

HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE (HTS), MALADIES DU CŒUR ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

LES FAITS

- Les maladies cardiovasculaires (maladies du cœur et accident vasculaire cérébral) sont la principale cause de décès et une importante cause d'invalidité chez les Canadiennes¹.
 - En 2001, environ 35 % de tous les décès chez les Canadiennes ont été causés par les maladies du cœur et les accidents vasculaires cérébraux (37 751 décès)¹.
 - En 2001, plus de femmes sont décédées des suites d'une maladie du cœur ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) que de toutes les formes de cancer réunies¹.
- Le risque global de maladies du cœur ou d'AVC chez une femme est déterminé par l'ENSEMBLE de ses facteurs de risque. Certains de ces facteurs de risques sont contrôlables, mais d'autres pas.
 - Parmi les facteurs de risque contrôlables, on retrouve le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète, la sédentarité et l'obésité.
 - Parmi les facteurs de risque non contrôlables, on retrouve l'âge, le sexe, les antécédents familiaux et l'origine ethnique.
- À la ménopause, les femmes cessent d'avoir leur cycle menstruel, et leur risque global de maladies du cœur peut augmenter à cause de la diminution des hormones (l'estrogène et la progestérone) qui sont produites par leur organisme. Après la ménopause, elles peuvent ressentir les effets suivants :
 - Une augmentation des niveaux sanguins du cholestérol total, du cholestérol des lipoprotéines à basse densité (LDL ou « mauvais » cholestérol) et des triglycérides².
 - Une diminution du niveau de cholestérol des lipoprotéines à haute densité (HDL ou « bon » cholestérol)².
 - Une tendance à l'élévation de la tension artérielle².
 - Des symptômes reliés à la réduction des niveaux d'estrogène comme de fortes sueurs ou des problèmes de sommeil³.
- Chez les femmes, le nombre des décès attribuables aux maladies du cœur et aux AVC augmente après la ménopause et continue d'augmenter avec l'âge⁴. On ne sait pas clairement si l'augmentation du nombre de décès est attribuable à la réduction du niveau d'estrogène ou au processus de vieillissement⁵.
- La réduction des niveaux d'estrogène fait augmenter chez une femme le risque de voir apparaître des facteurs de risque associés aux maladies du cœur et aux AVC, comme l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité. La réduction des niveaux d'estrogène entraîne également une augmentation des tissus adipeux autour de la taille⁶ et peut avoir des effets néfastes sur la coagulation sanguine² ainsi que sur l'utilisation du sucre par l'organisme².
- L'hormonothérapie substitutive (HTS) désigne les divers types d'estrogène et de progestine (habituellement sous forme de comprimés ou de timbre) qu'une femme peut utiliser pour soulager les symptômes reliés à la ménopause.
- Des études cliniques randomisées et contrôlées ont permis de découvrir que l'hormonothérapie substitutive ne réduit pas les risques de maladies du cœur et d'AVC, et n'en prévient pas les récurrences^{11-14,16,17}.



À la conquête de solutions.

HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE (HTS), MALADIES DU CŒUR ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

RECOMMANDATIONS

La Fondation des maladies du cœur du Canada fait les recommandations suivantes :

Pour les femmes

1. Qu'elles n'entreprennent ni ne poursuivent une hormonothérapie substitutive (HTS), que ce soit à l'estrogène seul ou en association estrogène-progestine, dans l'unique but de prévenir les maladies du cœur ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC).
2. Qu'elles discutent des risques et des bienfaits pour la santé associés à l'HTS, de leurs préférences en matière d'HTS ainsi que des objectifs du traitement avec leur professionnel de la santé, afin de guider leur décision face à l'HTS.
3. Qu'elles préviennent et réduisent leurs risques de maladies du cœur et d'AVC par les moyens suivants :
 - a. cesser de fumer et éviter la fumée;
 - b. atteindre et conserver un poids santé;
 - c. pratiquer une activité physique pendant au moins 30 minutes par jour, de préférence tous les jours de la semaine;
 - d. maintenir une tension artérielle normale par des modifications des habitudes de vie (comme l'augmentation de l'activité physique) et, au besoin, par des médicaments;
 - e. avoir une saine alimentation, faible en matières grasses et riche en fibres, comprenant des aliments de chacun des quatre groupes alimentaires décrits dans le *Guide alimentaire canadien pour manger sainement*;

- f. utiliser leurs médicaments destinés à réduire leurs risques de maladies du cœur et d'AVC tels que prescrits par leur professionnel de la santé, comme les médicaments contre l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète ou d'autres médicaments comme l'acide acétylsalicylique (ASA, communément appelé « Aspirine^{MD} »).

Pour les professionnels des soins primaires

Qu'ils conseillent aux femmes des modifications de leur mode de vie destinées à prévenir ou à réduire les risques de maladies du cœur et d'AVC, spécialement à celles qui présentent des risques élevés (atteintes de maladies du cœur, ayant déjà subi un AVC, faisant de l'hypertension artérielle ou du diabète).

Pour les agences de financement de la recherche

Qu'elles augmentent le financement accordé à la recherche dans le domaine de la prévention des maladies du cœur et de l'AVC chez les femmes.

RENSEIGNEMENTS UTILES

L'estrogène est une hormone responsable des traits physiques féminins et qui aide à contrôler le cycle menstruel. Chez les femmes, l'estrogène est produit en quantités variables tout au long du cycle menstruel, principalement par les ovaires. Lorsque le niveau d'estrogène chez une femme atteint un niveau suffisamment bas, elle cesse d'avoir des cycles menstruels (ménopause).

La progestérone est une hormone stéroïde également produite par les ovaires. La progestérone est libérée par les ovaires au cours de la deuxième moitié du cycle menstruel afin de préparer et de préserver l'utérus pour la grossesse. Au moment de la ménopause, le niveau de progestérone diminue.

La progestine est le terme qui désigne toute substance qui affecte l'organisme de la femme de la même façon que l'hormone appelée progestérone. La progestine peut être naturelle ou fabriquée artificiellement (synthétique).

Les preuves à l'effet que l'estrogène protège contre les maladies du cœur sont basées sur plus de 30 études observationnelles à long terme menées au cours des 20 dernières années. Ces études démontrent que les femmes qui utilisent l'estrogène seul ou l'association estrogène-progestine en hormonothérapie substitutive voyaient leur risque de maladies du cœur diminuer de 40 % comparativement aux femmes qui n'avaient jamais utilisé ces hormones⁷. Par contre, ces types d'études dites observationnelles ne peuvent contrôler tous les autres facteurs susceptibles d'affecter les résultats de l'étude, comme le fait que les femmes qui ont recours à l'HTS ont tendance à être généralement en meilleure santé et à mieux suivre les directives de leur médecin⁸. À partir de ces études, des études cliniques randomisées et contrôlées portant sur l'HTS devaient mieux faire comprendre si l'HTS pouvait être utilisée dans la prévention et le traitement des maladies chroniques comme les maladies du cœur



À la conquête de solutions.

HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE (HTS), MALADIES DU CŒUR ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

et l'AVC. Scientifiquement parlant, les études cliniques randomisées sont considérées comme la meilleure méthode pour évaluer l'impact d'un traitement comme l'HTS.

La *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)* était une des premières études cliniques, contrôlées et randomisées, destinées à étudier les effets de l'HTS chez les femmes atteintes d'une maladie du cœur⁹. Cette étude était conçue pour étudier les effets d'un type de HTS (association estrogène-progestine). Les chercheurs n'ont observé aucun bienfait après quatre ans de traitement d'association estrogène-progestine. Plus inquiétant encore, les femmes qui avaient recours à cette forme de HTS affichaient un risque plus élevé de crise cardiaque ou de décès attribuable aux maladies cardiovasculaires au cours de la première année de traitement, et un risque environ trois fois plus élevé de caillots sanguins. En moyenne, ce risque diminuait au cours de la période étudiée. Les femmes qui faisaient partie de l'étude HERS ont été suivies pendant 2,7 années supplémentaires lors de l'étude HERS II¹⁰. L'étude HERS II n'a découvert aucun bienfait pour la santé des femmes atteintes d'une maladie du cœur ayant recours à l'HTS (estrogène seul ou en association estrogène-progestine).

L'étude *Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA)*, une autre étude clinique contrôlée et randomisée portant sur un régime posologique comparable (estrogène seul ou en association estrogène-progestine), a eu lieu sur un groupe de femmes semblable à celui de l'étude HERS. L'étude ERA n'a découvert aucune différence dans la progression de l'athérosclérose des artères coronariennes chez les femmes utilisant l'association estrogène-progestine ou chez les femmes utilisant l'estrogène seul comparativement au placebo¹¹. Une autre étude contrôlée et randomisée, qui portait sur l'estrogène seul chez les femmes ayant déjà subi un AVC, n'a démontré aucune diminution du risque d'un nouvel AVC après presque trois années de traitement¹². D'autres études faites sur divers types et différentes doses d'estrogène, avec ou sans progestine, chez les femmes cardiaques ont confirmé que l'HTS ne prévient pas les récurrences de maladies du cœur ou d'AVC^{13,14}.

Les études cliniques contrôlées et randomisées ne portaient que sur des femmes atteintes de maladies du cœur ou ayant déjà subi un AVC. L'étude américaine sur la santé des infirmières (*Nurses' Health Study*) a porté sur l'évolution des femmes **SANS** maladie du cœur ni AVC antérieur qui avaient recours à l'HTS. La *Nurses' Health Study* n'était pas une étude clinique contrôlée et randomisée. Chez ces femmes, l'HTS (estrogène seul ou en association estrogène-progestine) semblait procurer des bienfaits et prévenir les maladies du cœur et les AVC¹⁵. Les chercheurs se sont demandé si certains résultats provenant d'études cliniques contrôlées et randomisées portant sur les femmes atteintes de maladies du cœur ou ayant

déjà subi un AVC se répétaient chez celles qui n'avaient aucune maladie du cœur ou AVC antérieur. L'étude *Women's Health Initiative (WHI)* a été menée afin de tenter de répondre à cette question¹⁶.

L'étude WHI portant sur l'HTS (association estrogène-progestine) impliquait environ 16 000 femmes âgées entre 50 et 79 ans qui n'avaient pas subi d'hystérectomie. Bien qu'on ait prévu terminer l'étude en 2005, elle a plutôt été arrêtée après cinq années de suivi. L'étude a été interrompue à cause d'une petite augmentation du risque de cancer invasif du sein (8 cas sur 10 000 femmes). Chez les participantes à l'étude au moment de son interruption, on observait un risque accru (7 cas sur 10 000 femmes) de crise cardiaque et de décès attribuable aux maladies cardiovasculaires (surtout observés lors de la première année de traitement). On a aussi observé une augmentation modérée mais importante des AVC (8 cas sur 10 000 femmes) ainsi qu'une augmentation des caillots sanguins telle qu'observée dans les autres études sur l'estrogène. On y suggère des bienfaits contre les fractures de la hanche ou le cancer colorectal, mais en fin de compte, les femmes ayant recours à l'HTS étaient plus susceptibles de ressentir des inconforts que des bienfaits. À partir de cette étude, on a estimé qu'une centaine de femmes parmi les 10 000 ayant recours à l'HTS ressentent des effets secondaires. Le risque additionnel est faible mais important étant donné que ce traitement est conseillé comme moyen de prévention des maladies. La portion de l'étude qui portait sur l'estrogène seul chez les femmes ayant subi une hystérectomie a aussi été interrompue plus tôt que prévu car aucun bienfait global n'a été observé¹⁷. Bien que les risques de maladies cardiovasculaires n'augmentaient pas, on observait une augmentation du risque d'AVC et de caillots sanguins.

Les effets secondaires, autres que ceux reliés aux maladies du cœur et aux AVC, doivent être pris en ligne de compte lors de la décision d'utiliser ou non l'HTS à court terme (pendant quelques années ou moins). L'étude WHI a démontré une augmentation du risque de cancer du sein lors de l'utilisation prolongée (plus de cinq ans) de l'HTS continue sous forme d'association estrogène-progestine, bien que l'équivalent n'ait pas été observé dans la portion de cette étude portant sur l'estrogène seul.

Les femmes devraient consulter leur médecin afin de discuter des risques et des bienfaits spécifiques de l'HTS selon leur propre bilan de santé.



À la conquête de solutions.

HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE (HTS), MALADIES DU CŒUR ET ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

La Fondation des maladies du cœur du Canada reconnaît que la santé cardiovasculaire à long terme des Canadiens et des Canadiennes est affectée par des facteurs à la fois individuels et sociaux. Parmi les facteurs individuels, on retrouve le bagage génétique, les choix personnels de mode de vie et de comportement ainsi que le soutien social. Parmi les facteurs sociaux, on retrouve les conditions sociales, économiques et environnementales dans lesquelles la population canadienne vit, travaille, apprend et joue. La Fondation encourage la population canadienne à adopter des modes de vie sains, et invite les gouvernements et le secteur privé à développer des politiques et des programmes afin de favoriser des milieux de vie sains et de réduire les inégalités qui ont un impact néfaste sur la santé et le bien-être.

Les données scientifiques contenues dans cette déclaration sont à jour en date de : NOVEMBRE 2004

RÉFÉRENCES

1. Statistique de l'état civil, base de données sur les décès, 2001.
2. Mendelsohn ME, Karas RH. *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. New England Journal of Medicine* 1999, 340:1801-1811.
3. Freedman RR. *Physiology of hot flashes. American Journal of Human Biology* 2001, 13(4):453-64.
4. Fondation des maladies du cœur du Canada : Le fardeau croissant des maladies cardiovasculaires et des accidents vasculaires cérébraux au Canada, 2003, Ottawa, Canada, 2003.
5. MacPherson KI. *Cardiovascular disease in women and noncontraceptive use of hormones: A feminist analysis. Advances in Nursing Science* 2002, 14(4):34-49.
6. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. *Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, 82(2):414-417.
7. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR. *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Annals of Internal Medicine* 1992, 117:1016-37.
8. Abramson B, Derzko C, Lalonde A, Reid R, Turek M, Wielgosz A *for the members of the expert panel. Hormone Replacement therapy and cardiovascular disease. Canadian Journal of Cardiology* 2002, 18(7):723-724.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg K, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E *for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Journal of the American Medical Association* 1998, 280:605-613.
10. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al *for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow up (HERS II). Journal of the American Medical Association* 2002, 288:49-57.
11. Herrington DM, Resbousin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. New England Journal of Medicine* 2000, 343:522-529.
12. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horowitz RI. *A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. New England Journal of Medicine* 2001, 345:1243-1249.
13. Herrington DM, Resbousin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker S, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Given DH, Waters D. *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. New England Journal of Medicine* 2000, 24;343(8): 522-9.
14. Manson JE and Martin KA. *Postmenopausal hormone replacement therapy. New England Journal of Medicine* 2001, 345:34-40.
15. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. *A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Annals of Internal Medicine* 2000, 133:933-941.
16. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association* 2002, 288:321-337.
17. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al *for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association* 2004, 291:1701-1712.



À la conquête de solutions.