



# ***THM et risques cardio-vasculaires : données récentes***

**Geneviève PLU-BUREAU**

**Unité de Gynécologie Médicale Hôpital Port-Royal, Paris  
Université Paris Descartes  
Inserm CESP U1018, Villejuif**

Collège de Gynécologie



**THM + ? Ou THM - ?**

Collège de Gynécologie CVL

# PLAN



- **Que nous dit l'histoire**
  - Début d'utilisation des estrogènes
- **Etat des lieux en France et en Europe**
- **Impact vasculaire du THM**
  - Artériel → les données récentes
  - Veineux
  - La balance bénéfice – risque vasculaire
- **Conclusion**

Collège de Gynécologie CVM

# THM : Que nous dit l'histoire



- **Dr Brown-Sequard 1899** : rajeunissement grâce à injection de mélange d'extrait testiculaire de chien et de hamster
- **1899** : poudre Ovarin, extraite d'ovaires de vache
- Dr Allen, Dr Doisy : estrogènes
- **1930** : 1<sup>er</sup> estrogène par voie orale : Emmenin, extrait d'urine de femmes enceintes
- **1941 PREgnant's MAREs's URINes**, laboratoire Ayerst, USA ; Progynon, laboratoire Schering, Allemagne
- **1970-1990** : Etudes d'observations : bénéfiques du THM: cardiovasculaire → gain en espérance de vie et **ESSOR DU THM**
- **2000-2010** : résultats des essais randomisés

# Les différents THM

*Différence USA -- FRANCE*



## USA

Estrogènes  
Conjugués équins

+

MPA

## FRANCE

17 $\beta$ -estradiol

+

Progestérone  
et dérivés

Voie  
admin

Collège de Gynécologie CVM

# Les différents THM

## Types et voies d'administration



### ● Les estrogènes

• Types de molécules

✓ Synthétiques : EE, ECE

✓ Naturels : 17 $\beta$ Estradiol

• Voie d'administration

✓ Voie orale

✓ Voie transdermique (gel, patch)

### ● Les progestatifs

• Progestérone naturelle

✓ Utrogestan, Estima, (Duphaston)

• Pregnanes

✓ Luteran, Colprone, MPA (gestoral)

• Norpregnanes

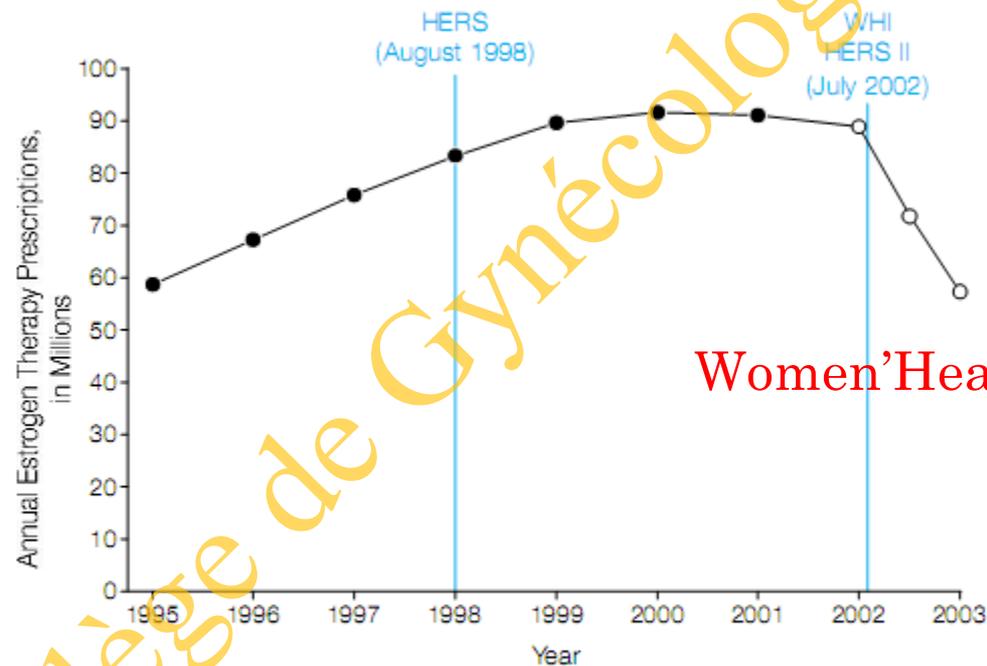
✓ Lutenyl, Surgestone,

THM prescrit en France

# National Use of Postmenopausal Hormone Therapy

## Annual Trends and Response to Recent Evidence

**Figure 1.** Annual Number of US Prescriptions for All Forms of Hormone Therapy, 1995-2003



Women's Health Initiative study

Annualized data for January to June 2002, July to December 2002, and January to July 2003 are included (open circles). Data are from the National Prescription Audit Plus, IMS HEALTH. HERS indicates Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study; WHI, Women's Health Initiative.

# THM – Evolution USA-UK

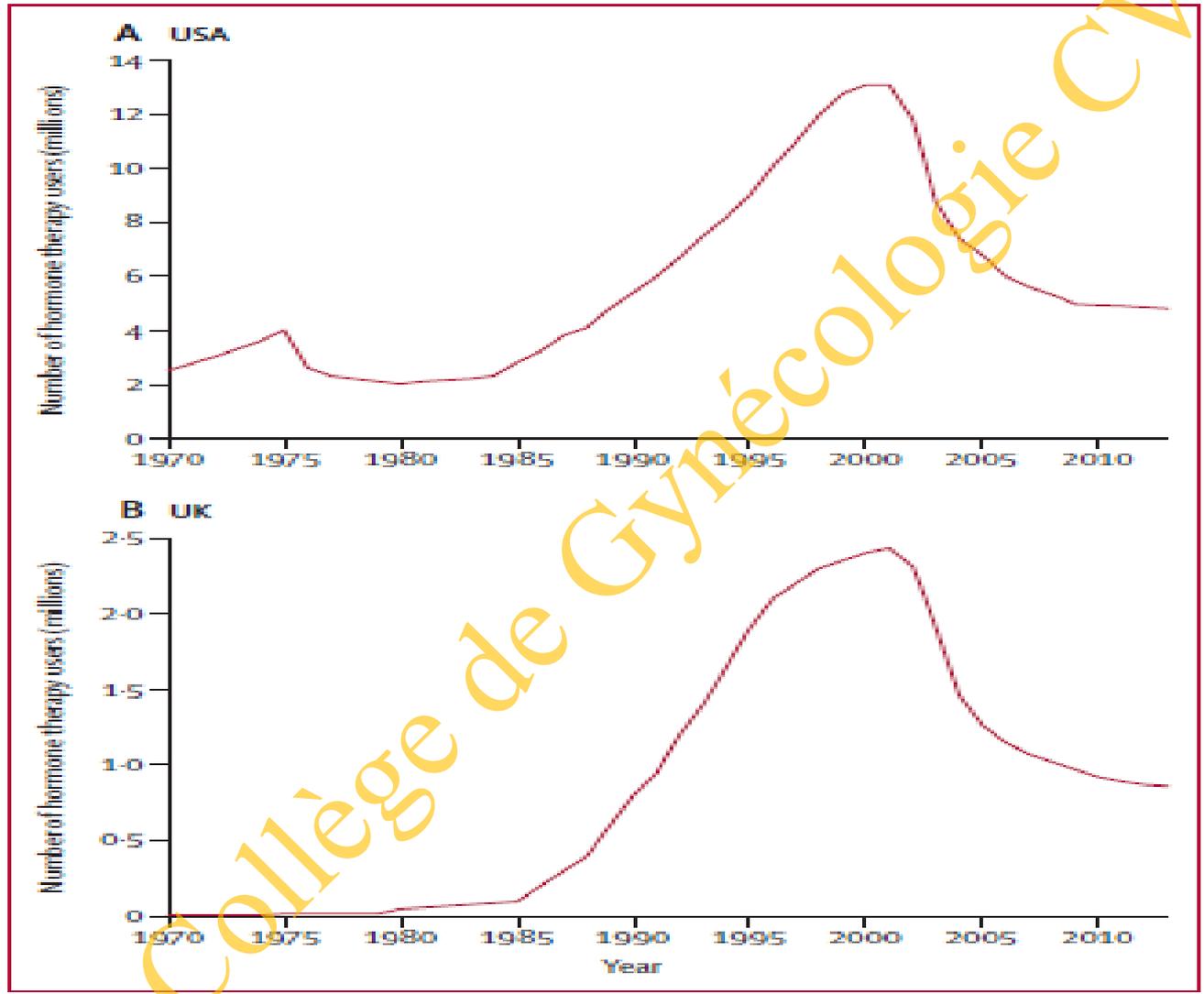
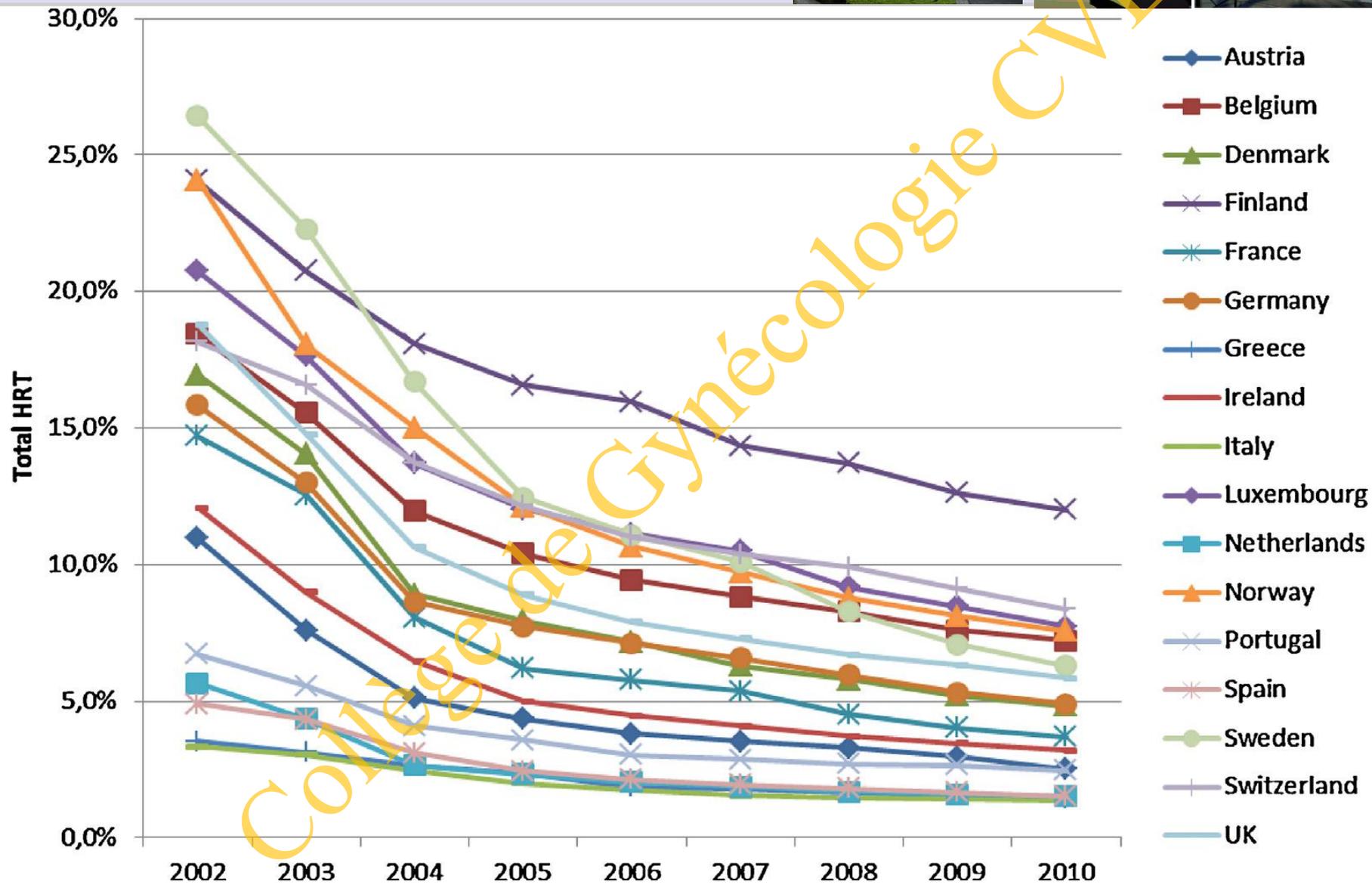


Figure 1: Trends in hormone therapy use in the USA and the UK since 1970  
For source of data, see appendix p 4.

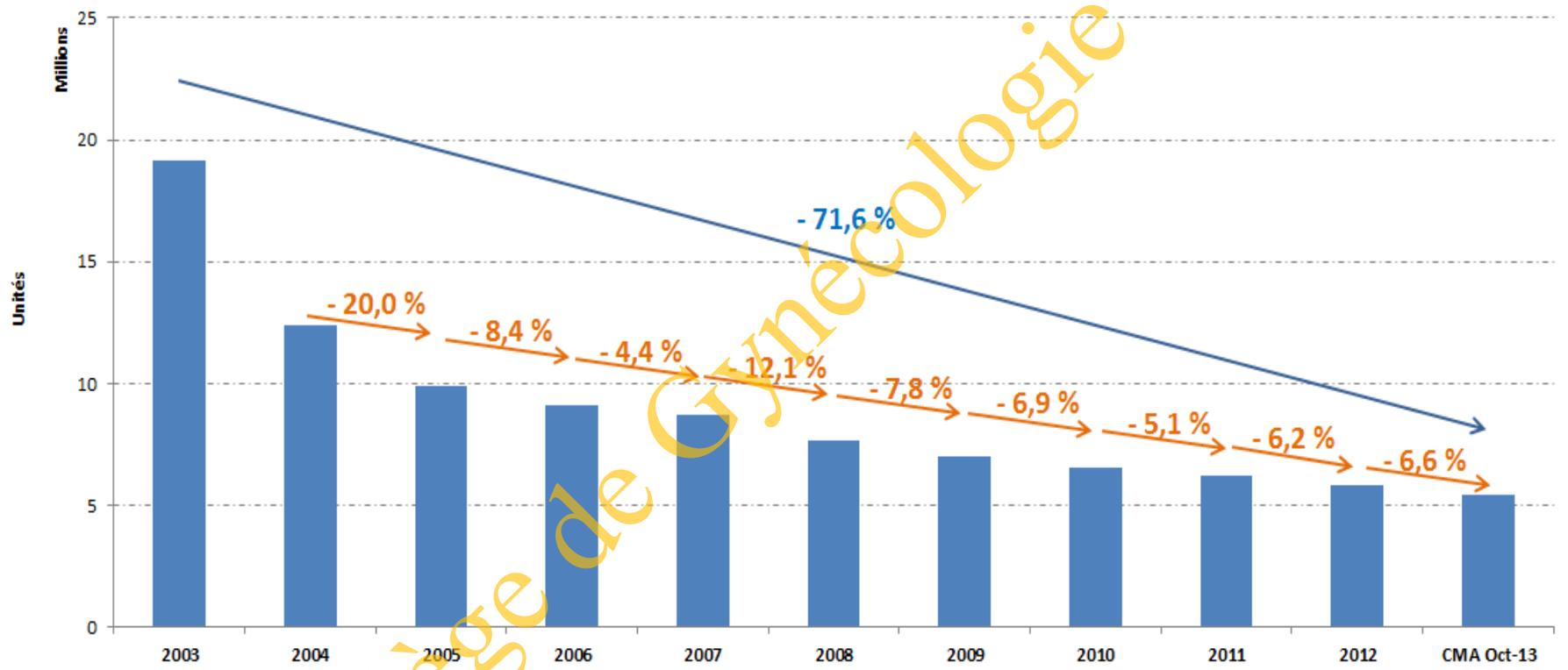
# THM – Evolution en Europe



# THM – Evolution en France

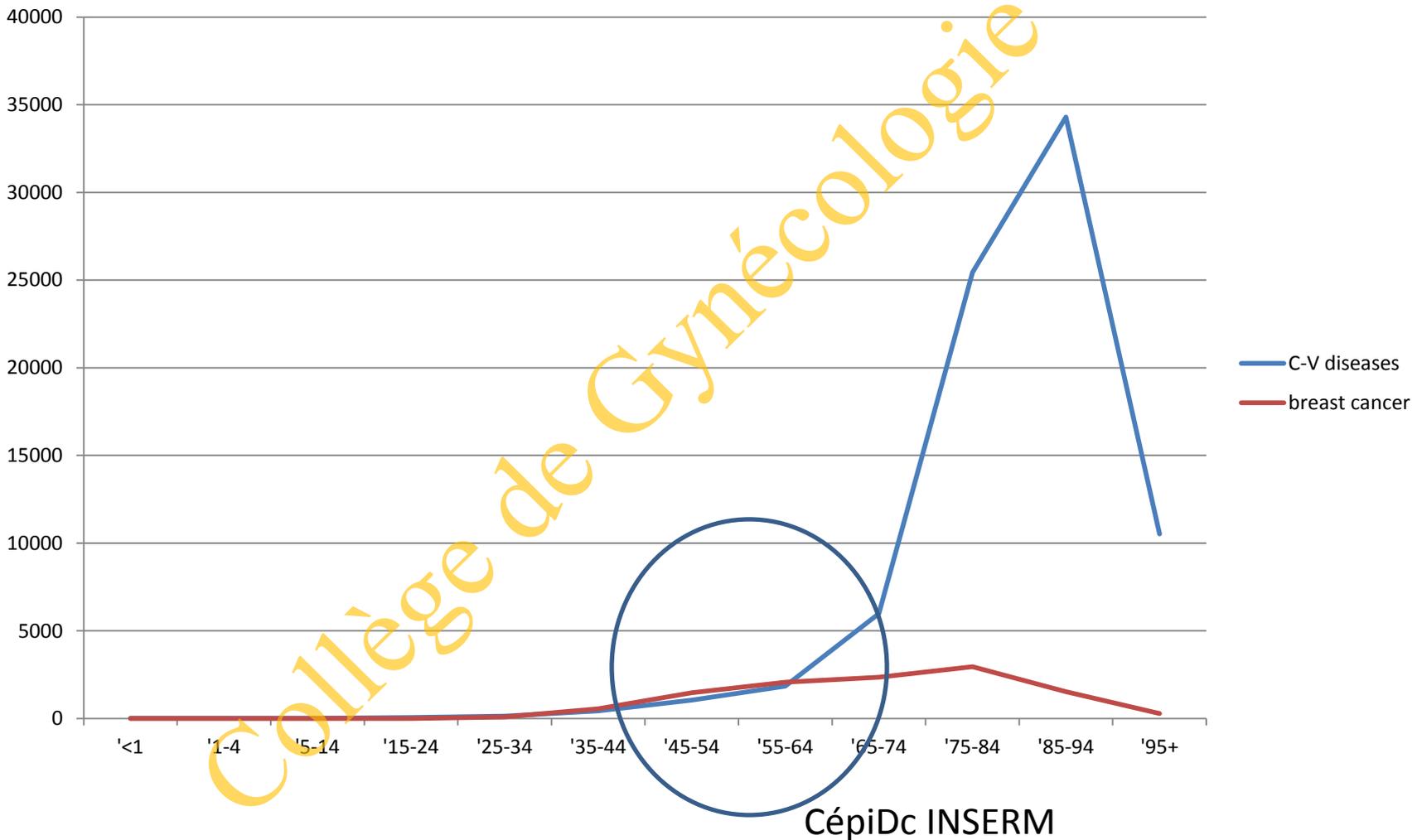


### Nombre de boîtes vendues dans le marché des estrogènes



Collège de Gynécologie CVM

# Mortalité France CV / Sein



# PLAN



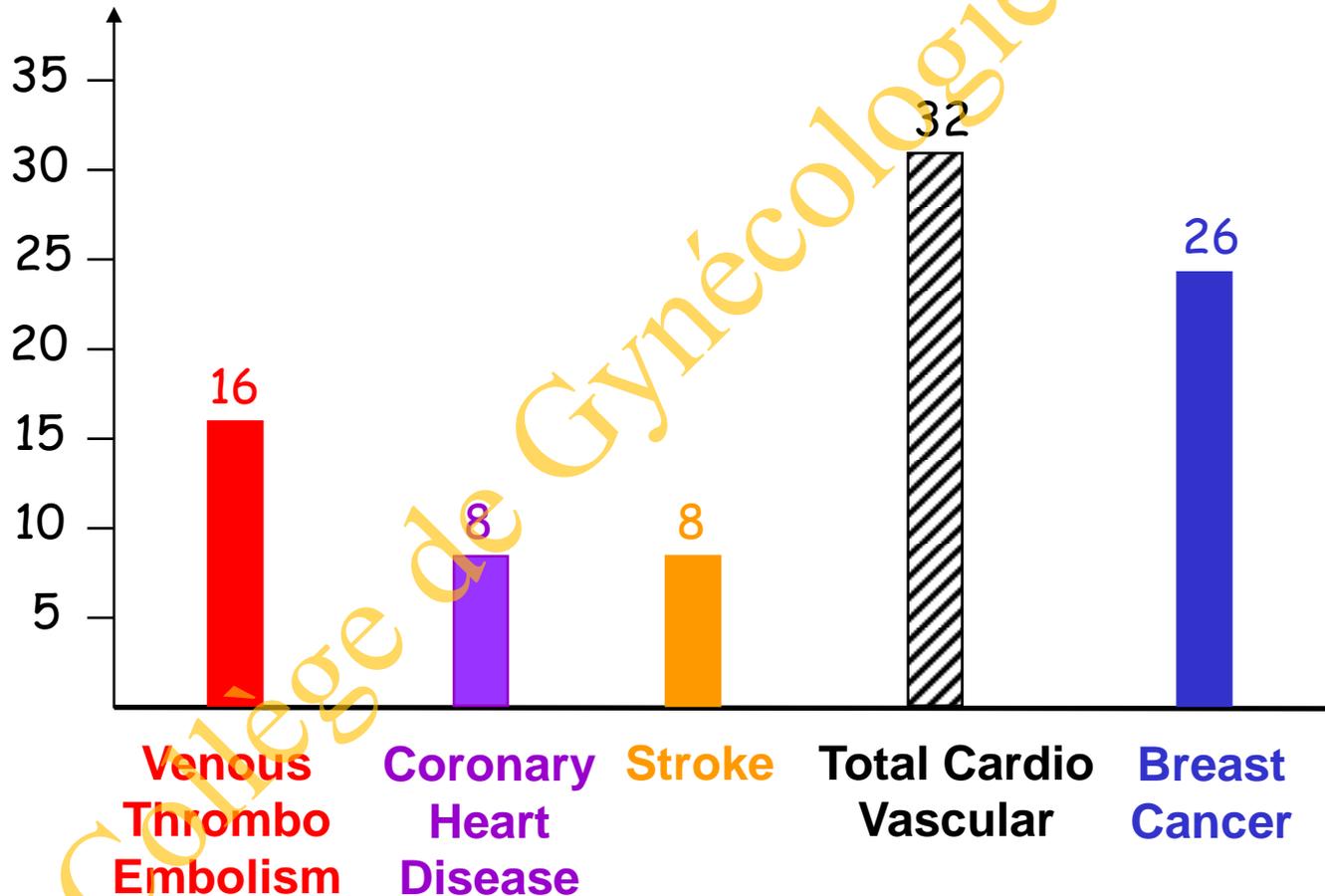
- Que nous dit l'histoire
  - Début d'utilisation des estrogènes
- Etat des lieux en France et en Europe
- **Impact du THM**
  - Artériel → les données récentes
  - Veineux
  - La balance bénéfice – risque vasculaire
  - Conclusion Les perspectives

Collège de Gynécologie CVM

# Les pathologies majeures entre 50 et 60 ans



Incidence / 10 000 women / year



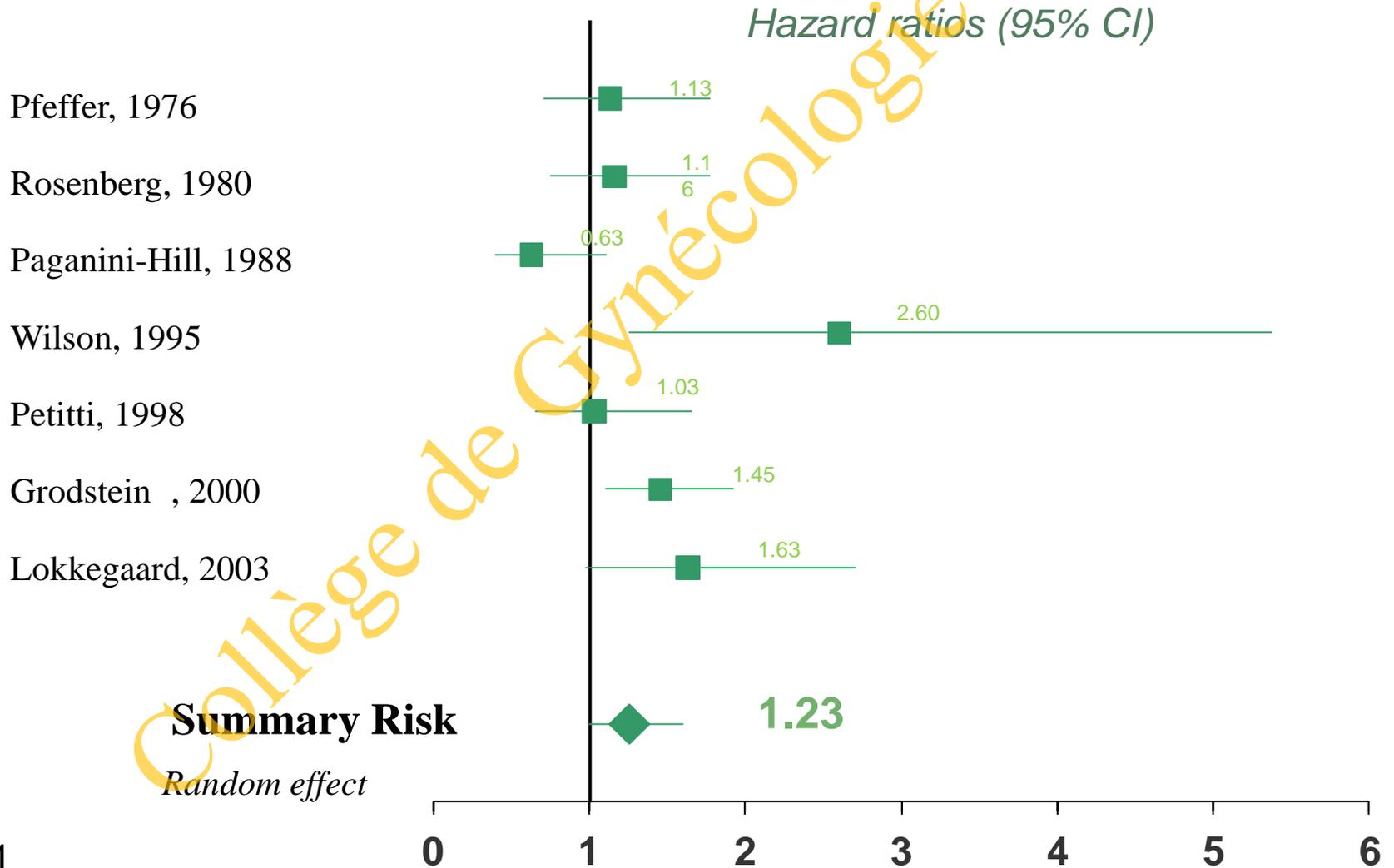
*Adapted from Monica and WHI*

# THM et AVC ischémique

## Etudes d'observation



### AVC



# THM et AVC ischémique

## Essai WHI - I



Maladie	E + P n=8506	Placebo n= 8102	RR	95% CI
Décès par AVC	16	13	1.20	0.58-2.50
AVC	94	59	1.50	1.08-2.08
Total	127	85	1.41	1.07-1.85

RR : Risque relatif  
CI : Intervalle de confiance

WHI, 2002, 2003

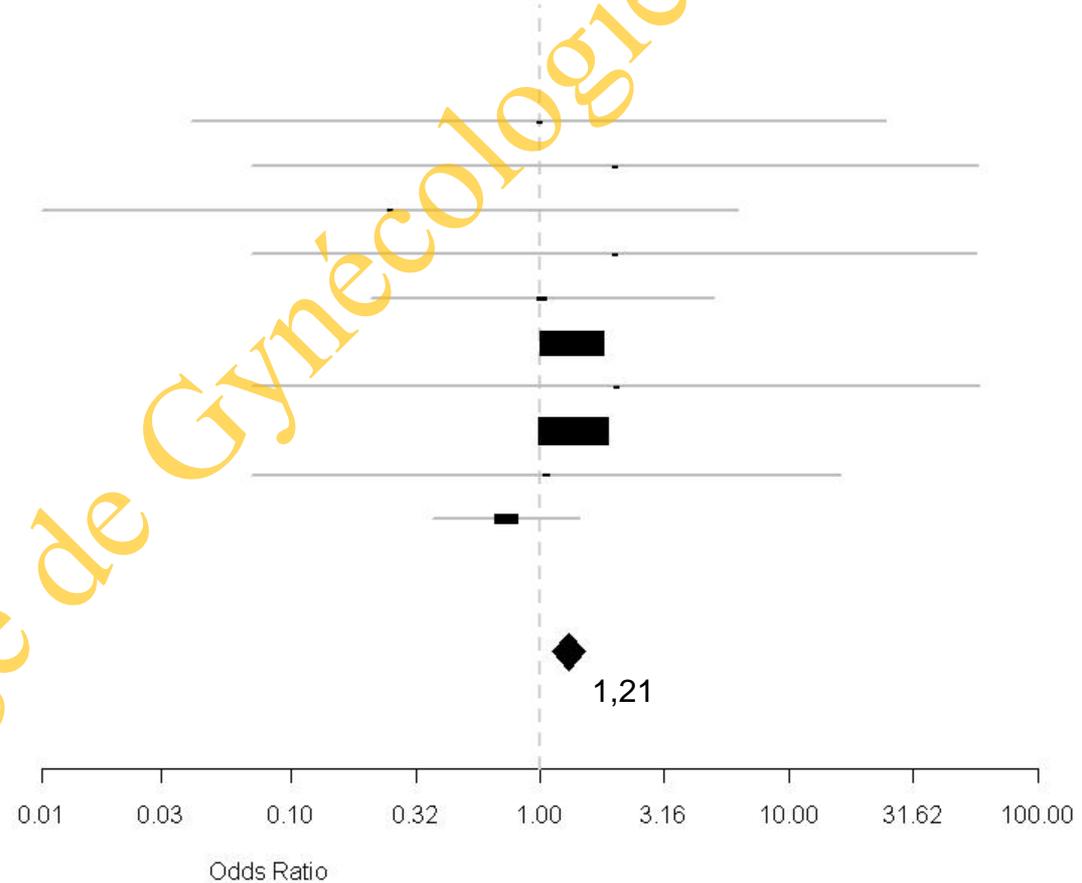
# THM et AVC ischémique

## Méta-analyse: essais randomisés



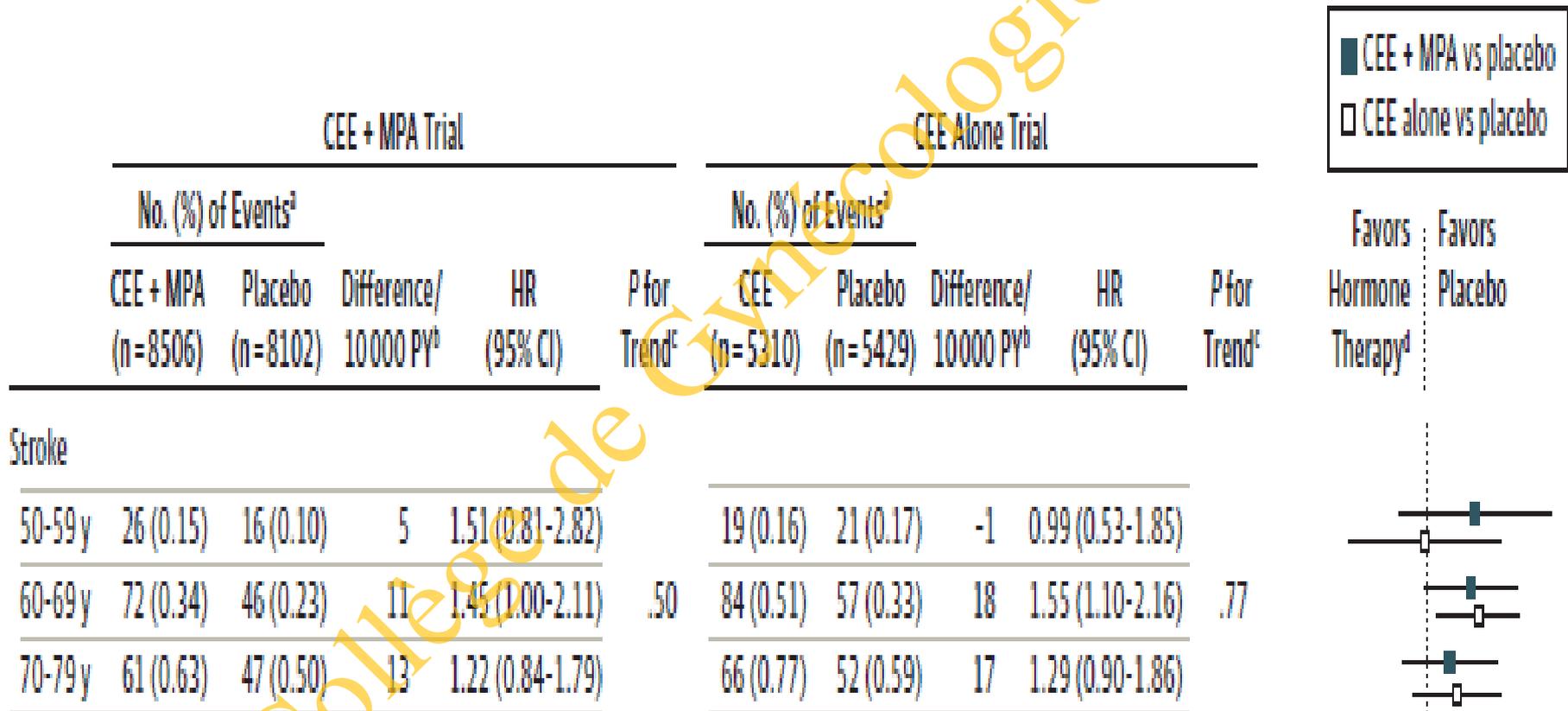
PEPI 1996 0,99 (0,04-21,92)  
KORFPS 1999 2,00 (0,07-59,03)  
Mosekilde 2000 0,25 (0,01-5,56)  
EPAT 2001 1,99 (0,07-58,99)  
Gallagher 2002 1,02 (0,21-4,94)  
WHI 2003-2008 1,34 (1,05-1,71)  
Jirapinyo 2003 2,02 (0,07-58,99)  
WHI 2004 1,37 (1,10-1,77)  
EPHT 2006 1,06 (0,07-17,20)  
WISDOM 2007 0,73 (0,37-1,46)

Summary



# THM et AVC ischémique

## Essai WHI et suivi : effet âge



# THM et AVC ischémique

## Impact voie administration



Type THM	Cas / Témoins	HR (IC à 95%)
THM=0	14496 / 55834	1
Oral	618 / 2025	1,28 (1,15-1,42)
Transdermique	103 / 441	<b>0,95</b> (0,75-1,20)

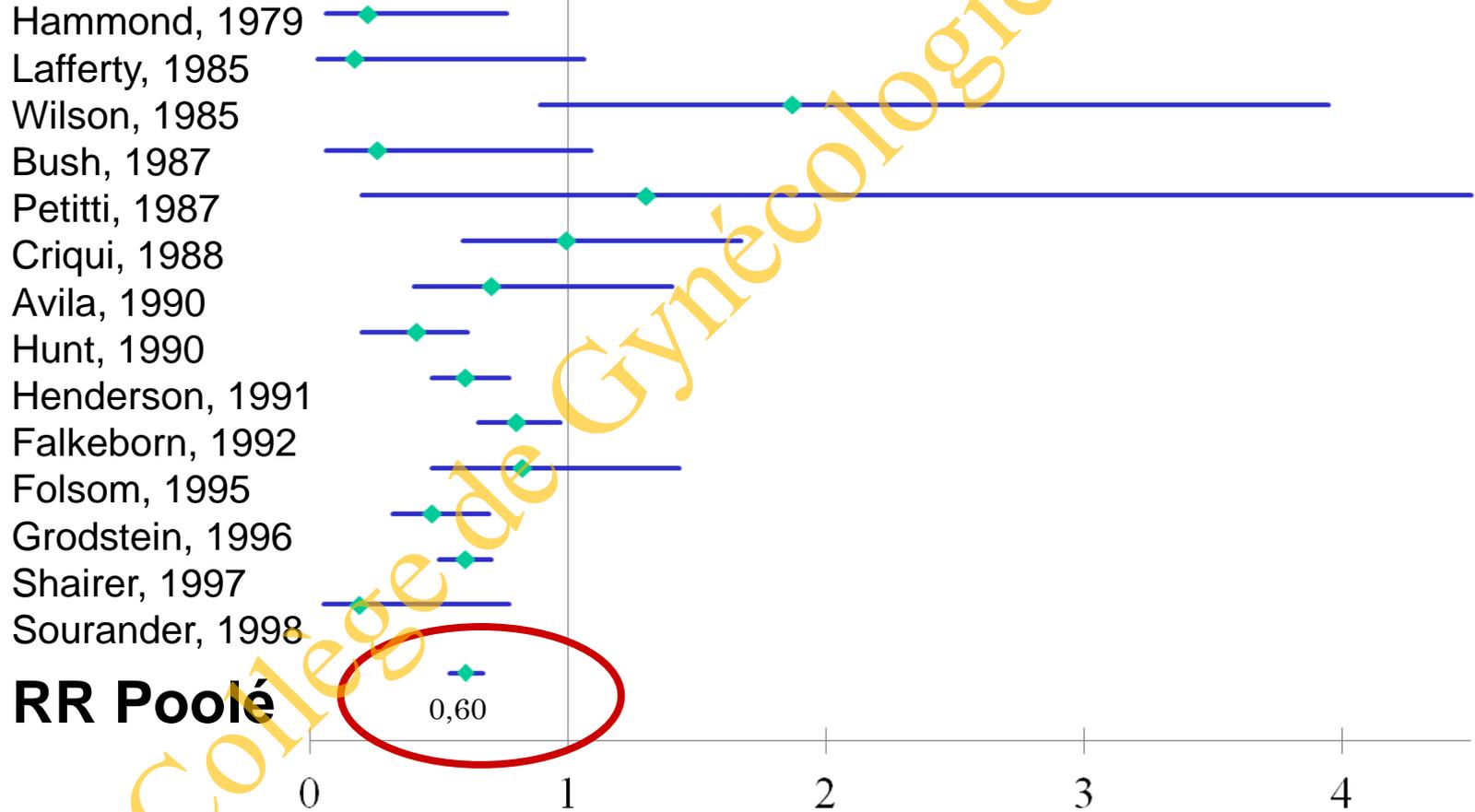
Collège de Gynécologue CVM

# THM et cardiopathie ischémique

## Etudes de cohorte



### IDM



—■— Risque relatif et intervalle de confiance à 95%

Oger et coll., 1999

# THM et cardiopathie ischémique

## Essai WHI

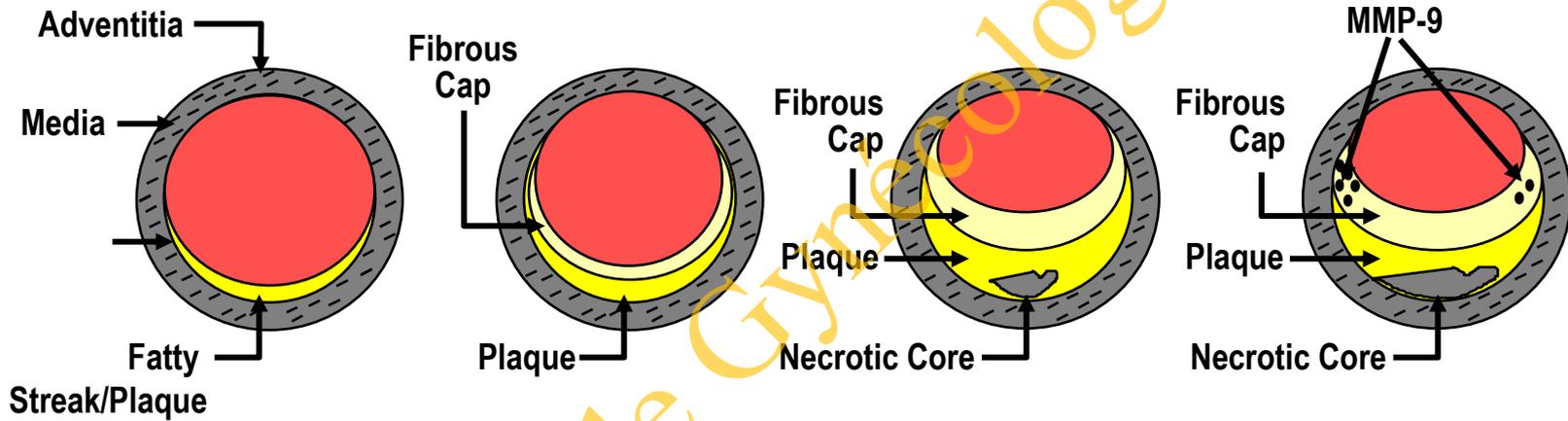


Outcome	E + P n=8506	Placebo n= 8102	RR	95% CI
Décès	33	26	1.18	0.70-1.97
Infarctus	133	96	1.32	1.02-1.72
Total	164	122	1.29	1.02-1.63

Collège de Gynécologie CVM

# Années depuis la Ménopause et Progression de l'athérosclérose dans la WHI

→ fenêtre d'opportunité



Années Postménopause	<5	5 to <10	10 to <15	≥15
% de participantes WHI	17%	19%	21%	43%

# THM et cardiopathie ischémique

## Etude WHI: Time hypothesis



Délai depuis la ménopause	< 10 ans	10-19 ans	> 20 ans
<b>Globalement</b>			
CHD (p=0.02)	<b>0.76</b> ( 0.50-1.10)	1.10 (0.84-1.46)	<b>1.28</b> (1.03-1.58)
<b>CEE Trial</b>			
CHD (p=0.15)	0.48 (0.20-1.17)	1.06 (0.64-1.44)	1.12 (0.86-1.46)
<b>CEE + MPA Trial</b>			
CHD (p=0.06)	0.88 (0.54-1.43)	1.23 (0.85-1.77)	1.66 (1.14-2.41)

# THM et cardiopathie ischémique

## Etude WHI et suivi : effet âge



Collège de Gynécologie CVM

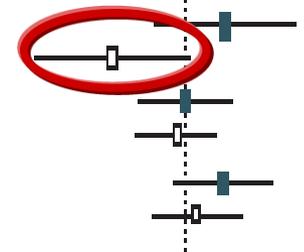
CEE + MPA Trial

CEE Alone Trial

	CEE + MPA Trial				P for Trend <sup>f</sup>	CEE Alone Trial				P for Trend <sup>f</sup>
	No. (%) of Events <sup>a</sup>		Difference/ 10 000 PY <sup>b</sup>	HR (95% CI)		No. (%) of Events <sup>a</sup>		Difference/ 10 000 PY <sup>b</sup>	HR (95% CI)	
	CEE + MPA (n=8506)	Placebo (n=8102)				CEE (n=5310)	Placebo (n=5429)			
<b>Primary end points</b>										
<b>Coronary heart disease</b>										
50-59 y	38 (0.23)	27 (0.17)	5	1.34 (0.82-2.19)	.81	21 (0.17)	35 (0.28)	-11	0.60 (0.35-1.04)	.08
60-69 y	79 (0.37)	73 (0.37)	0	1.01 (0.73-1.39)		100 (0.61)	108 (0.63)	-3	0.95 (0.72-1.24)	
70-79 y	79 (0.82)	59 (0.63)	19	1.31 (0.93-1.84)		83 (0.97)	79 (0.90)	7	1.09 (0.80-1.49)	

■ CEE + MPA vs placebo  
□ CEE alone vs placebo

Favors Hormone Therapy<sup>d</sup> | Favors Placebo



# THM et cardiopathie ischémique

## Discordance études



### → Résultats Etudes épidémiologiques // essai randomisés

- Biais et facteurs de confusion
- Populations d'étude (âge, BMI, insulino-résistance..)
- Traitements étudiés....

Collège de Gynécologie CVM

# Et la voie transdermique: Essai KEEPS



→ Essai KEEPS (NAMS Meeting annuel 3 Octobre 2012)

727 femmes ménopausées → randomisation

- Placebo
- CEE 0,45 mg/j + Progesterone
- E2 patch 50 mg/jour + Progesterone

Voie transdermique

Amélioration insulino-résistance HOMA – IR

**Pas de modification IMT entre les trois groupes**

# THM et risque artériel

## Conclusion



- Pas de preuve d'un bénéfice du THM
- Effet délétère possible des estrogènes oraux (1ère année)
- Pas d'extrapolation aux pratiques françaises
- **Importance probable de la Fenêtre d'intervention**
- Effet délétère du THM sur le risque d'AVC

# PLAN



- Que nous dit l'histoire
  - Début d'utilisation des estrogènes
- Etat des lieux en France et en Europe
- **Impact du THM**
  - Carcinologiques
  - Vasculaires : veineux
- Conclusion - Les perspectives

Collège de Gynécologie CVM

# THM et risque de thrombose veineuse

## Impact de la voie orale



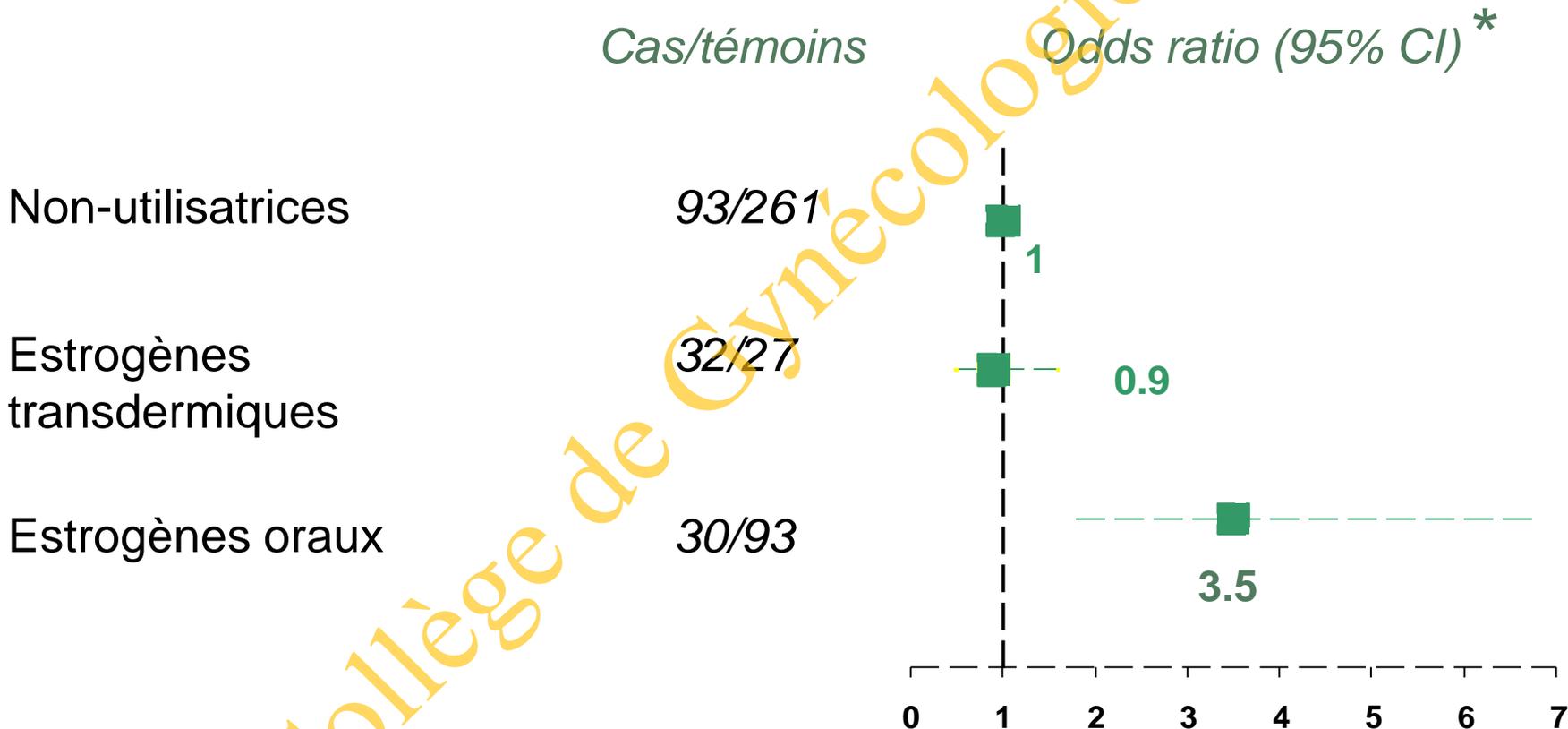
Etudes	Risque de 1 <sup>er</sup> évènement
<b>Etudes cas-témoins</b>	
7 études	2.1 (1.7 – 2.6)
<b>Etudes de cohorte</b>	
5 études	1.4 (1.3 – 1.5)
<b>Essais randomisés</b>	
6 études	<b>2.4 (1.9 – 3.0)</b>

Olié et al 2010 *Current opinion Hema*

- Risque plus important la 1<sup>ère</sup> année d'utilisation
- Disparition rapide de l'augmentation du risque à l'arrêt du traitement
- Pas d'augmentation de risque chez les anciennes utilisatrices

# THM et risque de MVTE – ESTHER

## Impact voie administration



Collège de Gynécologie C.V.V.

Ajusté sur le BMI, atcdx flx MVTE et varices



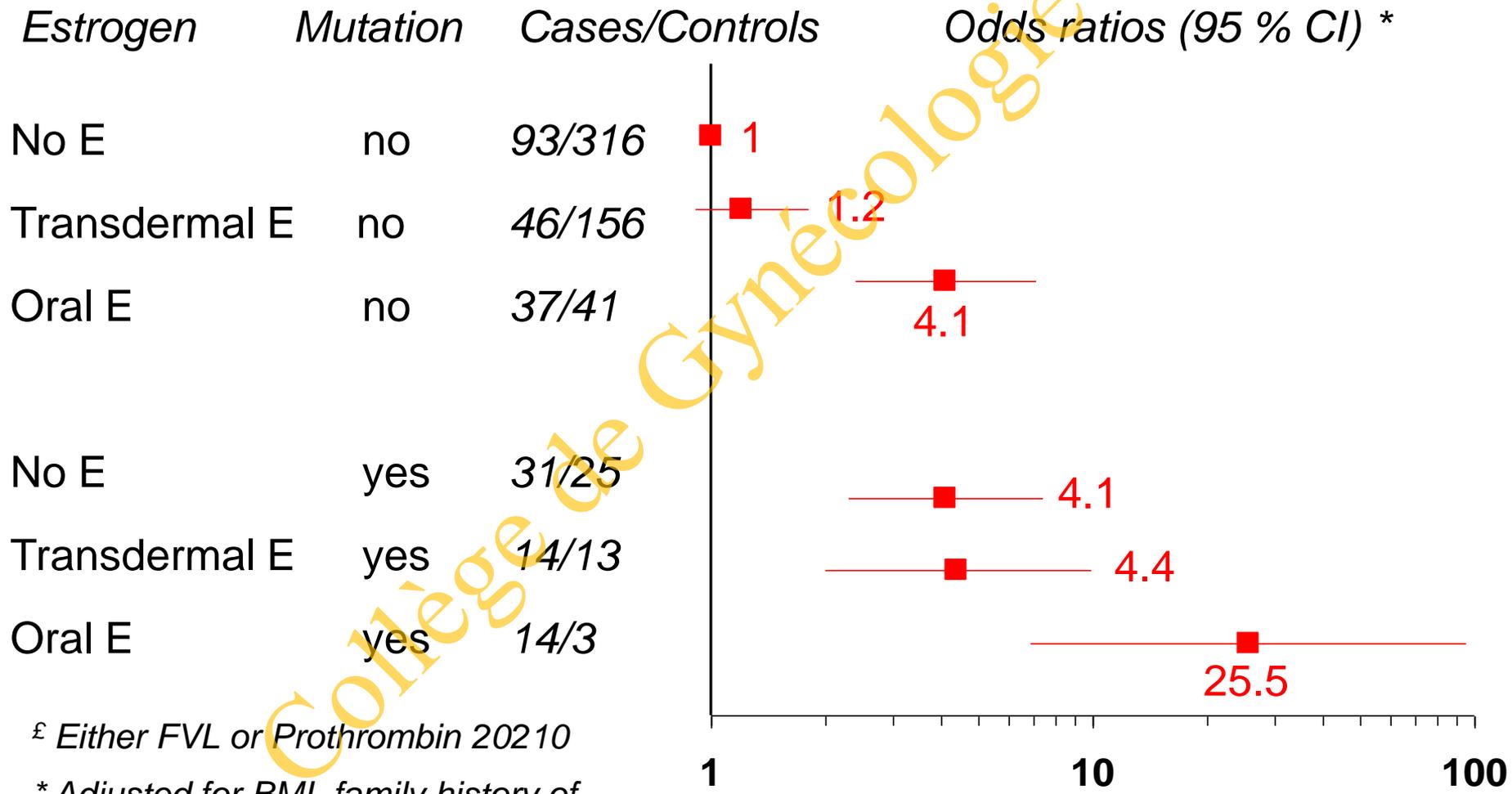
Auteur, année	RR	95% CI
Daly, 1996	2.0	(0.5 – 7.6)
Perez, 1997	2.1	(0.9 – 4.6)
Douketis 2005	0.8	(0.2 – 2.8)
ESTHER, 2007	0.9	(0.4 – 2.1)
E3N, 2010	1.1	(0.8 – 1.8)
Renoux, 2010	1.0	(0.9 – 1.1)
MWS, 2012	0.8	(0.6 – 1.1)
Roach, 2012	1.1	(0.6 – 1.8)

*Pooled OR*

**1.0 ( 0.9 – 1.1)**

# THM et risque de MVTE – ESTHER

## Impact des mutations thrombogènes



£ Either FVL or Prothrombin 20210

\* Adjusted for BMI, family history of VTE and varicose veins

# THM et risque de MVTE – ESTHER

## Impact du progestatif associé



Non-users

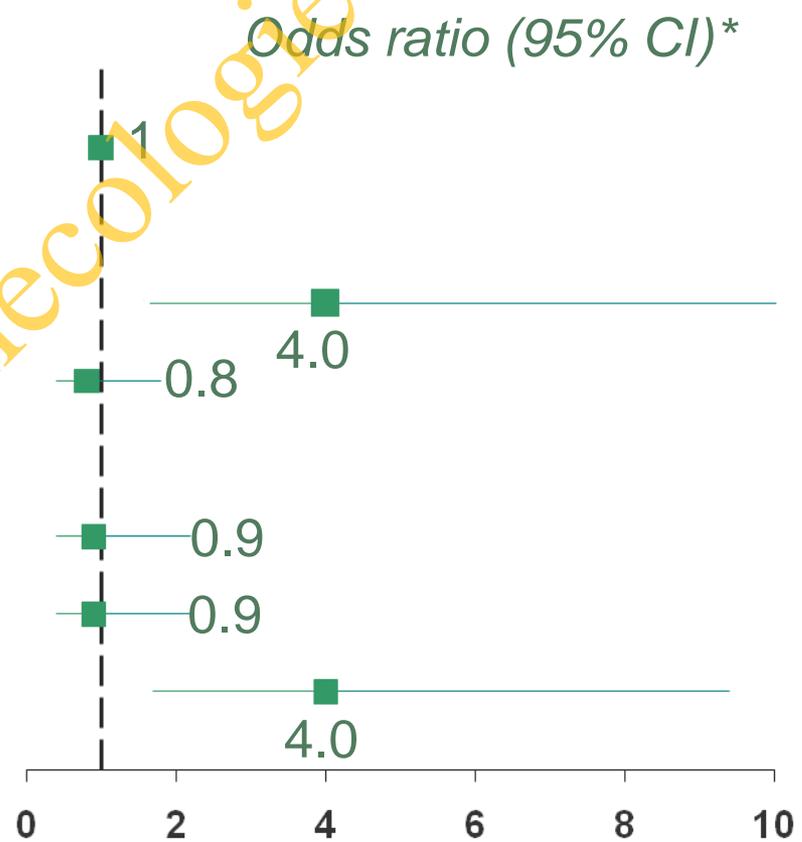
Oral oestrogen

Transdermal oestrogen

Micronised progesterone

Pregnane derivatives

Norpregnane derivatives

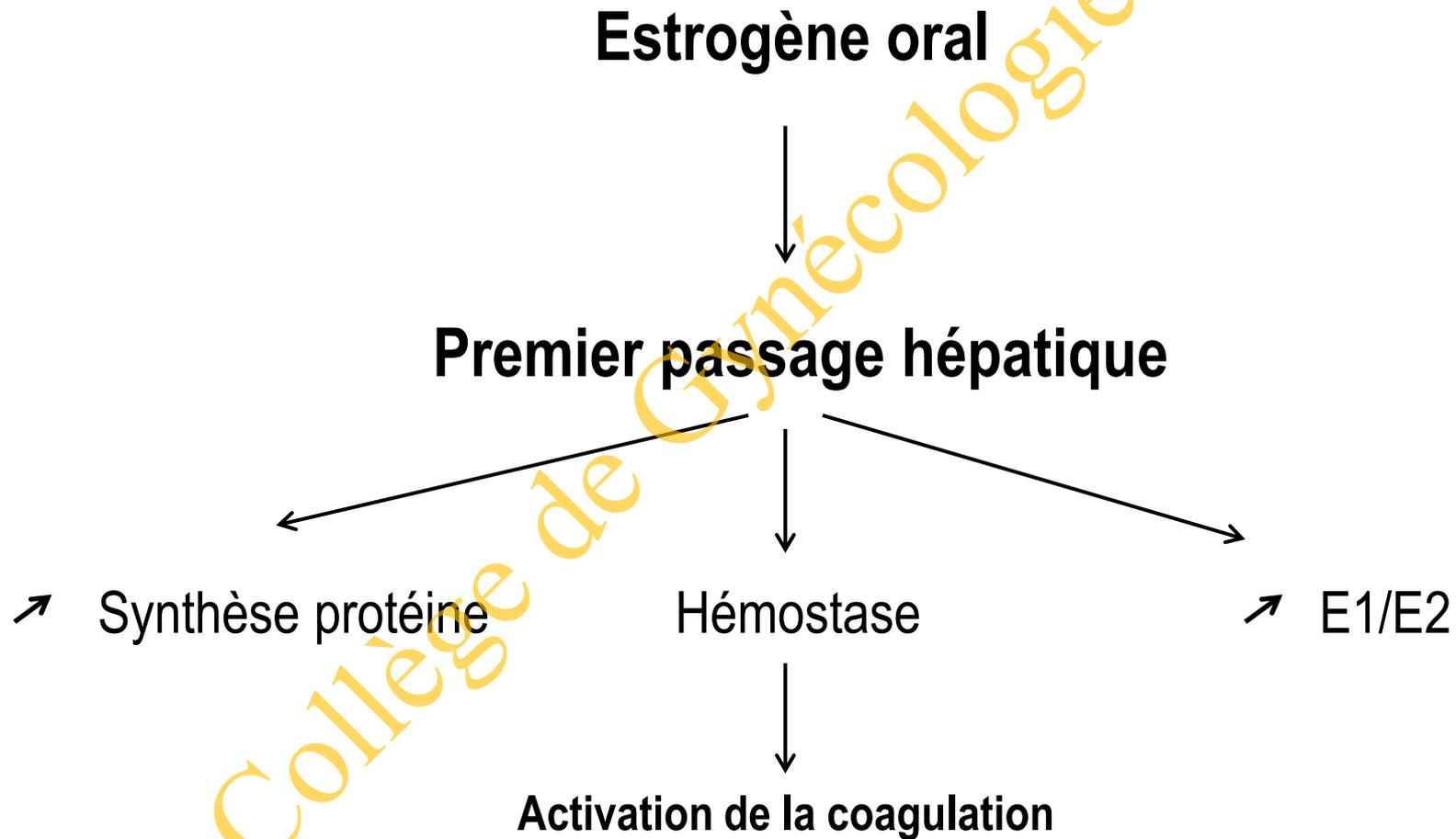


**Canonico et al.**  
**Circulation 2007**

\* Adjusted for body-mass index, family history of VTE and varicose veins

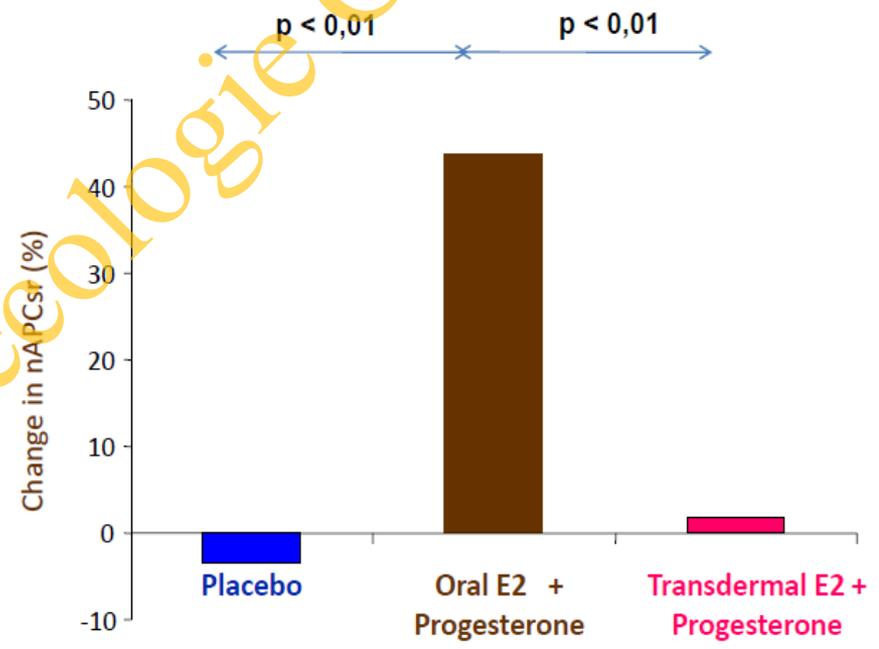
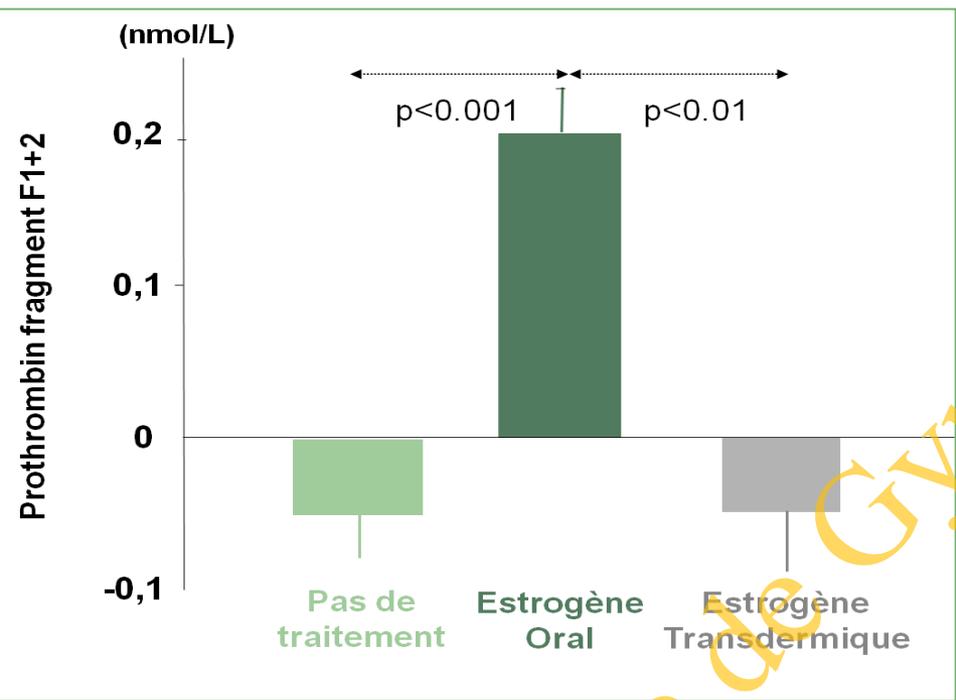
# Plausibilité biologique

## Effet de la voie d'administration



# Plausibilité biologique

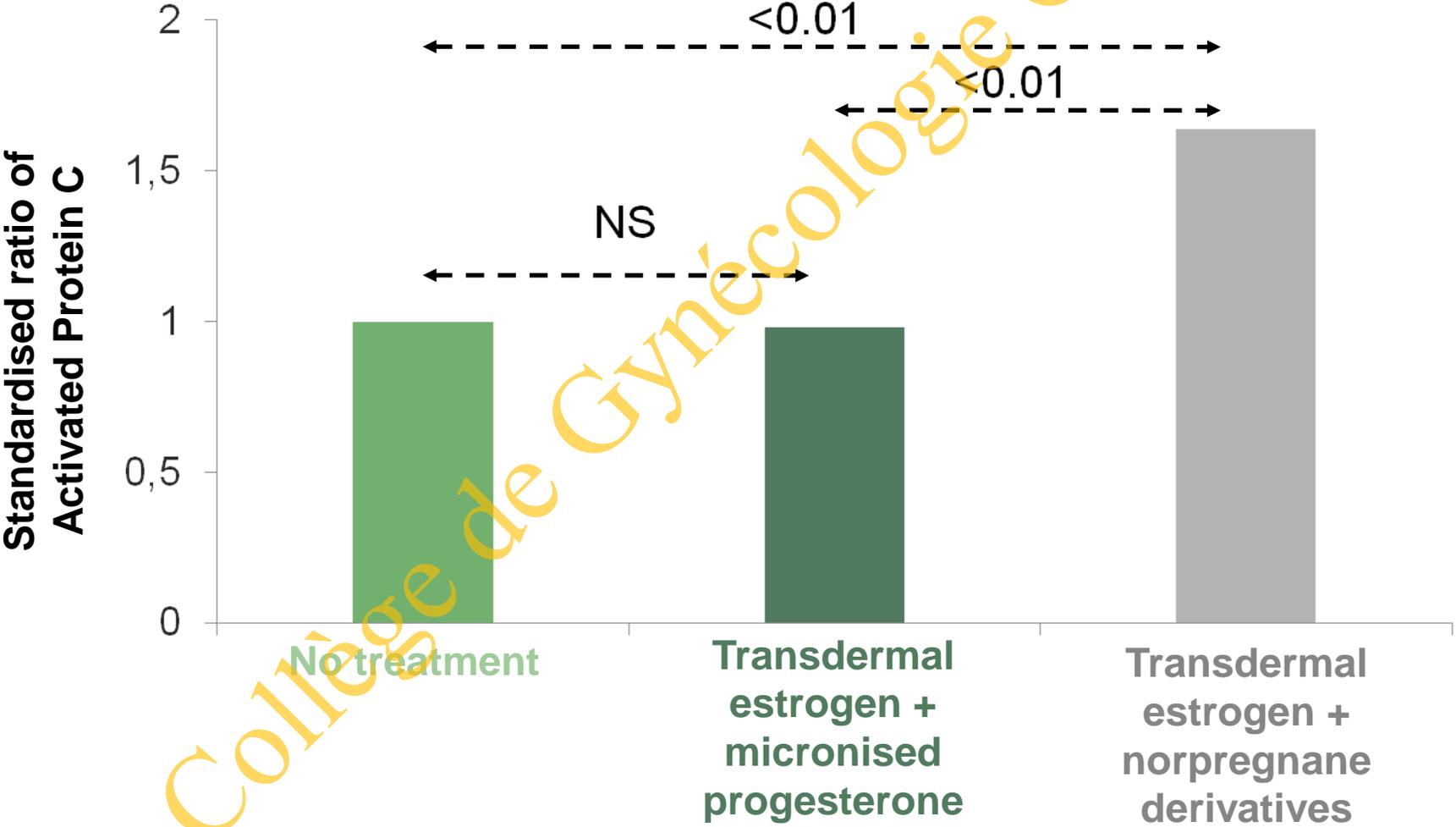
## Effet du THM sur la coagulation



*Essai IMEP*  
*Scarabin et al ATVB 2007*

*Essai SARAH + Essai Post*  
*Oger et al ATVB 2003*  
*Post et al ATVB 2003*

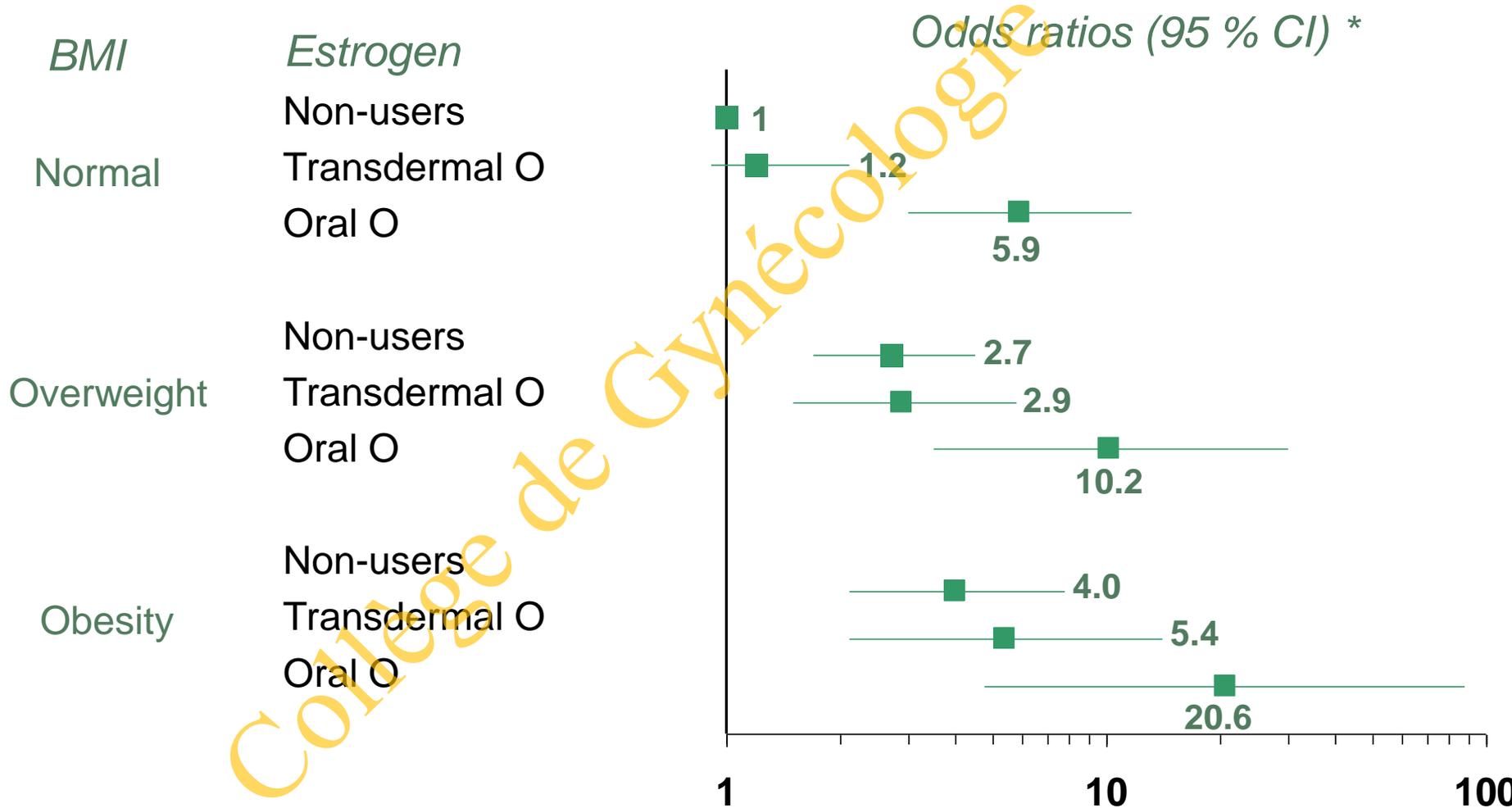
# Etude SNAC – Résultats



Collège de Gynécologie CVM

# THM et risque de MVTE – ESTHER

## Impact du BMI



Canonico et al., JTH 2006

\* Adjusted for family history of VTE and varicose veins



- **Etude MEVE**

Cohorte rétrospective

Consultation d'hémostase → Hôtel-Dieu, Paris

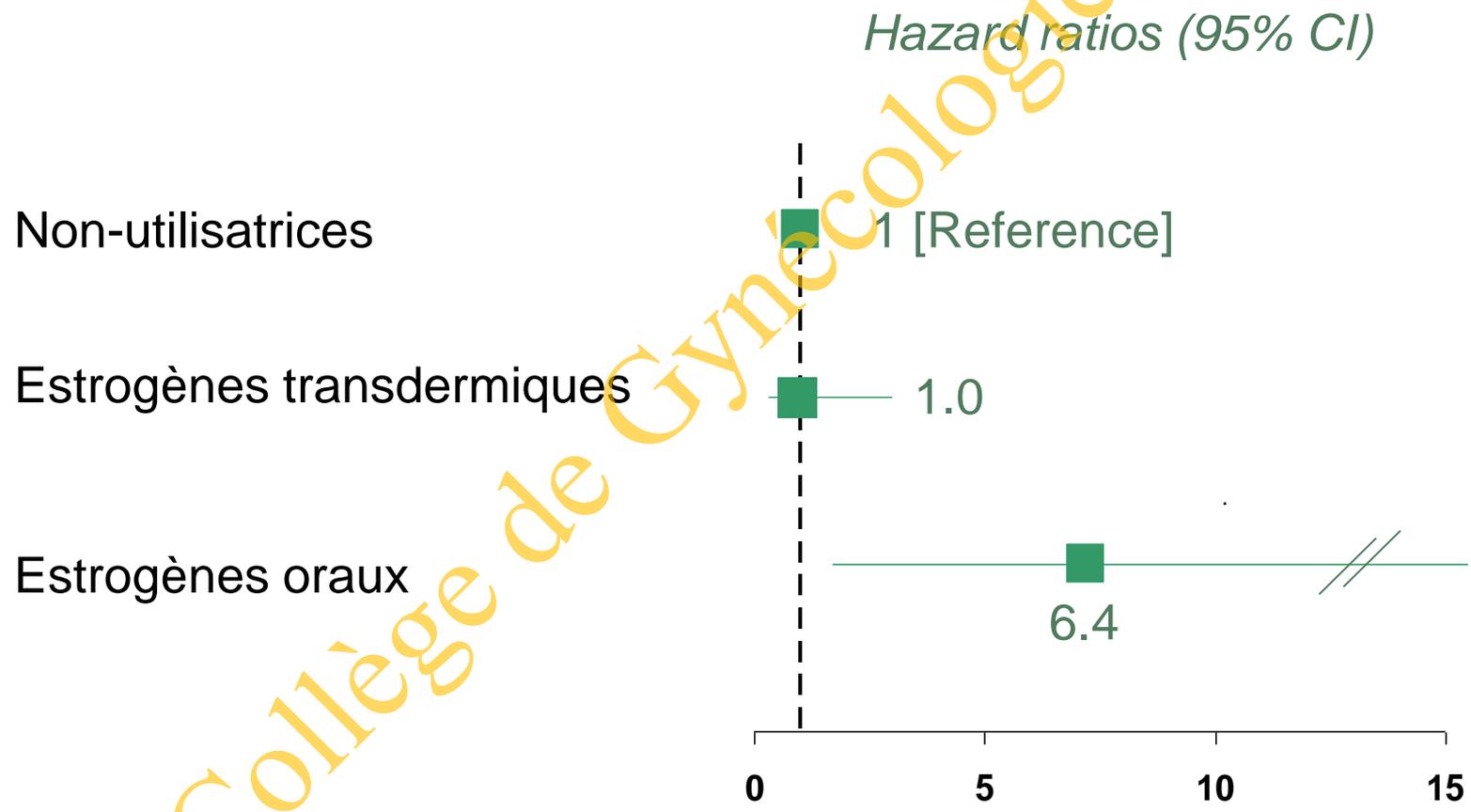
1023 femmes recrutées entre 2000 et 2005

Âge → 45 -70 ans

77 cas de MVTE (récurrence) documentées

# THM et risque de récurrence de MVTE

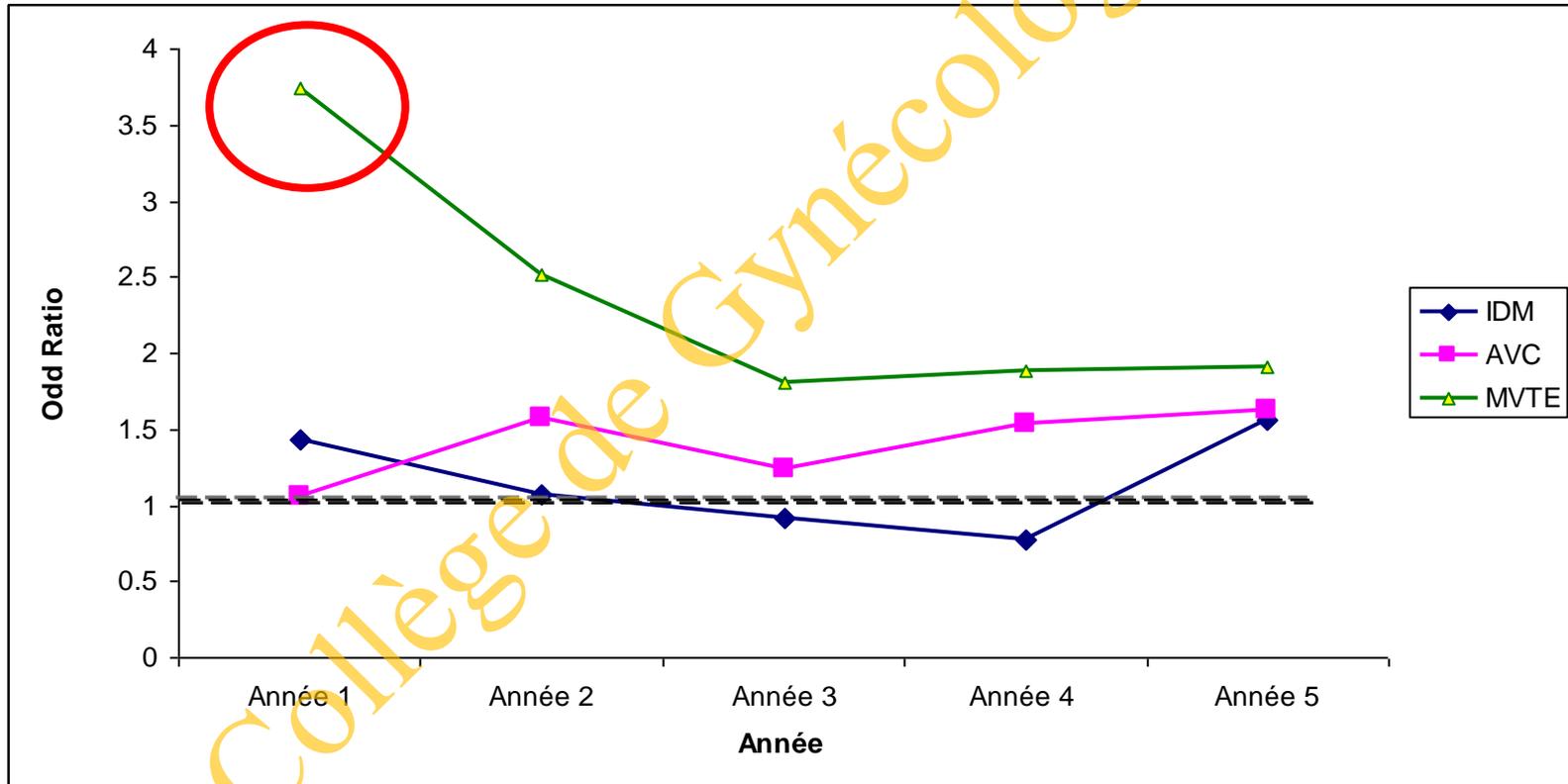
## Etude MEVE



Collège de Gynécologie C.V.V.

# THM et pathologies vasculaires

## Effet durée



# THM et pathologies vasculaires

Cochrane Mars 2015



## Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

**Patient or population:** Post-menopausal women

**Intervention:** Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause

**Comparison:** Placebo or no treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause				
Death (all-causes)	Study population		0.70 (0.52-0.95)		⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	
	22 per 1000	16 per 1000 (12 to 21)				
Coronary heart disease (death from cardiovascular causes and non-fatal myocardial infarction)	Study population		0.52 (0.29-0.96)		⊕⊕⊕○ moderate <sup>1,2</sup>	
	18 per 1000	10 per 1000 (5 to 18)				
Stroke	Study population		RR 1.37 (0.80 to 2.34)	8143 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	9 per 1000	13 per 1000 (7 to 21)				
Venous thromboembolism	Study population		RR 1.74 (1.11 to 2.73)	9838 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	6 per 1000	11 per 1000 (7 to 17)				

# Conclusion



- Traiter le syndrome climatérique quand la qualité de vie est altérée
  - Traiter avec E2 extradigestif et progestérone micronisée ou dérivés proches
  - Après évaluation des risques de chaque femme
  - Adapter le traitement à chaque femme de façon individuelle → **RCP**
- Balance risque bénéfice positive