

Risque Cardio-Vasculaire, HTA et Ménopause



Florence Trémollières

Centre de Ménopause

**Hôpital Paule de Viguier
CHU Toulouse**

Risque Cardio-Vasculaire à la Ménopause

1. Données épidémiologiques

- *Prévalence et sévérité de l'atteinte CV*
- *Facteurs de risque*
- *Spécificité de la santé CV à la ménopause*

2. Evaluation du risque CV chez la femme à la ménopause

3. Conduite à tenir

- *Hygiène de vie, correction des facteurs de risque*
- *Problématique du THM*

Une Vraie Urgence Epidémiologique!

Maladies cardio-vasculaires: 1^{ère} cause de mortalité chez les femmes

- 51% des causes de décès en Europe
- 30% des causes de décès en France

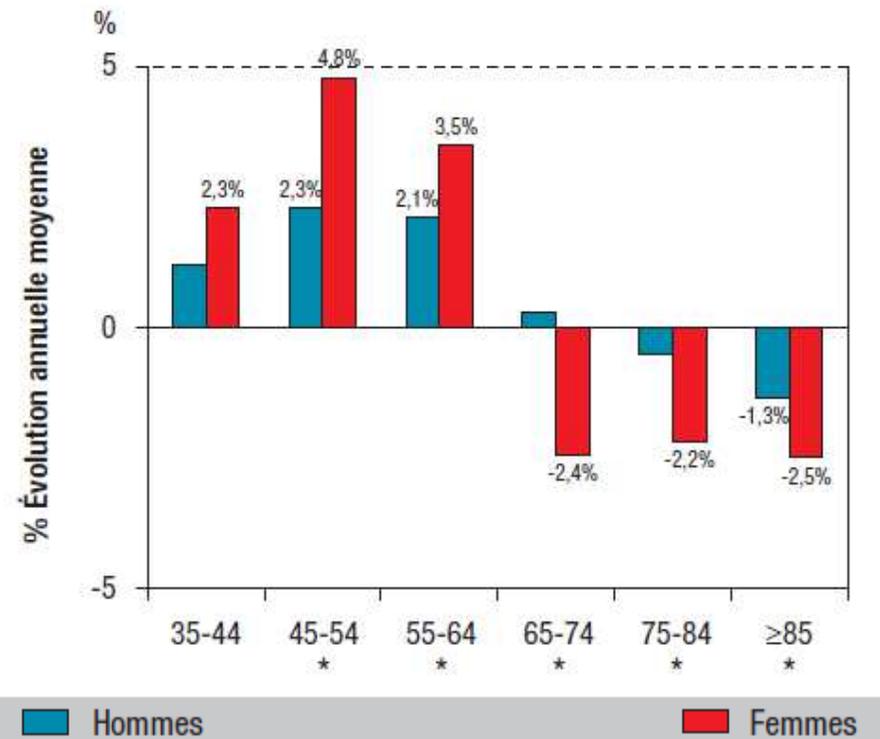
Maladie coronaire : au premier rang

- 21% des causes de décès en Europe, soit 7 fois plus que le cancer du sein
- 6,2% des causes de décès en France

Progression de l'Infarctus du myocarde chez la femme

- Modifications des comportements à risque
- Augmentation de l'obésité, du tabagisme, du stress, de la sédentarité
- Pas de données dans les registres sur le statut hormonal, la prise d'estrogènes de synthèse...

Évolution de l'incidence des hospitalisations pour IDM entre 2002 et 2013 en France

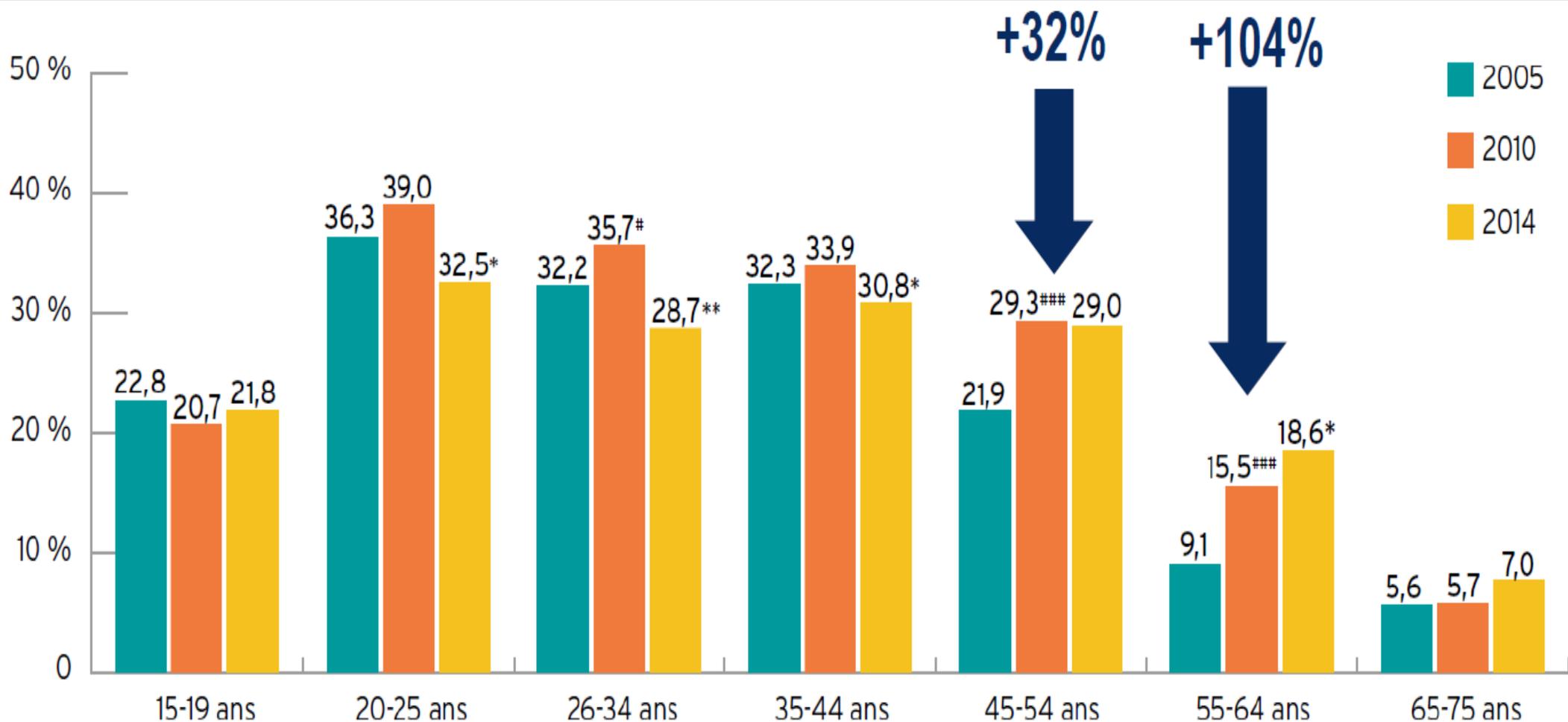


Tendances en France dans l'évolution des facteurs de risque « traditionnels »

Mona Lisa (2005-2007)

- **Augmentation avec l'âge (65-74 ans) :**
 - Surcharge pondérale/Obésité : 67%
 - Diabète de type II : 11.5% / Objectif <7% non atteint chez 40% des patients
 - **Hypertension artérielle : 71%**
- **Dyslipidémie et HTA traitement insuffisant** (2 femmes sur 3 traitées pour HTA n'atteignent pas les valeurs cibles)
- **Tabac :**
 - Les femmes arrêtent de fumer plus tard qu'il y a dix ans
 - Le tabagisme augmente chez les femmes de 45 à 54 ans, (14% dans l'enquête de 1995 versus 20% dans *Mona Lisa*)

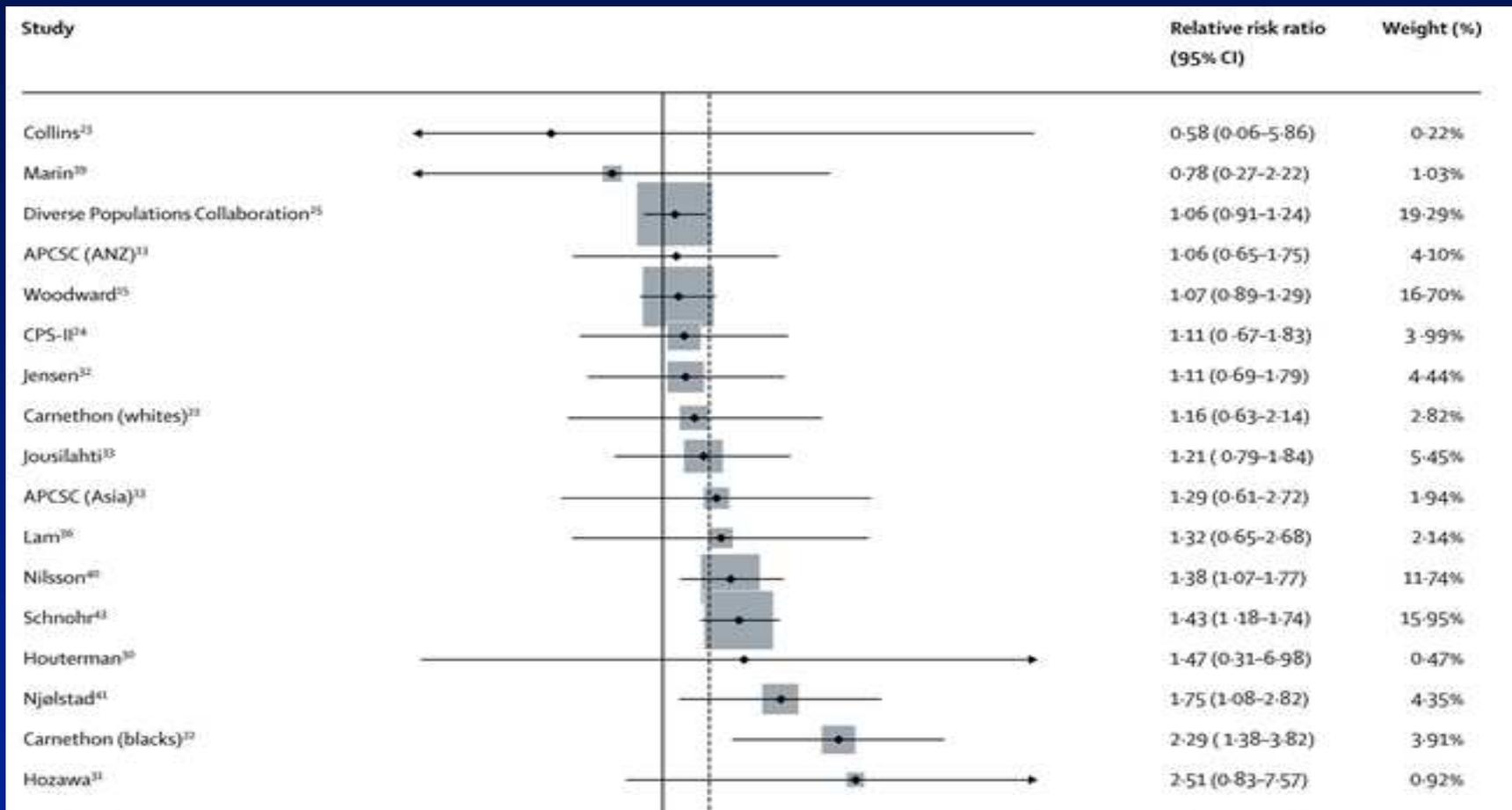
Prévalence du Tabagisme en France chez la Femme



Source : Baromètres santé 2005, 2010 et 2014, Inpes.

Note : Les * indiquent une évolution significative entre 2010 et 2014 (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$). Les # indiquent une évolution significative entre 2005 et 2010 (# : $p < 0,05$; ### : $p < 0,001$).

Un Impact Relatif du Tabagisme plus Elevé chez la Femme



Les femmes sont exposées à une succession de perte de chances !

1. Des FdR classiques plus agressifs

- » **HTA**: porte d'entrée majeure dans le RCV féminin
- » **Tabac**: augmentation inquiétante (+ 30% en 2012)
- » Dyslipidémies, diabète, obésité: vecteurs de **transition métabolique et vasculaire à la péri-ménopause**
- » Stress psychosocial: anxiété, dépression

2. Des FdR spécifiques à la femme

- » Maladies inflammatoires: LED, PR notamment, associées à la progression de l'athérosclérose.
- » Migraine: surtout « avec aura » X 2 le risque d'AVC, potentialisée par les FdR environnementaux.
- » Fibrillation atriale: risque d'AVC (dépistage après 75 ans)
- » SAS: symptômes trompeurs > intérêt dépistage sur 2 phases clés, la grossesse et la **ménopause**

Conséquences Métaboliques et Vasculaires de la Carence Estrogénique

Cons. métaboliques

- **↑↑ CT, LDL-C, TG**
(VLDL-C, Apo-B, Lp(a))
- ↑ HDL-cholestérol
- ↑↑ oxydation des LDLs

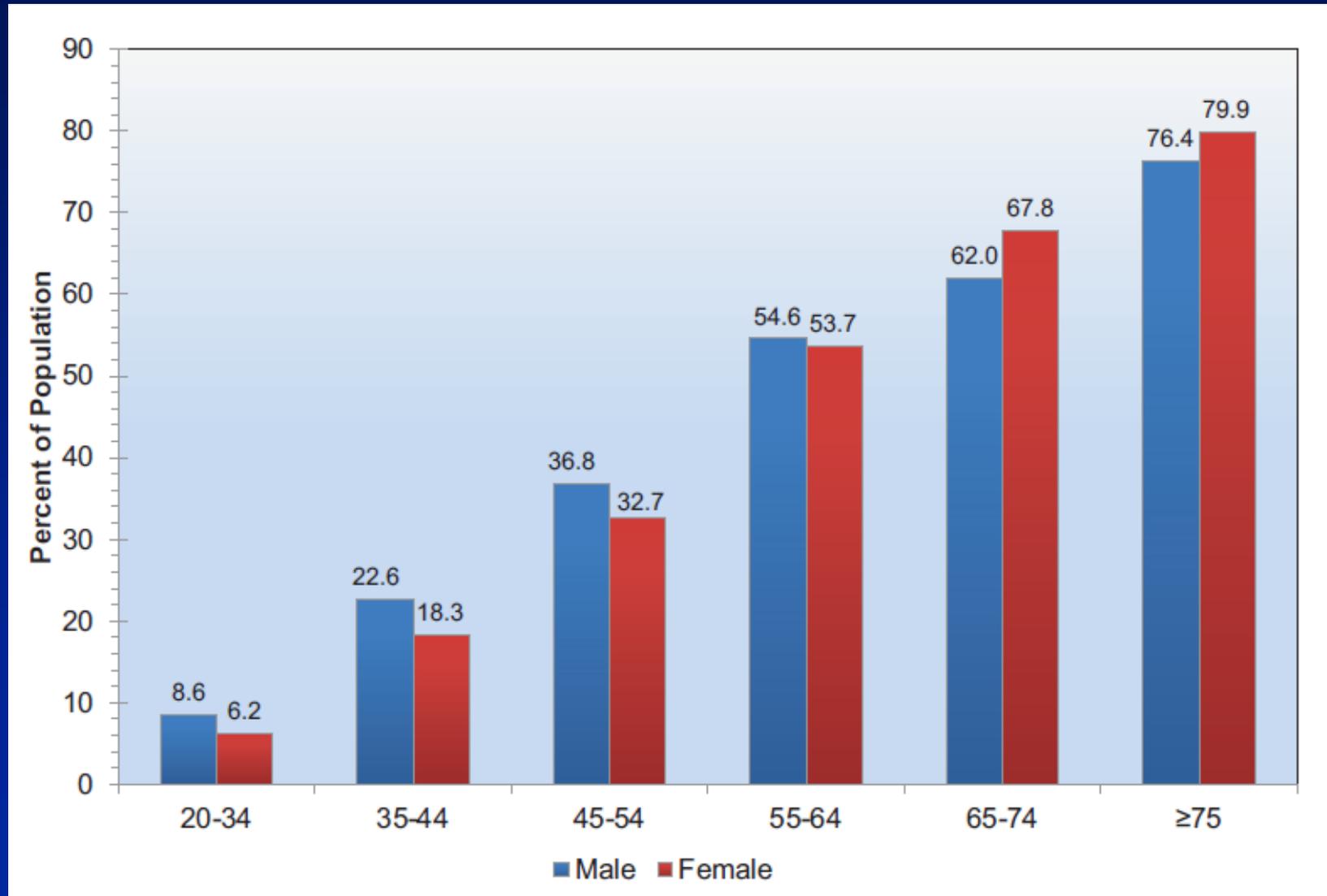
- **↑ insulino-résistance**
- ↑ MG androïde

- ↑ fibrinogène, fact. VII
- ↑ PAI-1

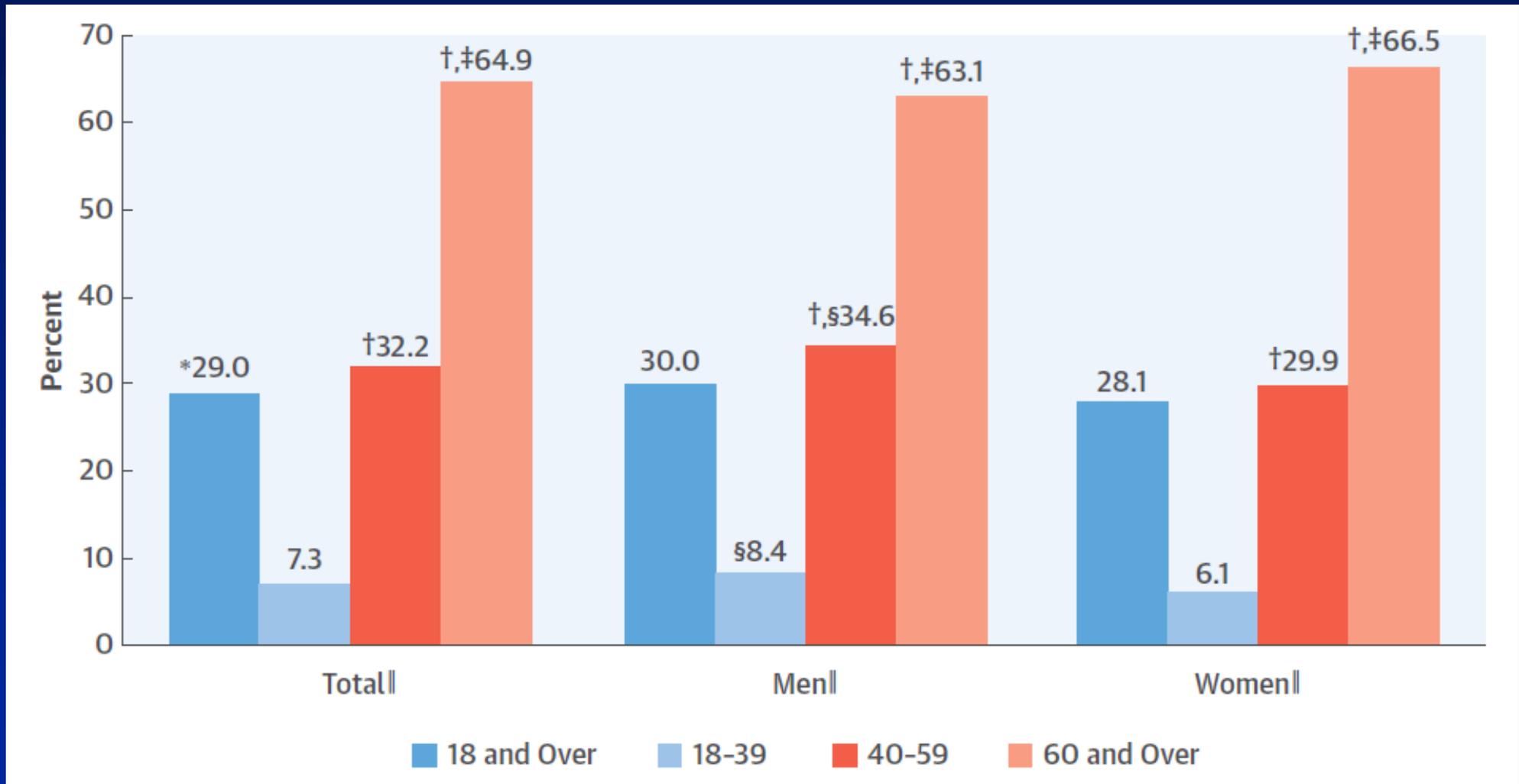
EFFETS DIRECTS

- **↑ Rigidité artérielle**
 - NO, ET-1, ILs, M-CSF ...
 - Canaux calciques, potassiques
- **↑ Progression athérogénèse**
 - ↓ fonctions endothéliales
 - ↑ prolifération cell. musc. lisses

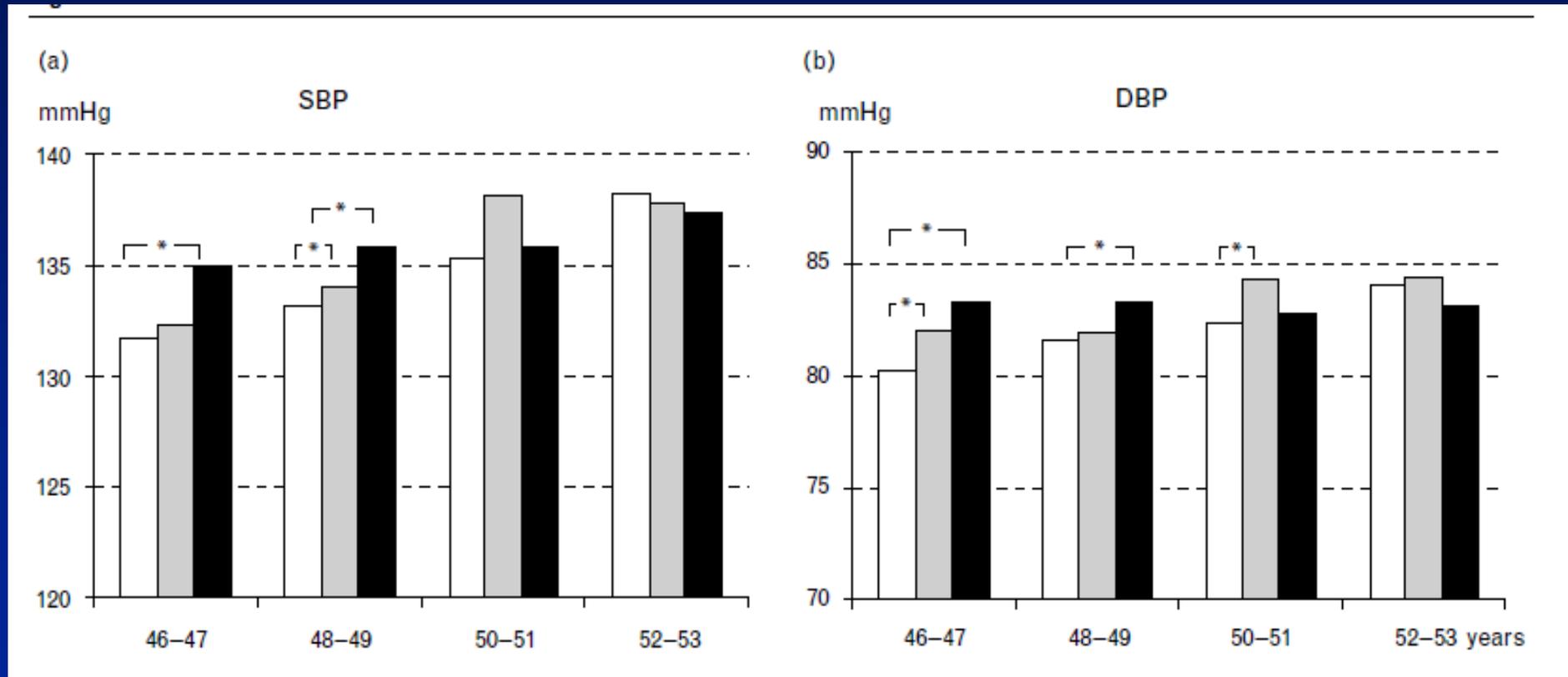
Prévalence de l'HTA aux USA fonction de l'âge et du sexe (NHANES survey 2007-12)



Prévalence de l'HTA aux USA (2011-2014)



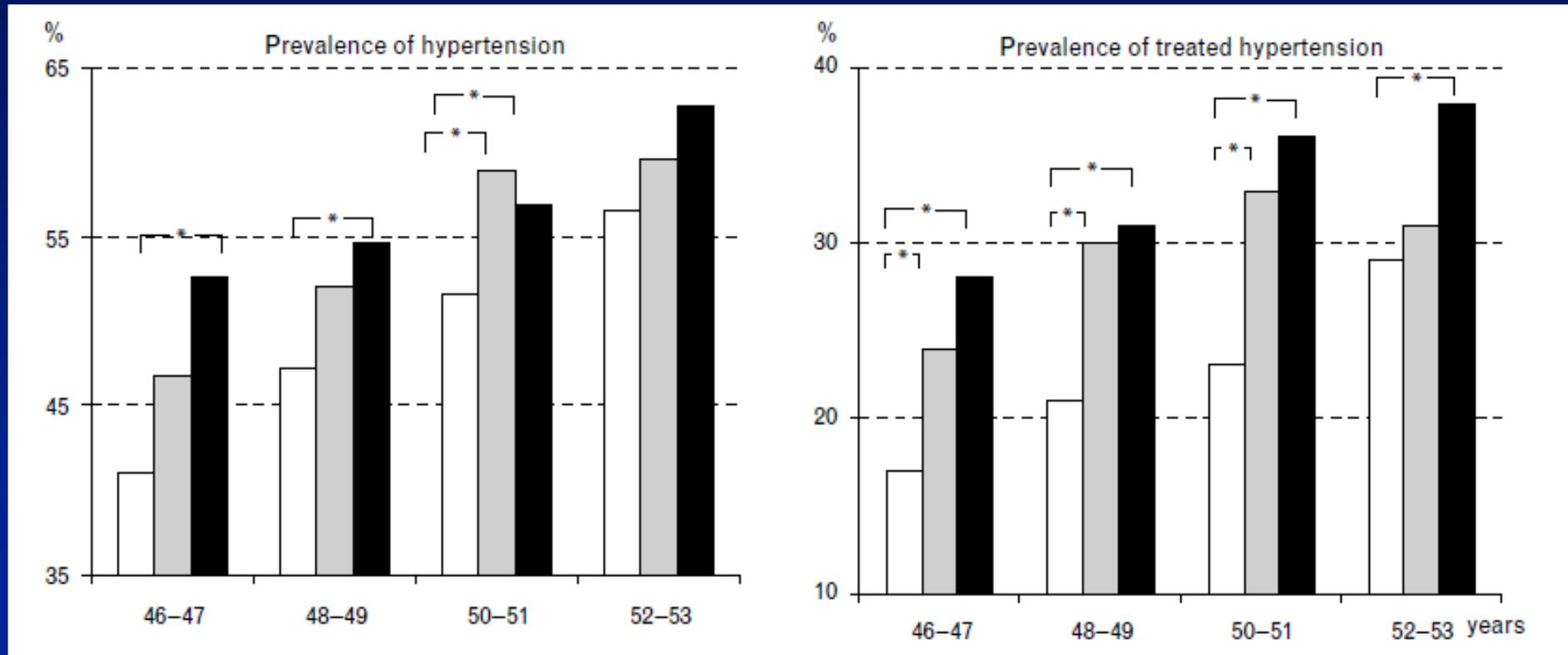
Evolution de la PSA avec l'Age et le Statut Ménopausique



Non Ménopausée Péri-Ménopause Ménopausée

18 326 femmes de 45 à 59 ans

Evolution de la PSA avec l'Age et le Statut Ménopausique



■ Non Ménopausée ■ Péri-Ménopause ■ Ménopausée

18 326 femmes de 45 à 59 ans

Evolution de la PSA avec l'Age et le Statut MP

	Premenopausal (n = 473)	Late menopausal transition (n = 83)	Postmenopausal (n = 189)	P
Age (years)	48.9 ± 0.11	50.9 ± 0.23	52.1 ± 0.14	<0.001
BMI (kg/m ²)	25.7 ± 0.20	26.2 ± 0.70	26.8 ± 0.41	<0.05
Age-adjusted BMI (kg/m ²)	25.9 ± 0.24	26.0 ± 0.54	26.3 ± 0.39	NS
SBP (mmHg)	118.4 ± 0.70	118.6 ± 1.81	119.4 ± 1.20	NS
Age-adjusted and BMI-adjusted SBP (mmHg)	119.4 ± 0.73	117.8 ± 1.64	117.2 ± 1.19	NS
DBP (mmHg)	78.7 ± 0.43	78.6 ± 1.14	78.5 ± 0.69	NS
Age-adjusted and BMI-adjusted DBP (mmHg)	79.0 ± 0.44	78.4 ± 0.99	77.9 ± 0.71	NS
HR (bpm)	71.8 ± 0.42	70.1 ± 0.95	69.7 ± 0.65	<0.05
Age-adjusted and BMI-adjusted HR (bpm)	71.7 ± 0.44	70.3 ± 1.00	69.8 ± 0.72	<0.05
Prevalence of HT (%)	123 (25.0)	24 (28.9)	59 (31.2)	NS
Age-adjusted and BMI-adjusted OR for HT (95% CI)	1.0	0.81 (0.44–1.48)	0.75 (0.47–1.11)	NS
Antihypertensive medication (%)	59 (12.5)	13 (15.7)	31 (16.4)	NS
Smoking (%)	120 (25.4)	29 (34.9)	78 (41.0)	<0.001

All values are given as mean ± standard error (SE). BMI, body mass index; bpm, beats per minute; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; HT, hypertension; NS, nonsignificant; OR, odds ratio; SBP, systolic blood pressure.

	Systolic BP			Diastolic BP		
	Premenopausal	Late menopausal transition	Postmenopausal	Premenopausal	Late menopausal transition	Postmenopausal
Age	0.39 (0.29)	1.33 (0.99)	0.66 (0.56)	0.06 (0.17)	0.38 (0.53)	0.04 (0.32)
BMI	1.06 (0.16)***	0.38 (0.31)	0.98 (0.21)***	0.73 (0.09)***	0.23 (0.16)	0.61 (0.12)***
Heart rate	0.16 (0.07)*	0.25 (0.21)	0.15 (0.13)	0.21 (0.04)***	0.27 (0.13)*	0.14 (0.07)*
Smoking	-1.34 (1.45)	-3.95 (3.79)	-1.01 (2.23)	-0.46 (0.87)	-4.65 (2.27)*	-0.86 (1.26)
Antihypertensive medication	6.05 (2.10)***	3.79 (5.31)	7.99 (3.12)**	2.71 (1.26)*	4.54 (3.17)	5.17 (1.76)***
R ²	14.5	13.0	18.8	18.9	21.3	21.4

BMI, body mass index; BP, blood pressure; R², coefficient of determination. *P < 0.05. **P < 0.01. ***P < 0.001.

Incidence des Coronaropathies en fonction du Statut Ménopausique

Tranche d'âge	Incidence (/ 1000/an)	
	Pré-Ménopause	Post-Ménopause
40-44 ans	0,8	3,6
45-49 ans	2	4
50-54 ans	3,6	6,5

D'après Gordon et al. The Framingham study

IOP Idiopathique et HTA

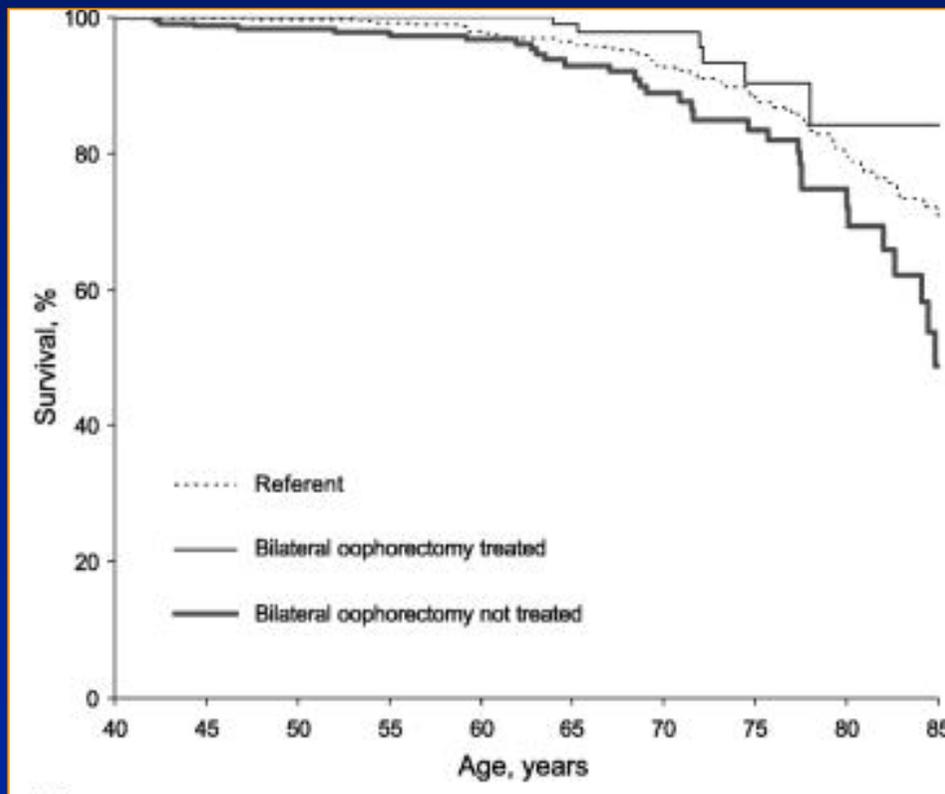
	POI, n	Controls, n	P Value
n	83	267	
Age ^a	49.9 ± 4.7	50.9 ± 3.1	.07
Caucasians ^a	73 (88)	238 (89)	.84
Education ^b			<.001
Low	14 (18)	97 (36)	
Intermediate	33 (41)	82 (31)	
High	33 (41)	88 (33)	
Current smoker ^b	12 (15)	60 (23)	.12
BMI, kg/m ² ^a	25.1 ± 4.1	26.9 ± 4.9	.001
Waist circumference, cm ^a	90.5 ± 9.9	87.0 ± 12.0	.01
Children born* ^a	1.7 ± 0.9	1.8 ± 1.1	.09
Self-reported coronary heart disease**	0 (0)	2 (0.7)	NA
Self-reported heart failure	0 (0)	0 (0)	NA
Systolic blood pressure, mm Hg ^a	126.9 ± 15.1	126.9 ± 19.4	.97
Diastolic blood pressure, mm Hg ^a	83.4 ± 10.5	81.7 ± 11.3	.22
Hypertension ^b	32 (38.6)	93 (35.0)	.42
Treatment for hypertension ^b	15 (18.1)	36 (13.5)	.29
HRT ^b	25 (30.1)	NA	NA
Lipid-lowering medications ^b	4 (4.8)	32 (12.0)	.04
Treatment for diabetes ^b	2 (2.4)	7 (2.6)	1.0
MS ^b	16 (19.3)	60 (22.5)	.88

	Model 1	P Value
BMI		
POI	-1.97 (-3.17; -0.77)	.001
Waist circumference		
POI	3.5 (0.50; 6.5)	.022
Systolic blood pressure ^a		
POI	1.51 (-3.20; 6.2)	.53
Diastolic blood pressure ^a		
POI	2.9 (0.04; 5.7)	.046
Hypertension*		
POI	1.75 (1.0; 3.07)	.05

	Model 2	P Value
BMI		
POI	-1.3 (-2.7; 0.63)	.22
Waist circumference		
POI	5.7 (1.6; 9.9)	.007
Systolic blood pressure ^a		
POI	-1.4 (-7.8; 5.1)	.68
Diastolic blood pressure ^a		
POI	2.3 (-1.6; 6.2)	.24
Hypertension*		
POI	2.1 (0.99; 4.56)	.05

L'Ovariectomie Bilatérale avant la Ménopause Augmente la Mortalité Cardiovasculaire

1091 ovariectomies bilatérales (1950-87), 2383 témoins
Suivi longitudinal sur 29,2 ans.



HR 0,65 (0,30-1,41)

avec THM

HR 1

HR 1,84 (1,27-2,68)

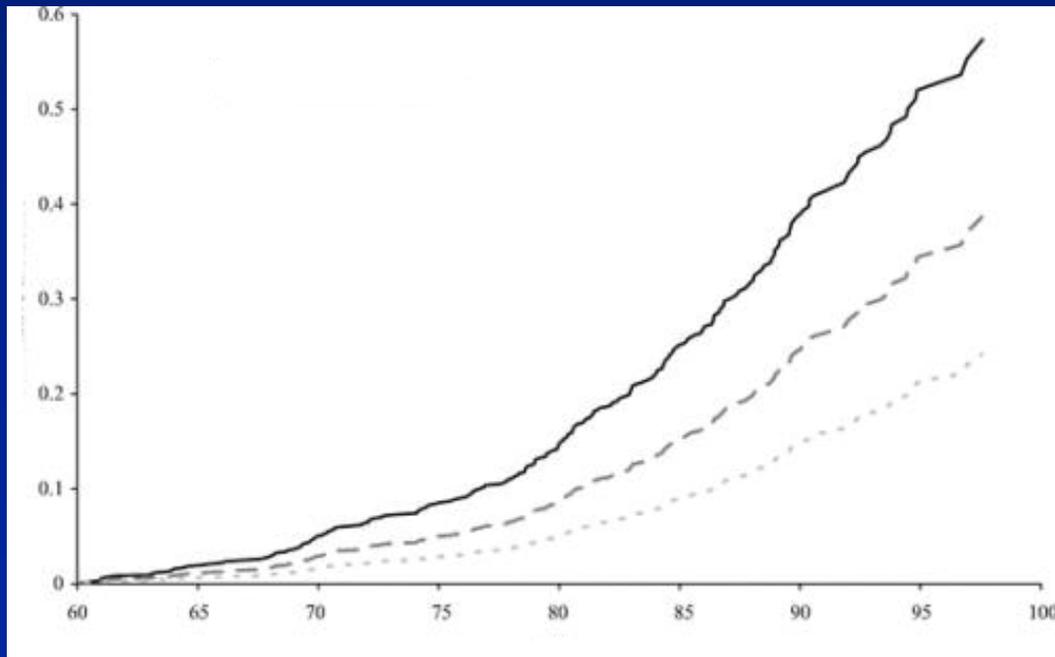
sans THM

Ovariectomie bilatérale avant 45 ans
Mortalité cardiovasculaire

Age de la Ménopause Naturelle et Risque d'AVC Ischémique - *The Framingham Heart Study*

1430 femmes, recrutées en 1948, sans antécédent d'AVC avant 60 ans,
Suivi jusqu'à un premier AVC ischémique (234), décès ou fin de l'étude en 2006

Incidence AVC



< 42 ans

HR = 1

42-54 ans

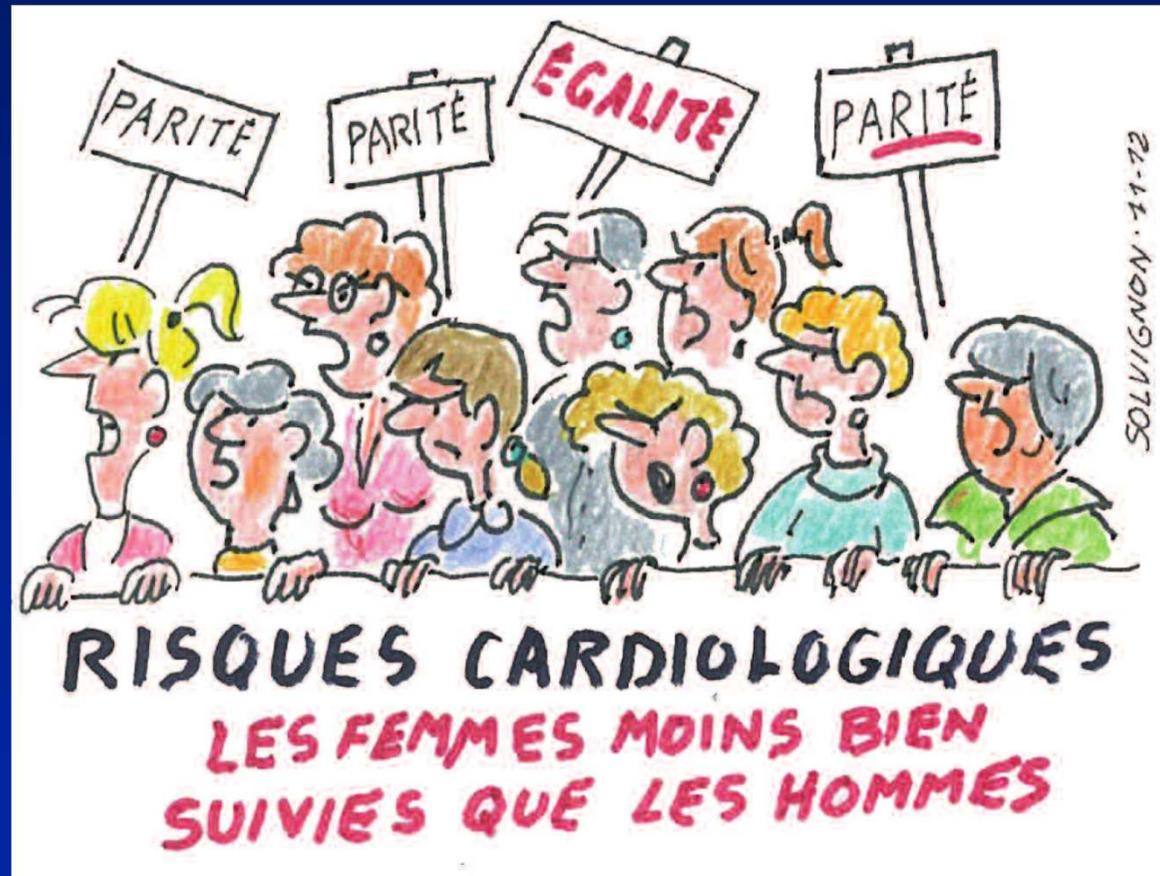
HR = 0,50 (0,29-0,89)

> 54 ans

HR = 0,30 (0,13-0,76)

Age

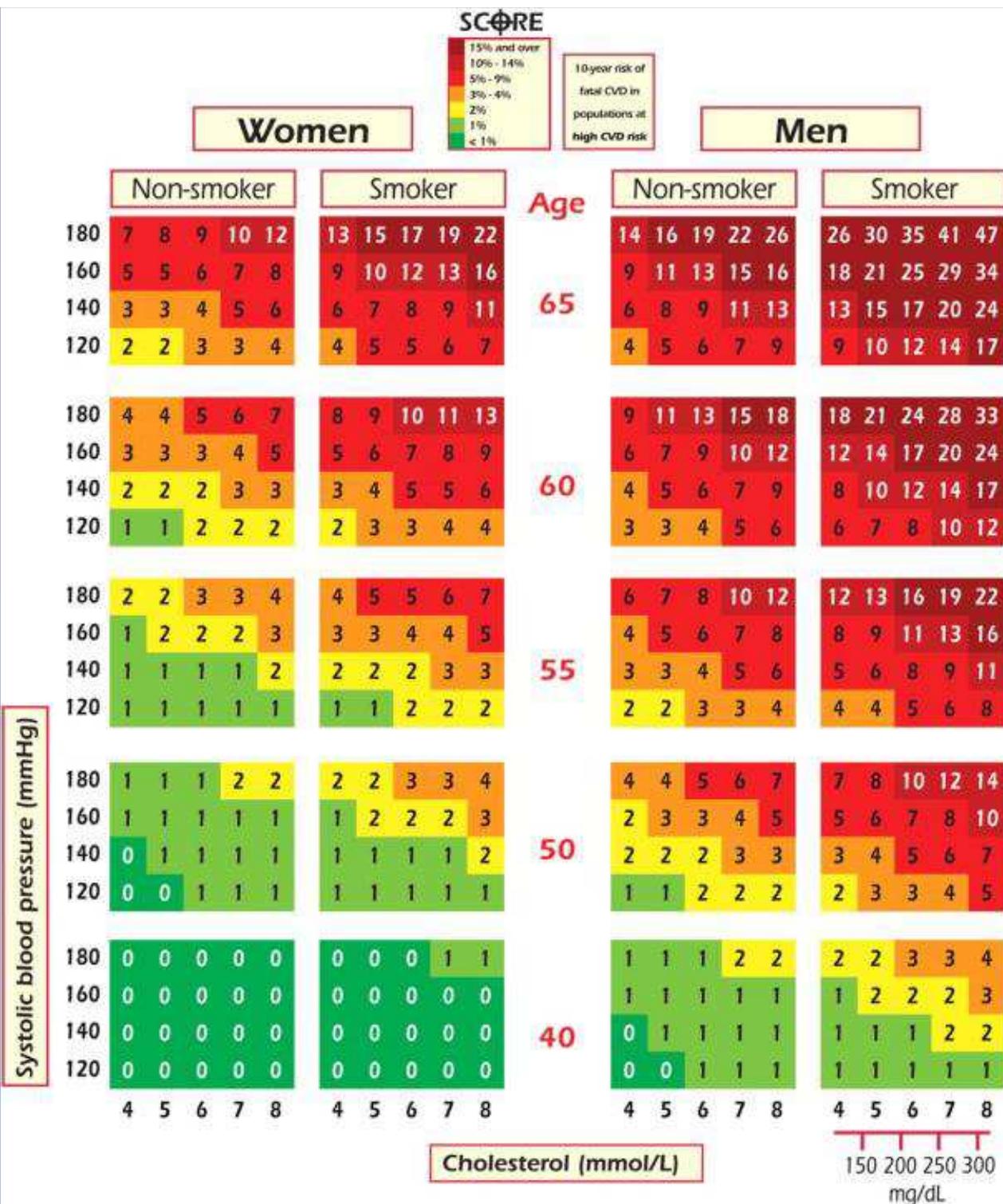
Evaluation du Risque Cardio- Vasculaire à la Ménopause



Optimiser l'évaluation du risque CV en utilisant la seule stratification dédiée aux femmes



Mosca et al. ACC/AHA. Circulation 2011;123(11):1243-62.



SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at high CVD risk based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol.

Les femmes ménopausées sans facteur de risque et de moins de 60 ans sont à bas risque

Niveau de risque (à 10 ans)	Critères cliniques
Risque Très Elevé ≥ 1 situation clinique à risque	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie cardio-cérébro-vasculaire • Insuffisance rénale chronique ou terminale • Diabète • Score de risque à 10 ans ≥ 10%
Risque Elevé ≥ 1 FRCV majeur	<ul style="list-style-type: none"> • PAS ≥ 120 mm Hg; PAD ≥ 80 mm Hg; • HTA TRAITÉE • Tabac • Diététique inappropriée • Sédentarité • Obésité centrale • CT ≥ 2g/l; HDL < 0,5 g/l, Dyslipidémie traitée • Antécédents familiaux d'accidents CV précoces: < 55 ans (H); 65 ans (F)* • Syndrome métabolique • Préclampsie, HTA gestationnelle, diabète gestationnel, • Atteinte vasculaire infra-clinique (ex: calcifications coronaires, plaques carotide, EIM augmentée) • Adaptation CV médiocre à l'effort; anomalie de récupération de la FC à l'arrêt de l'exercice • Maladie systémique auto-immune (ex: lupus, polyarthrite rhumatoïde) • Fibrillation auriculaire
Situation optimale de santé	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun FRCV et aucun traitement pour un FRCV • Excellente hygiène de vie

Utiliser plus Systématiquement les Mesures Ambulatoires



Fiche de suivi de mes tensions

Je prends mes tensions 3 jours consécutifs au même bras.

Évaluation pour l'hypertension:

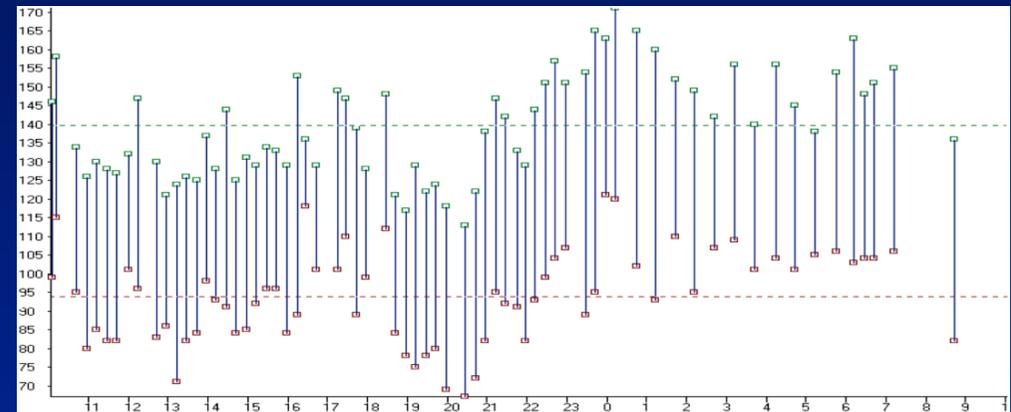
Sexe	Tension maximale au systolique ou sur chaîne	Tension minimale au diastolique ou deux chaînes	Poids	non classé	borderline	HTA
Sexe: M	160/90	100/60	70			
Sexe: F	150/80	95/55	60			
Sexe: M	140/70	90/50	50			
Sexe: F	130/60	85/45	40			
Sexe: M	120/50	80/40	30			
Sexe: F	110/40	75/35	20			
Sexe: M	100/30	70/30	10			
Sexe: F	90/20	65/25	10			
Sexe: M	80/10	60/20	10			
Sexe: F	70/10	55/15	10			

Automesure

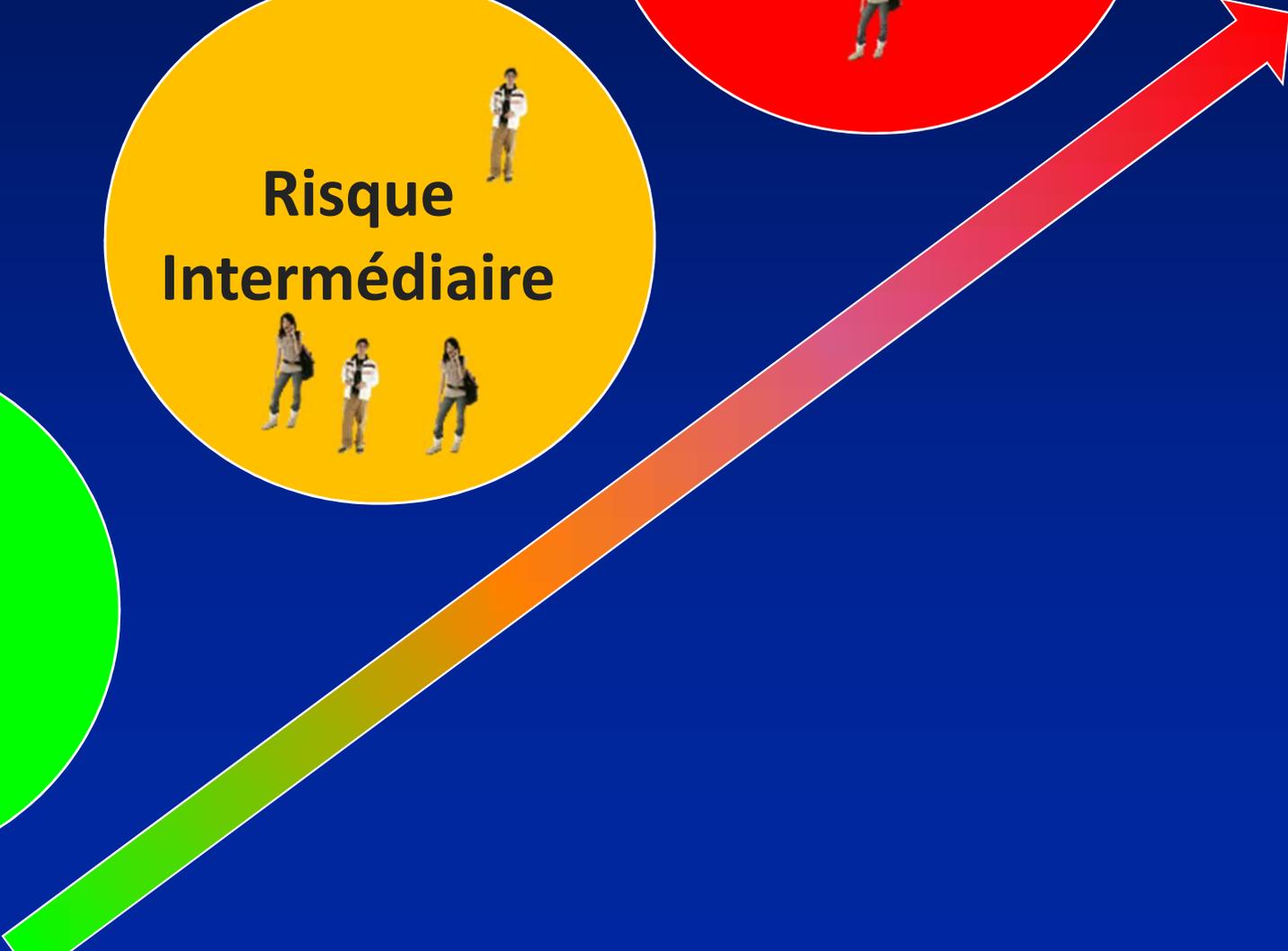
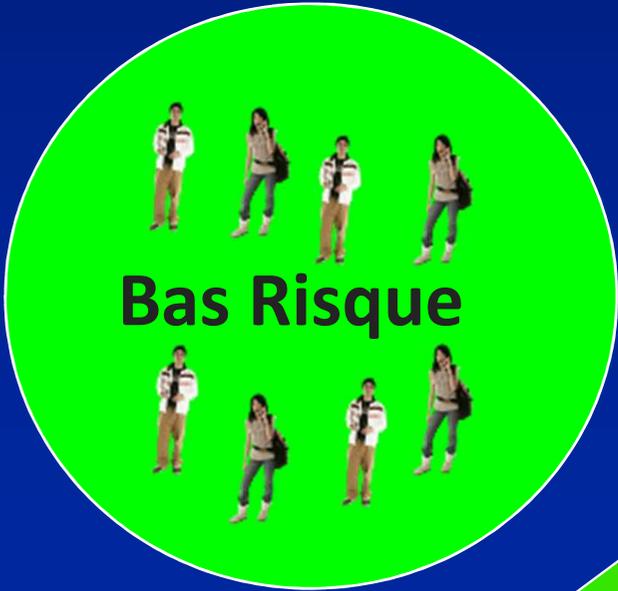
- Prescription médicale
- Education préalable
- Appareil validé
- Règle des 3 x 3



Mesure ambulatoire sur 24H: MAPA



- **METHODE de REFERENCE** pour l'HTA du Syndrome apnée sommeil.
- Programmer 90 mesures/24h
- Evaluation nocturne de la PA
- Dépistage de l'hypotension





Risque
Intermédiaire

Bien stratifier le risque intermédiaire

Quatre circonstances sont associées à un risque plus élevé :
**Athérome infraclinique, Facteurs psychosociaux,
Obésité abdominale, ATCD familial précoce**

Certaines maladies sont des indicateurs de plus haut risque:
**Apnée du sommeil, Irradiation sur aire cardiaque,
Maladie inflammatoire chroniques**

Risque Cardio-Vasculaire à la Ménopause

1. Données épidémiologiques

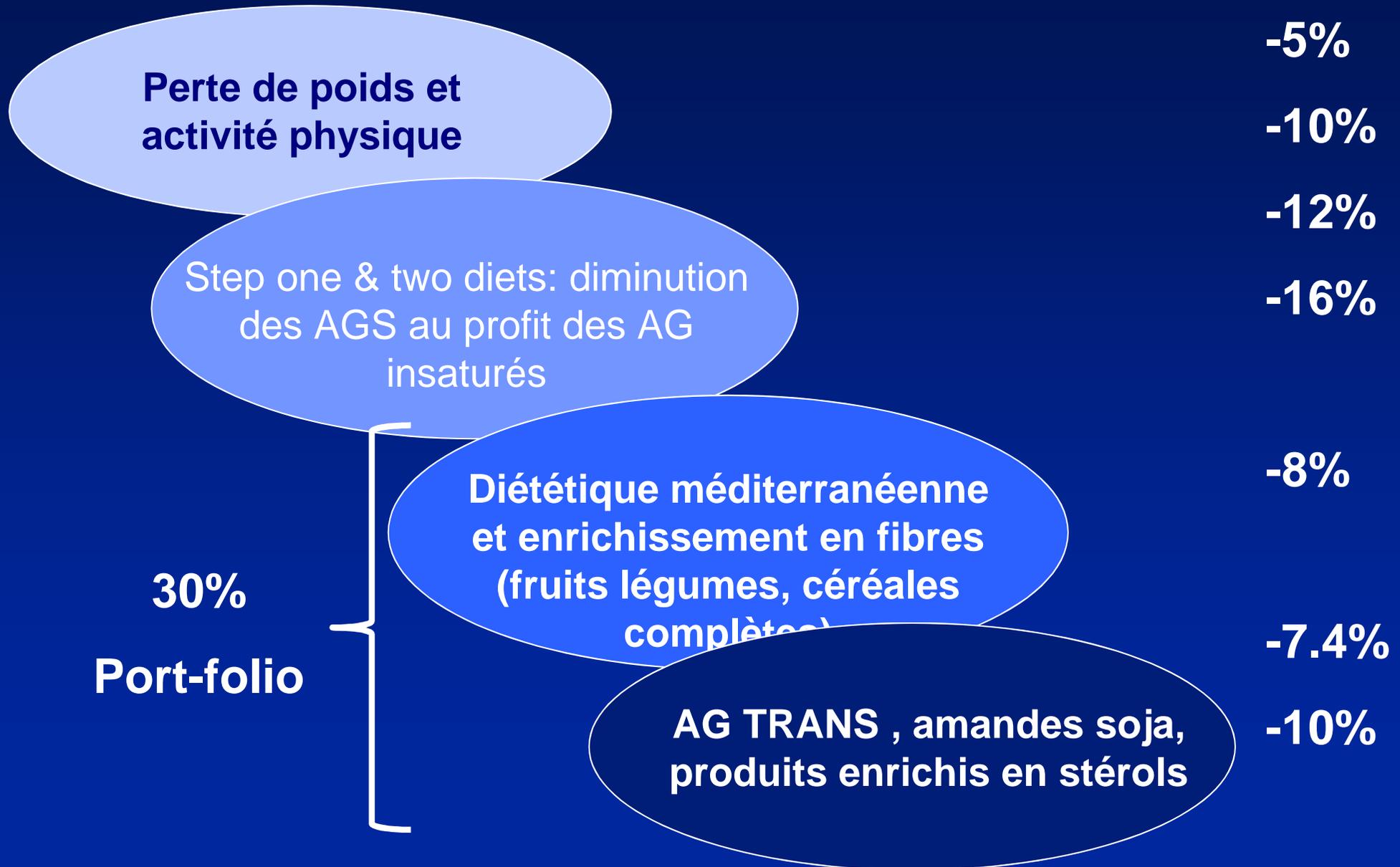
- *Prévalence et sévérité de l'atteinte CV*
- *Facteurs de risque*
- *Spécificité de la santé CV à la ménopause*

2. Evaluation du risque CV chez la femme à la ménopause

3. Conduite à tenir

- *Hygiène de vie, correction des facteurs de risque*
- *Problématique du THM*

Baisse Moyenne du LDL-c en Méta-Analyse



Les Recommandations Simplifiées chez la Femme Ménopausée

Au delà de **190 mg/dl** sous diététique envisager un traitement quelque soit le risque

Dans **le risque intermédiaire l'objectif idéal est de 115 mg/dl**.
L'intervention médicamenteuse est à envisager après diététique.
Critères d'intervention comprennent niveau de risque et de LDL, facteurs de risque non classiques dont l'imagerie, choix de la patiente, contexte et pays (priorité de Santé et PIB)

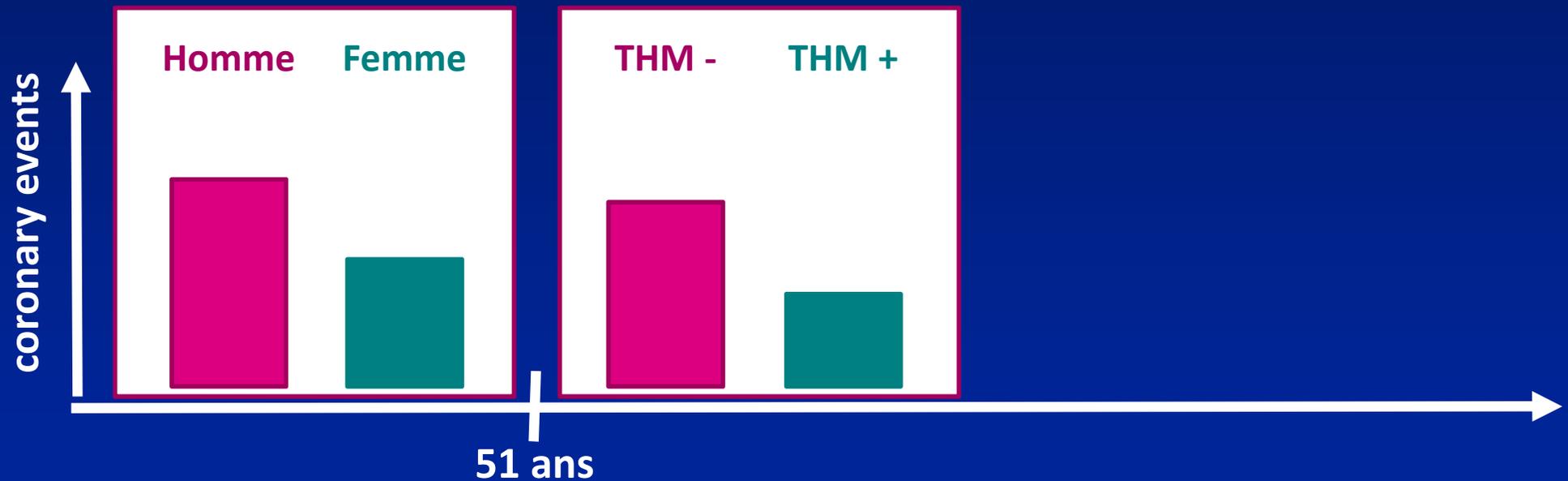
Dans le **haut- et très haut risque** un traitement est indiqué pour viser 100 et 70 mg/dl

Problématique du THM

Etudes d'observation

Données épidémiologiques
Différences selon le sexe

Etudes d'observation
THM en début de MP

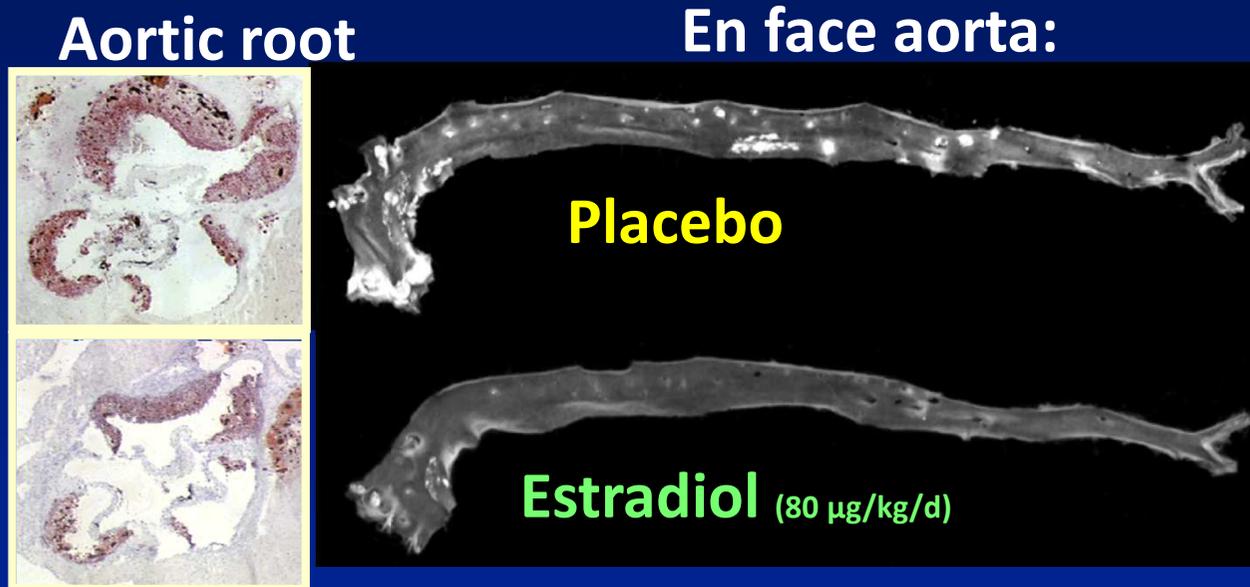


Estrogènes endogènes:
Protecteurs

THM:
Protecteur

Experimental models :

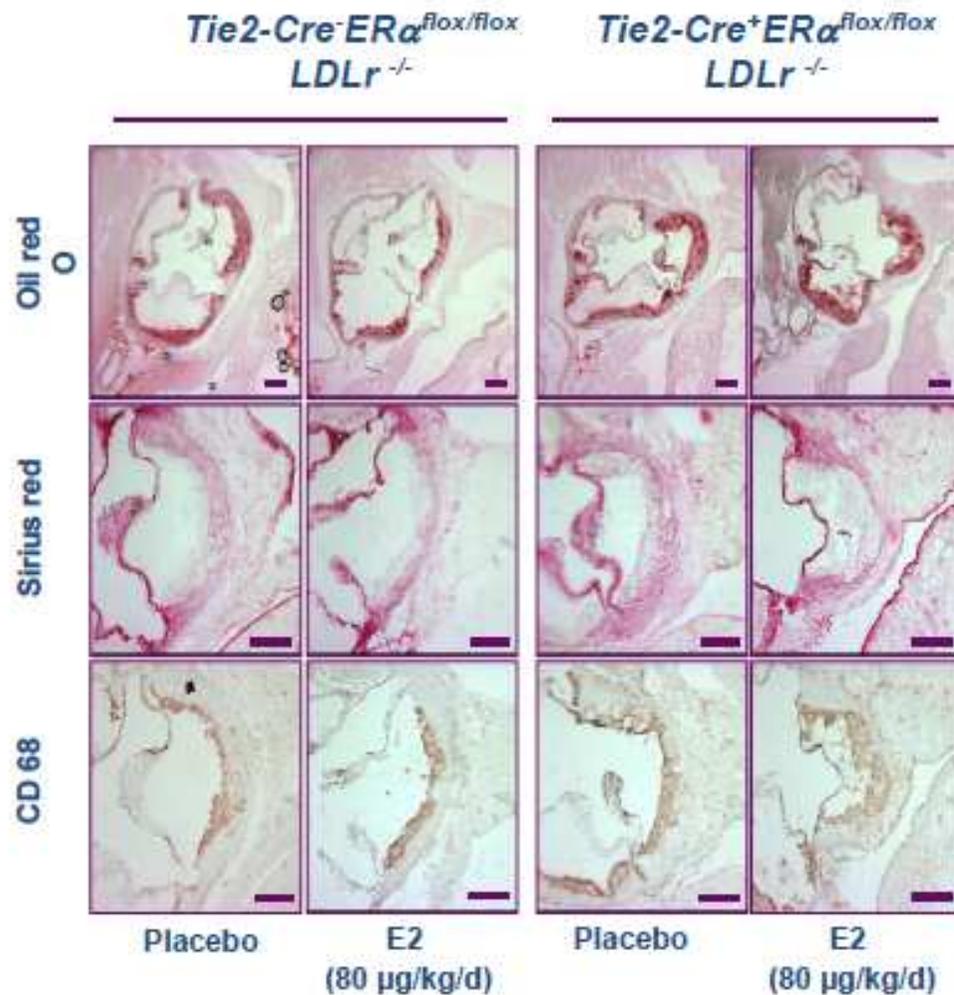
Endogenous and exogenous E2 prevents early atheroma in all models of hypercholesterolemic animals : from mouse to monkey...



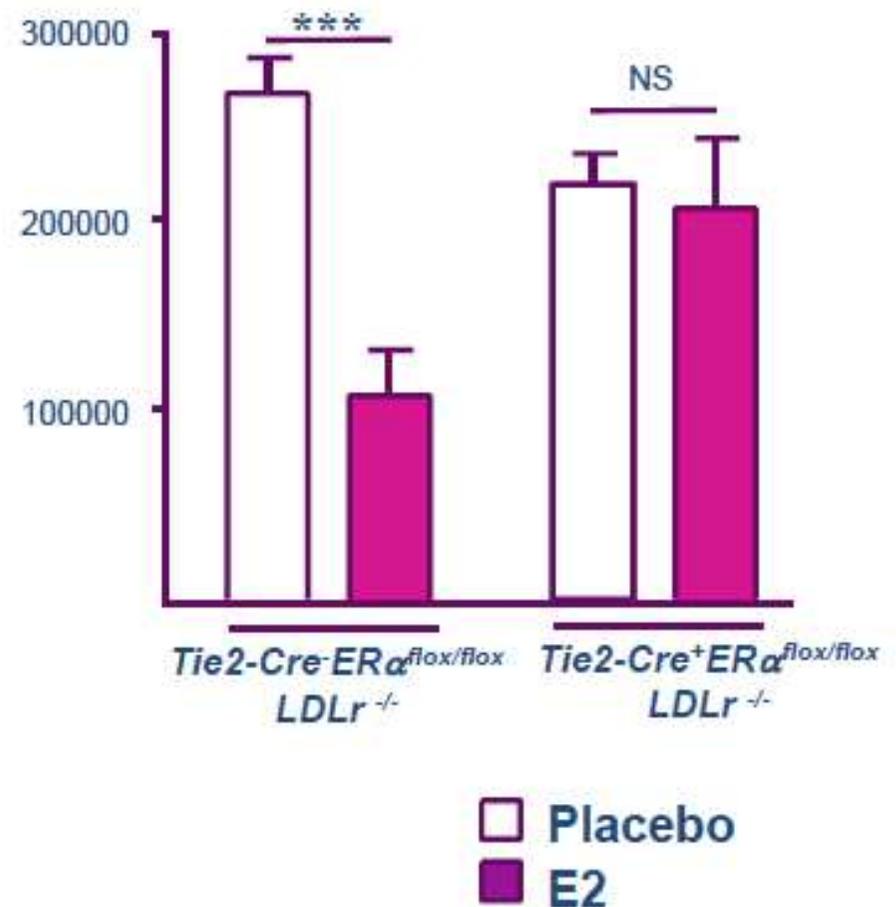
In several experimental models, if cholesterolemia is kept constant (“cholesterol-clamped” animals), E2 still prevents atheroma, showing a **direct protective effect of E2 at the level of the arterial wall**

Expression of endothelial ER α is crucial for the atheroprotective effect of E2.

Billon et al. *Circulation* 2009



Lesion area (μm^2) at aortic root



Problématique du THM

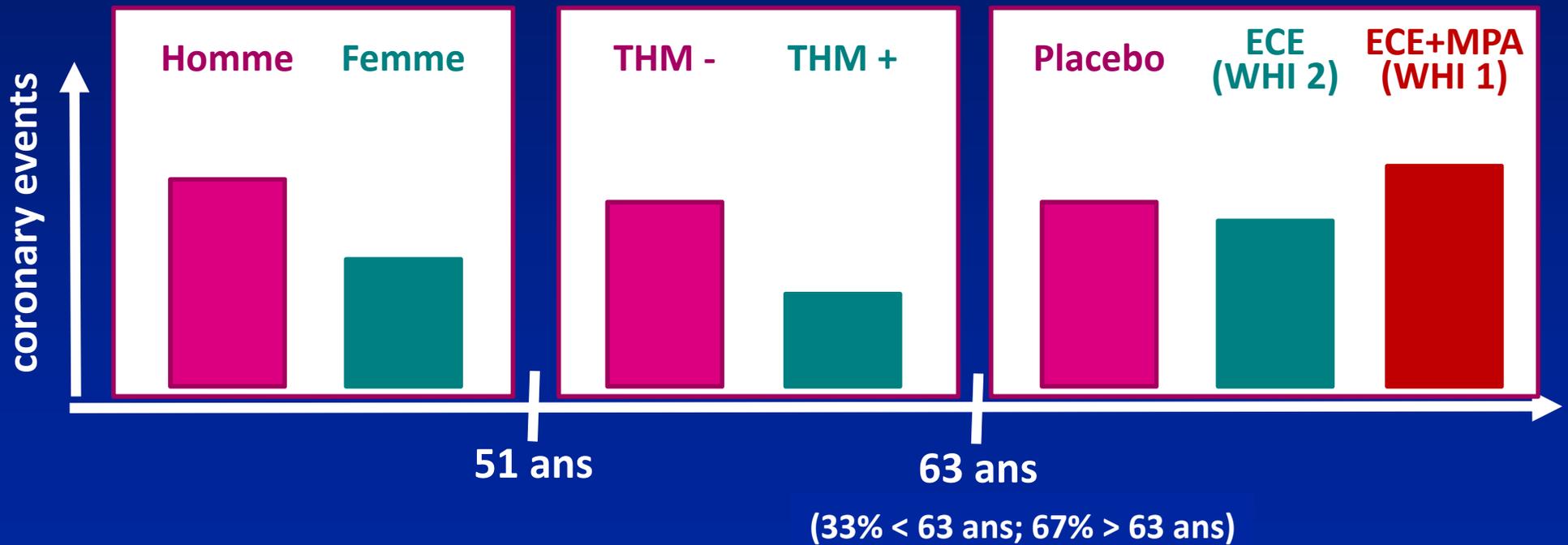
Etudes d'observation

Etudes d'intervention

Données épidémiologiques
Différences selon le sexe

Etudes d'observation
THM en début de MP

WHI



Estrogènes endogènes:
Protecteurs

THM:
Protecteur

Etude WHI

16 608 femmes (63 ans [50 - 79 ans])

Suivi moyen : **5,2 ans** (*prévu : 8,5 ans*)

Randomisées en 2 groupes :

1 - ECE (0,625 mg/j) + MPA (2,5 mg/j) en continu

2 - Placebo

SUR-RISQUES DU THS :

Cancer du sein : + 8 cas/10 000 femmes/an

Pathologie coronarienne : + 7 cas/10 000 femmes/an

AVC : + 8 cas/10 000 femmes/an

Embolie pulmonaire : + 8 cas/10 000 femmes/an

BENEFICES DU THS :

Fracture du col du fémur : - 5 cas/10 000 femmes/an

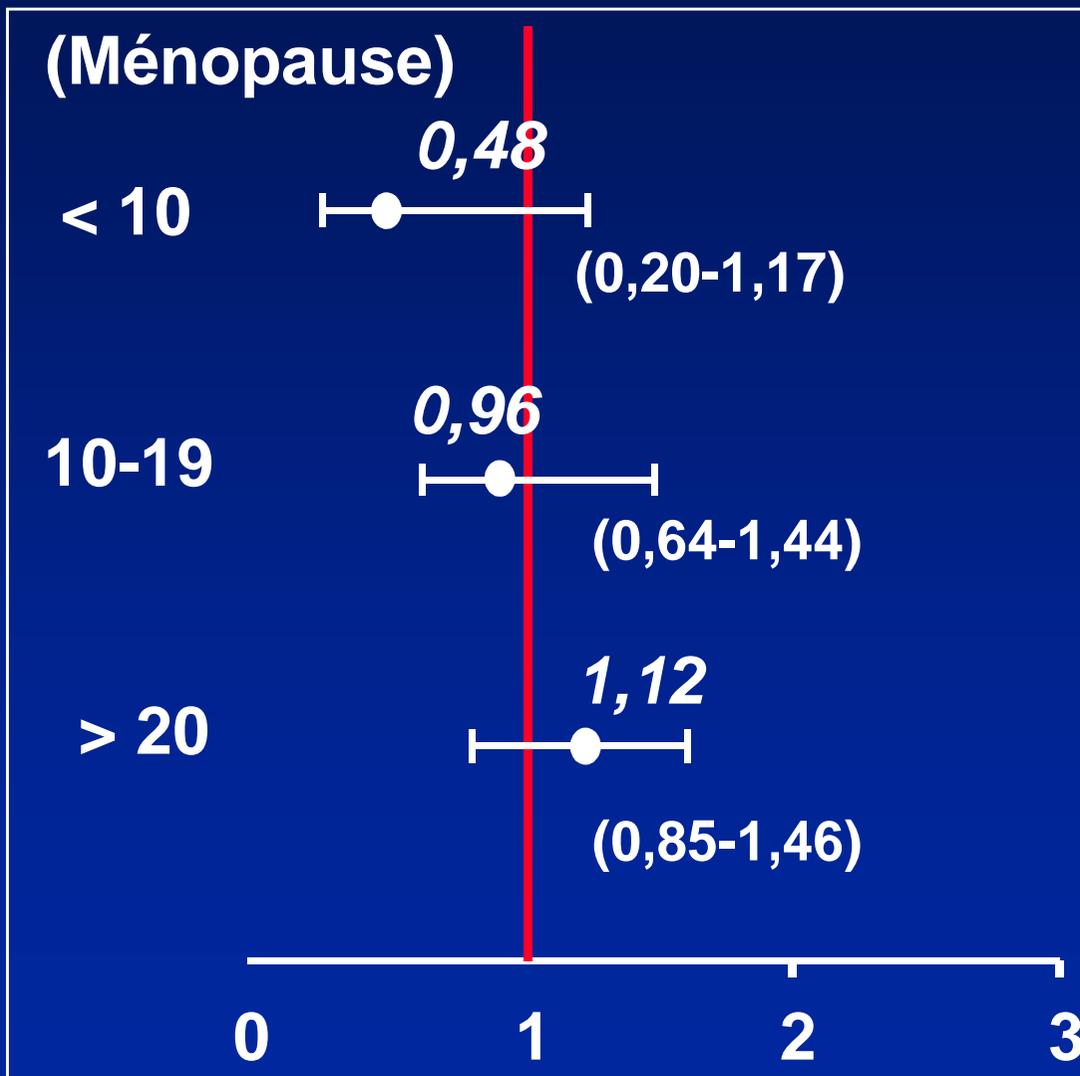
Cancer du colon : - 6 cas/10 000 femmes/an

L'étude WHI n'a jamais été **une étude sur le traitement de la ménopause** mais sur l'intérêt d'un THM pour prévenir le vieillissement vasculaire et osseux de la femme

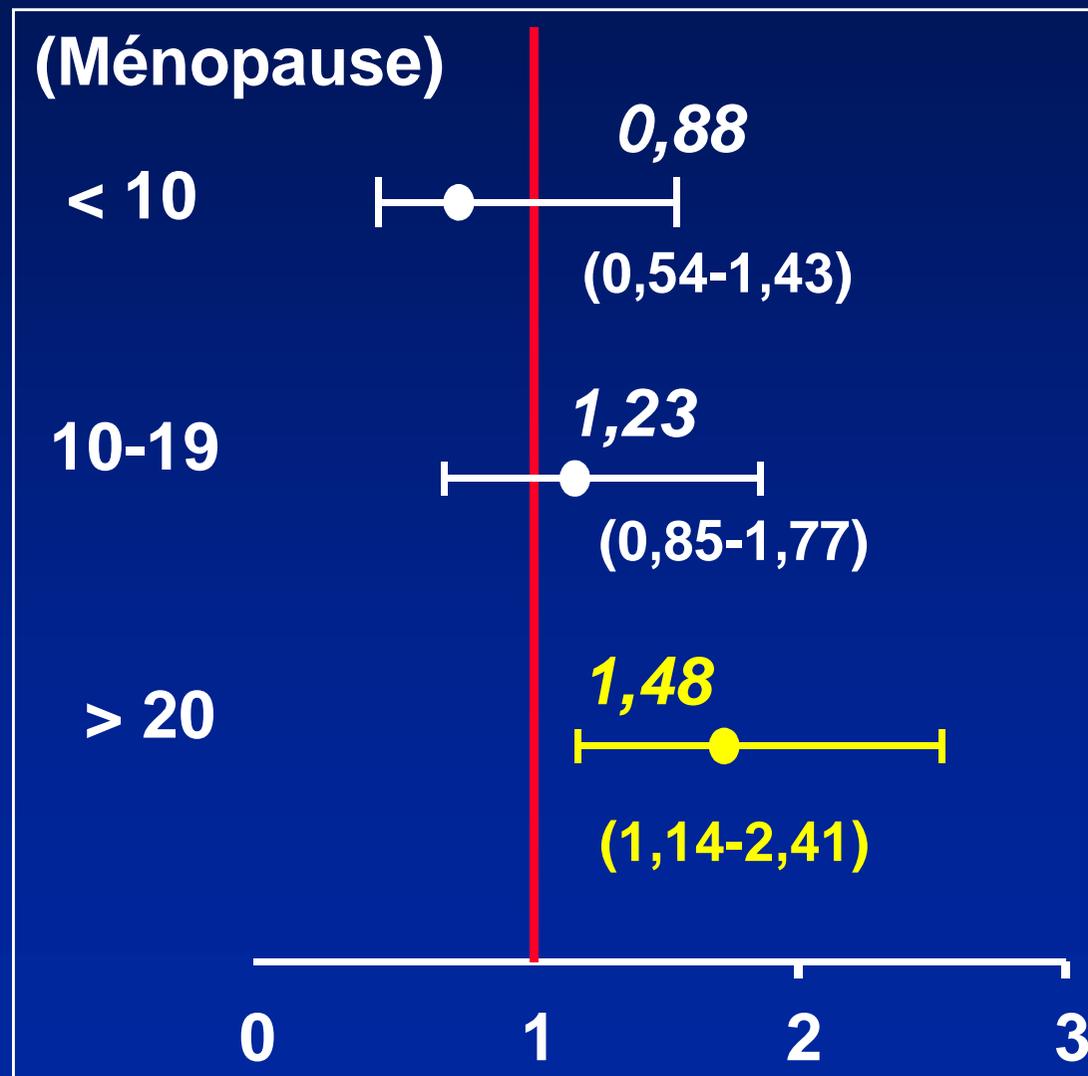
- » Les femmes ne devaient pas avoir de syndrome climatérique (*problématique du double aveugle*)
- » Elles devaient être assez âgées et à risque cardiovasculaire pour observer un nombre suffisant d'évènements cliniques (*effet loupe*)
- » Les posologies ne pouvaient pas être adaptées pour avoir une puissance statistique suffisante
- » Effets connus délétères du MPA sur l'artère (et le sein)

THM et risque coronarien dans la WHI

CEE



CEE +MPA



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol

Howard N. Hodis, M.D., Wendy J. Mack, Ph.D., Victor W. Henderson, M.D.,
Donna Shoupe, M.D., Matthew J. Budoff, M.D., Juliana Hwang-Levine, Pharm.D.,
Yanjie Li, M.D., Mei Feng, M.D., Laurie Dustin, M.S., Naoko Kono, M.P.H.,
Frank Z. Stanczyk, Ph.D., Robert H. Selzer, M.S., and Stanley P. Azen, Ph.D.,
for the ELITE Research Group*

Étude ELITE

Étude randomisée, contrôlée, en double aveugle vs placebo

643 femmes en bonne santé, sans affection CV ni diabète,

- ménopausées depuis moins de 6 ans (groupe 1)
- ou plus anciennement (≥ 10 ans) (groupe 2)

E2 oral micronisé per os 1mg/j

(avec un gel de Progestérone en intravaginal 12j/mois, si utérus)

Critère principal :

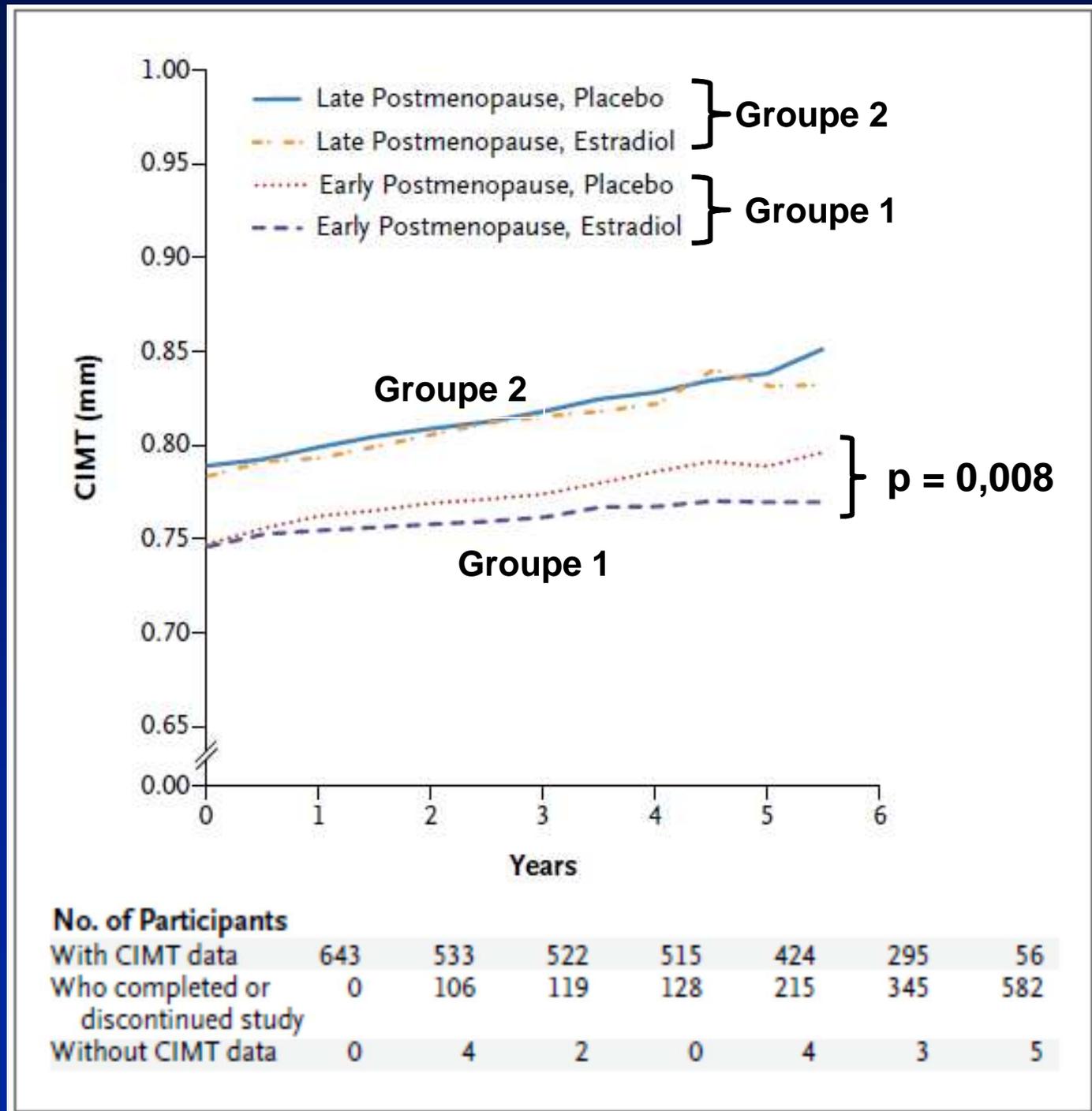
Variation de l'épaisseur intima-média de la carotide

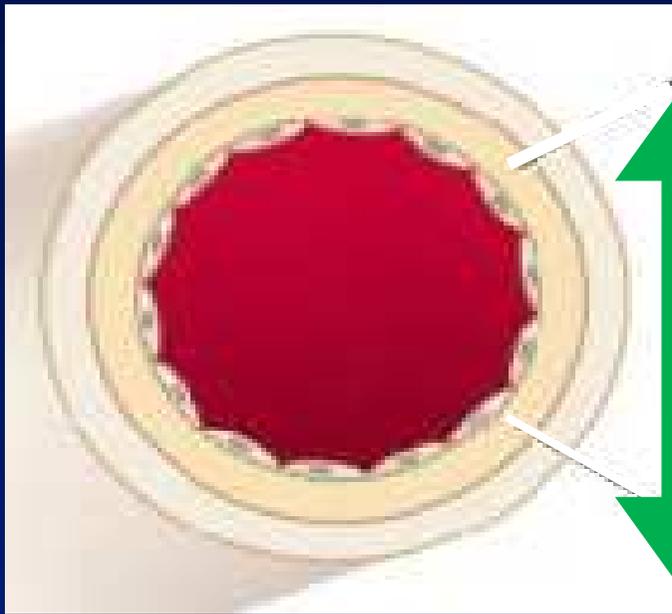
Mesure tous les 6 mois pendant 5 ans

Étude ELITE

Evolution de l'IMT

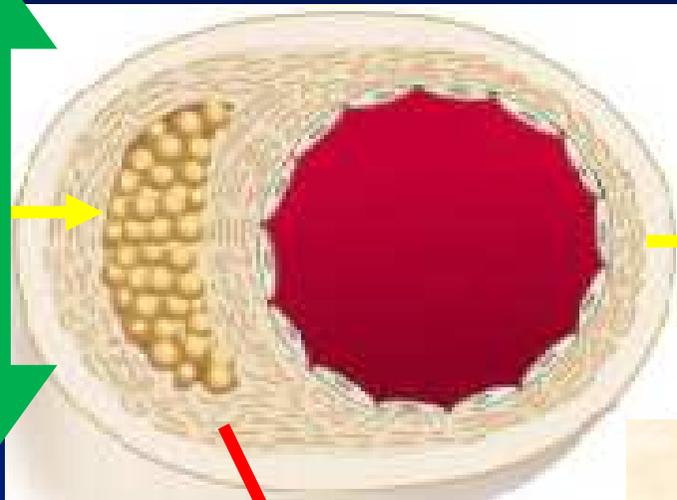
- (1) Début de MP
- (2) A distance de la MP



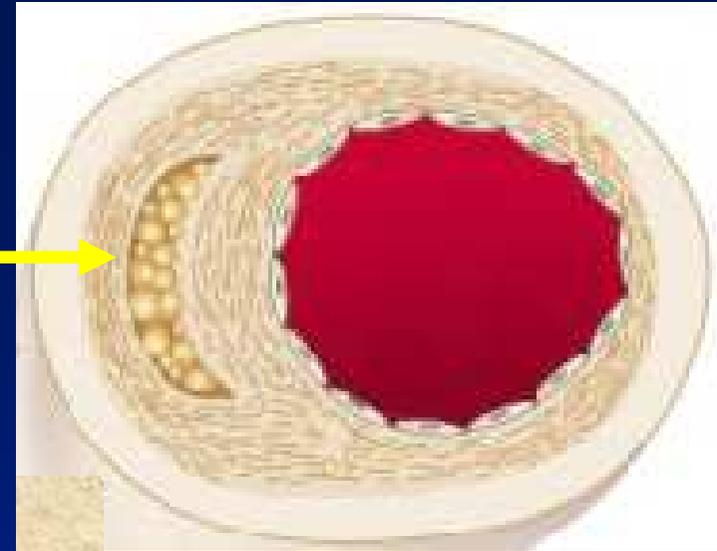


Artère normale :
E2 protecteur
Endothelium (1)

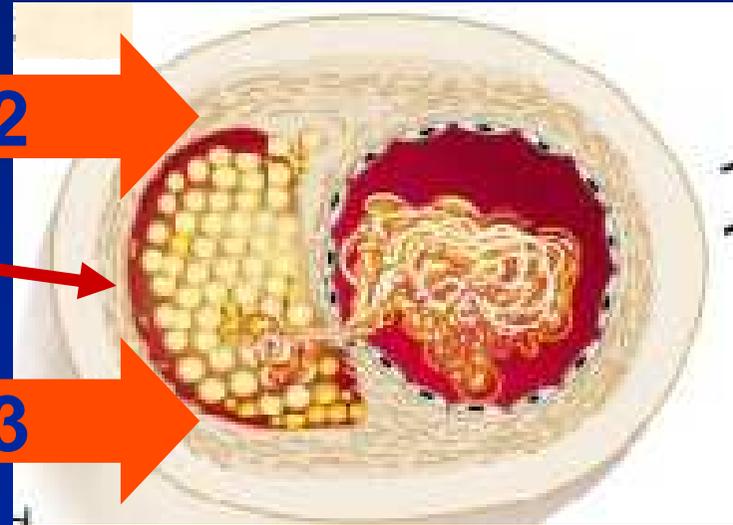
Athérome



Plaque stable



Plaque instable

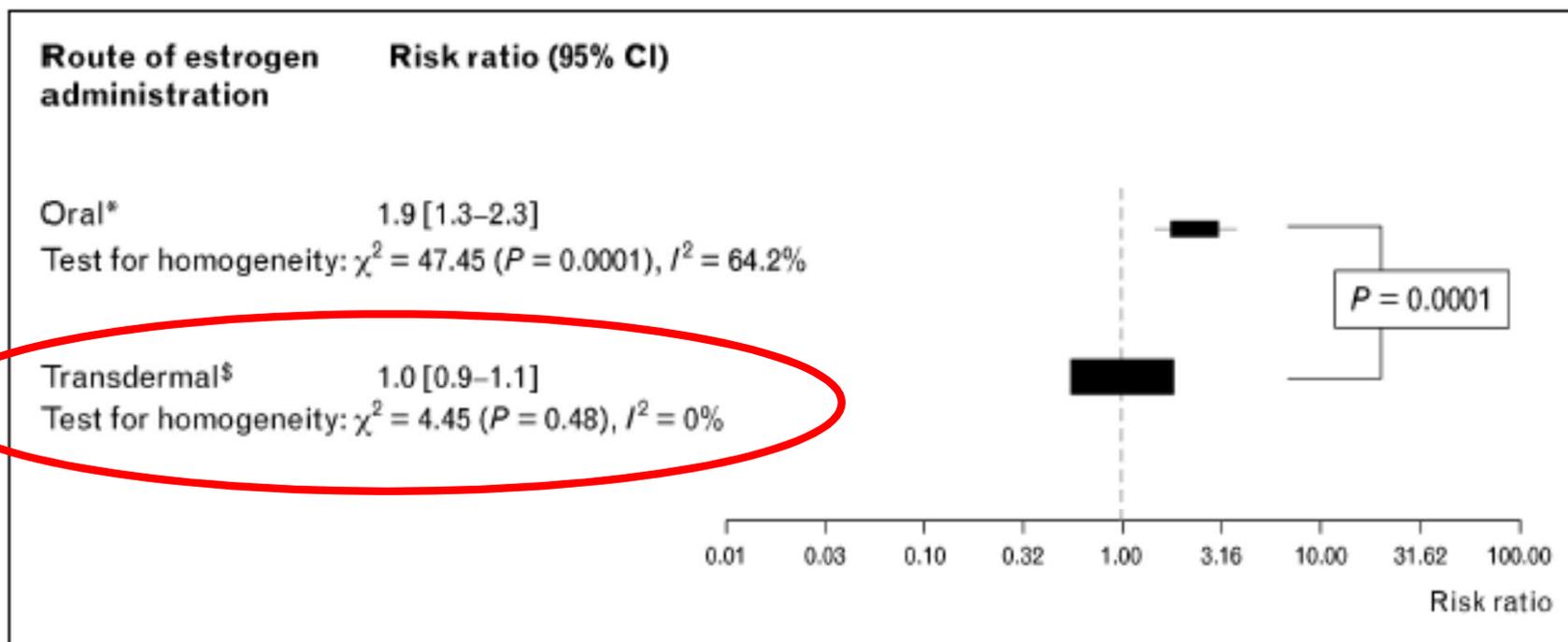


Rupture
Thrombose

Athérome
E2 Délétaire :
Pro-inflammatoire (2)
MPA (3)



THM et Risque d'Accident Thrombo-Embolique Veineux



RCT, randomised controlled trial. *Risk assessed from 7 case-control studies, 5 cohort studies and 6 RCTs. [§]Risk assessed from 4 case-control studies and 2 cohort studies.

Influence de la voie d'administration et de la posologie estrogénique sur le risque d'AVC

Type of HRT	Cases* (n=15 710)	Controls* (n=59 958)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
None	92.27 (14 496)	93.12 (55 834)	1.00‡	1.00‡
Transdermal route:	0.66 (103)	0.74 (44 1)	0.92 (0.74 to 1.14)	0.95 (0.75 to 1.20)
Low dose (≤50 µg)	0.48 (76)	0.64 (38 4)	0.78 (0.61 to 1.00)	0.81 (0.62 to 1.05)
High dose (>50 µg)	0.17 (27)	0.10 (57)	1.87 (1.17 to 2.98)	1.89 (1.15 to 3.11)
Oral route:	3.93 (618)	3.38 (202 5)	1.20 (1.09 to 1.33)	1.28 (1.15 to 1.42)
Low dose §	3.28 (515)	2.92 (175 3)	1.16 (1.04 to 1.29)	1.25 (1.12 to 1.40)
High dose §	0.66 (103)	0.45 (27 2)	1.51 (1.20 to 1.90)	1.48 (1.16 to 1.90)

*The model also included current users of tibolone, tibolone in combination with oestrogen-progestogen, and progestogen as well as former users of HRT (see table 2 for details).

†Adjusted for age, body mass index, smoking status, alcohol misuse, diabetes, hyperlipidaemia, hypertension, atrial fibrillation, cardiovascular disease, transient ischaemic attack, aspirin or other NSAID use, and history of hysterectomy or oophorectomy.

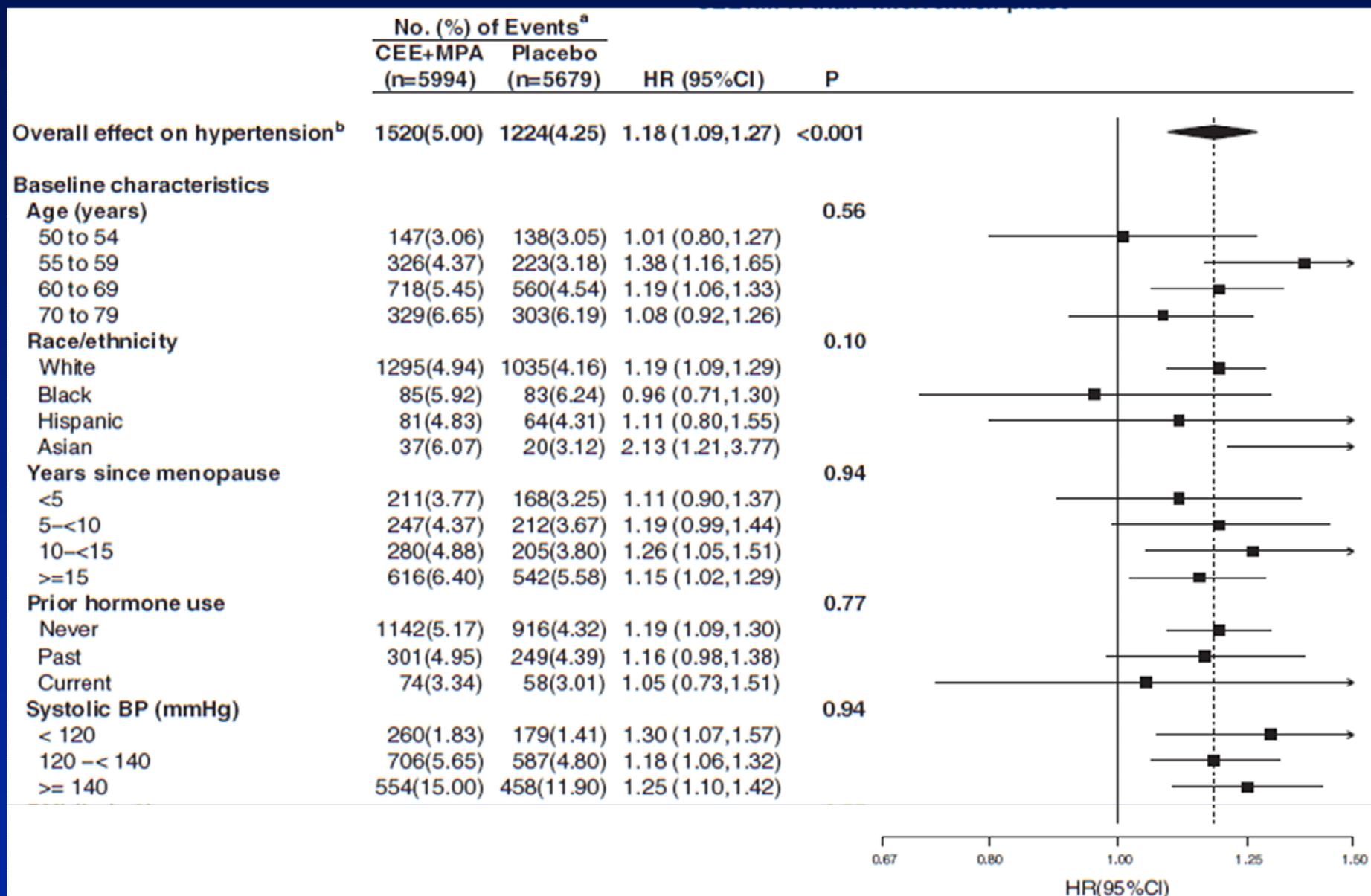
‡Reference category, defined as no prescription of HRT in the 12 months before index date.

§ Low dose of oral HRT defined by ≤0.625 mg of equine oestrogen or ≤2 mg of estradiol and high dose of oral HRT defined by >0.625 mg of equine oestrogen or >2 mg of estradiol.

General Practice Research Database

D'après Renoux C et al, BMJ 2010

Impact du THM (ECE+MPA) sur le Risque d'HTA (WHI)



Facteurs d'Influence de la Balance Bénéfices/Risques du THM

Risque coronarien :

- Concept de fenêtre thérapeutique (*niveau 1*)
 - pas de THM si ancienneté > 10 ans

Risque thrombo-embolique veineux :

- Estrogènes par voie parentérale (*niveau 2*)
- Privilégier progestérone et dydrogestérone (*niveau 3*)

Le Traitement Hormonal de la Ménopause:

- Le THM n'a pas d'effet néfaste sur la PA (formes percutanées), ni d'effet métabolique délétère
- Le THM n'induit pas plus de risque de phlébite, embolie ou d'AVC quand les oestrogènes sont prescrits par voie transcutané
- Le THM n'est pas CI chez la femme ayant une HTA, un diabète non compliqué ou du cholestérol contrôlés: une surveillance CV est nécessaire
- Ce traitement serait efficace sur la prévention primaire CV et la progression des plaques athéromateuses aux vues de récentes publications
- Le THM est contre-indiqué en cas d'ATCD récent de phlébite (voie orale +++), d'embolie pulmonaire ou d'accident cardiaque, cérébral ou vasculaire
- Envisager un bilan CV et métabolique préalables