

***THS et risques
cardio-vasculaires
et hormonaux***



THS et risques cardio-vasculaires et hormonaux

THS et risques non cardio-vasculaires

- risque mammaire: 4
- risque non mammaire et non vasculaire: 5

THS et risque cardio-vasculaire

- risque cardio-vasculaire dans les études: 7-8
- risque CV dans **WHI**: 9-10
- risque CV dans **WHI** en fonction de la durée de traitement: 11

SYNTHESE: THS et risque cardio-vasculaire 12

THS et risque cérébro-vasculaire

- risque cérébro-vasculaire: 13-14
- Raloxifène et risque cérébro-vasculaire (patients à haut risque CV)
MORE: 15

Synthèse sur le THS: 16

***THS et risques
hormonaux***



THS et risque mammaire

TABLEAU 2 – THS et risque mammaire

Événement	Étude	Traitement	Conclusion
Cancer du sein	HERS ^{3,4}	ECE + MPA	NS
	WHI ²	ECE + MPA	Cancer invasif : RR : 1,25 Cancer in situ : NS
		ECE seuls	RR : 0,8
	MWS ¹⁰	Tous traitements confondus	5 ans : + 6/1 000 10 ans : + 19/1 000
	E3N ⁹	Tous traitements confondus	RR: 1,2 à 1,4
Estrogènes seuls		RR: 1,1 à 1,4	
Estrogènes transdermiques puis prog micronisée		RR : 0,9 puis 1	
Estrogènes + prog de synthèse Estrogènes + dydrogestérone		RR : 1,4 à 1,8 RR : 1,3	

ECE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone.

THS et risques non mammaires et non vasculaires

TABLEAU 1 – THS et risque non mammaire non vasculaire

Événement	Étude	Traitement	Conclusion
Ostéoporose	WHI ²	ECE + MPA	Fracture de hanche RR : 0,6 DMO à 3 ans à la hanche : + 3,6 % versus + 0,14 %
	NHS	ECE seuls	Fracture hanche RR : 0,7
Cancer de l'endomètre	Randomisée : WHI ² MWS (2005)	ECE + MPA	RR : 0,8
		estroprogestatif continu	RR : 0,7
		séquentiel estrogènes seuls	RR : 1,05 RR : 1,45
Cancer de l'ovaire	WHI ² MWS	ECE + MPA	NS RR : 1,2
Démence	WHI ²	ECE + MPA	RR : 2,05
Qualité de vie	WHI ²	ECE + MPA	NS
Cancer du côlon	WHI ²	ECE + MPA	RR : 0,63
Mortalité	Méta-analyse de Salpeter ¹⁶	tous	< 60 ans RR : 0,6 > 60 ans aucun effet

ECE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone ; RR : risque relatif ; NS : non significatif.

***THS et risques
cardio-vasculaires***



THS et risque cardio-vasculaire en fonction de la nature et de la date de début du traitement par rapport à la ménopause

TABLEAU 3 – THS et risque vasculaire

Événement	Étude	Traitement	Conclusion
Maladie coronaire : mort et IDM non fatal	WHI ^{2,7}	ECE + MPA	RR : 1,24
		ECE seuls	Selon l'âge : 50 à 59 ans : RR : 0,63 60 à 69 ans : RR : 0,94 70 à 79 ans : RR : 1,11
Athérosclérose	EPAT ¹⁸	17β–estradiol seul : 1 mg/j per os	Progression de la plaque d'athérome inférieure dans le groupe traité
AVC (fatal et non fatal)	WHI ¹⁵	ECE + MPA	RR : 1,3
		ECE	RR : 1,39
Accident thrombotique veineux	WHI ²	ECE + MPA	RR : 2,11
		ECE seuls	RR : 1,33
		Estroprogestatifs oraux	RR : 4,6
	ESTHER ¹³	Estrogènes transdermiques seuls	RR : 0,9
		+ prog micronisée prégnane	RR : 0,6
		norprégnane	RR : 1
Haut risque de thrombose (mutation du facteur V)		Estrogènes per os	RR : 3,2
		Estrogènes transdermiques	RR : 25,5

ECE : estrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone.

THS: essais randomisés et risque cardio-vasculaire en prévention secondaire et primaire

Table 1: Randomized controlled clinical end-point trials of hormone replacement therapy (HRT) for the prevention of cardiovascular disease

Study	No. of subjects	Therapy	Mean duration, yr	End point(s)	Relative risk (and 95% CI)	Absolute risk/ person-years*
Secondary prevention						
Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) ¹⁰	2 763	CEE + MPA	4.1	CAD-related death, nonfatal MI	0.99 (0.80–1.22)	–0.3/1000
				Thromboembolic event	2.89 (1.50–5.58)	3.9/1000
HERS II ¹¹	2 321	CEE + MPA	6.8	CAD-related death, nonfatal MI	0.99 (0.84–1.17)	–0.3/1000
				Thromboembolic event	2.08 (1.28–3.40)	1.5/1000
Women’s Estrogen for Stroke Trial ¹²	664	Estradiol-17 β	3.0	Death, nonfatal stroke	1.1 (0.8–1.4)	6.7/1000
Papworth HRT atherosclerosis study ¹⁵	225	Transdermal HRT	2.7	Cardiac death, MI, unstable angina	1.29 (0.84–1.95)	35/1000
Primary prevention						
Women’s Health Initiative (WHI) trial ¹⁴	16 608	CEE + MPA	5.2	CAD-related death, nonfatal MI	1.29 (0.85–1.97)	7/10 000

Note: CI = confidence interval, CEE = conjugated equine estrogen, MPA = medroxyprogesterone acetate, CAD = coronary artery disease, MI = myocardial infarction.

*A negative value indicates a lower risk in the HRT group compared with placebo, and a positive value indicates a higher risk in the HRT group compared with placebo.

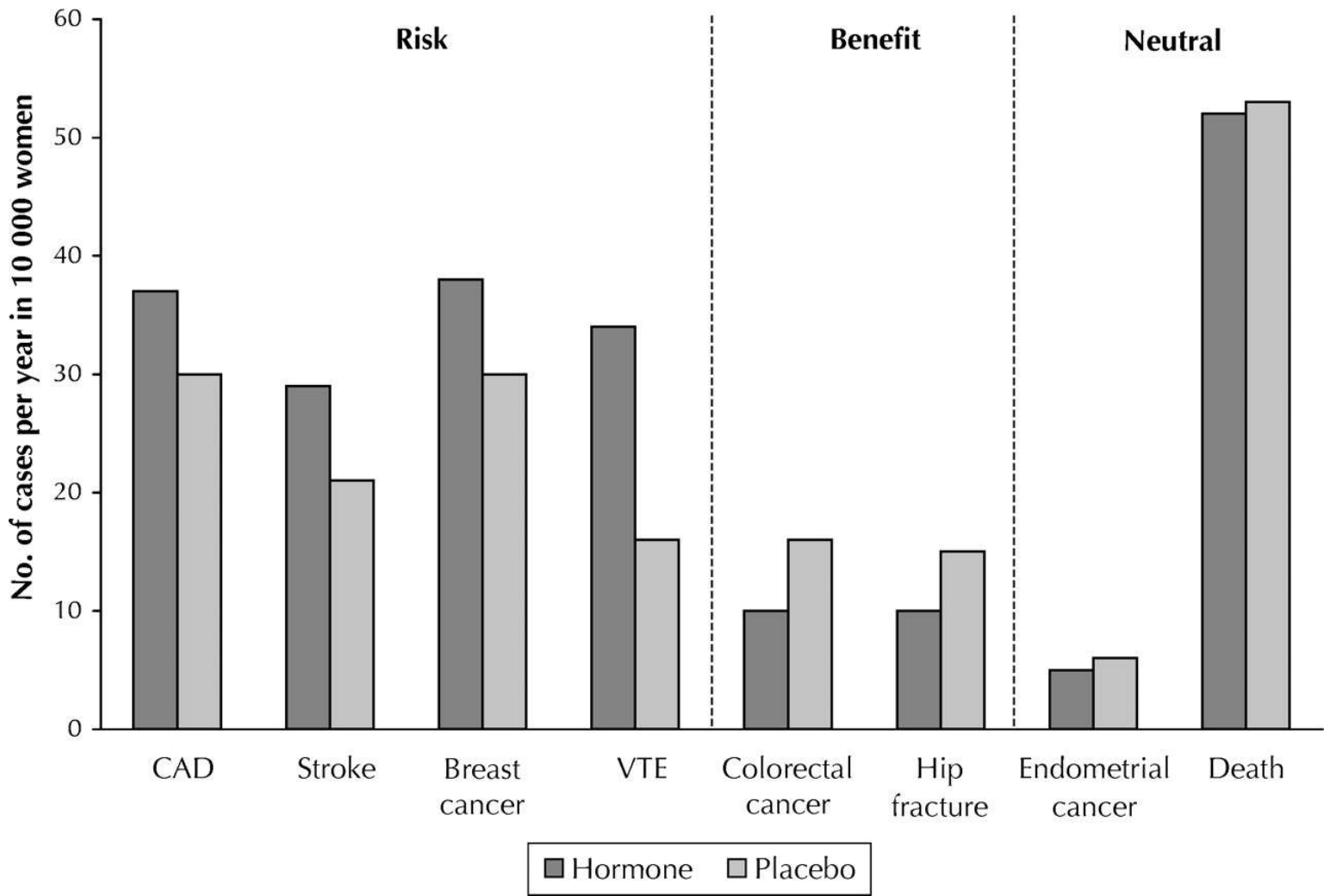
**Prévention primaire : traitement hormonal substitutif
(Essai randomisé et contrôlé WHI)
Résultats événements CV et cancers**

- 16.608 femmes âgées de 50 à 79 ans , suivies 8,5 ans
- Traitées par oestrogènes conjugués équins (0,625 mg/d) et acetate de medroprogestérone(2,5 mg/d
- **Excès de cardiopathies ischémiques** : HR 1.29
et excès d'AVC : HR 1.41
- **L'excès de risque absolu: pour 10 000 patients/année** était de **7 cardiopathies ischémiques** et **8 AVC (8 cancers du sein)**, avec un excès total de 19 événements
- **Le bénéfice absolu** était de **6 cancers colo-rectaux et 5 fractures du col**

JAMA. 2002; 288: 321-333

WHI : effet du THS parmi les femmes ménopausées

Augmentation des infarctus et AVC



Humphries, K. H. et al. CMAJ 2003;168:1001-1010

Prévention primaire: traitement hormonal substitutif (WHI 2002)

Evénements en fonction de l'année après le début du traitement

Table 4. Selected Clinical Outcomes by Follow-up Year and Randomization Assignment*

Outcomes	Year 1			Year 2			Year 3			z Score for Trend†
	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio	
No. of participant-years	8435	8050		8353	7980		8268	7888		
Coronary heart disease	43 (0.51)	23 (0.29)	1.78	36 (0.43)	30 (0.38)	1.15	20 (0.24)	18 (0.23)	1.06	
Stroke	17 (0.20)	17 (0.21)	0.95	27 (0.32)	15 (0.19)	1.72	30 (0.36)	16 (0.20)	1.79	
Venous thromboembolism	49 (0.58)	13 (0.16)	3.60	26 (0.31)	11 (0.14)	2.26	21 (0.25)	12 (0.15)	1.67	
Invasive breast cancer	11 (0.13)	17 (0.21)	0.62	26 (0.31)	30 (0.38)	0.83	28 (0.34)	23 (0.29)	1.16	
Endometrial cancer	2 (0.02)	2 (0.02)	0.95	4 (0.05)	4 (0.05)	0.96	4 (0.05)	5 (0.06)	0.76	
Colorectal cancer	10 (0.12)	15 (0.19)	0.64	11 (0.13)	9 (0.11)	1.17	6 (0.07)	8 (0.10)	0.72	
Hip fracture	6 (0.07)	9 (0.11)	0.64	8 (0.10)	13 (0.16)	0.59	11 (0.13)	12 (0.15)	0.87	
Total death	22 (0.26)	17 (0.21)	1.24	30 (0.36)	30 (0.38)	0.96	39 (0.47)	35 (0.44)	1.06	
Global index	123 (1.46)	96 (1.19)	1.22	134 (1.60)	117 (1.47)	1.09	127 (1.54)	107 (1.36)	1.13	
Outcomes	Year 4			Year 5			Year 6 and Later			z Score for Trend†
	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio	E + P	Placebo	Ratio	
No. of participant-years	7926	7562		5964	5566		5129	4243		
Coronary heart disease	25 (0.32)	24 (0.32)	0.99	23 (0.39)	9 (0.16)	2.38	17 (0.33)	18 (0.42)	0.78	-1.19
Stroke	25 (0.32)	14 (0.19)	1.70	16 (0.27)	8 (0.14)	1.87	12 (0.23)	15 (0.35)	0.66	-0.51
Venous thromboembolism	27 (0.34)	14 (0.19)	1.84	16 (0.27)	6 (0.11)	2.49	12 (0.23)	11 (0.26)	0.90	-2.45
Invasive breast cancer	40 (0.50)	22 (0.29)	1.73	34 (0.57)	12 (0.22)	2.64	27 (0.53)	20 (0.47)	1.12	2.56
Endometrial cancer	10 (0.13)	5 (0.07)	1.91	1 (0.02)	4 (0.07)	0.23	1 (0.02)	5 (0.12)	0.17	-1.58
Colorectal cancer	9 (0.11)	20 (0.26)	0.43	4 (0.07)	8 (0.14)	0.47	5 (0.10)	7 (0.16)	0.59	-0.81
Hip fracture	8 (0.10)	11 (0.15)	0.69	5 (0.08)	8 (0.14)	0.58	6 (0.12)	9 (0.21)	0.55	0.25
Total death	55 (0.69)	48 (0.63)	1.09	41 (0.69)	44 (0.79)	0.87	44 (0.86)	44 (1.04)	0.83	-0.79
Global index	155 (1.96)	127 (1.68)	1.16	112 (1.88)	77 (1.38)	1.36	100 (1.95)	99 (2.33)	0.84	-0.87

*E + P indicates estrogen plus progestin. All outcome data are number of patients (annualized percentage).

†Tests for trends are based on Cox proportional hazards models with time-dependent treatment effects. The z scores shown indicate trends across all years.

Synthèse: THS et risque cardio-vasculaire

- **Métaanalyse 2004**: *avant 60 ans* il y aurait un **effet protecteur de l'oestrogène associé ou non à un progestatif** (la **réanalyse de WHI** donne les mêmes résultats entre 50 et 59 ans avec ou sans progestatif)
- **Pas de différence de mortalité par accident CV dans toutes les tranches d'âge et en fonction du traitement**

métaanalyse: J Gen Intern Med 2004 ; 19: 791-04

WHI Jama 2007; 297: 1465-77

- Dans la **Nurse Health Study**, *si le traitement est débuté dans les 10 premières années suivant la ménopause, l'oestrogène, associé ou non à un progestatif, réduit le risque CV*

J Women's Health 2006; 15: 35-44

- L'effet protecteur était probable devant les résultats positifs en prévention I et II des études : **EPAT** (femmes sans pathologie CV avec étude de l'**épaisseur Intima-Média carotidienne**) et **WELL-ART** (aspect **coronarographique de femmes avec sténoses**)

Ann Intern Med 2001;135: 939-53 et NEJM 2003; 349-55

THS et risque d'AVC

- Le *THS combiné augmente le risque d'AVC* ischémique et hémorragique *de 31%*

JAMA 2003; 289: 2673-84

THS et prévention des AVC ?

- **En prévention II** post AVC, dans **WEST**, après 6 mois *le risque était plus élevé dans le groupe estradiol* (RR 2.3); l'essai **HERS** avec oestrogènes équin et medroxyprogestérone a montré *aucun effet sur les AVC*
WEST N Engl J Med. 2001; 345: 1243–1249
HERS Circulation. 2001; 103: 638–642
- **En prévention primaire WHI** : *augmentation des événements vasculaires* qui a motivé l'arrêt de l'essai, *dont 8 AVC/10.000 patientes/année*
Les AVC ischémiques sont augmentés de 44% quels que soit les traitements associés (aspirine, statine) ou les facteurs de risque HTA, tabac)
Chez les *femmes hystérectomisées*, l'oestrogène seul, *augmente le risque d'AVC de 39%*
JAMA. 2003; 289: 2673-2684
JAMA 2004; 291(14): 1701–1712
- Le **Raloxifène** dans **MORE** diminue les événements CV , dont *les AVC* -31% à -62% *pour les femmes à haut risque CV*, après 4 années de traitement
JAMA 2002; 287: 847– 85

MORE: diminution des AVC avec le raloxifene

- 31% à - 62% (haut risque CV)

Table 2. Summary of Cardiovascular Events at 4-Year Follow-up in Participants in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) and Randomization Trial

Variables	No. (%)			Overall P Value†	Relative Risk (95% Confidence Interval)*	
	Placebo	Raloxifene			Raloxifene 60 mg/d	Raloxifene 120 mg/d
		60 mg/d	120 mg/d			
All Enrolled Women (N = 7705)						
Total No.	2576	2557	2572
Any cardiovascular event	96 (3.7)‡	82 (3.2)	94 (3.7)	.55	0.86 (0.64-1.15)	0.98 (0.74-1.30)
Nonfatal	82	70	75	.64	0.86 (0.63-1.18)	0.92 (0.67-1.25)
Fatal	15	12	19	.45	0.81 (0.38-1.72)	1.27 (0.65-2.49)
Any coronary event	55 (2.1)	45 (1.8)	56 (2.2)	.51	0.82 (0.56-1.22)	1.02 (0.71-1.47)
Nonfatal§	46	36	43	.55	0.79 (0.51-1.21)	0.94 (0.62-1.41)
Fatal	9	9	13	.60	1.01 (0.40-2.53)	1.45 (0.62-3.36)
Coronary death, MI, UA	45	39	44	.80	0.87 (0.57-1.34)	0.98 (0.65-1.48)
Any cerebrovascular event	41 (1.6)‡	37 (1.4)	39 (1.5)	.91	0.91 (0.58-1.41)	0.95 (0.62-1.47)
Nonfatal	36	34	33	.94	0.95 (0.60-1.52)	0.92 (0.57-1.47)
Fatal	6	3	6	.56	0.50 (0.13-1.96)	1.00 (0.32-3.10)
Any stroke	32	22	26	.40	0.69 (0.40-1.18)	0.81 (0.49-1.36)
Women at Increased Cardiovascular Risk (n = 1035)¶						
Total No.	317	359	359
Any cardiovascular event	41 (12.9)‡	28 (7.8)	28 (7.8)	.03	0.60 (0.38-0.95)	0.60 (0.38-0.95)
Nonfatal	35	24	20	.02	0.61 (0.37-0.99)	0.50 (0.30-0.85)
Fatal	7	4	8	.45	0.50 (0.15-1.67)	1.01 (0.37-2.75)
Any coronary event	24 (7.6)	18 (5.0)	18 (5.0)	.27	0.66 (0.37-1.19)	0.66 (0.37-1.19)
Nonfatal§	20	16	12	.18	0.71 (0.37-1.34)	0.53 (0.27-1.05)
Fatal	4	2	6	.37	0.44 (0.09-2.29)	1.32 (0.38-4.63)
Coronary death, MI, UA	20	18	16	.55	0.79 (0.43-1.47)	0.71 (0.37-1.34)
Any cerebrovascular event	17 (5.4)‡	10 (2.8)	10 (2.8)	.12	0.52 (0.24-1.10)	0.52 (0.24-1.10)
Nonfatal	15	8	8	.09	0.47 (0.21-1.07)	0.47 (0.21-1.07)
Fatal	3	2	2	.78	0.59 (0.10-3.43)	0.59 (0.10-3.43)
All strokes	14	6	6	.03	0.38 (0.15-0.94)	0.38 (0.15-0.94)

*Raloxifene compared with placebo.

†P value for overall treatment group differences (χ^2 test).

‡One woman in the placebo group experienced a nonfatal cerebrovascular event followed by a fatal cerebrovascular event but was not double counted in the analysis of total cardiovascular and total cerebrovascular events.

§Includes nonfatal myocardial infarction (MI), unstable angina (UA), and coronary ischemia.

||Includes nonfatal stroke and transient ischemic attacks.

¶Defined as having 4 or more risk points as described in the "Methods" section.

Synthèse sur le THS

- *Il n'est pas recommandé de faire un THS en vue d'une prévention primaire d'AVC ou d'autres événements vasculaires; le risque d'AVC est accru* dans de nombreuses études, par contre *sous certaines formes* (oestrogène seul dans **WHI**) *le risque cardio-vasculaire est diminué dans les dix ans suivant la ménopause*
 - Dans **ESTHER**, il existe une *diminution des phlébites*
 - En cas d'indication d'un traitement hormonal, il est recommandé de calculer le risque absolu de la patiente
 - en raison d'un *risque de cancer mammaire*, il est recommandé de limiter la durée du traitement après la ménopause (5 ans)
 - *Il n'est pas encore recommandé*, en raison d'études insuffisantes *de prescrire des modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes* (raloxifene) *pour diminuer les AVC en prévention primaire*
-
-