormis la MPA et les PG androgéniques, ils ne s' opposent pas à l' effet CV bénéfique des EG.
7. Le THM ne doit pas être prescrit dans le seul but d' une prévention CV.