Département de gynécologie et d'obstétrique

Prévention de la maladie coronarienne et substitution hormonale postménopausique

Quelles évidences épidémiologiques?

G. Girardet Nendaz

Mars 2000

Plan

- Introduction
- HRT et prévention primaire
- HRT et prévention secondaire
- Raloxifène et Tibolone
- Conclusions

Outcomes mesurés

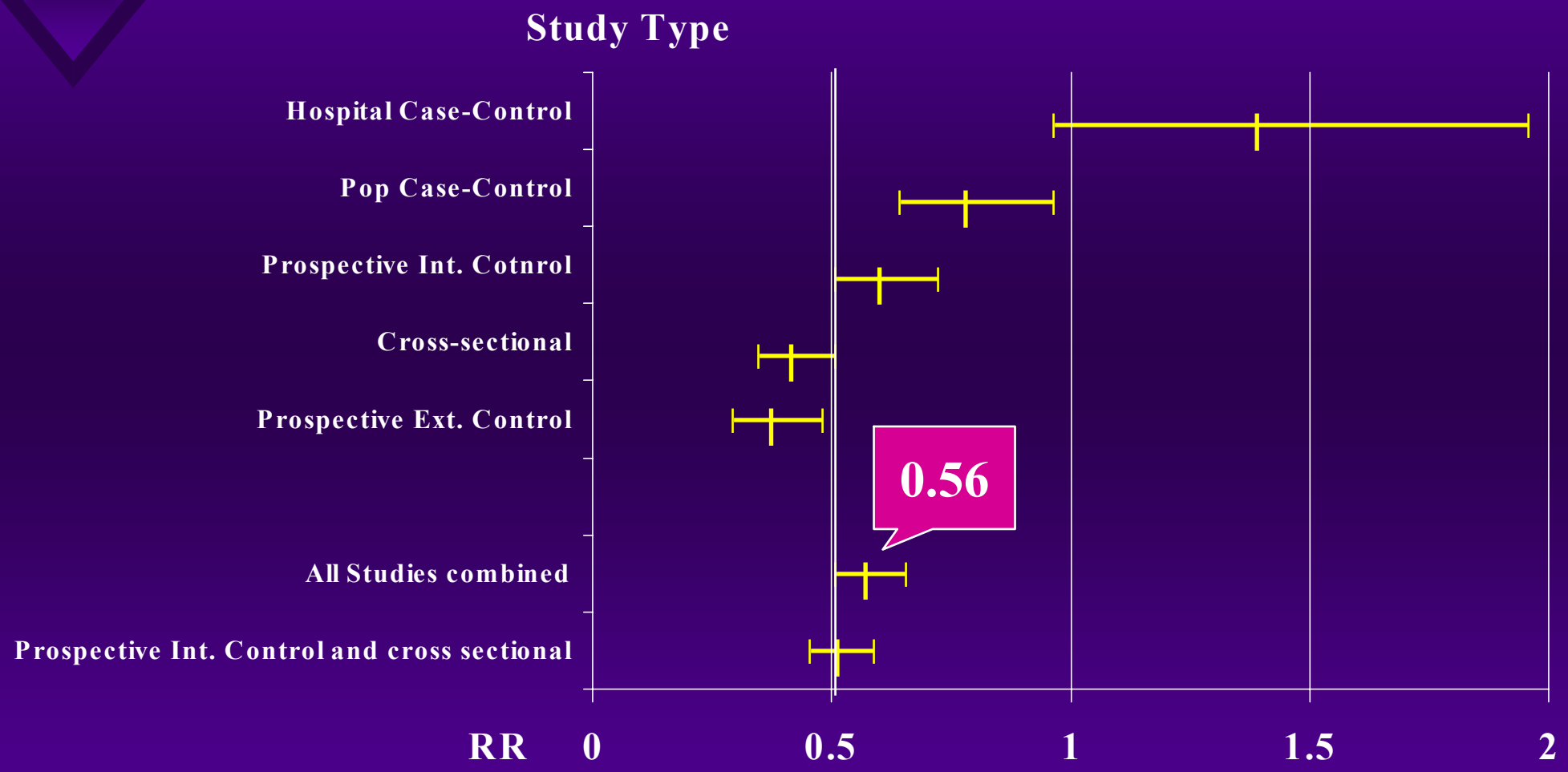
- Événements cliniques
  - Mortalité par maladies cardio-vasculaires
  - Infarctus myocardiques non fatals, angor, etc.
- Effets biologiques de HRT
  - Modifications des FRCV (HTA, lipides,…)
  - Effets sur l'hémodynamique
  - Effets sur l'hémostase

1991: Une méta-analyse

- 31 études
- Prévention primaire et secondaire non séparées
- Endpoints :
  - Infarctus non fatal
  - Mortalité cardiovasculaire

Stampfer MJ. Prev Med 1991;20:47-63

1991: Une méta-analyse



Stampfer MJ. Prev Med 1991;20:47-63

Prévention primaire

- 30 études
- Nurses' Health Study

Nurses' Health study

- Étude de cohorte prospective
- Infirmières
- Questionnaire tous les 2 ans
- Début 1976, fin 1992, follow-up 16 ans
- Moins de 5% de perte de suivi
- 59 337 postménopausées

Grodstein F. N Engl J Med. 1996,;335:453-61

Nurses' Health study

- Type de traitement substitutif
  - CEE seul 0,3/ **0,625**/ 1,25/ >1,25mg
  - CEE + progestatif, surtout medroxyprogestérone
- Outcomes majeurs
  - Infarctus myocardique non fatal
  - Infarctus, mal. coronarienne fatals
  - AVC fatal ou non

Résultats: Maladie coronarienne

HRT	Person-years	No cases	RR (95% CI)
Never used	304 744	431	1.0
CEE alone	82 626	47	**0,60** (0,47-0,76)
CEE +P	27 161	8	0,39 (0,19-0,78)

Cas prévenus/100 000/an

Age < 50	61
Age 50-59	37
Age 60-71	66
0 Tabac	35
Tabac	168

BMI < 29	45
BMI > 29	65
non-HTA	41
HTA	84
Chol. N	49
Chol. Haut	83

Nurses' Health study Conclusion

- ERT efficace pour diminuer le risque d'événements ischémiques cardiaques
- Progestatif ne diminue pas l'effet des oestrogènes
- Les patientes avec FRCV ont un plus grand bénéfice à être substituées

Nurses'Health Study: Conclusions

- Biais de sélection:
  - Femmes traitées sont plus jeunes (56-58 VS 60-61)
  - ont moins AF+ (22% VS 30%)
  - sont moins fumeuses (6% VS 9%)
  - moins de diabète (4% VS 6%)
  - sont sous vitamine E (17% VS 10%)
  - sont sous aspirine (47% VS 34%)

Prévention I: autres études

- Majorité des études: prévention I et II non séparées
- 11 études de prévention primaire seule
  - 1 avec effet négatif
  - 1 sans effet
  - 9 avec effet bénéfique
    - 2 significatives
- Faible taux d'événements: manque de puissance ?

Prévention secondaire

- Henderson. Am J Obstet Gynecol 1988;159:312.
- Bush. Circulation 1987 ;75:1102 1987.
- Sullivan. Arch Intern Med.1990;150:2557.
- Sullivan. Am J Cardiol 1997;79:847
- HERS

Henderson

Am J Obstet Gynecol 1988; 159:312

- Communauté de retraitées, Los Angeles
- Étude de cohorte prospective
- 8841 femmes
- âge médian 73 ans
- 57% sous substitution hormonale au départ

Henderson 1988 : Résultats

- RR mortalité cardiaque chez patientes avec AP d'infarctus myocardique: **0,55**
  - CI non disponibles pour ce sous-groupe

- RR mortalité cardiaque de la cohorte: **0,59** (p=0.002)

Bush.

Circulation 1987;75: 1102-1109

- Types de prévention confondus
- 2270 patientes, 593 traitées, 1677 non traitées
- Age: 40 et 69 ans
- Recrutement: 1972-1976
- Follow-up médian: 8,5 ans
- Prévalence mal. CV chez traitées: 12% (74)
- Prévalence chez non traitées: 10% (162)

Bush. Résultats

- Tx de mortalité traitées: 13,8/10 000
- Tx de mortalité non traitées: 66,3/10 000
- RR de mortalité par mal. cardio-vasculaire chez les patientes avec mal. coronarienne: **0,21**

- RR de mortalité par mal. cardio-vasculaire pour la cohorte totale: 0,37 (0,16-0,88)

Sullivan.

Arch Intern Med.1990;150:2557

- Étude d'observation
- Cohorte, rétrospective, hospitalière
- Survie toutes causes confondues.
- 1822 avec sténose coronar.
  - Sèvère
  - Modérée
- 446 contrôles
- Follow-up :4,0 à 5,5 ans

Sullivan: Survie globale

	NEVER		USERS		
	5 ans	10 ans	5 ans	10 ans	P
0 sténose	98%	91%	98%	98%	NS
< 70%	91%	85%	98%	96%	.027
> 70%	81%	60%	97%	97%	.007

Sullivan: Conclusions

- ERT prolonge la vie chez les patientes avec maladie cardiovasculaire.
- Effet bénéfique d'ERT est plus marqué chez femmes avec mal.coronarienne sévère.
- Pas d'effet bénéfique chez femmes sans sténose coronarienne.

Commentaires

- Nombre de patientes pour la survie à 10 ans est minime.(env. 60 par groupe)
- Toutes causes de morts confondues (y.c. non cardiovasculaire), car puissance faible
- Pas d'information sur ERT: Dosage, Durée, Type?

Sullivan.

Am J Cardiol 1997;79:847

- Même étude mais après bypass coronarien,
- 1098 patientes avec pontage coronarien
  - 861 traitées
  - 82 non traitées (CEE, 3% HRT)
- Outcome: Mortalité totale toutes causes confondues

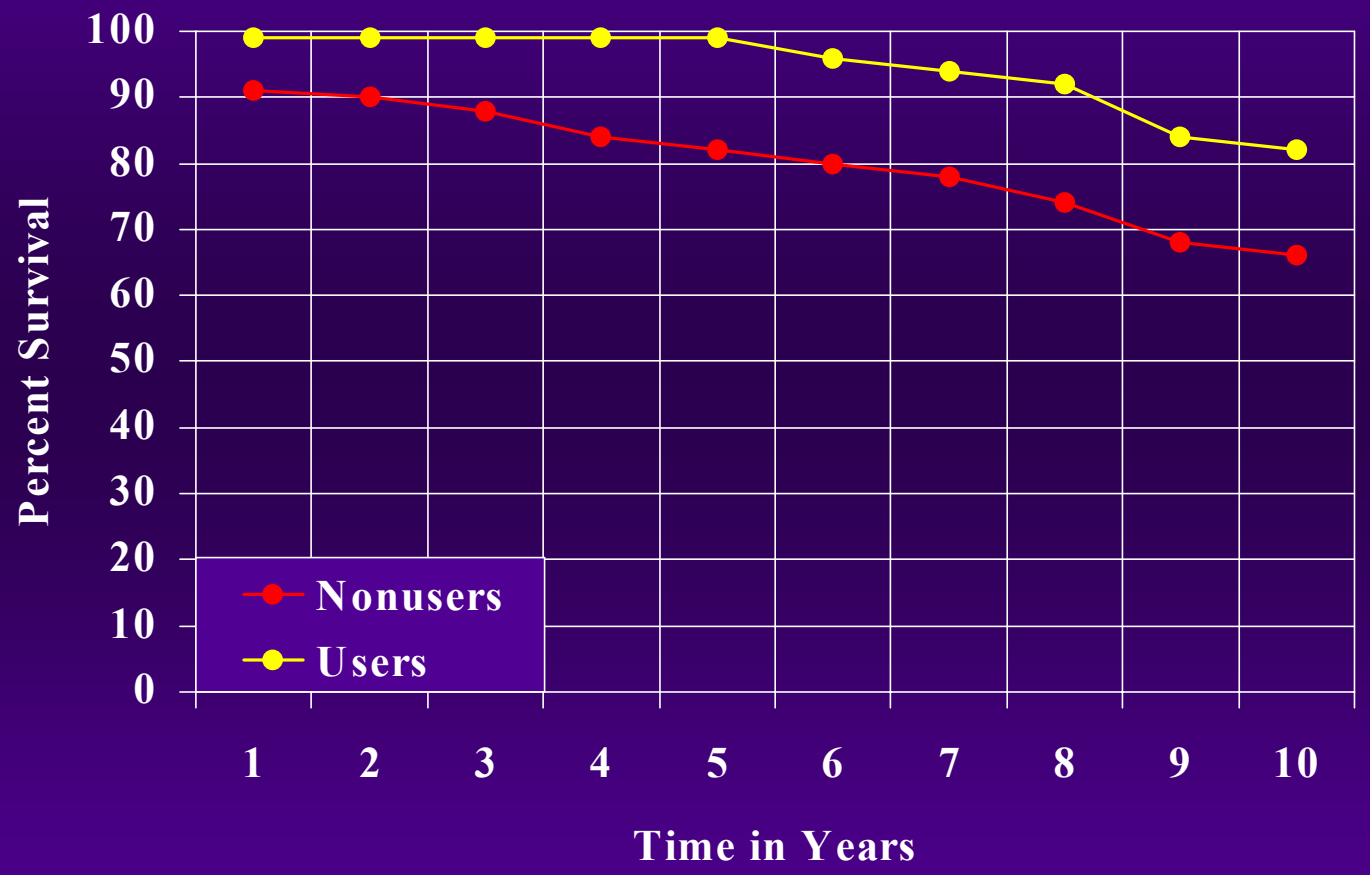
Sullivan 1997: Survie

	5 ans	10 ans
Never	82.3	65.1*
Users	98.8	81.4*

* p = .0001

- RR 0,38 (95% CI 0,20-0,71)

Sullivan 1997: Survie



Effect of estrogen replacement therapy on survival after coronary artery bypass surgery; $p = 0.001$

HERS STUDY

- Présentation suivante

Avant de conclure...

Statines et ERT/HRT

Raloxifène

Tibolone

Statines et HRT
Effets sur les lipides

- Essai randomisé, placebo, double aveugle, cross over
- Prévention secondaire
- Effet à court terme (6 semaines) de
  - lovastatine 20 mg /placebo
  - CEE 0,625mg +MPA 2,5 mg /placebo
  - lovastatine/ CEE + MPA

Herrington, J Am Coll Cardiol 1999; 33:220

Herrington: Résultats

	lovastatine	HRT	ensemble
LDL-C	↘ -30%	↘ -15%	↘ -33%
HDL-C	↗ 10%	↗ 15%	↗ 17%
TG	↘ -8%	↗ 9%	↘ -10%

Raloxifène

Selective Estrogen Receptor Modulator

Raloxifène

- LDL-chol. ↘
- HDL =
- HDL2-C ↗
- TG =
- Lp(a) ↘

Walsh BW, JAMA 1998;279:1445-1451

Tibolone

Stéroïde synthétique

Tibolone

- VLDL-C ↘ -40%
- HDL ↘ -20%
- TG ↘ -30%
- Lp(a) ↘ -10%

Farish E, Menopause 1999;6:98-104

CONCLUSIONS

- Effet bénéfique d'HRT en prévention I et II des maladies cardio-vasculaires
  - évidences existent
- Degré d'évidence
  - études observationnelles (sauf HERS)
- Évidence controversée
  - effets secondaires d'HRT non considérés

Hemminki. BMJ 1999;315:149

- Études d'intervention randomisées attendues

Conclusions (2)

- Composantes de décision thérapeutique
  - en collaboration avec patiente
  - autres indications à HRT
- Autres mesures préventives reconnues contre maladie c-v
  - contrôle HTA et diabète, statines, bêta-bloqueurs (prev. II), ...

Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women

PEPI Trial JAMA 1995;273:199

- Essai randomisé contrôlé multicentrique
- Question: différence entre placebo et 3 types de traitement ERT/HRT sur des facteurs de risque cardiovasculaires
- (“soft outcomes”)

PEPI Trial: design

- 875 femmes postménopausées
- 4 groupes (oral)
  - Placebo
  - CEE seuls
  - CEE + MPA séquentiels
  - CEE + MPA continu
  - CEE + Progestérone micronisée continu

PEPI Trial : outcomes

- Outcomes mineurs
  - HDL-cholestérol
  - Pression artérielle
  - Insuline sérique
  - Fibrinogène

- Pas la puissance suffisante pour déterminer la prévention de la mal.cardio-vasculaire

PEPI Trial : Résultats

HDL-cholestérol	↘ 10-15%
LDL-cholestérol	↗
Insuline sérique	=
Pression artérielle	=
Fibrinogène	= ↘

PEPI Trial : Commentaires

- Effet sur les lipides:
  - **ERT > HRT+MP**
  - **> HRT+ MPA > placebo**

Études présentées

- Henderson, (Ross). Am J Obstet Gynecol 1988;159:312. Étude de cohorte, prospect.
- Bush. Circulation 1987 ;75:1102 1987. Étude de cohorte prospective
- Sullivan. Arch Intern Med.1990;150:2557. Étude de cohorte prospective, hospital based
- Sullivan. Am J Cardiol 1997;79:847
  idem, patientes avec bypass coronarien