

HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

Cette déclaration de principe a été préparée et approuvée par :
La Fondation des maladies du cœur du Canada
La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
La Société canadienne de cardiologie

AUTEURS PRINCIPAUX

Beth Abramson, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)
Christine Derzko, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)
André Lalonde, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)
Robert Reid, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)
Michele Turek, MD, FRCPC, Ottawa (Ont.)
Andreas Wielgosz, MD, FRCPC, Ottawa (Ont.)

Au Canada, les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent la principale cause de mortalité. En 1998, elles étaient responsables de 39,447 décès de Canadiennes (presque 38 % de tous les décès de femmes), un chiffre qui dépasse celui des décès de femmes dus à tous les cancers combinés. La proportion de décès dus aux MCV augmente de façon importante après la ménopause et cette augmentation se poursuit avec le vieillissement. Cependant, nous ne savons toujours pas avec certitude, si cette hausse de l'incidence des MCV après la ménopause est attribuable à la baisse des concentrations d'œstrogènes ou est simplement la conséquence globale du vieillissement. On a proposé le recours à l'hormonothérapie substitutive (HTS), surtout aux œstrogènes, pour réduire le risque de MCV.

La ménopause entraîne des effets indésirables sur les lipides sanguins, notamment une hausse du cholestérol total, du cholestérol LDL et des triglycérides, ainsi qu'une baisse du cholestérol HDL. La baisse des concentrations d'œstrogènes après la ménopause peut aussi entraîner des changements indésirables au niveau de la pression artérielle, de l'obésité, de la distribution des tissus adipeux, des facteurs de coagulation, du métabolisme glucosique et du diabète, autant de facteurs de risque de coronaropathie.

Les études en laboratoire ont fourni des preuves, aussi bien des effets bénéfiques des œstrogènes que de leurs effets préjudiciables. Il a été démontré que, pris par voie buccale, l'œstrogène produit une baisse du cholestérol LDL - les

lipoprotéines alpha - et une hausse du cholestérol HDL. Il y a de plus en plus de preuves que l'œstrogène améliore la fonction endothéliale et donc, la vasodilatation. De plus, la substitution œstrogénique est liée à des taux sanguins réduits de l'inhibiteur-1 des activateurs du fibrinogène et du plasminogène et pourrait donc avoir des effets antithrombotiques et profibrinolytiques. Cependant, d'autres effets peuvent favoriser l'inflammation (hausse des protéines C-réactives) et la coagulation et donc, faire augmenter le risque cardiovasculaire global.

Étant donné qu'on prescrit généralement l'œstrogène combiné à un progestatif aux femmes qui ont encore leur utérus, de façon à les protéger contre le cancer de l'endomètre, certains effets cardiovasculaires favorables pourraient être atténués en raison du progestatif (p. ex. un effet réduit sur le cholestérol HDL). D'autres voies d'administration de l'œstrogène pourraient avoir des effets moins favorables sur les lipoprotéines plasmatiques, tout en procurant d'autres avantages. Les modulateurs sélectifs des récepteurs de l'œstrogène (MSRE) sont actuellement étudiés pour leurs effets directs possibles sur le système cardiovasculaire.

Les preuves confirmant l'effet protecteur de l'œstrogène contre l'insuffisance coronarienne proviennent de plus de 30 études épidémiologiques d'observation, menées au cours des deux dernières décennies. Ces études ont constaté une réduction de 40 % du risque de coronaropathie chez les femmes qui

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

prenaient de l'œstrogène ou de l'œstrogène combiné à un progestatif, par rapport aux femmes qui n'avaient jamais utilisé ces hormones. Les mises à jour récentes ont confirmé cette conclusion, même à de faibles doses d'œstrogène, et elles n'ont aussi constaté aucun effet de l'HTS sur l'ACV. Toutefois, les résultats de ce type d'études sont affaiblis par le fait qu'elles ne peuvent pas complètement tenir compte des facteurs confusionnels, notamment du fait que les femmes qui observent fidèlement leur HTS tendent à être en meilleure santé. On considère que les essais cliniques contrôlés et randomisés fournissent les preuves les plus concluantes sur les issues de l'HTS et des MCV. Jusqu'ici, aucun résultats d'essais contrôlés et randomisés en prévention primaire n'ont encore été publiés, bien que des essais soient en cours, notamment l'essai WHI (*Women's Health Initiative*).

L'essai HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) était un essai randomisé sur la prévention secondaire, évaluant l'HTS suivie par des femmes déjà atteintes d'une affection coronarienne. Les chercheurs n'ont pas constaté d'avantage global attribuable à un traitement œstro-progestatif combiné après 4,1 ans. Ils ont cependant observé une augmentation statistiquement significative du risque d'infarctus du myocarde non mortel et de mort coronaire, au cours de la première année, chez les femmes recevant le traitement (le risque a diminué avec le temps) et le risque de thromboembolie veineuse a à peu près triplé. L'essai ERA (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*), un autre essai randomisé utilisant une HTS comparable ou de l'œstrogène seul et portant sur un groupe de femmes semblable à celui de HERS, n'a constaté aucune différence sur le plan de l'évolution de l'athérosclérose coronaire, mesurée par angiographie à la fin de l'étude. Ces deux essais randomisés, importants et bien menés, ont réussi à modérer l'enthousiasme quant à l'utilisation de l'HTS pour la prévention secondaire des maladies cardiaques chez la femme.

De tels essais randomisés n'ont porté que sur des femmes qui donnaient déjà des signes d'insuffisance cardiaque, alors que des études d'observation de cohortes, telles que la *Nurses' Health Study* comprennent des femmes ne donnant aucun signe de maladie cardiaque. Pour cette raison, le débat se poursuit quant à la question de savoir si les résultats des essais sur la prévention secondaire peuvent être extrapolés à l'HTS pour la prévention primaire et si d'autres doses ou d'autres voies d'administration pourraient s'avérer efficaces. Heureusement, il y a des essais contrôlés et randomisés en cours sur la prévention primaire, en particulier l'essai WHI, qui comprend 27 000 femmes et dont le rapport est prévu pour 2005. Toutefois, cet essai a déjà publié des résultats préliminaires qui révélaient une tendance vers une augmentation du nombre d'accidents thrombotiques dans le groupe de traitement, tout comme dans l'essai HERS. Cet essai et d'autres essais semblables sur la prévention primaire, fourniront des données importantes sur l'HTS.

Il faut aussi tenir compte des autres effets de l'HTS, en plus de ceux touchant le système cardiovasculaire. Nous disposons de preuves abondantes, fortes et cohérentes, sur le lien entre l'œstrogène non compensé et le cancer de l'endomètre et nous savons que l'ajout d'un progestatif, lorsque la femme a encore son utérus, réduit ce risque. Il n'y a pas de preuves certaines que l'œstrogène cause le cancer du sein. L'analyse de nombreuses études d'observation a démontré que l'utilisation de l'œstrogène pour un traitement de courte durée (moins de 5 ans) ne fait pas augmenter le risque de cancer du sein. L'incertitude persiste quant au risque lié à un traitement prolongé. Il y a un petit risque supplémentaire de thromboembolie veineuse chez les femmes qui suivent une HTS. Les risques de nature non cardiovasculaire doivent être contrebalancés par les avantages non cardiovasculaires, notamment le traitement des symptômes ménopausiques et de l'ostéoporose.

L'insuffisance cardiaque est la principale cause de décès chez les femmes et elle contribue de façon importante à leur morbidité et à leur invalidité. Elle peut être prévenue, dans une grande mesure. Il faut concentrer les efforts sur la réduction du risque de cardiopathie ischémique chez les femmes par des moyens prouvés et efficaces. Les femmes doivent être informées sur l'importance de modifier certaines habitudes de vie (l'abandon du tabac, le maintien d'un poids corporel normal, une activité physique régulière, modérée ou vigoureuse, et une alimentation saine), en raison des profonds effets bénéfiques de ces approches. De plus, il faut avoir recours aux traitements médicamenteux contre l'hypertension et les dyslipidémies lorsque cela est indiqué. Lorsqu'une femme est déjà atteinte d'une maladie cardiaque, les modifications de ses habitudes de vie et le contrôle de l'hypertension et du diabète revêtent une importance particulière, étant donné le taux de mortalité plus élevé lié à des accidents coronaires aigus, comme l'infarctus du myocarde. Étant donné que la valeur des traitements à l'aspirine, aux bloqueurs bêta, aux inhibiteurs de l'ECA et aux médicaments hypolipémiants a largement été démontrée scientifiquement, il est recommandé d'y avoir recours si cela est indiqué.

Il ne faut pas faire suivre une HTS à une femme atteinte d'une insuffisance coronarienne dans le seul but de prévenir de nouveaux incidents cardiovasculaires. Les femmes atteintes d'une MCV, qui suivent déjà une HTS depuis longtemps, peuvent généralement continuer de le faire, surtout si leur état est stable et si leur HTS sert à traiter des symptômes de nature non cardiovasculaire. Après la ménopause, il ne faut prescrire l'HTS comme traitement préventif à une femme qui n'est pas déjà atteinte d'une insuffisance cardiaque qu'après avoir fait une évaluation minutieuse de ses risques. La décision de suivre un tel traitement ne devrait être basée que sur les risques et les avantages de nature non cardiovasculaire qu'il comporte et sur les préférences de la patiente. D'ici à ce que les résultats des essais en cours fournissent de meilleures connaissances, il est

conseillé de faire preuve de prudence quant à l'utilisation de l'HTS visant à offrir une protection cardiovasculaire.

J Obstet Gynaecol Can 2002;24(7):580-2.

BIBLIOGRAPHIE

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. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. A prospective observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8.

Herrington DM, Resboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg K, Herrington D, Riggs B, et al., 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. *J Am Med Assoc* 1998;280:605-13.

Lenfant C. Statement from Claude Lenfant, MD, Director, National Heart, Lung, and Blood Institute, on preliminary trends in the Women's Health Initiative. National Heart, Lung, and Blood Institute Communications Office. 3 April 2000.

Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 2001;345:34-40.

McPherson R, Tardif JC, Jolly E. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2001 Nov;17(Suppl D):32D-37D.

Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.

Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology for women. *Circulation* 1999;99:2480-4.

Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:499-503.

Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000;343:16-22.

Turek MA, Derzko C. Hormonothérapie substitutive et maladies cardiovasculaires. Consensus Canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. *J Obstet Gynaecol Can* 2001;23(10):991-7.