

# Hormones et Risque cardio-vasculaire

Pr.A.Gompel

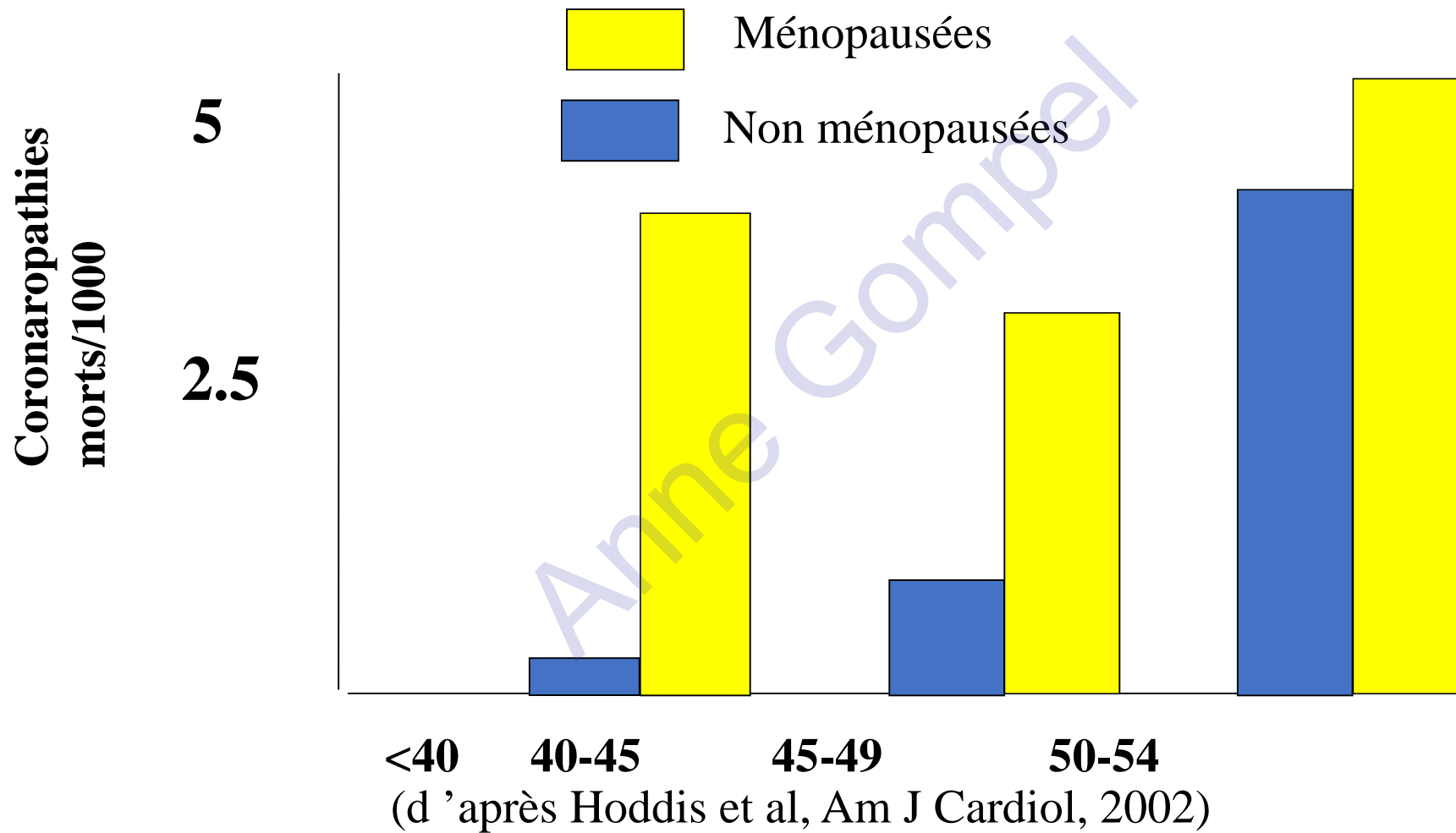


UNIVERSITÉ  
**PARIS**  
**DESCARTES**

## COI

- Ex membre des boards de l'EMAS et de l'IMS
- Membre du bureau du GEMVI
- Membre d'un advisory board MITHRA (Estetrol)

## Risque de maladie coronarienne



# Plausabilité biologique

## effets vasodilatateurs et antiathéromateux

- . restaure EDRF - NO (acétylcholine)
- . diminue oxydation LDL → prolifération muscles lisses
- . augmente prostacycline
- . diminue la production endothéline 1
- . bloque VC calcium dépendante
- . action directe sur les myocytes
- . Inhibition agrégation plaquettaire
- . diminue production de collagène & élastine
- . modulation ad & nad au niveau présynaptique
- . Diminue VC réponse à l'angiotensine II - inhibition ACE

+ modèles animaux: prévention du dépôt des lipides , augmentation de la production de NO, réendothélialisation et prévient l'hyperplasie media et intima, joue un rôle dans le contrôle des résistances artérielles et leur modulation, prévention hypertension

# Progestérone: Effets

- Aucun effet métabolique connu (Pepi trial)
- Aucune effet sur coagulation
- Effet antihypertensif (antimineralocorticoïde)

# Pathologies à risque c-v

- Métabolique:
  - Diabète de type 2 , de type 1
  - HTA
  - Hyperlipémies
  - Obésité
  - Tabagisme
- Artériel:
  - Cardiopathies
  - AVC...
- Maladies systémiques immunitaires
- Inflammation...

# Les estroprogestatifs

- Risque vasculaire artériel
- Risque vasculaire veineux

par activation de la coagulation

→ Risque supérieur avec profil estrogénique/ anti androgène

→ Sélectionner en fonction des facteurs de risque

# CO et risque artériel : méta-analyse IDM –AVC ischémique

Current users > 1994

(Plu-Bureau G et al. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab 2013)

Nb d'études	Type	OR (IC 95%)
11 études	IDM	1.7 (1.2-2.3)
14 études	AVC	1.8 (1.2-2.8)

En fonction de la génération de progestatif

Génération	Risque d'IDM	Risque d'AVC
1 <sup>ère</sup> génération	2.9 (2.1-4.1)	2.6 (2.0-3.4)
2 <sup>ème</sup> génération	2.1 (1.7-2.4)	1.9 (1.6-2.2)
3 <sup>ème</sup> génération	1.8 (1.6-2.1)	1.9 (1.7-2.1)

1<sup>ère</sup> G versus 2<sup>ème</sup> G : p=**0.04**

1<sup>ère</sup> G versus 3<sup>ème</sup> G : p= **0.03**

2<sup>ème</sup> G Versus 3<sup>ème</sup> G : p=0.99



# Migraine et AVC

(Tzourio et coll, BMJ,1995; 310:830-833)

- Migraine sans aura 3.0 (1.5 to 5.8)
- Migraine avec aura 6.2 (2.1 to 18.0)
- Migraine + CO 13.9 (5.5 - 35.1)
- CO sans migraine 3.5 (1.5 - 8.3)
- Tabac + migraine 10.2 (3.5 - 29.9)

# Contraception et risque artériel

Impact de la voie d'administration

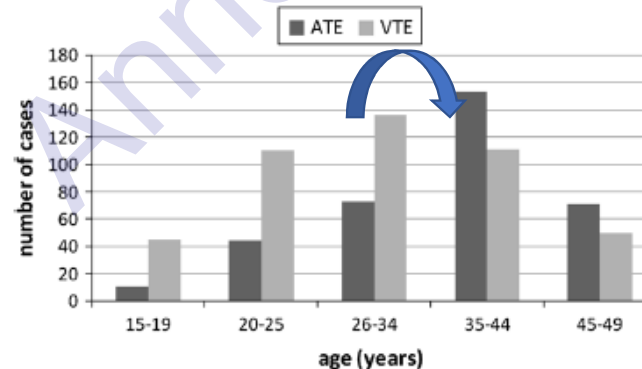
Etudes	Type	IDM	AVC ischémique
Lidegaard 2012	Anneau Patch	2.08 (0.67-6.48) /	2.49 (1.41 – 4.41) 3.15 (0.79 – 12.6)
Cole 2007	Patch	Même risque que la voie orale	Même risque que la voie orale

Voie extradigestive → Même contre-indication

## Age is a risk factor for VTE and > ATE under COC

(Gourbil M et al, Drug safety, 2014)

- **2966 cases** of arterial or venous thromboembolic events from a French drug safety surveillance database; 20% used any estrogen-progestin contraception
- More VTE for 3rd and 4th generations (but younger women), equal numbers of ATE and VTE for 1st and 2nd
- Risk factors for VTE: **age>40years (22%)**, obesity (15%), family history of VTE (13%), thrombophilia diag after VTE, long journey>5h, surgery <1 month
- Risk factors for ATE: **current smoking (50%!!)**, **age>40 ans (47%!!)**, dyslipemia (32%), HTA (10%), PFO/ASA diag after (19%), **migraine+ aura (17%)**



# Contraception à l'estradiol

- Qlaira: E2+Dienogest

- Zoely: Nomac+E2(2.5 mg/1.5 mg )

→ risque équivalent à une deuxième génération?

# Contraception progestative

microprogestatifs  
progestatifs pregnancies

# POP and MI

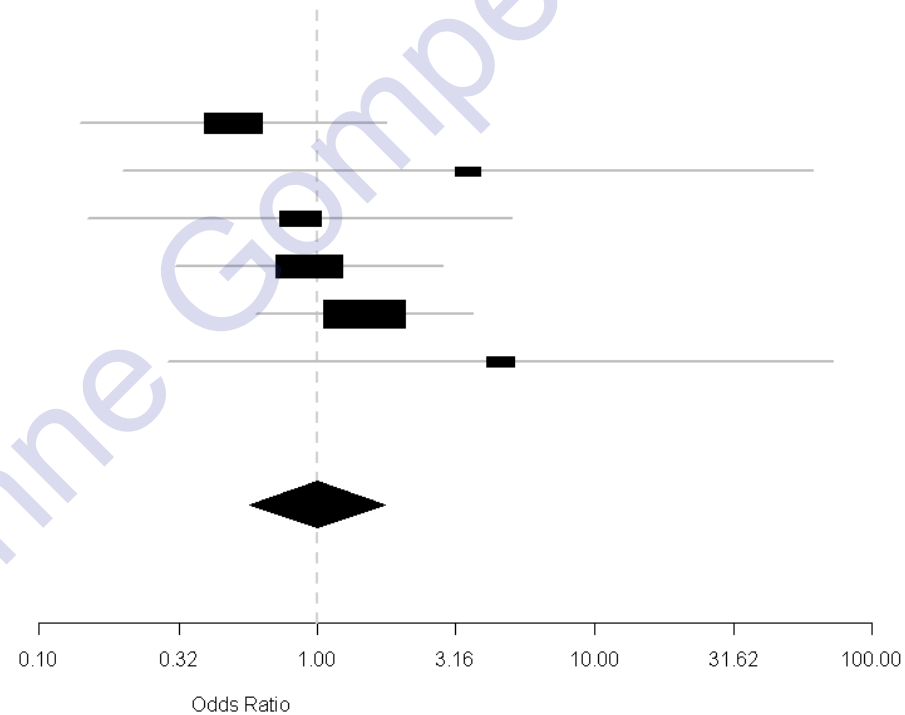
(Chakhtoura Z et al JCEM 2011)

## meta analysis

Study Reference

Thorogood 1991 (0.50 [0.14-1.83])  
Petitti 1998 (3.50 [0.20-56.50])  
WHO 1998 (0.87 [0.15-5.01])  
Heinemann 1999 (0.94 [0.31-2.91])  
Dunn 1999 (1.48 [0.60-3.65])  
Rosenberg 2001 (4.58 [0.29-73.42])

Summary



➡ No increase

# POP and Stroke

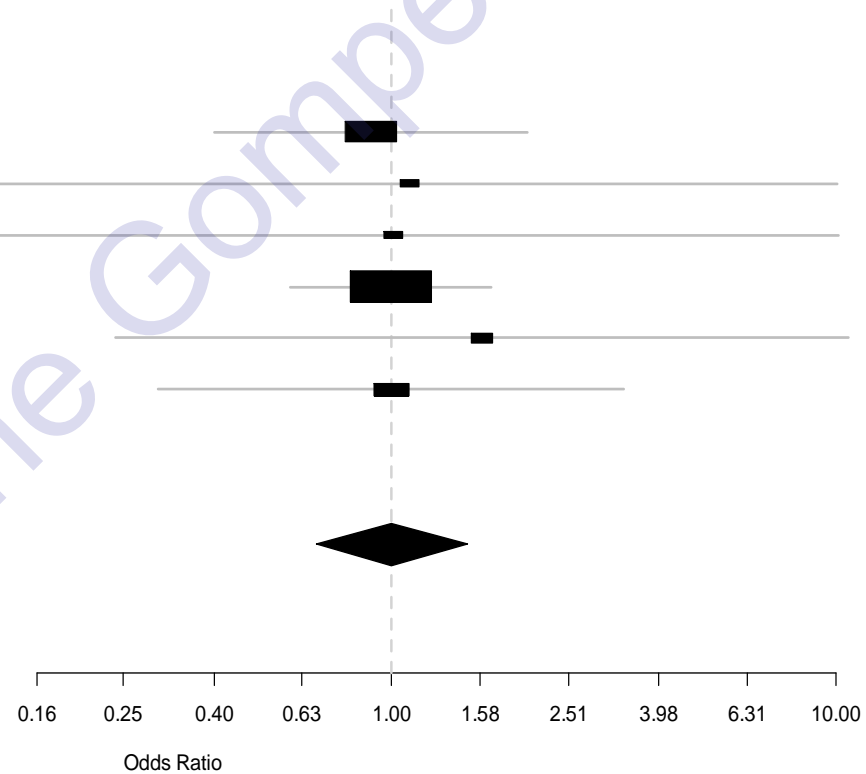
(Chaktoura et al, Stroke, 2009)

## meta analysis

Study Reference

Lidegaard 1993 (0.9 [0.4-2.4])  
Tzourio 1995 (1.1 [0.1-10.3])  
Petitti 1998 (1.0 [0.1-9.2])  
WHO 1998 (1.0 [0.7-1.7])  
Heinemann 1999 (1.6 [0.2-10.7])  
Lidegaard 2002 (1.0 [0.3-3.0])

Summary



👉 No increase

# Progestatifs pregnancies

- Lutéran: acétate de chlormadinone
  - Relativement antigonadotrope
  - Bien supporté
- Androcur: acétate de cyprotérone
  - Très antigonadotrope
  - En règle associé à l'estradiol extradigestif



## CO par l'acétate de chlormadinone

### Risque relatif de thrombose

(J.Conard et coll,Contraception, 2004)

	Exposée N=102	Non exposée N=102	RR brut (95% CI)	RR ajusté (95% CI)
Age >= 35 ans	28	26	10.4 (2.1-50.7)	22.2(3.6-138.3)
Thrombophilie	44	58	3.9 (0.8-19.8)	9.7 (1.3-71.5)
BMI >= 30	3	5	2.9 (0.4-23.9)	6.5 (0.6-73.4)
Thrombose durant le suivi	3	6	<b>0.78(0.20-3.45)</b>	<b>0.84(0.18-3.93)</b>

# SLE and progestin contraception

(Chabbert-Buffet et al Contraception, 2011)

- 187 women with SLE 124 cyproterone acetate(CPA) and 151 Chlormadinone ac. (CMA)
- Follow-up: 46±34.6 months (mean ± SD) or 6854 women-months
  - 29.4% patients had detectable aPL
  - 10.1 % used anticoagulants, and 19.3 % aspirin
- Incidence of VTE : **1.39/year x 1000 women** (95% CI [0-4.12])
  - 3.35/1,000 women-year (95% CI [0-9.92]) for the 124 women treated with CPA
  - VTE Prior PP : 22.8/1,000 women-year (95%CI [12.5-32.04])
- incidence of macro arterial disease: **2.79/year x 1000 women** (95% CI [0-6.65])
  - 6.73/1,000 women-year (95% CI [0-16.06]) with CPA
  - Prior PP: 10.02/1,000women-year, (95%CI [3.47-16.57])
  - Similar to previous published data

# Traitement de ménopause

Anne Gornéel



# Cardio-vasculaire

## Notion de fenêtre d'opportunité

- Prescrire un traitement hormonal entre 50 et 60 ans (ou proche de la ménopause) n'augmente pas ou permet de diminuer les risques de coronaropathies
- En revanche prescrire un traitement à distance de la ménopause/risque artériel augmenté: risque de décollement des plaques
- Si facteurs de risque c-v: évaluer état vasculaire avant de prescrire

## WHI - Events per 10,000 women/year

50 – 59 yr.

70 – 79 yr.

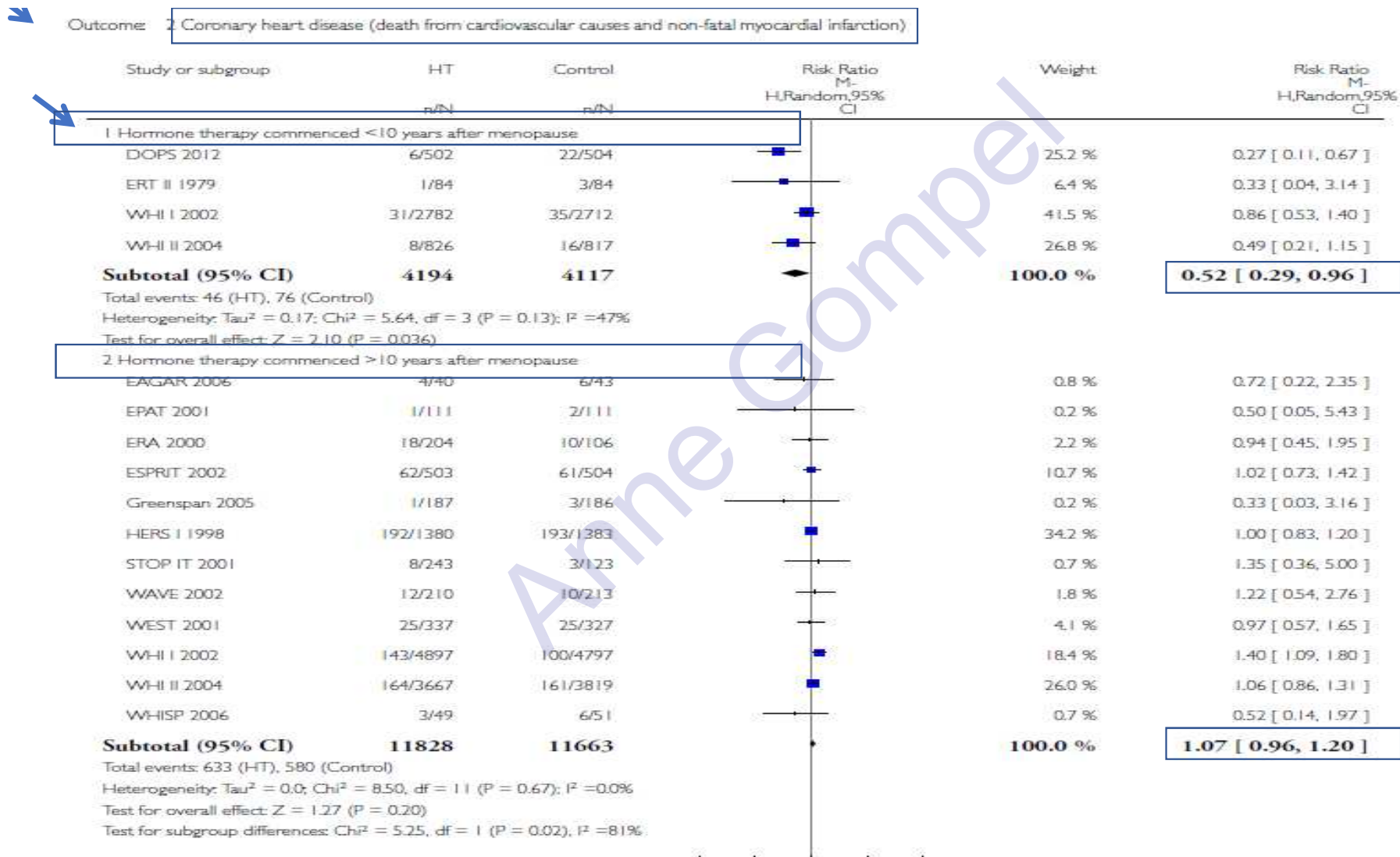
	E+P/pl. 50-59 yr	E only/pl. 50-59 yr	E+P/pl. 70-79 yr	E only/pl. 70-79 yr
Fractures	111/141 -30	?	224/285 -61	?
Colon cancer	4/5 -1?	7/12 -5	14/28 -14	32/15 +17
CHD	22/17 +5?	14/24 -10	78/55 +23	88/84 +4
Stroke	14/10 +4	16/16 0	61/48 +13	71/57 +14
VTE	19/8 +9	15/13 +2	62/27 +35	40/28 +12
Breast cancer	31/26 +5	21/29 -8?	54/41 +13	32/34 -2

# MHT and Mortality

(Benkhadra et al, JCEM,2015)

- MHT does not affect the risk of death from all causes (43 RCTs)
- **But from 2 RCTs with mean age less than 60 and 3 RCTs with MHT started less than 10 years after menopause showed a reduction of mortality with MHT**
  - RR= 0.70 (0.52-0.95)

# Cochrane review: C-V 2015



# France différente du reste du monde

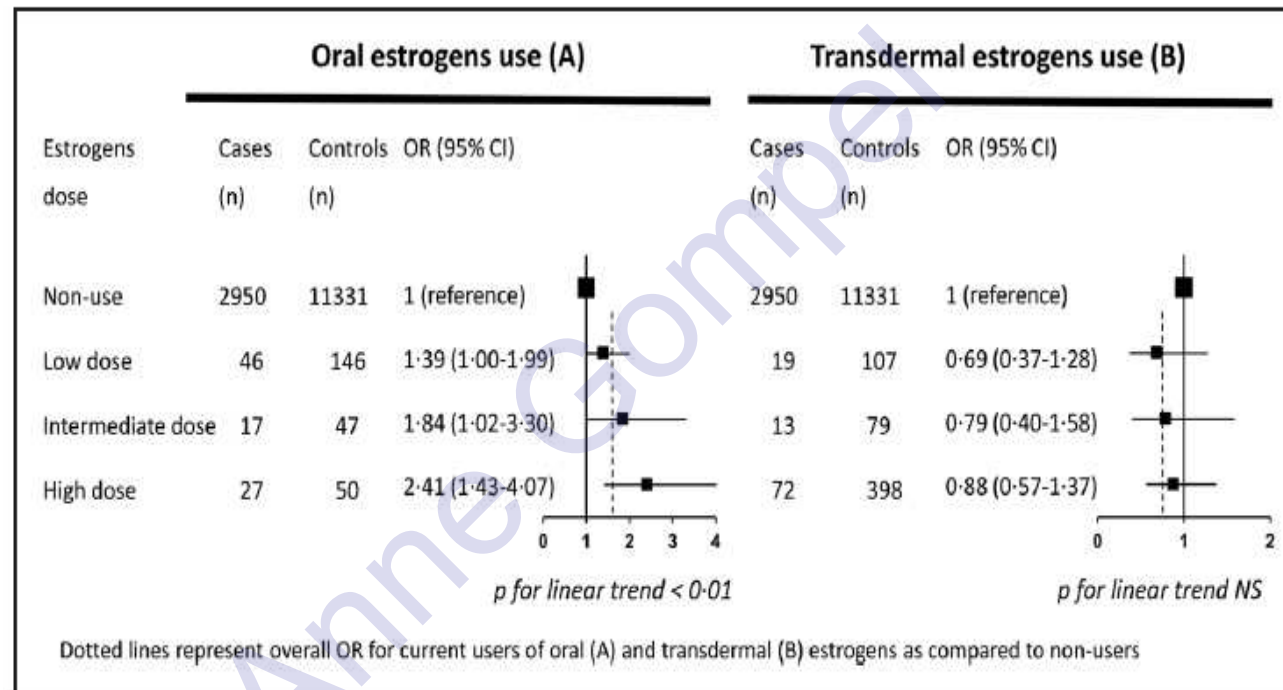
- France: Estradiol extradigestif+ Progesterone micronisée/dydrogesterone première prescription
- Europe du Nord: Estradiol+ norethisterone acetate
- USA: ECE + MPA



# AVC

## voie d'administration des estrogènes et progestatifs

( Canonico M et al, Stroke, 2016, 47:1734-41)



Characteristics	Cases (n=3144)	Controls (n=12 158)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Current users of progesterone	60 (1.9)	380 (3.1)	0.79 (0.50–1.24)	0.78 (0.49–1.26)
Current users of pregnane derivatives	58 (1.8)	197 (1.6)	0.98 (0.61–1.58)	1.00 (0.60–1.66)
Current users of norpregnane derivatives†	17 (0.5)	27 (0.2)	2.72 (1.34–5.49)	2.25 (1.05–4.81)
Current users of nortestosterone derivatives	17 (0.5)	46 (0.4)	1.22 (0.62–2.39)	1.26 (0.62–2.58)

## THM et AVC ischémique

(Renoux et al BMJ 2010)

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	0,95 (0,75-1,20)

\* Si  $\leq 50\mu\text{g}/\text{patch}$

# Diabète

## → Diminution d'incidence du diabète de type 2 (niveau 1)

- HERS (Kanaya AM, Ann Intern Med 2003)
  - **HR: 0,65 (0,48 – 0,89)** incidence: 6,2% vs 9,5%
- WHI (Margolis KL, Diabetologia, 2004)
  - CEE+MPA **HR : 0,79 (0,67-0,93)** 3,5% vs 4,2%
  - CEE **HR : 0,88 (0,77-1,01)** 8,3% vs 9,3%
- E3N (de Lauzon-Guillain B et al, Diabetologia 2009)
  - **RR= 0,82 (0,72-0,93)**
  - voie orale RR = 0.61 (0.50–0.76)
  - TTS RR= 0.78 (0.67–0.90)

## Mais pas pour les IOP

- Mortalité et morbidité coronariennes augmentées
- AVC ischémique aussi
- Prévention si THM +++

Anne Gombel

# Conclusions

- Évaluer risques individuels

## Contraception

- Estroprogestatifs CI si risque artériel ou veineux
- Microprogestatifs, IUD (Lnorg) , pregnancies possibles ?

## Ménopause

- THM : estradiol extradigestif+ progestérone ou dydrogesterone
  - pas CI si risque veineux
  - Attention si facteurs de risque artériels
- IOP: bénéfiques > risques sauf exception