

***THM dès la ménopause***

***Une balance bénéfices-risques favorable?***

Sylvie Mesrine

# Pourquoi une telle discordance en cardiovasculaire entre les études de cohorte et la WHI?

- Des traitements différents dans la WHI
- Des femmes plus à risque cardiovasculaire dans la WHI
- L'effet bien-portant dans les études de cohorte
- La non-capture des événements précoces dans les études de cohorte
- Des femmes avec des symptômes climatiques dans les études de cohorte
- Des femmes plus jeunes (timing hypothesis) dans les études de cohorte

# Risque cardiovasculaire et de mortalité en fonction du délai depuis la ménopause à l'entrée (WHI rand CEE et CEE+MPA)

	Years Since Menopause			P Value for Trend†
	<10	10-19	≥20	
	HR (95% CI)*	HR (95% CI)*	HR (95% CI)*	
CHD‡	0.76 (0.50-1.16)	1.10 (0.84-1.45)	1.28 (1.03-1.58)	.02
Stroke	1.77 (1.05-2.98)	1.23 (0.92-1.66)	1.26 (0.98-1.62)	.36
Total mortality	0.76 (0.53-1.09)	0.98 (0.78-1.24)	1.14 (0.96-1.36)	.51
Global index§	1.05 (0.86-1.27)	1.12 (0.98-1.27)	1.09 (0.98-1.22)	.82

Rossouw, JAMA, 2007, 297, 1465-1477

# Risque cardiovasculaire et de mortalité en cas de BDC modérées à sévères sous THM (WHI CEE et CEE+MPA) selon l'âge à l'inclusion

	50-59 y	60-69 y	70-79 y	P Value	
	HR (95% CI)*	HR (95% CI)*	HR (95% CI)*	Trend†	Interaction With Vasomotor Symptoms‡
CHD§	0.86 (0.44-1.65)	1.20 (0.70-2.04)	5.08 (2.08-12.40)	<.01	.04
Stroke	1.09 (0.49-2.43)	0.75 (0.39-1.45)	3.94 (1.09-14.23)	.28	.34
Total mortality	0.85 (0.46-1.56)	1.27 (0.77-2.12)	1.56 (0.81-3.00)	.22	.72
Global index	0.98 (0.70-1.38)	1.02 (0.75-1.37)	2.10 (1.35-3.27)	.02	.15

## Mais méthodologie discutable car:

Le délai depuis la ménopause est celui à l'entrée dans l'étude, mais 25 à 50 % des femmes ont été sous THM avant l'entrée dans l'étude

Les femmes sont parfois ménopausées très jeunes dans la WHI

	CEE	CEE+MPA
< 40 ans	23,3%	2,5%
40-49 ans	30,0%	34,5%
> 50 ans	46,7%	63,0%

# Bénéfices-risques du THM initié juste après la ménopause (WHI)

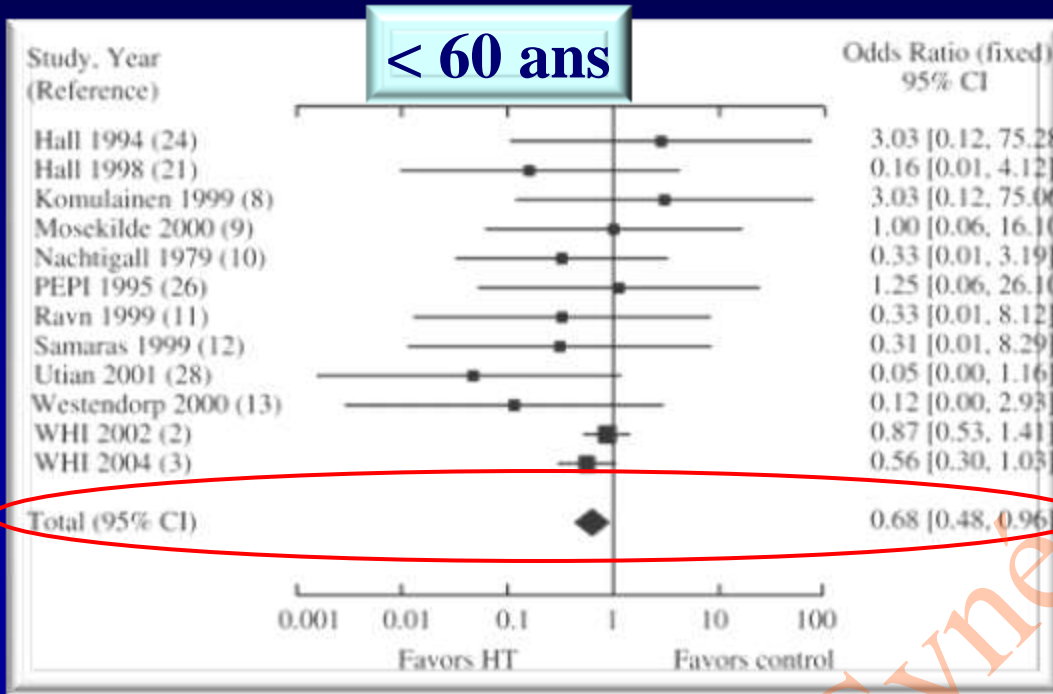
	Use of Conjugated Equine Estrogens				P for Gap Time Interaction <sup>a</sup>	Use of Conjugated Equine Estrogens/ Medroxyprogesterone Acetate				P for Gap Time Interaction <sup>a</sup>
	Time From Menopause to First Use of HT, years					Time From Menopause to First Use of HT, years				
	<5		≥5			<5		≥5		
	HR	95% CI	HR	95% CI		HR	95% CI	HR	95% CI	
<b>Coronary heart disease</b>										
No prior HT <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>		0.89	0.67, 1.20	0.40	0.99	0.49, 1.98	1.19	0.91, 1.57	0.42
Prior HT	1.22	0.89, 1.67	1.04	0.58, 1.86		1.57	0.99, 2.50	1.45	0.69, 3.06	
<b>Stroke</b>										
No prior HT	—		1.64	1.12, 2.41	0.96	0.92	0.38, 2.24	1.31	0.96, 1.79	1.00
Prior HT	1.36	0.98, 1.90	0.56	0.20, 1.28		1.20	0.71, 2.03	1.10	0.46, 2.68	
<b>Venous thromboembolism</b>										
No prior HT	—		1.07	0.65, 1.76	0.65	2.26	1.00, 5.10	2.59	1.81, 3.71	0.45
Prior HT	1.71	1.12, 2.60	1.37	0.64, 2.95		1.78	1.05, 3.02	1.07	0.40, 2.81	
<b>Invasive breast cancer</b>										
No prior HT	1.12	0.39, 3.21	0.58	0.36, 0.93	0.20	1.77	1.07, 2.93	0.99	0.74, 1.31	0.03
Prior HT	1.00	0.66, 1.51	0.77	0.33, 1.80		2.06	1.30, 3.27	1.30	0.57, 2.99	
<b>Invasive colorectal cancer</b>										
No Prior HT	—		1.10	0.61, 1.99	0.34	—		0.72	0.42, 1.16	0.42
Prior HT	1.43	0.82, 2.51	—			0.35	0.13, 0.94	—		
<b>Invasive endometrial cancer</b>										
No prior HT	—		—		—	—		0.57	0.26, 1.22	0.97
Prior HT	—		—			0.80	0.31, 2.11	—		
<b>Hip fracture</b>										
No prior HT	—		0.87	0.48, 1.60	0.58	—		0.81	0.53, 1.24	0.04
Prior HT	0.54	0.30, 0.99	—			0.25	0.09, 0.74	—		
<b>Death from other causes<sup>d</sup></b>										
No prior HT	1.15	0.50, 2.69	0.91	0.70, 1.19	0.14	0.66	0.31, 1.40	1.05	0.80, 1.37	0.21
Prior HT	1.27	0.99, 1.63	0.76	0.45, 1.30		0.69	0.44, 1.11	0.79	0.36, 1.76	
<b>Global index<sup>e</sup></b>										
No prior HT	0.90	0.53, 1.53	0.98	0.83, 1.16	0.05	1.13	0.84, 1.53	1.12	0.99, 1.28	0.93
Prior HT	1.22	1.04, 1.43	0.71	0.50, 1.00		1.11	0.90, 1.37	1.09	0.77, 1.55	
<b>Total invasive cancer</b>										
No prior HT	1.72	1.00, 2.94	0.84	0.66, 1.07	0.07	1.07	0.73, 1.55	0.90	0.76, 1.07	0.25
Prior HT	1.07	0.85, 1.33	0.48	0.27, 0.84		1.17	0.90, 1.52	1.08	0.69, 1.67	
<b>Total mortality</b>										
No prior HT	1.15	0.50, 2.69	0.91	0.70, 1.19	0.14	0.73	0.38, 1.39	1.05	0.84, 1.33	0.36
Prior HT	1.27	0.99, 1.63	0.76	0.45, 1.30		0.83	0.57, 1.21	0.95	0.51, 1.76	

Prentice, Am J Epidemiol, 2009, 170, 12-23

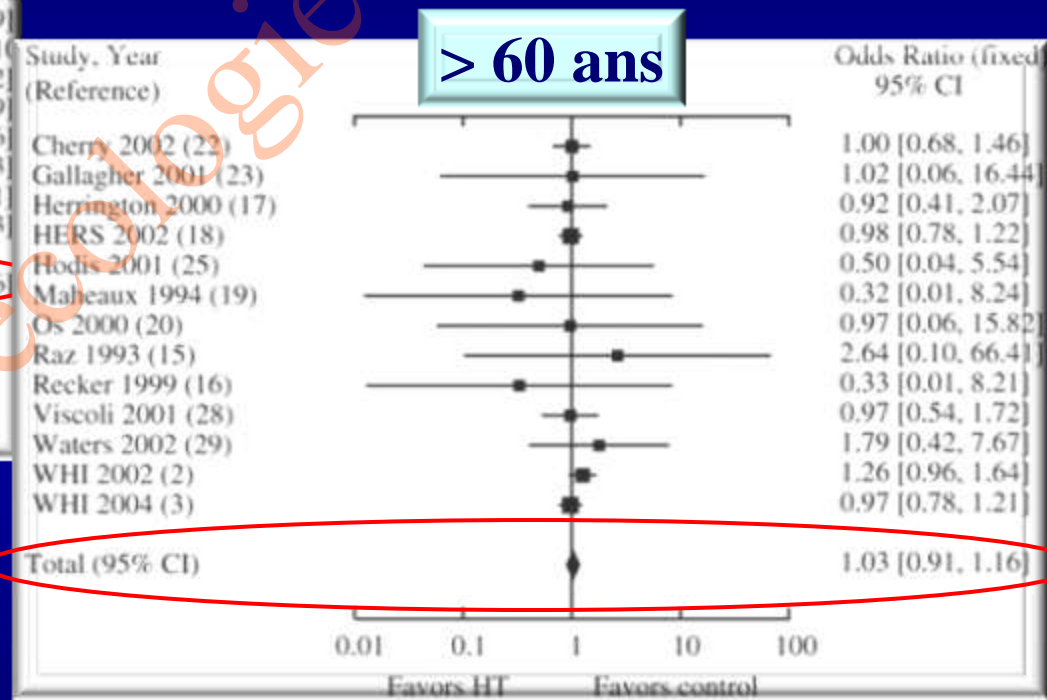
# Mais méthodologie encore plus discutable car:

- Peu de données dans certains groupes , résultats non robustes
- Pas d'ajustement sur les facteurs de risque pour l'étude randomisée, alors que les femmes de la branche CEE sont très différentes de la branche CEE+MPA ; les données de la cohorte prospective sont ajustées
- pas de prise en compte de la durée du THM avant l'inclusion dans l'étude, pb si les risques étudiés varient en fonction de la durée de prise du traitement
- possible « biais du survivant » par l'absence de prise en compte des événements de santé survenus sous THM avant l'inclusion dans l'étude

# Evénements cardiovasculaires sous THM suivant l'âge



**< 60 ans / > 60 ans**  
**OR 0,66 [CI95% 0,46- 0,95]**



Métaanalyse de 23 études randomisées de plus de 6 mois THM/placebo rapportant au moins un evt CV en cours d'étude: 39049 femmes, suivi moyen 4,9 ans +/- 1,7



# Le THM après la WHI AFSAPPS 12/2003

## Femme présentant des troubles fonctionnels

Le rapport bénéfice/risque reste *favorable dans les troubles du climatère perçus par la patiente* comme altérant sa qualité de vie. Le traitement alors *peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. ...ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, ... éventuellement par une suspension temporaire du traitement* pour contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité.

## Chez la femme sans trouble fonctionnel et sans facteur de risque d'ostéoporose

Dans cette situation, la prescription de THM n'est pas recommandée, en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

# Le THM après la WHI AFSAPPS 12/2003 et 10/2004

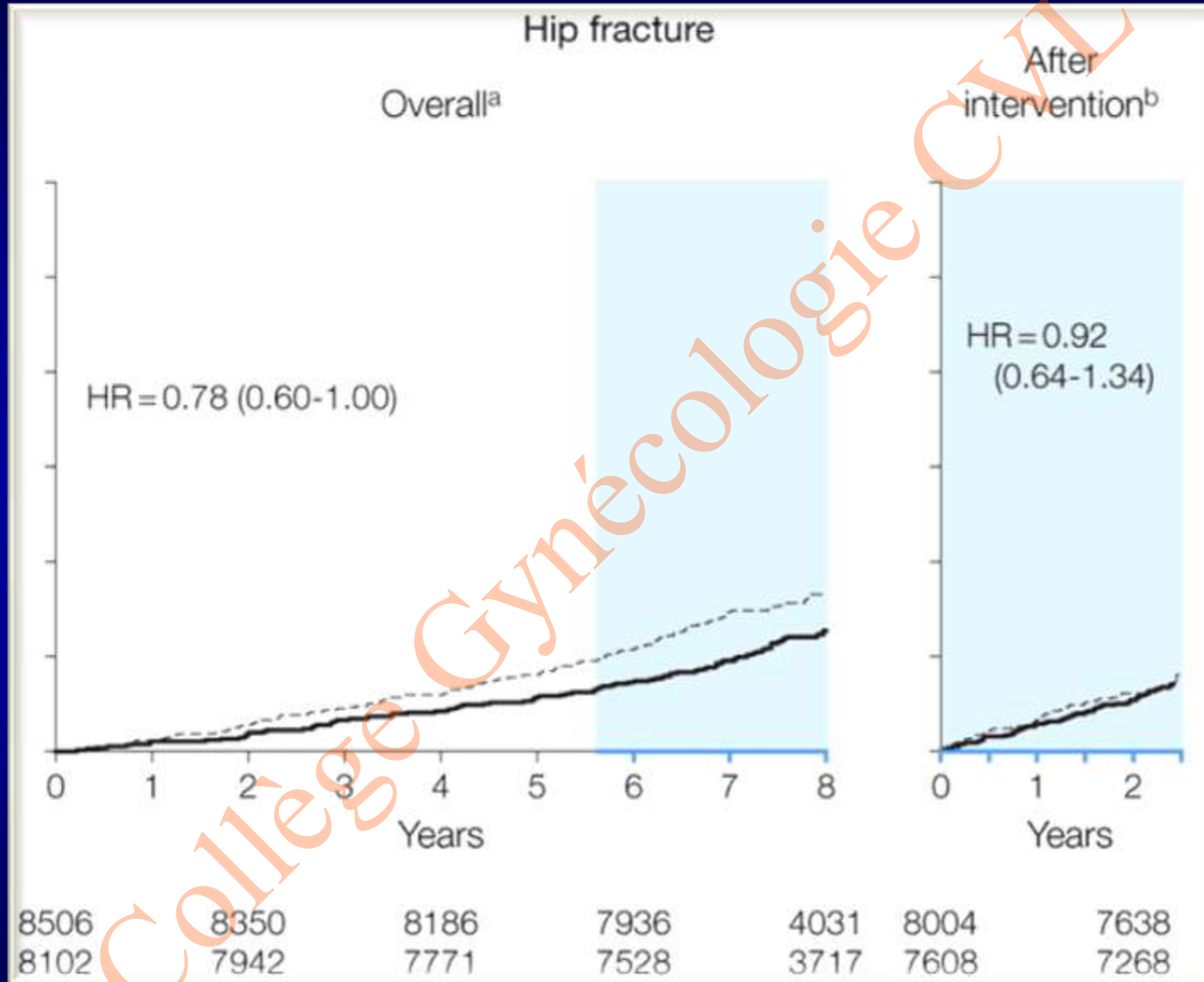
## Femme ayant des facteurs de risque d'ostéoporose

Dans la *prévention du risque fracturaire*, le rapport *bénéfice/risque* du THM, quel que soit le produit envisagé, *est défavorable* sur la base des données actuellement disponibles. Son administration ne pourra être envisagée que si la femme présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose ....

## Recommandations d'octobre 2004:

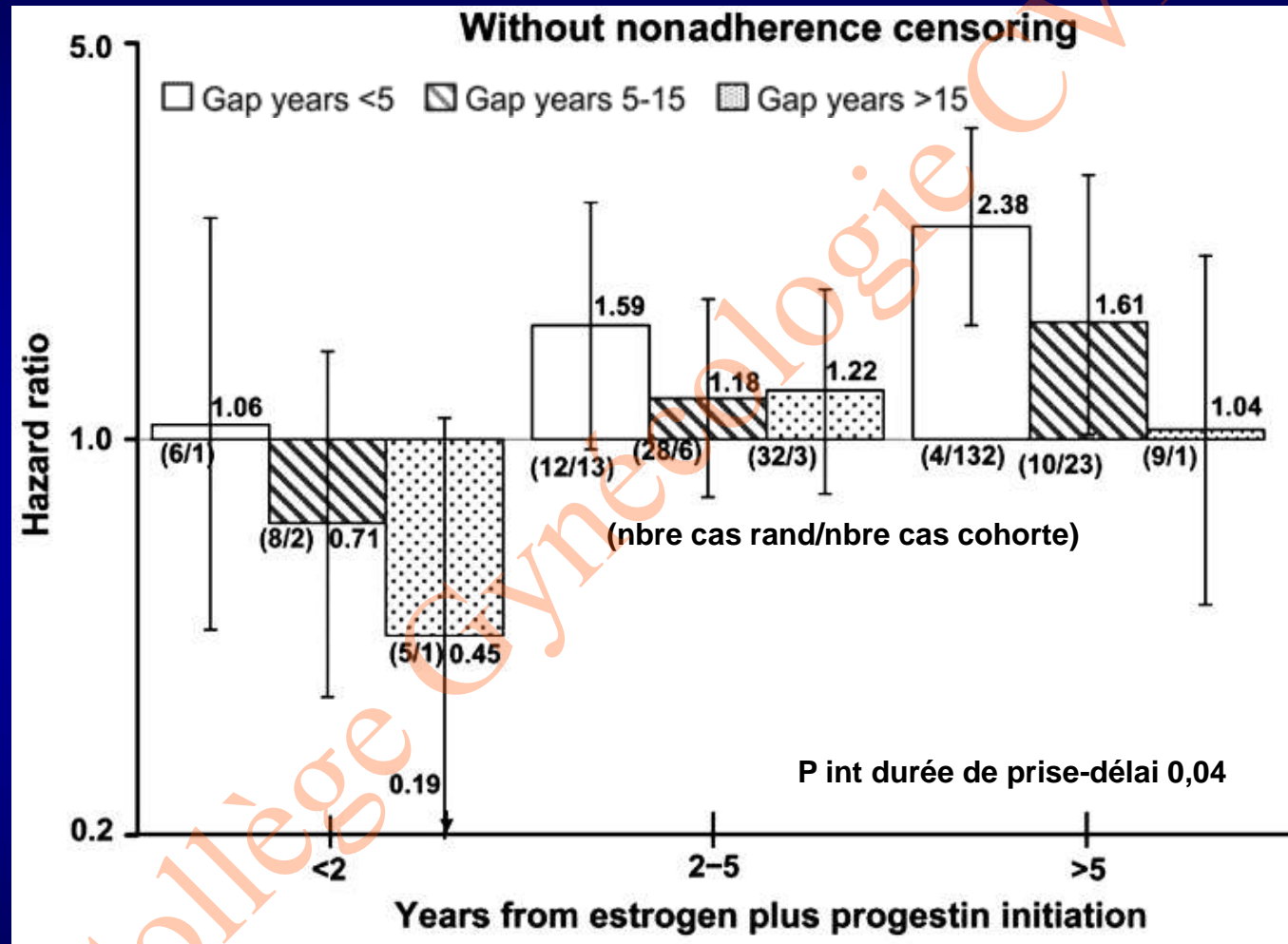
*En cas d'ostéoporose sans fracture*, le THM peut être prescrit comme *traitement préventif de première intention* chez la femme de moins de 60 ans ayant des *troubles climatiques*

# Risque de fracture du col sous et après THM (WHI randomisée)



Heiss, JAMA, 2008, 299, 1036-1045

# RR de cancer du sein sous THM suivant le délai d'initiation depuis la ménopause et la durée de prise



WHI cohorte et randomisée combinées: CEE+MPA sans THM antérieur

Prentice, Am J Epidem, 2008, 167, 1207-1216

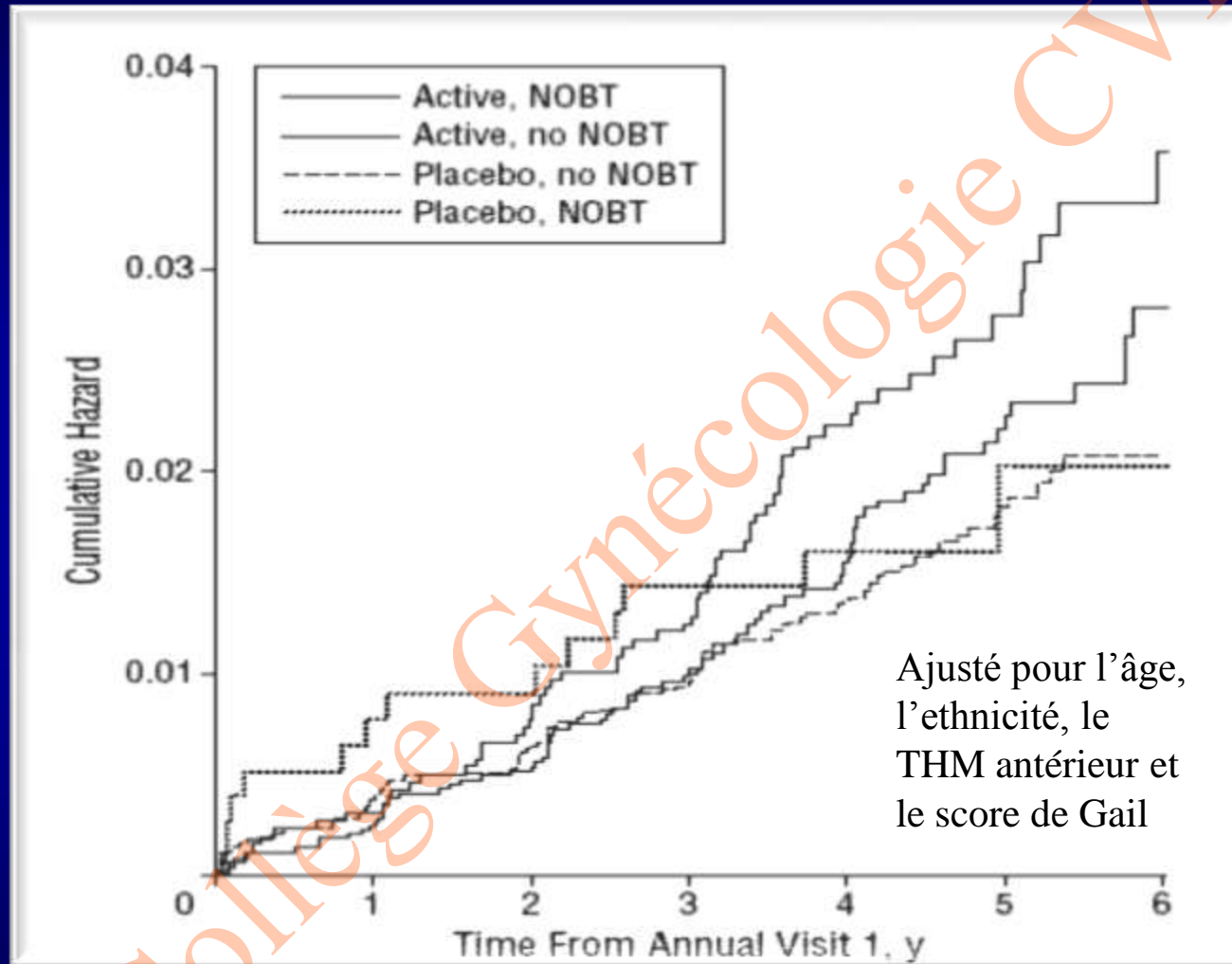
# Risque de cancer du sein sous THM en fonction du délai d'initiation depuis la ménopause (E3N)

Délai entre la ménopause et le début du THM	Durée totale du THM (en cours ou arrêté depuis moins de 12 mois)								P tendance durée
	≤2 ans		]2-5] ans		]5-10] ans		>10 ans		
	N cas	HR* (95% CI)	N cas	HR* (95% CI)	N Cas	HR* (95% CI)	N cas	HR* (95% CI)	
<b>Tous THM</b>									
≤ 3 ans	178	1.54 (1.28-1.86)	229	1.49 (1.26-1.76)	260	1.60 (1.37-1.88)	119	1.89 (1.53-2.34)	0.09
> 3 ans	27	1.00 (0.68-1.47)	52	1.52 (1.14-2.03)	60	1.59 (1.21-2.09)	12	1.14 (0.64-2.04)	0.68
<i>P hom</i>		0.04		0.89		0.96		0.10	
<b>E2+ progestérone</b>									
≤ 3 ans	23	0.87 (0.57-1.32)	39	1.01 (0.72-1.41)	67	1.47 (1.11-1.95)	39	1.92 (1.34-2.74)	0.002
> 3 ans	8	0.90 (0.45-1.81)	18	1.55 (0.96-2.48)	12	0.89 (0.50-1.59)	4	0.97 (0.36-2.62)	0.54
<i>P hom</i>		0.93		0.14		0.11		0.20	
<b>E2 + dydrogesterone</b>									
≤ 3 ans	31	1.44 (0.99-2.09)	34	1.21 (0.85-1.72)	40	1.38 (0.98-1.93)	16	1.35 (0.81-2.26)	0.92
> 3 ans	6	1.14 (0.51-2.55)	6	0.95 (0.42-2.13)	13	1.77 (1.02-3.09)	4	1.83 (0.68-4.93)	0.61
<i>P hom</i>		0.60		0.59		0.44		0.59	
<b>E2 + autres Pg</b>									
≤ 3 ans	124	1.89 (1.53-2.34)	156	1.88 (1.56-2.27)	153	1.87 (1.54-2.27)	64	2.32 (1.76-3.06)	0.18
> 3 ans	13	1.02 (0.59-1.78)	28	1.79 (1.22-2.63)	35	2.21 (1.56-3.14)	4	1.07 (0.40-2.87)	0.27
<i>P f hom</i>		0.04		0.81		0.38		0.13	

1726 cancers du sein chez 53 310 femmes suivies en moyenne 8,1 ans

Fournier, J Clin Oncol, 2009, prépublication

# Risque cumulé de cancer du sein en cas de mastodynies apparues la 1<sup>ère</sup> année de suivi de l'étude WHI CEE+MPA



Crandall, Arch Intern Med, 2009, 169, 1684-1691

# En conclusion: le THM en post-ménopause immédiat

- Une prescription justifiée en cas de symptômes climatiques, chez des femmes plus à risque cardiovasculaire et d'ostéoporose,
  - ❖ mais y a-t-il un risque à une prescription au très long cours?
- Pas d'augmentation du risque cardiovasculaire
  - ❖ pas d'indication en prévention primaire
- Une augmentation probable du risque de cancer du sein
  - ❖ peut-être atténuée en cas d'absence de mastodynies sous THM
- Pas d'effets rémanents du THM sur le risque ostéoporotique:
  - ❖ l'efficacité d'un THM isolé est illusoire
  - ❖ réétudier son rôle en ostéoporose, avec relais par d'autres traitements, et comparer sa balance bénéfice-risques au raloxifène