



L'hormonothérapie plus d'études, moins de certitude!

1

Sylvie Dodin

M^{me} Gagnon, 57 ans, est sous hormonothérapie de remplacement depuis cinq ans et ne veut absolument pas revivre les symptômes de ménopause qui l'avaient amenée à vous consulter. Elle désire donc poursuivre son traitement. Cependant, après avoir fait quelques lectures, elle aimerait pouvoir vérifier par dosage sanguin si elle prend « la bonne quantité d'hormones » et passer aux hormones bio-identiques.

Que nous disent les données probantes sur l'hormonothérapie ?

Données probantes : comment ne pas y perdre son latin

Depuis la tempête médiatique de 2002 déclenchée par les premiers résultats de l'étude WHI¹, femmes et professionnels de la santé sont inondés d'informations multiples issues de cette étude américaine qui, depuis sept ans, est scrutée à la loupe, épluchée et dis-séquée, mais n'est toujours pas digérée.

Avant 2002, pourtant, tout était simple : ne pas prescrire d'hormonothérapie à une femme ménopausée était presque une erreur médicale ! En effet, les résultats des grandes études d'observation semblaient indiquer de façon non équivoque que les femmes qui suivaient volontairement une hormonothérapie de remplacement connaissaient une réduction de l'incidence de maladies cardiovasculaires et du risque de fractures². Les bienfaits dépassaient largement les risques, même celui de cancer du sein qui était légèrement augmenté à 30 %.

Dans l'essai clinique WHI, les femmes avaient accepté d'être affectées au hasard au groupe sous hormonothérapie ou au groupe témoin. L'étude a toutefois été interrompue prématurément en raison de résultats inattendus chez les femmes du groupe de-

vant prendre des œstrogènes conjugués et de l'acétate de médroxyprogestérone : hausse du risque cardiovasculaire, risque de cancer du sein et indice global de risque accru par rapport aux bienfaits (*tableau 1*). Le vent tourne, l'équilibre risques/bienfaits s'inverse et la prescription d'une hormonothérapie en 2004 devient rapidement une hérésie !

Toutefois, revenons aux essais cliniques. Peu de femmes récemment ménopausées présentant des symptômes ont participé au volet « essai clinique » de l'étude WHI (un tiers seulement avaient entre 50 et 59 ans), en grande partie parce que ces dernières refusaient d'avoir une chance sur deux de prendre un placebo pendant huit ans. Les participantes de l'étude WHI n'étaient donc pas représentatives des femmes vues dans la pratique clinique et elles étaient également très différentes de celles des études d'observation. En effet, elles étaient plus âgées, avaient moins de symptômes et présentaient un profil de risque plus élevé. C'est donc dans ce contexte que l'analyse plus poussée des données de l'étude WHI tente de répondre à un certain nombre de questions auxquelles font face les professionnels de la santé dans leur réalité clinique quotidienne. Malheureusement, un grand nombre de questions resteront sans réponse.

Rapport risques/bienfaits plus favorable chez les femmes hystérectomisées prenant uniquement des œstrogènes

Les résultats du volet de l'essai clinique WHI réalisé auprès de 10 000 femmes hystérectomisées ont été nettement moins médiatisés³. Sur une période de 7,1 ans, la prise d'œstrogènes seuls augmentait les risques de

La D^{re} Sylvie Dodin, gynécologue, est professeure titulaire de la Chaire pour le développement d'une approche intégrée en santé et est directrice du Centre Ménopause Québec, de l'Hôpital Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ).

Tableau I**Principaux accidents cliniques survenus au cours de l'étude WHI : différence annuelle de risque^{1,2*}**

	E + P [†]	Signification statistique	E [‡]	Signification statistique
Cancer du sein invasif	+8	Oui	-6	Non
Infarctus du myocarde non mortel	+6	Oui	-3	Non
Accident vasculaire cérébral	+7	Oui	+12	Oui
Thrombophlébite	+13	Oui	+8	Oui
Embolie pulmonaire	+10	Oui	+4	Non
Fracture de la hanche	-5	Oui	-7	Oui
Cancer colorectal	-7	Oui	+1	Non

*Risque absolu/10 000 femmes sous hormonothérapie de remplacement par année par rapport au risque absolu/10 000 femmes prenant le placebo par année ; † 0,625 mg d'œstrogènes conjugués 0,625 mg + 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone ID ; ‡ 0,625 mg d'œstrogènes conjugués 0,625 mg.

thrombo-embolie veineuse et d'accident vasculaire cérébral, mais n'entraînait aucune hausse significative du risque coronarien et du risque de cancer du sein (tableau I). Ces résultats soulèvent là encore plusieurs questions. Est-ce que le progestatif utilisé, l'acétate de médroxyprogestérone, pourrait être au banc des accusés pour l'augmentation du risque de cancer du sein ? Les femmes hystérectomisées ont vraisemblablement un profil de risque différent de celles dont l'utérus est intact. La réponse à cette question demeure donc hypothétique, mais les résultats d'une étude regroupant plus de 80 000 Françaises suivies pendant 8,1 ans amènent certains éléments de réponse. En effet, selon les résultats de cette étude d'observation, la combinaison d'œstrogènes et de progestérone naturelle a été associée à un risque moindre et non significatif de cancer du sein comparativement aux autres progestatifs de synthèse^{4,5}.

Effet protecteur de l'hormonothérapie sur le risque coronarien

Les analyses secondaires des données de l'étude WHI sèment de nouveau le doute dans nos esprits. En effet, les résultats publiés dans le JAMA en avril 2007 semblaient indiquer que l'hormonothérapie agirait différemment sur le risque coronarien selon le moment où elle est entreprise et qu'elle exercerait un effet favorable sur le risque coronarien et le risque de mortalité globale chez les femmes ménopausées depuis

moins de dix ans ou ayant 60 ans ou moins⁶. Notons cependant que ces différences ne sont pas significatives, compte tenu de la taille réduite de l'échantillon de chaque sous-groupe. Cette hypothèse a été remise en cause deux ans plus tard, soit en mai 2009⁷. Selon les auteurs de ce dernier article, l'hormonothérapie, même lorsqu'elle est prescrite tôt après la ménopause, aurait un effet neutre ou néfaste sur le risque coronarien, des effets similaires sur le risque d'accident vasculaire cérébral et de thrombo-embolie veineuse et, possiblement, des effets plus néfastes sur le risque de cancer du sein.

Cancer du sein après l'arrêt de l'hormonothérapie : des résultats troublants

Le Canada, les États-Unis, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Allemagne, la France et la Belgique ont tous signalé une baisse de l'incidence du cancer du sein chez les femmes de 50 ans et plus, parallèlement à la diminution rapide de l'utilisation de l'hormonothérapie⁸⁻¹⁰ !

Là encore, des données de l'étude WHI appuient l'hypothèse que cette réduction de l'incidence serait en grande partie liée à l'arrêt de l'hormonothérapie. En effet, parmi les femmes ayant participé au volet « essai clinique » ou au volet observationnel de cette étude, l'incidence du cancer du sein, qui est au départ plus élevée chez les femmes sous hormonothérapie, diminue rapidement après l'arrêt du traitement, la fréquence des mammographies étant la même que

dans le groupe placebo¹¹. Quoique l'explication physiopathologique soit difficile à établir, le rôle de l'hormonothérapie combinée comme facteur de risque de cancer du sein ne peut être ignoré.

Quelle conclusion tirer des données probantes ?

Les analyses de sous-groupes, qui tentent de mesurer un effet sur un trop petit nombre de sujets, permettent rarement d'atteindre un seuil de signification statistique. Ces analyses ne fournissent que des présomptions de preuve, mais aucun résultat définitif. Pour répondre à ces questions, il faudrait investir quelques milliards de dollars dans un essai clinique idéal qui regrouperait quelque 200 000 femmes récemment ménopausées et présentant des symptômes, qui accepteraient de laisser le hasard décider si elles feraient partie du groupe sous hormonothérapie ou du groupe témoin pendant de dix à vingt ans ! Autant dire que plusieurs des questions soulevées par les résultats publiés ces dernières années resteront sans réponse.

L'étude WHI, grandement critiquée, est loin d'être parfaite. Ses résultats ont suscité un nombre inimaginable de discussions, de critiques et de prises de position du monde médical et du public et ont permis un juste retour du balancier et une attitude plus nuancée et individualisée comme celle de la North American Menopause Society¹² (tableau II). Pour M^{me} Gagnon, l'approche thérapeutique souhaitée réside dans une discussion objective lui permettant de prendre une décision éclairée dans un climat d'incertitude et de controverse à la lumière des données probantes disponibles, qui peuvent cependant évoluer dans un sens ou dans l'autre. La saga de l'étude WHI en est un excellent exemple.

Comment favoriser une prise de décision partagée ?

Du risque collectif au risque individuel : l'exemple du cancer du sein

Le risque de cancer du sein associé à la prise d'hormones reste un élément déterminant dans la prise de

Tableau II

Personnalisation de l'hormonothérapie¹²

- 1- Une évaluation personnalisée du profil de risque est essentielle chez toute femme désirant commencer une hormonothérapie.
- 2- Toutes les femmes doivent être informées des risques connus associés à l'hormonothérapie.
- 3- L'acceptation des risques de l'hormonothérapie est différente d'une femme à l'autre.
- 4- L'équilibre risques/bienfaits est plus acceptable dans la perspective d'un soulagement à court terme des symptômes vasomoteurs chez la femme jeune.
- 5- L'équilibre risques/bienfaits est moins acceptable chez des femmes plus âgées ou dans une perspective de long terme.
- 6- Les femmes qui connaissent une ménopause précoce présentent des symptômes vasomoteurs souvent plus intenses et ont un risque cardiovasculaire et ostéoporotique plus élevé.
- 7- Chaque femme est unique et a un profil de risque différent et des valeurs qui lui sont propres.

Source : Utian WH, Archer DF, Bachmann GA et coll. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008 ; 15 : 584-602. Adaptation et traduction autorisées.

décision concernant l'hormonothérapie substitutive. Si toutes les Canadiennes de 50 à 69 ans, soit cinq millions de femmes, prenaient une hormonothérapie de remplacement pendant cinq ans, il y aurait 20 000 cancers du sein de plus. Par conséquent, selon le scénario le plus optimiste d'un effet neutre de l'hormonothérapie sur la maladie coronarienne chez les femmes nouvellement ménopausées, l'hormonothérapie de remplacement à visée préventive n'a plus sa place.

Pour le médecin traitant d'une patiente ménopausée se trouvant dans un processus décisionnel relatif à l'hormonothérapie, la perception des risques

L'approche thérapeutique souhaitée réside dans une discussion objective permettant à la patiente de prendre une décision éclairée dans un climat d'incertitude et de controverse à la lumière des données probantes disponibles.

Repère

Tableau III**Hormones bio-identiques****Œstrogènes bio-identiques**

⊕ Timbre d'œstradiol-17β (appliqué deux fois par semaine)	⊕ Estraderm ⊕ Oesclim ⊕ Estradot ⊕ Sandoz-Estradiol Derm
⊕ Timbre d'œstradiol-17β (appliqué une fois par semaine)	⊕ Climara
⊕ Gel d'œstradiol-17β (appliqué tous les jours)	⊕ Estrogel
⊕ Crème d'œstriol, d'œstradiol et d'œstrone (appliquée tous les jours)	⊕ Préparations magistrales non approuvées par la FDA

Progestérone

⊕ Capsule (voie orale)	⊕ Prometrium
⊕ Crème	⊕ Préparations magistrales non approuvées par la FDA

et des bienfaits va bien au-delà des statistiques. La façon dont est transmise l'information et dont le médecin et la femme la perçoivent joue un rôle important dans la prise de décision.

Hormones naturelles, bio-identiques ou synthétiques ?

Le vent de panique créé par les résultats de l'étude WHI s'est accompagné d'une volonté des femmes d'aborder de façon naturelle la ménopause et les symptômes qu'elle entraîne. Au Québec, entre 1997 et 2003, deux fois moins de femmes ménopausées ont eu recours pour la première fois à une hormonothérapie de remplacement⁸. Cette part de marché perdue a rapidement été dirigée vers les produits naturels. Cependant, les essais cliniques de plus en plus rigoureux sur le plan méthodologique laissent croire que l'effet des produits de santé naturels sur les symptômes de la ménopause est peu supérieur à l'effet placebo et

Tableau IV**Hormonothérapie de remplacement et hormones bio-identiques : coût mensuel moyen**

Estrace + Provera.....	25 \$
Estrace + Prometrium*.....	55 \$
Estradot* + Prometrium*.....	60 \$
Préparations magistrales.....	90 \$

*Médicament d'exception

moindre que celui de l'hormonothérapie. Comme en témoigne la popularité des livres des D^{rs} John Lee et Dominique Demers, la recherche d'une approche naturelle de la ménopause se traduit depuis peu vers un engouement pour les hormones naturelles ou bio-identiques.

Hormones bio-identiques : une définition variable !

Quoiqu'il n'existe aucune définition consensuelle du terme « bio-identique », les hormones sont habituellement qualifiées de bio-identiques lorsqu'elles possèdent une structure moléculaire identique à celle des hormones sécrétées par les ovaires (œstradiol-17β et progestérone)¹³. Les hormones délivrées sous forme transdermique (timbre et gel), approuvées par le gouvernement, répondent à cette définition (*tableau III*). À l'extérieur du milieu médical, et notamment pour beaucoup de femmes ménopausées, les hormones bio-identiques sont offertes sous forme de préparations magistrales d'hormones « naturelles » issues des plantes, dont les doses et les concentrations sont adaptées aux besoins de chacune. Au Québec, ces préparations magistrales « personnalisées » sont offertes dans quelques pharmacies, notamment à Montréal, ou peuvent être commandées par Internet aux États-Unis. Souvent très chères, elles n'ont fait l'objet d'aucune évaluation scientifique rigoureuse et ne sont pas approuvées par le gouvernement (*tableau IV*). Par ailleurs, les méthodes de préparation ainsi que les ingrédients actifs et inactifs utilisés sont sujets à de grandes variations.

Pour le médecin traitant d'une patiente ménopausée se trouvant dans un processus décisionnel relatif à l'hormonothérapie, la perception des risques et des bienfaits va bien au-delà des statistiques.

Repère

Hormones bio-identiques « naturelles » : toujours synthétiques !

Les seules hormones qui méritent le nom d'hormones naturelles sont celles que produit le corps humain ! En effet, aucune plante ne produit d'œstradiol-17 β ou de progestérone et les hormones bio-identiques, qu'il s'agisse de produits sur ordonnance ou de préparations magistrales en vente libre, sont toujours synthétiques puisqu'elles sont le résultat de manipulations chimiques en laboratoire à partir des stéroïdes de certaines plantes, dont le soja et l'igname sauvage.

Progestérone « naturelle » et protection de l'endomètre

La progestérone « naturelle » micronisée (Prometrium) combinée à l'œstrogénothérapie assure une protection adéquate de l'endomètre des femmes ménopausées¹⁴. Aucune étude rigoureuse ne permet d'établir l'effet protecteur de la progestérone « naturelle » sous forme de crème. L'absorption cutanée de cette hormone est très faible et sujette à de grandes variations personnelles¹⁵.

Dosages hormonaux rarement utiles

Plusieurs laboratoires privés, notamment aux États-Unis, offrent un dosage salivaire permettant de déterminer si la femme ménopausée prend une dose adéquate d'hormones de remplacement. Ces dosages ne se sont avérés ni fiables, ni reproductibles¹³. Les dosages sanguins sont également rarement utiles, car les hormones subissent d'importantes fluctuations, surtout lors de la transition ménopausique, et aucune concentration « idéale » n'a été établie. De plus, il n'existe pas de corrélation entre l'atténuation des symptômes et le taux d'œstradiol-17 β dans le sang.

MADAME GAGNON, comme près d'un quart des femmes ménopausées, a connu une grande diminution de sa qualité de vie en raison des symptômes de la ménopause. Si elle cesse son hormonothérapie de rempla-

cement au bout de cinq ans conformément aux recommandations des groupes d'experts, elle va très certainement recommencer à ressentir les symptômes qui l'ont amenée à vous consulter. Comme pour tout médicament, le risque zéro n'existe pas. Nous devons donc, à titre de médecin traitant, l'accompagner dans sa prise de décision en lui fournissant de l'information claire et en mettant en perspective les risques et les bienfaits de l'hormonothérapie à la lumière des données probantes disponibles en 2009 en sachant qu'elles sont sujettes, comme le marché boursier, à d'autres fluctuations ! Une diminution des doses d'hormones pourrait être essayée pendant quelques semaines, mais uniquement en fonction des symptômes et non des dosages hormonaux. Enfin, si M^{me} Gagnon désire opter pour les hormones bio-identiques sur ordonnance, elle doit savoir que celles-ci sont considérées comme des médicaments d'exception par la Régie de l'assurance maladie du Québec et ne sont donc pas remboursées aux femmes sans raison médicale (diabète, hypertriglycéridémie, intolérance aux hormones par voie orale). ☞

Date de réception : le 27 juillet 2009

Date d'acceptation : le 11 août 2009

La D^{re} Sylvie Dodin a donné des conférences pour Schering Canada, Wyeth-Ayerst et Berlex Canada. Elle a également reçu des subventions de recherche d'Isodisnatura.

Bibliographie

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et coll. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 : 321-33.
2. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et coll. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133 : 933-41.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et coll. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 : 1701-12.
4. Fournier A, Fabre A, Mesrine S et coll. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 1260-8.

Les hormones bio-identiques, qu'il s'agisse de produits sur ordonnance ou de préparations magistrales en vente libre, sont toujours synthétiques puisqu'elles sont le résultat de manipulations chimiques en laboratoire à partir des stéroïdes de certaines plantes, dont le soja et l'igname sauvage.

Repère

Summary

Hormonotherapy: more studies, less certainties! Since the media storm of 2002, triggered by the initial results of the WHI study, women and health professionals are overwhelmed by the flow of contradictory information. The first section of this article reviews the updated evidence-based literature. Under the most optimistic scenario of a neutral effect of hormone replacement therapy on coronary heart disease for recently menopausal women, as decision maker or public health professionals, the current position about hormone replacement therapy is quite clear: hormone replacement is not indicated for chronic disease prevention. For doctors faced with a symptomatic menopausal woman, decision making process regarding hormone replacement cannot be based solely on statistic results, but should be individualized.

The second part of this article sheds light on “bioidentical” hormones. Although there is no definition of this term, hormones are said to be bioidentical when their molecular structure is identical to that of hormones secreted by the ovaries.

5. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 107 : 103-11.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et coll. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 ; 297 : 1465-77.
7. Prentice RL, Manson JE, Langer RD et coll. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009 ; 170 : 12-23.
8. Guay MP, Dragomir A, Pilon D et coll. Changes in pattern of use, clinical characteristics and persistence rate of hormone replacement therapy among postmenopausal women after the WHI publication. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2007 ; 16 : 17-27.
9. Seradour B, Allemand H, Weill A et coll. Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : E1-6.
10. Bilgrami I, Blower K, Feng J et coll. Changes in the use of hormone replacement therapy in New Zealand following the publication of the Women's Health Initiative trial. *N Z Med J* 2004 ; 117 : U1175.
11. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL et coll. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 573-87.
12. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA et coll. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008 ; 15 : 584-602.
13. Simon JA, Patsner B, Allen LV et coll. Understanding the controversy: Hormone testing and bioidentical hormones. Dans : *Proceedings from the Postgraduate Course presented prior to the 17th Annual Meeting of the North American Menopause Society*. Nashville ; 2006.
14. Doren M. Hormonal replacement regimens and bleeding. *Maturitas* 2000 ; 34 (Suppl. 1) : S17-S23.
15. Wren BG, McFarland K, Edwards L et coll. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma progesterone and salivary progesterone levels in postmenopausal women. *Climacteric* 2000 ; 3 : 155-60.