

QUE LA TENTATION fut forte ! Un peu comme une démangeaison entre les orteils à la messe du dimanche. Balancer la godasse et prendre son pied... Aahhh... Mais, bienséance oblige, alors s'il vous plaît, on se retient. J'aurais ajouté trois petits mots à mon titre si je n'avais pas été si bienséant. Un « quand », un « comment » et un « quoi ». Il me semble que cela aurait fait plus... musical. Enfin. Mais la faute eût été trop grande et la pénitence trop lourde. Et finalement, les « pourquoi » et « pour qui » me semblent tant manquer de réponses adéquates qu'ils méritent à eux seuls, je crois, qu'on y consacre un plein article. Peut-être une suite y aura-t-il, qui sait ?

Pourquoi le « pourquoi » d'abord ? Il me semble qu'une fois l'objectif bien en vue et les buts clairs, les « qui » seront alors plus faciles à cibler. Même Watson aurait été épaté par la logique...

On connaît bien les tourments qu'impose la ménopause aux femmes la nuit venue. Il n'y a là rien de nouveau. On reconnaît aussi que les œstrogènes sont encore ce qu'il y a de mieux pour faire battre ces tourments en retraite. Et Premarin®, la grand-mère des œstrogènes de substitution, est offerte sur le marché canadien depuis 1941¹. Alors pourquoi cet intérêt récent pour la ménopause ? Les bouffées de chaleur nocturnes sont-elles devenues plus intolérables qu'elles ne l'étaient ? Je ne crois pas. En fait, je crois que le « pourquoi » est né surtout et principalement de deux études publiées la même année, l'une dans le *New England Journal of Medicine*² et la seconde dans le *Journal of the American Medical Association*³, en

L'hormonothérapie à la ménopause pourquoi ? pour qui ?

par Roger Bouchard

1991 toutes les deux, donc. Ces études établissaient un lien entre la prise d'hormones de remplacement à la ménopause et une réduction des maladies cardiovasculaires (MCV), réduction pouvant atteindre près de 50 %. À tout le moins impressionnant, et même les moins impressionnables furent obligés de le reconnaître. Si on concrétise ces données, on peut dire que pour chaque cohorte de 100 000 utilisatrices dans la tranche d'âge des 50 à 75 ans, environ 5250 vies pourraient être épargnées par la prise desdits œstrogènes.

Après les maladies cardiovasculaires, c'est l'ostéoporose qui se trouve malmenée par l'hormonothérapie de remplacement : un autre 50 % de réduction du taux des fractures d'origine ostéoporotique serait imputable au remplacement œstrogénique. On estime à plus de 60 000 par année le nombre de fractures de cette origine au Canada. Et environ une femme sur cinq mourra dans l'année qui suit une fracture de la hanche. En réduire le nombre en prévenant l'ostéoporose devient donc un objectif à tout point de vue hautement pertinent.

On parle donc ici des avantages considérables que l'on pourrait tirer de l'utilisation élargie de l'hormonothérapie substitutive, que l'on soit une citoyenne vieillissante, un politicien qui dit se préoccuper de la santé et du bien-être de ses électeurs, ou encore simplement le PDG d'un consortium pharmaceutique...

Ce qui a fait dire aux auteurs du

guide pratique de l'hormonothérapie de remplacement à la ménopause (entre autres) que, « si l'on tient compte de toutes les données actuelles, il semble juste d'affirmer que les avantages à long terme de l'hormonothérapie l'emportent sur les risques pour les femmes ménopausées en général⁴ ».

C'est là depuis quelques années la vérité que l'on véhicule. Mais est-ce bien là la vérité, toute la vérité, rien que la vérité ? Peut-être. Sauf que depuis quelque temps, on se plaît à jeter des pavés dans cette mare de la tranquillité hormonale. Étant par nature un esprit rebelle, je crois que toutes choses méritent à l'occasion d'être remises en question et qu'un pavé de temps en temps pour réveiller le pêcheur n'a rien pour déplaire. Je me plie difficilement aux dogmes. Aussi, j'aime remettre les vérités à l'heure de temps à autre. Mais où peut-on espérer trouver la vérité en médecine, sinon dans la direction générale que nous pointent les études ? C'est du moins là, il me semble, qu'on peut espérer trouver la plus grande part de vérité.

Et Dieu sait qu'il est préférable d'être au fait de la plus récente vérité, car un nombre de plus en plus grand de nos patientes ont maintenant accès à ce satané Internet et à cette mer d'informations que tout un chacun y déverse. Malheureusement pour tous ceux qui ne sont pas docteurs, il s'agit souvent d'informations pertinentes, qui soulèvent autant de questions,

Le Dr Roger Bouchard, obstétricien et gynécologue, exerce au Centre hospitalier régional de Rimouski.

elles aussi très pertinentes. Alors que cela aurait été quasi impensable il y a à peine une dizaine d'années, elles ont maintenant (les patientes) les outils pour nous mettre à l'épreuve et nous faire mal paraître. Je ne connais que deux façons de ne pas se laisser piétiner par la cohue : la première est de traîner derrière, au risque de se laisser distancer et d'avoir à en subir la honte, la seconde (de loin celle que je préfère) est d'ouvrir la marche et d'imposer la cadence. À chacun de choisir sa façon de voyager...

Je vous propose donc de réviser avec moi les effets réels ou simplement allégués de l'hormonothérapie de remplacement sur l'os, l'appareil cardiovasculaire et le sein. À la lumière de la plus récente littérature scientifique, s'entend. Ainsi, en comprenant bien pourquoi l'hormonothérapie devrait être prescrite, de même que pourquoi dans certaines circonstances on devrait s'en abstenir, reconnaître celles à qui on devrait ou ne devrait pas la prescrire deviendra, du même coup, un jeu d'enfant. Le *pourquoi* en premier, et le *pour qui* en second.

L'hormonothérapie de remplacement et la fonction cardiovasculaire

Les femmes meurent des mêmes causes que les hommes. À cet égard, indubitablement, hommes et femmes sont semblables. Eh oui, 46 % de la mortalité chez les femmes est imputable à une défaillance de l'appareil cardiovasculaire⁵. Et de ce 46 %, la moitié est directement due à des problèmes coronariens. Donc, le risque de mourir d'ischémie cardiaque est d'environ 23 %, alors que, pour des fins de comparaison, le risque de mourir d'un cancer du sein est d'environ 3,6 %⁶ (une femme sur 28).

S'ils sont égaux aux femmes en ce

qui concerne les causes de décès, les hommes sont cependant bons premiers à la ligne d'arrivée. En effet, c'est approximativement vers l'âge de 35 ans que les maladies cardiovasculaires deviennent la première cause de mortalité chez les hommes, alors qu'elles ne le deviennent que vers la septième décennie chez les femmes. C'est à partir de la cinquantaine que l'on peut observer un accroissement de la prévalence des maladies cardiovasculaires chez la femme, phénomène que l'on attribue à la perte de la fonction ovarienne. Donc, la ménopause provoque la disparition d'un facteur de cardioprotection, et il s'agit selon toute vraisemblance des œstrogènes⁷⁻⁹.

Pour comprendre comment les œstrogènes peuvent exercer une telle action protectrice sur l'appareil cardiovasculaire, revoyons sommairement la pathogenèse de l'ischémie cardiaque. On sait que, d'une manière générale, elle est la conclusion d'un phénomène qui, de façon subite ou insidieuse, est venu obstruer la lumière de l'une des artères coronaires. Or, une telle obstruction peut résulter soit de la rupture d'une plaque d'athérome provoquant une thrombose coronarienne, soit d'une vasoréactivité anormale des artérioles coronaires provoquant un vasospasme localisé.

Les œstrogènes ont-ils le pouvoir de prévenir l'un ou l'autre phénomène, sinon les deux ? Il semblerait que oui. D'abord, le vasospasme. Les cellules endothéliales intactes sont capables de produire localement des agents qui ont le pouvoir d'influer sur le tonus vasculaire. Principalement pour provoquer une vasodilatation. Ce sont la prostacycline et l'oxyde nitrique. Et les œstrogènes ont la capacité de provoquer la synthèse de ces agents, aussi bien de l'oxyde nitrique que de la prostacycline¹⁰. L'importance clinique du vasospasme prend tout son sens dans l'expression du

syndrome X, que l'on retrouve plus souvent chez la femme que chez l'homme¹¹, et plus souvent chez la femme ménopausée¹². Il s'agit en fait d'une triade qui se caractérise premièrement par de l'angine, deuxièmement par un résultat positif au test d'effort, et finalement par l'absence d'anomalies à l'angiographie.

L'hypercholestérolémie est un facteur indépendant, c'est-à-dire causal, de la maladie athéroscléreuse, aussi bien chez l'homme que chez la femme. Les études ont montré qu'une élévation de 1 % du taux de cholestérol plasmatique total se traduisait cliniquement par une élévation du risque de maladie cardiovasculaire de 2 %, et qu'une diminution de 1 % des taux de HDL-C en accroissait le risque de 2 à 4,7 %¹³. Or, on assiste, après la ménopause, à des changements péjoratifs de la balance lipidique : les taux de cholestérol total et de triglycérides augmentent, les taux de HDL-C s'abaissent et les taux de LDL-C augmentent¹⁴. Donc, un milieu on ne peut plus propice à l'émergence de la maladie athéroscléreuse. La prise d'œstrogènes après la ménopause, seuls ou en association avec un progestatif, selon que l'utérus est absent ou non, peut rétablir un rapport lipidique favorable¹⁵ et prévenir la formation de la plaque d'athérome.

Donc, en résumé, la prise d'œstrogènes de remplacement après la ménopause n'aurait que des effets positifs sur l'appareil cardiovasculaire de la femme : une action vasodilatatrice rapide toujours disponible en cas de besoin, et un effet qui à long terme peut prévenir la formation de la plaque d'athérome. Jusqu'à 50 % de réduction, Mesdames, du risque d'atteinte cardiovasculaire ! Comme une annonce de magasin. Mais même dans les publicités les plus tapageuses, on trouve toujours ces petites écritures, vous savez, en bas à droite. Dans ce

cas-ci, on pourrait y lire : « Veuillez prendre note qu'il s'agissait d'une étude épidémiologique non randomisée. Merci. » Et puis après ? Eh bien, la différence pourrait être de taille, car dans une étude sans randomisation, les biais de sélection peuvent être tels qu'il devient difficile d'établir une relation directe de cause à effet. Dans ce cas-ci, entre la prise d'une hormonothérapie de remplacement et les résultats observables. On peut dire, par exemple, que les patientes qui ont opté pour la prise d'œstrogènes ont décidé de le faire parce qu'elles sont plus soucieuses de leur santé et déjà moins prédisposées que la moyenne aux accidents cardiovasculaires. Ce n'est qu'un exemple de biais de sélection. Dans une étude avec randomisation, les patientes présentent, au départ, toutes les mêmes risques, ce qui fait qu'à la conclusion de l'étude, les différences observables sont plus susceptibles de représenter l'effet réel du médicament testé, alors que l'on accuse les études d'observation de justement surestimer les effets réels du traitement¹⁶. Vrai ou faux ? Il semblerait, au grand dam de plusieurs, que les résultats observés soient dans bien des cas similaires lorsque l'on compare ceux des études d'observation et ceux des études avec randomisation^{17,18}. Mais passons. Le but de cet article n'est pas de comparer les avantages de l'une aux hérésies de l'autre.

Quoi qu'il en soit, qu'on se com-prenne bien : je ne nie pas que l'hormonothérapie de remplacement a des effets bénéfiques sur la fonction cardiovasculaire, au contraire. Je dis simplement qu'on ne connaît pas encore les bienfaits réels de l'hormonothérapie parce que, dans les études sans randomisation, c'est comme dans la vraie vie : les patientes se présentent au jour de leur ménopause avec une feuille de route chargée de facteurs de

risque. Elles fument ou ont fumé, elles font de l'embonpoint, sont sédentaires, et souvent déjà hypercholestérolémiques. Posez-vous la question suivante : quels sont les bienfaits réels de l'hormonothérapie de remplacement pour la femme qui – oublions les bouffées de chaleur – au jour de sa ménopause n'a accumulé aucun des risques que je viens de citer ? Elle n'a jamais fumé, consomme de l'alcool de façon modérée et régulière (surpris que ce soit un effet bénéfique, avouez-le ?), a un indice de masse corporelle bien inférieur à 25, fait régulièrement des activités physiques, n'a aucun antécédent familial de maladie coronarienne, a un taux de cholestérol dans les limites normales et n'est ni hypertendue ni diabétique. De telles perles n'existeraient-elles que dans nos rêves les plus fous ? Certainement pas. Mais pour les trouver, il faut les chercher...

Pour ces femmes, l'hormonothérapie pourrait n'offrir qu'une protection cardiovasculaire restreinte. Tous ces comportements ou états morbides que sont le tabagisme, l'obésité, etc., représentent probablement de plus grands risques pour la santé cardiovasculaire que le fait de ne pas prendre d'hormones de remplacement pour une femme qui ne présente aucun facteur de risque.

Ce qui nous oblige, comme médecins, si on accepte cette hypothèse, à convaincre nos patientes à risque de prendre une hormonothérapie de remplacement, soit, mais aussi à investir autant d'énergie à les sensibiliser aux risques que peuvent représenter leur tabagisme, leur excédent de poids, etc.

Le risque cardiovasculaire de celles qui fument entre 1 et 14 cigarettes par jour est trois fois plus élevé que pour une non-fumeuse¹⁹. Arrêter de fumer améliorera leur sort, certes, sauf qu'il faut au système de 10 à 14 ans pour

éliminer tous les effets du tabagisme et ramener le risque au même niveau que celui d'une non-fumeuse²⁰.

Pour l'évaluation de l'obésité, le calcul de l'indice de masse corporelle constitue un outil utile. En fait, il s'agit simplement du rapport de la taille exprimée en mètre sur le carré du poids, exprimé, naturellement, en kilogrammes. Soulignons que, grâce aux petites règles conçues à cette fin, l'exercice est un jeu d'enfant. L'indice de masse corporelle idéal pour une femme se situe entre 22,0 et 23,4. Idéal parce que pour un rapport supérieur, le risque relatif (RR) de mortalité double, et ce, en l'absence de tout autre facteur de risque²¹. On meurt plus de toutes les autres causes de mortalité possibles si l'on a un excédent de poids que si notre indice de masse corporelle est inférieur à 23,4 si on est une femme, ou inférieur à 26,4 si on est un homme.

L'obésité tronculaire, ou centrale, ou androïde, trois termes signifiant la même chose, est associée à un risque accru de MCV parce qu'elle est plus souvent liée à une balance lipidique athérogène²². Et c'est malheureusement le plus souvent ce type d'obésité que l'on voit après la ménopause. Une façon simple d'évaluer l'obésité tronculaire consiste tout simplement à mesurer le tour de taille. S'il est supérieur à 90 cm (36 pouces), les risques de MCV s'en trouvent accrus²³.

Impossible de terminer cette section sur les risques de maladie cardiovasculaire sans dire un seul mot sur la maintenant célèbre étude HERS, le premier véritable pavé dans la mare des inconditionnels à tout cran de l'hormonothérapie. En fait, il s'agit de la première étude avec randomisation à double insu qui avait pour objectif d'étudier les effets de l'hormonothérapie chez des patientes souffrant déjà de MCV. Résultat : nul. Aucun avantage ni aucune protection

contre des problèmes subséquents. Qui plus est, le risque de thromboses veineuses, idiopathiques ou non (4,0 *versus* 2,3 entre le groupe traité et le groupe témoin) est presque doublé²⁴. Ce risque relatif accru est demeuré inchangé durant les quatre années d'observation de l'étude, ce qui est peu rassurant²⁵. On a cependant noté une diminution de 50 % de ce risque lorsque les patientes prenaient de l'aspirine ou des statines. On pourrait argumenter que les patientes enrôlées dans cette étude étaient déjà lourdement hypothéquées sur le plan cardiovasculaire, ce qui expliquerait qu'elles étaient, au départ, plus prédisposées que d'autres à de tels problèmes. Au moins quatre autres études, hormis HERS²⁶⁻²⁹, ont montré que l'hormonothérapie de substitution triplait l'incidence des thrombo-embolies d'origine veineuse. Même les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERM), censés n'avoir qu'une très faible action œstrogénique, sont associés à une incidence triplée de thromboses veineuses profondes³⁰. C'est le Provera® donné en association avec les œstrogènes qui cause cet effet négatif, diront certains. Malheureusement pour les tenants d'une telle hypothèse, aucune étude clinique n'a indiqué hors de tout doute que cette association œstroprogestative pouvait effectivement agir de façon négative sur l'hémostase, l'endothélium, ou encore l'évolution des plaques d'athérome.

Publiée tout récemment, l'étude connue sous l'acronyme de ERA³¹, pour Estrogen Replacement and Atherosclerosis, qui s'était donné comme objectif d'observer l'effet de l'hormonothérapie de remplacement sur la progression de l'athérosclérose coronarienne, n'a mis en évidence aucun bénéfice attribuable à l'HTR pour contrer l'athérosclérose, ni aucune réduction de la mortalité entre les

groupes traités par rapport au groupe témoin.

Donc, en prévention secondaire, l'hormonothérapie semblerait ne présenter aucun avantage. En prévention primaire, les études épidémiologiques tendent à montrer une réduction de l'incidence des MCV chez les femmes qui la prennent, mais ce sont, comme je le mentionnais précédemment, des études sans randomisation. Une seule étude avec randomisation à double insu est actuellement en cours afin d'évaluer les effets réels de l'hormonothérapie substitutive en prévention primaire des MCV. Il s'agit de la Women's Health Initiative. Les résultats devraient être disponibles d'ici environ cinq ans. Un communiqué de presse émis le 3 avril dernier ne faisait pourtant état, à ce jour, d'aucune différence significative entre les taux de mortalité de cause cardiovasculaire dans le groupe d'utilisatrices et ceux du groupe témoin³².

Pour résumer l'action des œstrogènes, seuls ou en association avec un progestatif, sur la fonction cardiovasculaire, on peut dire qu'en prévention secondaire ils ne sont associés à aucun effet bénéfique, rien... En prévention primaire, les études épidémiologiques font état d'une réduction des MCV de l'ordre de 30 à 50 %, alors que la seule étude avec randomisation à double insu en cours présentement n'a jusqu'à ce jour montré aucune différence significative entre les femmes traitées et celles du groupe témoin. *Why ? Why ? Why ?* comme s'exclamait Double Face dans Batman III. Donnons un peu de crédit aux études d'observation : les œstrogènes semblent réduire la mortalité cardiovasculaire. Mais pourquoi une telle discordance ? Sur quel facteur de risque les œstrogènes agissent-ils, si ce n'est sur la formation de la plaque d'athérome, pour expliquer une réduction de la mortalité ? Quelles femmes sont

les plus susceptibles de bénéficier de l'effet protecteur des œstrogènes, s'il en est un, si ce n'est celles qui présentent déjà un risque élevé d'athérosclérose ? Qui, à 51 ans, n'a pas un peu d'athérosclérose ? Excluons toutes celles qui en ont et ne prescrivons l'hormonothérapie qu'à celles qui n'en ont pas. De la prévention primaire à l'état pur. Un peu irréaliste, n'est-ce pas ? Convenez qu'il devient de plus en plus difficile, à la lumière des connaissances nouvelles, de conseiller adéquatement. Comme quoi la soif de savoir peut parfois prendre l'aspect d'une punition, puisqu'elle ne fait que nous mener d'inconnus en inconnus...

Les œstrogènes et l'os

C'est à la ménopause principalement que l'importance de la relation entre l'os et les œstrogènes devient évidente chez la femme. Que cette ménopause soit provoquée chirurgicalement ou qu'elle s'installe naturellement, les conséquences sont les mêmes. Au moment où la production endogène d'œstrogène s'interrompt, le calcium est mobilisé hors de l'os³³. Sans intervention extérieure, le squelette peut perdre jusqu'à 2 % de masse osseuse annuellement pendant la première décennie d'hypo-œstrogénie³⁴.

Et puis après ? Ne s'agit-il pas d'un phénomène naturel, me direz-vous ? Vous avez parfaitement raison. Sauf que, léger détail, l'espérance de vie des femmes s'est accrue de façon considérable depuis quelques décennies. Nous ne pouvons que nous en réjouir, certes, mais du même coup nous avons ouvert la porte sur des horizons nouveaux. Nous assistons à l'émergence de sociétés de plus en plus âgées, où la prévalence d'affections liées au vieillissement du corps humain est de plus en plus élevée. Entre autres, l'ostéoporose, un *phénomène*

qui jusqu'alors n'avait que des conséquences limitées, est donc devenue un problème de santé majeur. La population mondiale vieillit. L'ostéoporose est donc promise à un brillant avenir, et ce sont surtout les femmes ménopausées qui en feront les frais.

On estime qu'au Canada environ une femme sur quatre en serait atteinte après l'âge de 50 ans, et que 40 % de celles-ci subiront tôt ou tard une fracture d'origine ostéoporotique³⁵. Et si vous n'êtes pas encore convaincus qu'il s'agit d'un problème qui mérite l'attention, vous devriez savoir que les femmes meurent dans les mêmes proportions, qu'elles soient atteintes d'un cancer du sein ou d'une fracture de la hanche : 20 à 25 %.

Bon, si je n'ai pas encore réussi à vous convaincre de l'importance de prévenir les fractures ostéoporotiques, eh bien, j'abandonne. Passons au sujet qui nous occupe : les œstrogènes sont-ils efficaces après la ménopause pour prévenir l'ostéoporose ? Sans aucun doute. De nombreuses études, dont la célèbre étude PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial), ont réussi à montrer que les œstrogènes avaient un effet protecteur sur l'os, et ce, à des doses aussi faibles que 0,3 mg de Premarin® ou de son équivalent^{36,37}. Donc, les œstrogènes protègent l'os et peuvent restaurer jusqu'à un certain degré son intégrité. Cette action semble vraiment conditionnelle à la prise d'œstrogènes, puisqu'elle disparaît lorsque la femme cesse d'en prendre³⁸.

Ce qu'aucune étude avec randomisation n'a jamais révélé, cependant, c'est que les œstrogènes peuvent prévenir les fractures. Cela en surprendra certainement plusieurs, qui croyaient que l'affaire était réglée. Toutes les études sur le sujet, encore une fois, sont des études rétrospectives comme l'étude de Framingham, ou encore des études d'observation. Si vous vou-

lez me traiter d'empêcheur de danser en rond, vous aurez beau faire, les tambours n'en continueront pas moins de battre. L'inquisition scientifique interdit de jurer autrement que par les études avec randomisation à double insu. Néanmoins, ce qui devrait sûrement mettre un baume au cœur de plusieurs, une méta-analyse récente de 57 études portant soit sur la prévention, soit sur le traitement de l'ostéoporose par les œstrogènes vient d'être réalisée par les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis. Ils en sont venus à la conclusion que tout semble indiquer que, comme on le supposait, les œstrogènes peuvent réduire les taux de fractures d'origine ostéoporotique d'au moins 50 %³⁹.

L'hormonothérapie de remplacement et le cancer du sein

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve concluante nous permettant de lier l'hormonothérapie à un risque accru de cancer du sein⁴⁰. Est-ce bien vrai ? Et si on se trompait ? Et si, effectivement, l'hormonothérapie de remplacement augmentait le risque de cancer du sein ? Quelles en seraient les conséquences ?

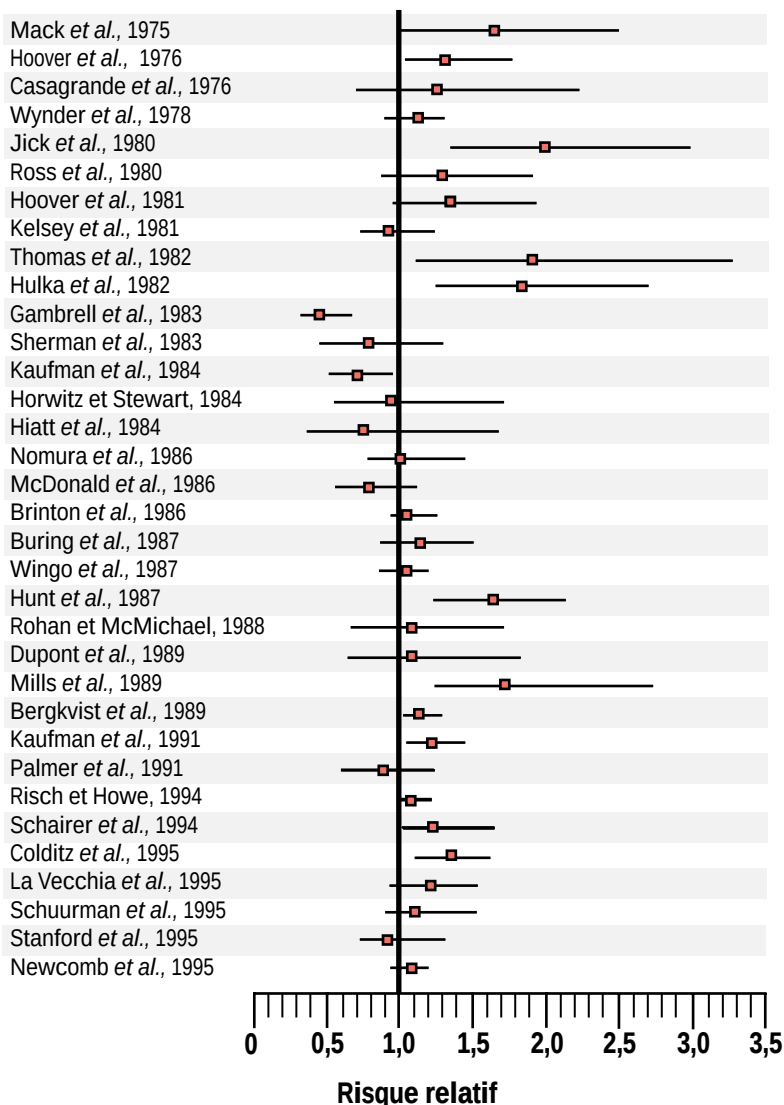
Pourquoi, de tous les organes, le sein est-il plus souvent la cible du cancer chez la femme⁴¹ ? Prenons par exemple le poumon. On sait que lui et la cigarette sont des ennemis jurés, qu'ils forment une union qui a toutes les chances de mal se terminer. On comprend alors facilement pourquoi l'incidence de ce cancer a connu un accroissement aussi spectaculaire ces dernières décennies, puisqu'un nombre de plus en plus grand de femmes ont décidé, en toute connaissance de cause, soit dit en passant, de consommer cette morbide union avec la cigarette. Et le cancer épithélial du col, qui n'affecte que les femmes ayant eu des re-

lations sexuelles ? Mais le sein ? Quel est son stress ? Les grossesses ? Probablement pas. Elles sembleraient plutôt même constituer un élément protecteur lorsqu'elles surviennent assez tôt dans la vie⁴². Bon, si on allait droit au but ? Et si le cycle menstruel était le grand responsable ? Quel autre organe, plus que le sein, a à supporter un stress hormonal aussi important et d'une manière aussi soutenue pendant un si grand nombre d'années ? Mois après mois après mois d'assauts œstrogéniques inondant les récepteurs cellulaires, forçant la transcription et finalement l'erreur. Je vous le dis : aucun !

Si on considère que le risque relatif de cancer du sein chez une femme ayant eu une ménopause naturelle avant l'âge de 45 ans est réduit de 50 % par rapport au risque chez une femme ménopausée après 55 ans⁴³, alors je crois qu'on peut soupçonner le cycle menstruel d'en être peut-être, en partie du moins, la cause. L'incidence du cancer du sein après la ménopause n'est plus que 10 à 15 % de celle qui prévaut avant la ménopause⁴⁴. Cette dernière jouerait-elle un rôle protecteur ? Je crois qu'il est tout à fait légitime de le penser. Et pourtant, nous, médecins, riches de notre savoir, avec empressement, à l'aide d'artifices hormonaux divers, tentons la ménopause venue de reproduire un risque que Mère Nature avait peut-être réussi à faire disparaître. Comme s'il s'agissait d'une erreur dont nous détenions la solution et que nous allions réparer. Il devrait nous venir à l'idée que peut-être ne faisons-nous finalement que perpétuer des phénomènes qui peuvent ne pas être des plus bénéfiques pour le sein. On peut donc, si on aime le sable, jouer à l'autruche et s'y enfouir la tête, mais le gros bon sens veut que, si l'on perpétue chez la femme la survenue des cycles menstruels, il est logique de

Figure 1

Risque relatif de cancer du sein avec l'œstrogénothérapie ou l'HTR



Source : Extrait d'une conférence du D^r Murray A. Freedman, FACOG, intitulée : *Increasing the Health Span of Women: Addressing Roles for ERT/HRT*, donnée le 22 septembre 1999 à New York au congrès annuel de la North American Menopausal Society.

noter une redressement de la courbe d'incidence du cancer du sein, qui fléchit naturellement après la ménopause. Tout comme chaque année de retard dans l'apparition de la ménopause, qui fait augmenter le risque de cancer du sein de 10 %⁴⁵.

Publiée en 1997 dans le prestigieux *Lancet*⁴⁶, une nouvelle analyse de

toutes les données déjà publiées dans plus de 50 études portant sur le risque du cancer du sein en association avec la prise d'une hormonothérapie de remplacement après la ménopause a mené à la conclusion que le risque relatif de cancer du sein serait approximativement de 1,35 pour les femmes qui ont pris l'hormonothérapie pen-

dant plus de cinq ans. En fait, il s'agit d'une hausse du risque correspondant à 2,3 % par année d'utilisation, élévation à peu près égale, à toutes fins utiles, à celle notée pour chaque année de retard dans la survenue de la ménopause. Tout récemment, Schairer et ses collègues⁴⁷, en étudiant plus de 2000 cas de cancer du sein, en arrivaient à la conclusion que la prise d'un œstrogène et d'un progestatif en association pourrait être la cause, à elle seule, d'un accroissement de 8 % par année du risque de cancer du sein, alors que ce risque ne serait que de 1 % par année lorsque les œstrogènes sont pris seuls. Qu'on le veuille ou non, les conclusions d'une telle étude ont de quoi faire réfléchir.

Dans le meilleur des cas, cette hausse pourrait se traduire par un excédent de 2, 6 ou 12 cas environ de cancer du sein par 1000 utilisatrices après 5, 10 ou 15 ans d'hormonothérapie respectivement⁴⁸. Soyons honnêtes, ce ne sont certainement pas là des chiffres astronomiques. À plus forte raison, me direz-vous, si on considère les bénéfices considérables que peut procurer l'hormonothérapie, entre autres du point de vue de la santé cardiovasculaire...

Calculons les bénéfices, si vous le voulez bien. Et mettons-les en balance avec les inconvénients potentiels des hormones pour le sein. Comme je le mentionnais dans l'introduction, on estime qu'en réduisant les risques de maladie cardiovasculaire, l'hormonothérapie pourrait épargner les vies de 5250 femmes pour chaque cohorte de 100 000 utilisatrices âgées de 50 à 75 ans. Sur une période de 25 ans, donc. Soit approximativement 52 vies pour une cohorte de 1000 femmes. Naturellement, ce calcul se fonde sur une réduction de 50 % du risque. En extrapolant le risque excédentaire pour le cancer du sein, on pourrait prévoir environ 25 nouveaux cas de

cancer du sein chez les femmes qui prennent une hormonothérapie de remplacement pour la même période. Naturellement, toutes ces femmes ne mourront pas de leur cancer. En supposant que 60 % d'entre elles mourront d'une autre cause⁴⁰, nous avons donc une mortalité excédentaire par cancer du sein d'environ 10 cas. Contre 52 vies épargnées. Cinquante-deux à dix, le cœur est gagnant. Même si les avantages de l'hormonothérapie du point de vue de la santé cardiovasculaire ne sont en réalité que de 20 ou 25 %, en termes de réduction de la mortalité, le cœur est encore roi.

Et de toute façon, en supposant que l'hormonothérapie de remplacement soit vraiment associée à un accroissement du risque de cancer du sein après la ménopause, quelles seront les répercussions de cette hausse sur la mortalité ? Et si elles étaient nulles ? Si les lésions, provoquées ou stimulées, peu importe, par les hormones n'étaient que des lésions de faible malignité, totalement curables ? Que doit-on attendre des modes d'administration continus plutôt que séquentiels des hormones de remplacement après la ménopause ? Leur effet sera-t-il nul ? Protecteur ? Comme vous le voyez, ce ne sont pas les questions qui manquent. Ce sont les réponses.

L'hormonothérapie pour qui ?

Toutes ces jongleries mathématiques, même si elles sont plus ou moins exactes, sont quand même, qu'on le veuille ou non, le reflet d'une réalité. Une réalité qui est en fait celle d'une population générale constituée d'individus encourant des risques divers plus ou moins élevés, c'est selon. **Sauf...** Sauf que la personne assise devant vous dans votre cabinet n'est pas la population en général ! C'est une femme qui vous fait confiance et

s'attend à ce que vous lui donniez l'heure juste lorsqu'elle vous demande si vous croyez qu'elle devrait prendre des hormones.

Quand les avantages de l'hormonothérapie cessent-ils d'être plus grands que les inconvénients potentiels ? Peut-être justement pour la femme qui est assise devant vous et dont le risque à vie de cancer du sein est supérieur à 30 %. Ces patientes ne sont pas légion, bien sûr, mais elles doivent être ciblées, car ce sont celles pour qui l'HTR n'offre rien d'avantageux en matière d'années additionnelles d'existence⁴⁹.

De façon systématique, le risque de cancer du sein qu'encourt « naturellement » une patiente peut et doit être calculé. Il s'agit en fait d'une tâche toute simple. En se servant du modèle de Gail⁵⁰, la compagnie Zeneca a mis au point une petite calculatrice électronique qui permet en quelques secondes d'établir le risque particulier qu'encourt votre patiente. Voyons le côté positif de la chose. Plus souvent qu'autrement, on pourra s'en servir pour la rassurer plutôt que l'inverse. Et Dieu sait, et vous aussi, que la crainte du cancer du sein constitue, pour la plupart des femmes, une source majeure d'appréhension. Donc, pour ces dernières, de même que pour celles chez qui le mal est déjà fait et qui ont déjà souffert d'un cancer du sein et pour qui, par le fait même, il y a contre-indication absolue à l'hormonothérapie, peut-être l'abstention de toute HTR est-elle la meilleure médecine. Même si un certain nombre d'études^{51,52} ont indiqué que l'HTR pouvait améliorer la survie des femmes ayant déjà souffert d'un cancer du sein, ou du moins, ne la réduisait pas, la prescription d'HTR à ces femmes est encore un geste qu'on peut qualifier de périlleux et dont peut-être, pour l'instant encore, il vaut mieux s'abstenir. Du moins jusqu'à ce que

nous ayons la preuve non équivoque de son innocuité. Voilà pour le cancer du sein.

Il reste encore toutes les autres femmes à qui on peut prescrire l'hormonothérapie. Sauf peut-être celles qui ont des antécédents établis de maladie cardiovasculaire. Car les études HERS et ERA ont montré que l'hormonothérapie n'était d'aucune utilité pour ces femmes. Ni pour réduire la mortalité, ni même pour retarder la progression de la plaque d'athérome. Mais restent encore toutes les autres femmes à qui on voudrait prescrire une hormonothérapie. Sauf qu'aucune étude n'a encore précisé de quel facteur de risque cardiovasculaire l'hormonothérapie protégeait, s'il faut croire qu'effectivement elle réussit à abaisser les taux de mortalité d'origine cardiovasculaire. Pour la femme dont l'indice de masse corporelle est bas, qui n'est ni diabétique, ni hypertendue, etc. – je ne recommencerai pas la litanie des facteurs de risque connus de MCV – donc, l'HTR offre-t-elle des avantages ? Surtout si elle ne subit aucun inconvénient vasomoteur. C'est là une question pour laquelle je n'ai encore trouvé aucune réponse satisfaisante.

Et si les avantages de l'hormonothérapie de remplacement culminaient plus tard dans la vie ? Disons vers 70 ans ? Un instant ! penseront certains. C'est surtout ce qu'il faut éviter de faire : attendre que les patientes soient malades pour commencer l'hormonothérapie. C'est ce que l'étude HERS, sans le dire carrément, du moins suggère entre les lignes de faire : de la prévention primaire, puisque la prévention secondaire ne vaut rien. Je dis : rien ne nous empêche de commencer la prescription d'hormones si on s'aperçoit justement que certains facteurs de risque sont en voie d'installation.

Et puis restent encore toutes celles

qui risquent de souffrir d'ostéoporose à qui on peut prescrire l'hormonothérapie. À combien de patientes de 51 ans, sans symptôme, doit-on prescrire l'HTR dans le seul but de prévenir une seule fracture de la hanche à l'âge de 75 ans (âge moyen des femmes victimes de ce type de fracture), croyez-vous ? Et pour combien d'années ? Combien de femmes, pensez-vous, prendront encore des hormones à 70 ans alors que plus du tiers d'entre elles cessent d'en prendre dans la première année seulement^{53,54} ? Combien de patientes continueront à en prendre sans interruption pendant au moins 10 ans ? Moins de 5 %, selon une étude récemment publiée par des chercheurs du Royaume-Uni⁵⁵. Pourquoi les Canadiennes seraient-elles différentes ? Donc, encore une fois : et si c'était plus tard dans la vie que les avantages de l'HTR étaient les plus manifestes ? Et si l'HTR était commencée vers 65 ou même 70 ans ? Je me demande quels en seraient les résultats vers l'âge de 75 ou 80 ans, tant sur le plan des accidents cardiovasculaires que des fractures d'origine ostéoporotique.

Oubliez tout ce que je viens de dire si votre patiente est affligée de bouffées de chaleur. Seuls les œstrogènes offrent un soulagement efficace et prévisible⁵⁶. Donc, s'il n'y a aucune contre-indication aux œstrogènes, allez-y gaiement. Pour les cinq premières années, aucune étude ne les a associées à une élévation du risque du cancer du sein, d'où une marge de manœuvre respectable. Ce délai écoulé, vous vous devez de faire une pause et de vous poser les vraies questions. Quels sont maintenant les avantages et les risques pour ma patiente de poursuivre une hormonothérapie ? D'un côté, les avantages reconnus ou supposés, et de l'autre, les inconvénients ou les risques potentiels. Si le risque de cancer du sein est faible,

quels sont maintenant les risques d'ostéoporose ? Quels sont les risques de maladie cardiovasculaire ? Quel est son indice de masse corporelle ? Son tour de taille ? Sa consommation journalière de produits calciques ? Fume-t-elle ? Est-elle diabétique ? Sa tension artérielle est-elle adéquatement contrôlée ? Quel est son bilan lipidique ? Voilà autant de questions auxquelles il faudra trouver réponse. Et surtout, faites participer la patiente à votre cheminement dans la recherche de la réponse qui, pour elle, est la plus valable. Vous n'êtes pas là pour la culpabiliser parce qu'elle est obèse ou qu'elle fume. Ce sont ses choix et elle doit vivre avec. Vous n'êtes pas un faiseur de miracles. Votre rôle est de conseiller, et non pas d'infantiliser. Si en votre âme et conscience vous êtes persuadé que l'hormonothérapie n'aura pour votre patiente que des effets positifs, transmettez-lui cette conviction. Si vous échouez, ne vous sentez pas personnellement visé. Soyez plutôt... étapiste. Créez une relation de confiance. Essayez avec elle de modifier certains facteurs de risque modifiables. Et qui sait, peut-être à la longue votre patiente adoptera-t-elle votre conviction.

« **A**YEZ LE CULTE de l'esprit critique », exhortait Pasteur.

Ceux qui voudront voir dans cet article une campagne de dénigrement contre l'hormonothérapie se trompent. J'ai simplement essayé de montrer que rien n'est jamais aussi simple qu'on voudrait parfois nous le laisser croire. □

Bibliographie

1. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6^e éd. Baltimore : Lippincott-Williams & Wilkins ; 1999 : 727.
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al.

Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 756-62.

3. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen coronary heart disease in women. *JAMA* 1991 ; 265 : 1861-7.
4. Groupe de travail sur l'hormonothérapie de remplacement lors de la ménopause. *L'hormonothérapie de remplacement à la ménopause, guide pratique*. 1996.
5. Gorodeski GI, Utian WH. Epidemiology and risk factors of cardiovascular disease in postmenopausal women. Dans : Lobo RA, réd. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. 2^e éd. Philadelphie : Lippincott-Williams & Wilkins ; 1999 : 331-60.
6. Morrow M. Breast cancer: who and why? Dans : Jordan VC, réd. *Tamoxifen. A Guide for Clinicians and Patients*. Huntington (NY) : PRR, 1996 : 1-14.
7. Stampfer MJ, Dolditz GA. Estrogen replacement and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991 ; 20 : 47-63.
8. Sourander L, Rajala T, Riihã I, Mäkinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on estrogen replacement therapy (ERT). *Lancet* 19-26 décembre 1998 ; 352.
9. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* août 1988 ; 159 (2) : 312-7.
10. Vane JR, Anggaard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 27-36.
11. Kessler KM. Syndrome X: The epicardial view. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 19 : 32-3.
12. Kaska JC, Rosano GMC, Collins P, Hihoyanopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 807-14.
13. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes. A 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986 ; 111 : 383-90.
14. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990 ; 12 : 321-31.
15. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 18 janvier 1995 ; 273 (3) : 199-208.
16. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 22 juin 2000 ; 342 (25) : 1887-92.
17. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled

- trials. *N Engl J Med* 22 juin 2000 ; 342 (25) : 1878-86.
18. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 22 juin 2000 ; 342 (25) : 1907-9.
19. Willett WC, Green A, Stanpfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 1303-9.
20. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 213-7.
21. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath Jr CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1097-105.
22. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg. *BMJ* 1984 ; 289 : 1257.
23. Poullet MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupren PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994 ; 73 : 460.
24. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen and progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 19 août 1998 ; 280 (7) : 605-13.
25. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Ann Int Med* 2 mai 2000 ; 132 (9) : 689-96.
26. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996 ; 348 : 983-7.
27. Jick H, Derby LE, Wald Myers M, Vasiakakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. *Lancet* 1996 ; 348 : 981-3.
28. Daly E, Vessey MP, Howkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996 ; 348 : 977-80.
29. Perez GS, Garcia RLA, Castellsague J, Duque OA. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997 ; 314 : 796-800.
30. Graham CD, Huster WJ, Yili L, Plouffe Jr L, Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obst Gyn* avril 1999 ; 93 (4) : 558-65.
31. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 24 août 2000 ; 343 (8) : 522-9.
32. Fitzpatrick LA, Litin SC, Bell MR. The Women's Health Initiative : a Heart-to-HRT conversation. *Mayo Clin Proc* juin 2000 ; 75 : 559-61.
33. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 6 novembre 1996 ; 276 (17) : 1389-96.
34. Slemenda C, Hui SL, Longcope C, Johnston CC. Sex steroids and bone mass; a study of changes about the time of the menopause. *J Clin Invest* 1987 ; 80 : 1261-9.
35. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. *Can Med Assoc J* 15 octobre 1996 ; 155 (8).
36. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 897-904.
37. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 (1) : 40-5.
38. Christiansen C, Christensen MS, Transbol IB. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 28 février 1981 ; 459-61.
39. Bilezikian JP. Estrogens and fracture risk: the latest findings. *Menopause Management* juillet-août 2000 ; 9 (4) : 22-7.
40. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6^e éd. Baltimore : Lippincott-Williams & Wilkins ; 760.
41. Phillips KA, Glendon G, Knight JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 14 janvier 1999 ; 340 (2) : 141-4.
42. Kalache A, Maguire A, Thompson SG. Age at last full-term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet* 1993 ; 341 : 33.
43. Harris J, Morrow M, Norton L. Malignant tumors of breast. Dans : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphie : Lippincott-Raven, 1997 ; 1541-1616.
44. Ross RK, Bernstein L. *Influence of Sex Hormones on Breast Cancer Risk and Mortality. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Lobo RA, réd. 2^e éd. Philadelphie : Lippincott-Williams & Wilkins, 1999 : 487-95.
45. Henderson BE, Ross RK, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1988 ; 48 : 246-53.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 1047.
47. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 26 janvier 2000 ; 283 (4) : 485-91.
48. The Canadian Consensus Conference of Menopause and Osteoporosis (Part II). *Journal SOGC* décembre 1998 ; 20 (14) : 1349-82.
49. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 24 février 2000 ; 342 (8) : 564-71.
50. Mitchell HG, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *N Engl J Med* 20 décembre 1989 ; 89 (24) : 1879-86.
51. Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell Jr RD. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* août 1999 ; 181 (2) : 288-95.
52. Mahavni V, Buller RE. Estrogen replacement therapy in endometrial and breast cancer survivors. *Clin Obstet Gynaecol* décembre 1999 ; 42 (4) : 863-75.
53. Connelly MT, Ferrari N, Hagen N, Inui TS. Patient-identified needs for hormone replacement therapy counseling: a qualitative study. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 265-8.
54. Motheral BR, Fairman KA. Patient education programs and continuance with estrogen replacement therapy: evaluation of the women's health exchange. *Menopause* 5 (1) : 35-42.
55. Den Tonkelaar I, Oddsens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol* avril 2000 ; 95 (4) : 507-12.
56. Kronenberg F. Hot flashes. Dans : Lobo RA, réd. *Treatment of Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Philadelphie : Lippincott-Williams & Wilkins 1999 : 157-78.

Fait n°21 sur la SP

La sclérose en plaques peut entraîner des pertes d'équilibre, des difficultés d'élocution, une fatigue extrême et des troubles visuels.

Société canadienne de la Sclérose en Plaques

1-800-268-7582