

HYPERTENSION ARTERIELLE ET MENOPAUSE



Université
Paul Sabatier

TOULOUSE III

Bernard CHAMONTIN
Service de Médecine Interne et Hypertension
Artérielle
Pole Cardiovasculaire et Metabolique
CHU Rangueil TOULOUSE

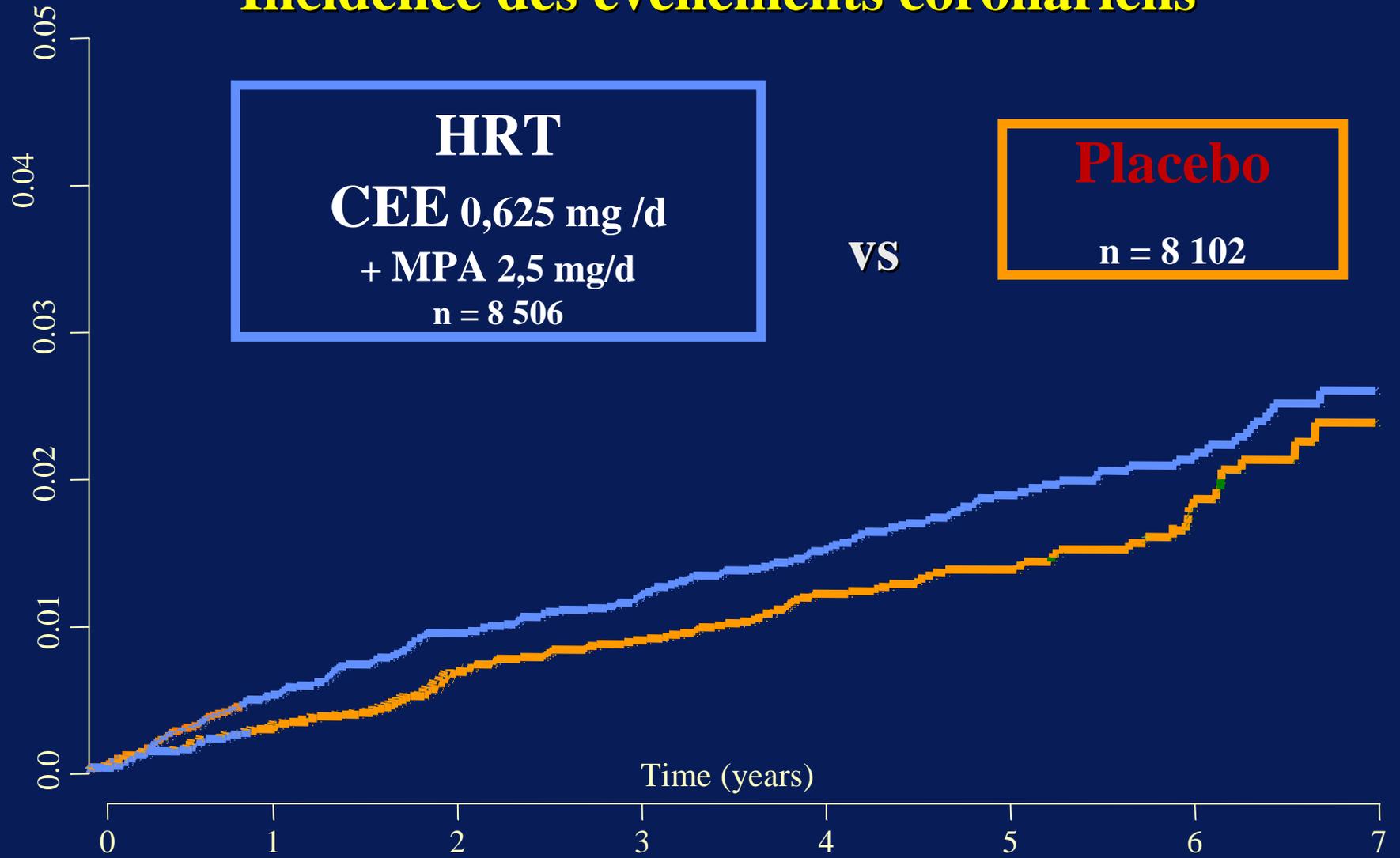
Toulouse le 27 mai 2011

Women's Health Initiative *Prévention Primaire (USA sur 8 ans)*

- **16.608 femmes**
50-79 ans vs placebo
0.625 mg d'estrogènes + 2.5 mg
medroxyprogesterone
- **Critère I**
 - a) **Insuffisance coronarienne**
 - b) **cancer du sein**
- **Critère II** **AVC, embolies pulmonaires**
Fractures, autres cancers

Essai arrêté à la 5e année car trop de cancers du sein !

Women's Health Initiative : Incidence des evenements coronariens



HRT
CEE 0,625 mg /d
+ MPA 2,5 mg/d
n = 8 506

VS

Placebo
n = 8 102

E+P	8506	8353	8248	8133	7004	4251	2085	814
Placebo	8102	7999	7899	7789	6639	3948	1756	523

	Nb Evts	rr
Coronaires	268	1.29 (1.02-1.63)
Cancer du sein	290	1.26 (1.02-1.59)
AVC	212	1.41 (1.07-1.85)
Embolie pulm.	101	2.13 (1.39-3.25)
Cancer colon	112	0.63 (0.43-0.92)
Cancer endom.	47	0.83 (0.47-1.41)
Fractures	106	0.66 (0.45-0.98)

Le risque absolu pour 10 000 sujets/année de Tt attribuable au THS :

**7 événements coronaires, 8 AVC, 8 cancers du sein
7 embolies pulmonaires**

ON RETIENT DE WHI :

- **Le risque absolu lié à la combinaison oestrogène équin + medroxyprogestérone est faible :**
la traduction du **rr 1.29** **I. Coronarienne**
rr 1.26 **cancer du sein**
- **Par contre excès de risque majeur de thromboses veineuses : contre-indications.**
- **La durée du traitement est à prendre en compte : les courbes de risque de cancer du sein divergent à partir de la 3e année.**
- **La posologie d'œstrogène peut être discutée mais il n'existe aucun niveau de preuve.**

Etude WHI : Analyses Complémentaires (1)

✓ Etude WHI « oestroprogestatif » : l'IDM

influence de la date d'introduction du THS

Les femmes traitées dans les 10 années suivant la ménopause n'ont pas de risque d'IdM accru.

RR : 0.89 (<10ans) vs 1.22 et 1.71 (10-19, >20 ans)

Manson JE : N. Engl J Med 2003 ; 349 : 523-34

✓ Etude WHI « oestroprogestatif » : l'AVC

RR = 1,3 (1,02-1,68) – 151 vs 107 évts -

Risque indépendant de l'âge,

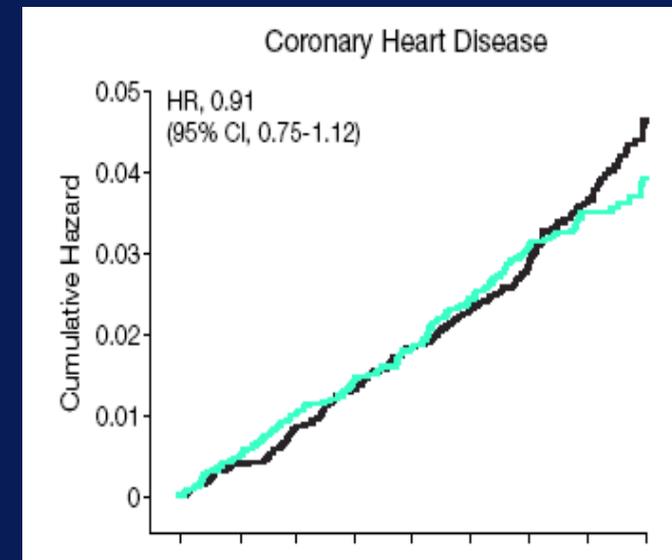
de la durée du THS, et

des autres FdR

Etude WHI : Analyses Complémentaires (2)

WHI « oestrogènes seuls »

- . **10739 femmes**
- . **63.6 ans ; suivies 6.8 ans**
- . **Œstrogène equin vs Pbo**
- . **97 % des femmes en prévention I**
- . **Résultats :**
 - **Evénements Coronariens :**
RR = 0.91 (0.75-1.12)
 - **AVC :**
RR = 1.39 (1.10-1.77)



MWS Million Women Study (I)

Breast Cancer

- 1.084.110 femmes UK
50-64 ans
1996-2001
THS et Incidence de cancer du sein et décès
- 50 % de la population utilise un THS
9.364 cas de cancers du sein, suivi 2.6 ans
637 décès dus au cancer du sein, suivi 4.1 ans

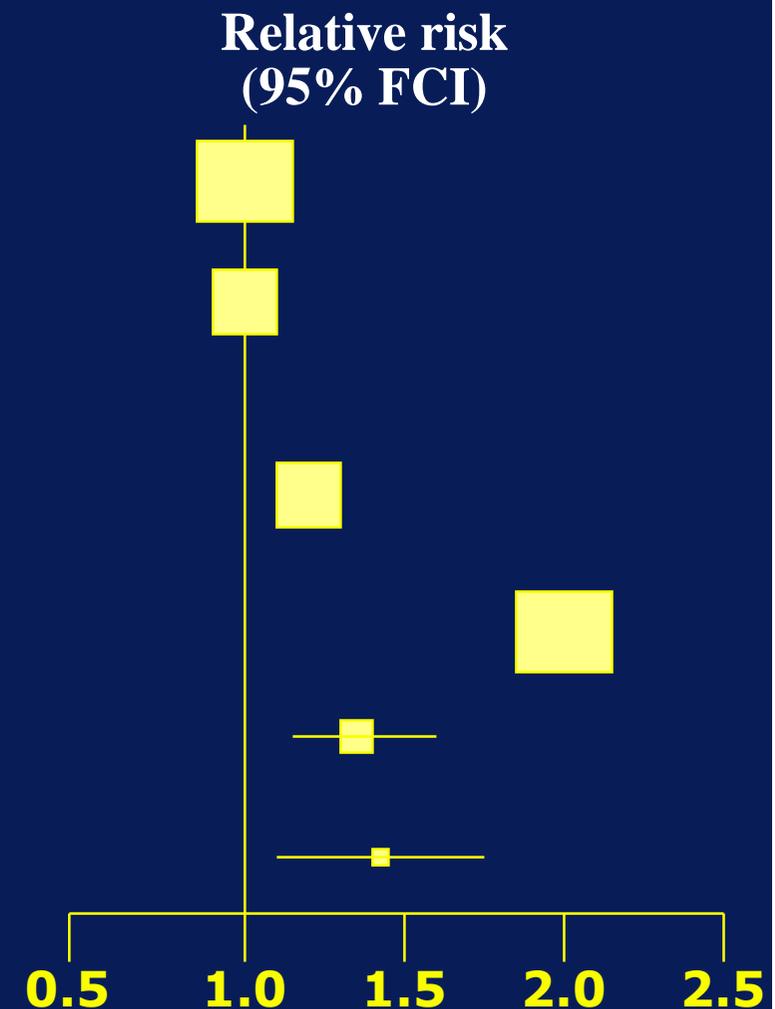
	RR	
Never users 2.894/392.757	1	(0.97-1.04)
Current users 3.202/285.987	1.66	(1.6-1.72)
Last use < 5 years previously	1.04	(0.95-1.12)
Last use 5-9 years previously	1.01	(0.88-1.16)
Last use ≥10 years previously	0.90	(0.72-1.12)

MWS Million Women Study (II)

Breast Cancer

Relation to recency and type of HRT

HR use at baseline	Cases /population	
All never users	2.894 /392.757	1.00 (0.96-1.04)
All past users	1.044 /150.179	1.01 (0.95-1.08)
Current users of :		
- Oestrogen only	991 /115.383	1.30 (1.22-1.38)
- Oestrogen-progestagen	1.934 /142.870	2.00 (1.91-1.09)
- Tibolone	184 /18.186	1.45 (1.25-1.67)
- Other/unknown types	93 /9.548	1.44 (1.17-1.76)



THS et risque vasculaire

Prévention Secondaire

HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)

- **Prévention II chez des femmes ayant une insuffisance coronaire**
2763 femmes ménopausées depuis au moins 5 ans
- **0.625 mg oestrogènes + 2.50 mg medroxyprogesterone**
suivi 4 ans
- **Critère I : Survenue IdM ou décès**

	THS		Placebo
Événements	172	vs	176

Plus d'infarctus myocardiques n'ayant pas entraîné de décès sous THS au cours de la 1ère année (RR = 1,8 1,09-3,01) puis c'est l'inverse

Même nombre d'accidents coronariens dans les 2 groupes (172 vs 176) malgré l'amélioration du bilan lipidique

Plus d'accidents thromboemboliques chez les patientes sous THS

Conclusion :

Le THS chez des femmes âgées de 50 à 80 ans ayant eu une atteinte coronaire antérieure ne les protège pas du risque de survenue d'un infarctus myocardique ou d'un décès en rapport avec une pathologie coronaire

Pas de bénéfice du THS en prévention secondaire

HERS II

- **Poursuite du THS à la fin de HERS I pour 4 années supplémentaires**
- **1380 sous THS vs 1383 sous placebo**
- **Critère principal : survenue IdM**

Aucune différence significative

⇒ **L'effet favorable du THS identifié entre à 3e et la 5e année de HERS I**

n'est plus retrouvé

⇒ **Le THS ne doit pas être recommandé dans le but de réduire les risques de survenue d'événement coronaires chez des femmes ayant une coronaropathie.**

- **Incidence de thrombose plus élevée sous THS : RR 1.98**
- **Incidence de pathologie vésiculaire plus grande : RH 1.48**
- **Plus de cancers du sein : RR 1.27**
- **Plus de cancers du poumon : RR 1.39**
- **Moins de cancers du colon : RR 0.81**
- **Moins de cancers de l'endomètre : RR 0.80**

- **Les femmes sous THS ont eu plus de fractures du col
RR = 1.61 (IC 95% 0.98 – 2.66)**

= pour l'ensemble des fractures pas de différence

Mortalité globale identique

**COMMENT INTERPRETER LES RESULTATS DES
ESSAIS THERAPEUTIQUES
EN FAVEUR D'UN EXCES DE RISQUE ET**

**LES ETUDES OBSERVATIONNELLES EN FAVEUR
D'UN BENEFICE ?.....**

Aspects méthodologiques : les populations des essais et études observationnelles

Les femmes des études observationnelles :

Plus jeunes , plus minces

Tt des symptômes de la ménopause

Tt de l'ostéoporose

Influence de l'âge et de l'ancienneté de la ménopause

1- Les femmes de 65 ans plus exposées à l'effet prothrombotique, ou à la destabilisation de plaque potentiellement lié au THS

2- Alors qu'un bénéfice est théoriquement envisageable chez une femme plus jeune

[arguments fondés sur études concernant la progression de l'athérosclérose coronaire (diamètre) et carotidienne (plaque)].

Influence de l'âge et de l'ancienneté de la ménopause (suite)

- 3- Dans la Nurses study 80 % des femmes ménopausées précocément utilisent le THS dans les 2 ans suivant la ménopause.**
- 4- Dans WHI et HERS, l'âge est plus élevé 63 ans et 67 ans et le THS est commencé 10 ans après la ménopause.**
- 5- Les femmes les plus jeunes de WHI (50-59 ans) n'ont pas de bénéfice coronarien du THS mais la majorité d'entre elles n'ont commencé que 6 ans après la ménopause.**

Influence de l'âge et de l'ancienneté de la ménopause (Suite)

6-L'âge de la femme à la ménopause :

Doit-on envisager un bénéfice chez les femmes les plus jeunes (traitées pour ménopause précoce) ?

Faut-il envisager des réponses différentes en fonction des polymorphisme génétiques (prothrombine, récepteurs aux oestrogènes) ?

7- L'utilisation au long cours paraît déconseillée :

Pas de THS en prévention CV.

Pas de Tt prolongé 5 ans ou + en prévention au regard du risque de cancer du sein, MTE, AVC

THS ET RISQUE CV

LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE

RECOMMANDATIONS HAS AFSSAPS 2004

La présence de facteur de RCV modéré et isolé (HTA, hypercholestérolémie, tabagisme, surpoids), ne constitue pas, en l'état de la littérature, une contre-indication majeure et permanente à la prescription d'un THS.

Pour les femmes traitées par THS, comme pour l'ensemble de la population, une prise en charge efficace de ces facteurs de RCV est recommandée.

Chez les femmes à bas risque cardio ou cérébrovasculaire, le sur-risque ne justifie pas la non-prescription ou l'arrêt d'un THS qui aurait un bénéfice attendu d'une autre nature.

En cas de prescription d'un THS, de même que chez toute personne de plus de 50 ans, il est recommandé de surveiller régulièrement le RCV, ce qui inclut la recherche des facteurs de risque traditionnels (PA, cholestérol total et HDL, glycémie, tabagisme), la recherche de traitement antihypertenseur, hypolipémiant et/ou antidiabétique et un interrogatoire pour rechercher l'existence d'antécédents cardiovasculaires.

THS ET RISQUE CV

LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE

RECOMMANDATIONS HAS AFSSAPS 2004

S'agissant des facteurs de risque cardiovasculaire, il est recommandé de ne pas prescrire de THS à des femmes présentant un antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne, d'AVC ou de maladie veineuse thrombo-embolique (grade A).

Dans le cas d'une femme à haut RCV, il est recommandé de ne pas prescrire un THS ou de l'interrompre tant que le haut risque persiste (grade B).

L'HTA EN SITUATION « PARTICULIERE » ESH 2007

Hypertension artérielle de la femme

LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MÉNOPAUSE

Il existe des arguments pour établir que le seul bénéfice du THS est une diminution du risque fracturaire et du cancer du colon, et qu'il s'accompagne d'un risque accru d'évènements coronariens, d'AVC, de complications thrombo-emboliques, de cancer du sein, de la vessie....

Le THS n'est pas recommandé pour assurer une cardioprotection chez la femme ménopausée

LA RÉPONSE AUX DIFFÉRENTS ANTIHYPERTENSEURS

apporte un bénéfice comparable, en terme de la baisse de pression artérielle chez l'homme et chez la femme.

PAS DE RECOMMANDATION

pas de niveau de preuve pour une classe thérapeutique chez la femme ménopausée mais qqs arguments physiopathologiques ...

THS et RISQUE CARDIOVASCULAIRE , En pratique

■ Cardio-Vasculaire I

- **Pas En prévention d'indication du THS dans un but de prévention CV (WHI).**
- **Etablissement du THS après évaluation du risque CV :**
 - **Prise en charge d'une hyper CT, d'une HTA**
 - **Correction d'une SP androïde (insulino-résistance)**
 - **Attention au risque de cancer du sein....Bénéfice cancer endometre mais.....**
 - **Age de la femme et de la ménopause...**

■ En prévention Cardio-Vasculaire II

- **Pas de bénéfice dans l'étude HERS (équins + médroxy Pg)
THS non recommandé après IdM avec excès de thrombose veineuse et pas de bénéfice CV à distance.**

■ Evolution du risque Cardio-Vasculaire sous THS

- **Evaluation : PA, lipides, glycorégulation, poids**
- **Exclure THS : aggravation / pas de correction des FdR/ Complications CardioVasculaires.**