Mise à jour sur l'hormonothérapie substitutive

par France Légaré et Anne Moreau

- **Quelles sont les controverses récentes entourant les risques et les bénéfices de l'hormonothérapie substitutive ?**
- **Quels sont les éléments à considérer dans le choix d'un programme thérapeutique pour une patiente désirant adopter une hormonothérapie substitutive ?**

ON ESTIME qu'en l'an 2000, quatre millions de Canadiennes seront âgées de 50 ans et plus et qu'elles représenteront 15 % de la population[1]. Déjà, le phénomène des *meno-boomers* a suscité une abondante quantité d'informations sur la ménopause et une forte médiatisation. Dans ce contexte, il devient nécessaire que les médecins omnipraticiens soient à l'affût des plus récentes découvertes dans le domaine de l'hormonothérapie substitutive (HTS), sensibilisés à une approche individualisée du sujet, et surtout, à l'écoute des valeurs et des attentes de la patiente, comme l'ont illustré les articles précédents.

Les bénéfices associés à l'hormonothérapie substitutive

Santé des os

Le risque de souffrir d'une fracture de la hanche est de 15 % chez la femme, soit la totalité du risque combiné de cancer de l'utérus, du sein et de l'ovaire[2]. La moitié des femmes qui subiront une telle fracture perdront leur autonomie et ne pourront plus se déplacer sans aide[3]. Il est reconnu que l'œstrogénothérapie freine la perte osseuse postménopausique et diminue de 35 à 65 % le risque de fractures de la hanche, et de 50 à 70 % celui de fractures vertébrales[4,5,6]. Il faut au moins sept ans de traitement afin de diminuer ce risque et, pour une plus grande efficacité, ce traitement devrait débuter le plus tôt possible à la ménopause et être prolongé au-delà de la soixantaine. Toutefois, des données récentes indiquent que l'œstrogénothérapie commencée et continuée après l'âge de 60 ans aurait un effet protecteur supérieur à celle débutée dès l'âge de 50 ans, mais arrêtée à 60 ans[7].

Santé cardiovasculaire

On s'intéresse de plus en plus aux maladies cardiovasculaires (MCV), première cause de décès chez les femmes postménopausées. En effet, pour une femme de 50 ans, le risque de souffrir de MCV est de 46 %, et celui d'en décéder est de 31 %[8]. Des études d'observation avaient montré que l'œstrogénothérapie prescrite en prévention primaire offrait des bénéfices marqués, soit une diminution du risque de MCV de 40 à 50 %[9]. Toutefois, la publication à l'été 1998 des résultats de l'étude HERS*, réalisée auprès de femmes souffrant de MCV à qui on avait donné soit une HTS soit un placebo, a nourri une controverse[10]. En effet, les femmes traitées avec l'HTS avaient plus d'accidents cardiaques dans la première année que les femmes du groupe témoin. À la deuxième et à la troisième années, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes. Si l'on compte ensemble les données des quatrième et cinquième années de l'étude, les femmes prenant l'HTS avaient un léger avantage. On retient donc qu'une tendance favorable a été montrée sur quatre ans. Les auteurs concluaient qu'on ne pouvait recommander la prescription d'une HTS à des patientes souffrant de MCV dans le seul but de leur offrir une prévention secondaire.

* Les lecteurs intéressés peuvent consulter le site Internet géré par l'université de la Californie à San Francisco et consacré à cette étude : http://www.epibiostat.ucsf.edu/HERS/

La Dre France Légaré, omnipraticienne, est professeure de clinique à l'hôpital Saint-François d'Assise du Centre hospitalier universitaire de Québec. La Dre Anne Moreau, omnipraticienne, est chargée d'enseignement à l'unité de médecine familiale de l'hôpital Laval, à Québec.

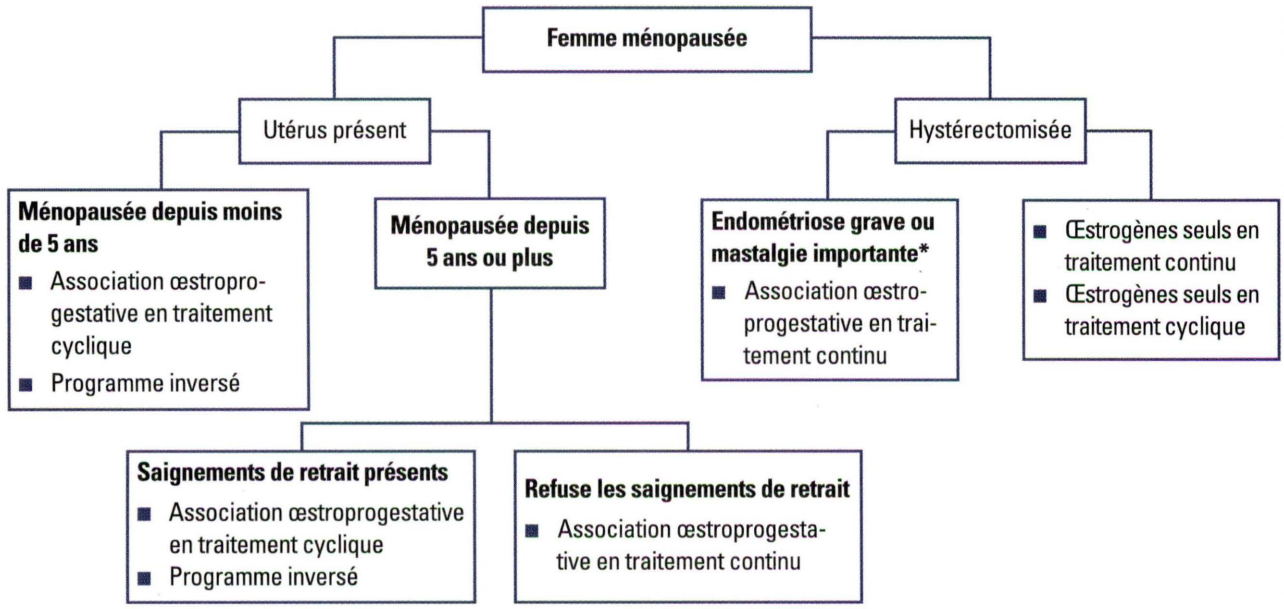
Des données récentes indiquent que l'œstrogénothérapie commencée et continuée après l'âge de 60 ans aurait un effet protecteur supérieur à celle débutée dès l'âge de 50 ans, mais arrêtée à 60 ans.

Bien que certains mécanismes biologiques rendent plausible l'hypothèse selon laquelle les œstrogènes peuvent améliorer les capacités cognitives, plusieurs problèmes méthodologiques sont liés aux études disponibles.

Repères

Figure 1

Choix du traitement hormonal en fonction de la situation gynécologique de la femme ménopausée



* Attention : dans des circonstances exceptionnelles seulement[17].

Ils précisaient également que ces résultats ne pouvaient être extrapolés aux femmes qui ne sont pas atteintes de MCV (prévention primaire). Plusieurs cliniciens ont retenu cette recommandation[11].

Santé mentale et cognitive

Plus récemment, des données scientifiques donnant à penser que l'œstrogénothérapie pourrait contribuer à protéger les fonctions cognitives ont soulevé un intérêt considérable, mais une méta-analyse récente indique que l'ensemble des données actuelles sont controversées. Bien que certains mécanismes rendent plausible l'hypothèse selon laquelle les œstrogènes peuvent améliorer les capacités cognitives, plusieurs problèmes méthodologiques sont liés aux études disponibles. Par exemple, on comprendra que les biais de rappel dans un groupe témoin souffrant de démence seront plus importants que dans le groupe témoin n'en souffrant pas. Ainsi, les chercheurs pourraient surestimer l'effet protecteur de l'HTS tout simplement parce que les femmes atteintes n'ont pas le souvenir d'avoir pris une telle thérapie ! Des études bien faites avec randomisation demeurent nécessaires[12].

Autres bénéfices

Des études isolées mais de valeur scientifique acceptable auraient montré que l'œstrogénothérapie aurait un effet protecteur contre le cancer colorectal, le vieillissement cutané, la cataracte et la santé buccodentaire des femmes ménopausées[13]. Toutefois, il faudra effectuer d'autres études pour donner plus de poids à ces observations, et ces éléments ne devraient pas constituer les principales raisons de prescrire une HTS à une femme[14].

Les risques associés à l'hormonothérapie substitutive

Cancer du sein

Sans aucun doute, le fait que les femmes ont l'impression qu'il y a un lien entre la prise d'HTS et le cancer du sein suscite des débats animés et non résolus. À ce jour, l'ensemble des données scientifiques sur le sujet semble indiquer la tendance suivante : chez la femme ayant un risque moyen, la prise d'une HTS pendant cinq ans ou plus augmente ce risque d'environ 30 %[11,15]. Il s'agit d'une augmentation de 2,3 % par année d'utilisation. Toutefois, il faut signaler aux patientes qu'il y a

Tableau I

Calendrier de l'hormonothérapie substitutive

Forme	Type d'hormone	Jours	Avantages	Inconvénients
Traitement par association cyclique	(OE) (P)	1 à 25 12 à 25	Calendrier le plus fréquent	■ Retour des symptômes aux jours 26 à 30 ■ Saignement de retrait (menstruation) dans 80 à 90 % des cas ■ Symptômes de syndrome prémenstruel (SPM) possibles
Programme inversé	(OE) (P)	1 à 31 1 à 14	Contrôle constant des symptômes ménopausiques	■ Saignement de retrait dans 80 à 90 % des cas ■ Symptômes de SPM possibles
Traitement par association continu	(OE) (P)	1 à 31 1 à 31	Absence de saignement de retrait (au-delà de 6 mois)	■ Tachetures fréquentes dans les premiers 4 à 6 mois, surtout au début de la ménopause
OE seuls (continu) ou OE seuls (cyclique)	(OE) (OE)	1 à 31 1 à 25	Pas de saignement de retrait	■ Mastalgie ■ ↑ hyperplasie et néoplasie de l'endomètre ■ Ne devrait être prescrit qu'aux femmes hystérectomisées
P SEULS (CONTINU) ou P SEULS (CYCLIQUE)	(P) (P)	1 à 31 1 à 10 ou 14	↓ risque d'hyperplasie de l'endomètre Contrôle du cycle en transition ménopausique	■ Pas de cardioprotection ■ Symptômes de SPM possibles
OE et A (continu) et P (cyclique)	(OE et A) (P)	1 à 31 12 à 25	↑ énergie, libido	■ Hirsutisme, virilisation possible ■ Retour d'un saignement de retrait ■ Détérioration du profil lipidique et ↓ de la cardioprotection

OE : œstrogènes ; P : progestatifs ; A : androgènes.

d'autres facteurs de risque possibles (ménopause tardive, consommation d'alcool et manque d'exercice régulier)[13]. Le but n'est pas ici de prendre position pour ou contre l'HTS, mais d'offrir un bon soutien à la femme dans sa compréhension personnalisée de cet intense débat. Les données d'une étude publiée en juin 1999 indiquent que les femmes qui prennent l'HTS encourent un risque plus élevé de souffrir d'un cancer du sein dont le type histologique et le pronostic sont beaucoup meilleurs que chez les femmes qui n'en prennent pas[16]. Finalement, il faut souligner un important article publié en janvier 2000, qui fait état d'un risque accru de cancer du sein avec l'association œstroprogestative comparativement au traitement œstrogénique seul[17].

Cancer de l'endomètre

Le risque accru de cancer de l'endomètre après la prise d'une œstrogénothérapie simple est reconnu. Ce risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation. Par exemple, les femmes qui prennent une œstrogénothérapie seule pendant huit ans ou plus encourent un risque huit fois plus élevé de cancer de l'endomètre que celles qui n'en prennent pas. Toutefois, l'ajout d'un progestatif prévient cette maladie et même en protège la patiente[18].

Autres risques

On a signalé un risque accru d'accidents thrombo-emboliques veineux (thrombophlébites et embolies pulmonaires) chez les femmes qui prennent une HTS. Cependant, comme on le rappelait dans l'étude HERS, il est possible que, avec le temps, les effets bénéfiques contrecarrent les effets néfastes et que ce risque diminue avec le nombre d'années d'utilisation. Chez les femmes ayant eu des antécédents de thrombo-embolie veineuse, une

Les œstrogènes obtenus par conjugaison contiennent plusieurs molécules actives, qui elles-mêmes subissent une transformation hépatique créant une trentaine de sous-produits actifs. On obtient donc un effet plus long avec ces composés qu'avec une molécule unique comme l'estropipate ou l'estradiol micronisé.

Repère

Tableau II

Contre-indications absolues à l'hormonothérapie substitutive

- Saignements vaginaux inexpliqués
- Grossesse
- Cancer du sein*
- Troubles hépatiques aigus et (ou) évolutifs
- Trouble thrombo-embolique veineux actif ou remontant à moins de 6 mois
- Cancer de l'endomètre**

* Débat actuel : certains spécialistes acceptent de prescrire l'HTS à certaines survivantes du cancer du sein.
** Débat actuel : certains spécialistes acceptent de prescrire l'HTS à certaines survivantes d'un adénocarcinome de l'endomètre de stade 1 ou 2, classe 1 ou 2 (niveau II-III)[13].

Tableau III

Problèmes exigeant une vigilance accrue

- Migraine
- Antécédents de thrombo-embolie veineuse
- Hypertriglycéridémie
- Troubles hépatiques
- Fibromes
- Endométriose

investigation appropriée est recommandée. Cette dernière est bien présentée dans le récent Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose de la Société des gynécologues et obstétriciens du Canada[13]. Mentionnons aussi que les femmes sous HTS encourent presque deux fois plus de risques de souffrir d'une affection biliaire, et que celles qui ont des antécédents de troubles hépatobiliaires devraient de préférence utiliser un timbre transdermique.

Prescription de l'hormonothérapie substitutive

Le début et la fin

Idéalement, l'HTS devrait être commencée dès le début de la ménopause, qui se définit cliniquement par l'absence de menstruation depuis 12 mois. Toutefois, l'apparition de symptômes tels que les bouffées de chaleur et des modifications du cycle menstruel habituel chez une femme d'âge moyen signent souvent l'avènement de la transition ménopausique, et la prescription d'une HTS peut être indiquée. Dans certaines situations cliniques, un dosage de la FSH et de l'estradiolémie permet de confirmer l'état de ménopause, particulièrement chez les femmes hystérectomisées. Par ailleurs, on pourra toujours commencer l'HTS à un âge avancé, puisque des études ont montré qu'elle améliorait la masse osseuse chez des patientes ayant commencé à la prendre après l'âge de 60 ans[7]. Quant à la décision d'arrêter l'HTS, le médecin devrait y penser 5 à 10 ans avant le décès de la patiente ! Une discussion ouverte lorsque la patiente approche les 75 ans devrait permettre de prendre à nouveau une décision éclairée.

Quel programme thérapeutique doit-on favoriser ?

Une connaissance de base des différents modes d'emploi des hormones de substitution permet au médecin d'adapter la prescription à la situation médicale et aux besoins de chaque patiente. Quelques éléments serviront de point de départ à notre arbre décisionnel : la présence de l'utérus, l'âge de la patiente et le temps écoulé depuis la ménopause, l'acceptabilité d'un saignement de retrait et le souhait de la patiente (*figure 1*).

Idéalement, seuls les œstrogènes devraient être prescrits[17]. Toutefois, pour les patientes qui n'ont pas subi d'hystérectomie, le risque élevé de cancer de l'endomètre avec l'œstrogénothérapie seule impose l'usage d'un progestatif. C'est aussi en fonction de la surveillance de ce risque que l'on préférera un traitement par association cyclique ou un programme inversé au traitement par association continu au début de la ménopause (*tableau I*). Selon l'expérience clinique et la littérature spécialisée, la prise d'une association œstroprogestative continue à cette période provoque chez un grand nombre de femmes des saignements imprévisibles pendant plusieurs mois[11]. En effet, un saignement utérin fortuit demeure le signal d'alarme de l'hyperplasie et du cancer. Ce phénomène multiplie les inquiétudes et les biopsies de l'endomètre.

Au-delà de cinq ans après la ménopause, le traitement par association continu a l'avantage de ne pas entraîner de saignement. Cet effet secondaire est apprécié de plusieurs patientes et aide le clinicien à décider s'il est indiqué de procéder à une biopsie de l'endomètre. La moindre tacheture l'y oblige. Chez la patiente hystérectomisée, on peut sans crainte prescrire des œstrogènes simples. Seules une endométriose grave et des mastalgies importantes pourraient peut-être justifier l'ajout d'un progestatif. Enfin, signalons que le nombre de contre-indications absolues à l'HTS diminue constamment à mesure que les processus physiopathologiques sous-jacents sont mieux compris (*tableau II*). Il faut faire preuve d'une vigilance

Tableau IV

Hormonothérapie substitutive : formes disponibles

Nom pharmacologique	Source	Nom commercial	Posologies équivalentes				Intervalle	Conditionnement	Coût/ mois $
Œstrogènes									
Forme orale									
Œstrogènes conjugués équins	Animale	Premarin®	0,3 mg	0,625 mg	0,9 mg	1,25 mg	*die*	Comprimé	3,65*
Œstrogènes conjugués synthétiques	Végétale	C.E.S.®	0,3 mg	0,625 mg	0,9 mg	1,25 mg		*Idem*	2,32*
		Congest							2,25*
Estropipate	Végétale (yam)	Ogen®		0,625 mg		1,25 mg		*Idem*	4,71*
Estradiol-17β	Végétale (soja)	Estrace®	0,5 mg	1,0 mg		2,0 mg		*Idem*	5,94/1 mg
Œstrogènes estérifiés	Végétale	Néo-Estrone	0,3 mg	0,625 mg	0,9 mg	1,25 mg		*Idem*	3,31*
Forme transdermique									
Estradiol-17β	Végétale	Estraderm®	25 µg	50 µg		100 µg	2 fois/sem.	Timbre réservoir	19,50†
		Vivelle®		50 µg	75 µg	100 µg	*Idem*	Timbre matrice	19,50†
		Œsclim	25 µg	50 µg			*Idem*	*Idem*	20,38‡
		Climara®		50 µg		100 µg	1 fois/sem.	*Idem*	19,50†
		Estrogel	1 pression	2 pressions	3 pressions	4 pressions	*die*	Gel	17,95/2 pressions‡
Forme vaginale									
Œstrogènes conjugués équins	Animale	Premarin®		0,625 mg/g			Variable	Traitement local	14,64
Dienestrol	Végétale	Ortho®Dienestrol		0,1 mg/g			Variable	*Idem*	8,81
Estradiol-17β	Végétale	Estring®		2 mg/anneau vaginal			Tous les 3 mois	*Idem*	20,00
Forme injectable									
Valérianate d'œstradiol	Végétale	Delestrogen®		10 mg/mL – 20 mg/mL			1 fois/mois	Injection dépôt	15,40
Progestatifs									
Forme orale									
Acétate de médroxyprogestérone	Synthétique	Provera®	2,5 mg	5 mg		10 mg	*die*	Comprimé	3,78/30 co/2,5 mg
									5,03/10 co/10 mg
		Alti-Mpa	2,5 mg	5 mg		10 mg		*Idem*	2,46/30 co /2,5 mg
									3,27/10 co/10 mg
		Gen-Medroxy	2,5 mg	5 mg		10 mg		*Idem*	*Idem*
		Novo-Medrone	2,5 mg	5 mg		10 mg		*Idem*	*Idem*
Progestérone micronisée	Végétale	Prometrium[MD]		100 mg			*die*	*Idem*	11,96‡
Noréthindrone	Synthétique	Micronor®		0,35 mg			*die*	*Idem*	12,21
Acétate de noréthindrone	Synthétique	Norlutate®		5 mg			*die*	*Idem*	21,15
Forme injectable									
Acétate de médroxyprogestérone	Synthétique	Depo-Provera®		150 mg/mL			1 fois/3 mois	Injection dépôt	8,32
Combinaisons									
Forme transdermique									
Estradiol-17β + acétate de noréthindrone		Estracomb®		50 µg (OE) 250 µg (P)			2 fois/sem.	Timbre réservoir	20,65
Forme injectable									
Diénanthate d'estradiol + benzoate d'estradiol + énanthate de testostérone		Climacteron®		7,5 mg/mL (OE) 1 mg/mL (OE) 150 mg/mL (A)			1 fois/mois	Injection dépôt	9,00‡

* Dose moyenne de 0,625 mg : liste des médicaments, RAMQ, octobre 1999.
† Médicaments d'exception (RAMQ, avril 1999) ; indication reconnue « chez les personnes ne pouvant recevoir d'œstrogènes par voie orale en raison d'intolérance ou lorsque des facteurs médicaux favorisent la voie transdermique ». Dose moyenne de 50 µg.
‡ N'apparaît pas dans la liste des médicaments de la RAMQ d'octobre 1999.

accrue lorsqu'une patiente souffre des problèmes énumérés au *tableau III*.

Choix des œstrogènes et des progestatifs

L'HTS se résume à quelques produits de base qui sont maintenant offerts dans des conditionnements de plus en plus variés. Le médecin soucieux de favoriser l'observance de l'HTS aura avantage à connaître non seulement les caractéristiques pharmacologiques, mais aussi les principes d'emploi des différentes formes sur le marché (*tableau IV*).

L'estradiol, une molécule originale fournie par l'ovaire, subit une transformation rapide dans la muqueuse intestinale lorsqu'il est administré par voie orale. Pour en augmenter la biodisponibilité et prévenir la dégradation, on utilise un processus de conjugaison à partir de sources équines ou végétales. On solubilise avec un groupe sulfate et on stabilise avec un groupe pipérazine, obtenant ainsi l'estropipate, ou encore on utilise un processus de micronisation. Ainsi, on dispose de quatre produits par voie orale. L'estradiol-17β se trouve dans toutes les formes transdermiques. Les hormones obtenues par conjugaison contiennent plusieurs molécules actives, qui elles-mêmes subissent une transformation hépatique créant une trentaine de sous-produits actifs. On obtient donc un effet plus long avec ces composés qu'avec une molécule unique comme l'estropipate ou l'estradiol micronisé. Cela constitue un avantage ou un inconvénient selon la situation clinique. Ainsi, on remplacera un œstrogène conjugué par de l'estropipate en présence d'une mastalgie constante. Le médecin doit aussi choisir entre les formes orales et transdermiques. Le souhait de la patiente constitue certainement ici une priorité, mais le profil biologique comparatif de ces deux formes milite en faveur de la voie transdermique lorsque la patiente a des céphalées ou des nausées comme effets secondaires. De plus, les femmes ayant des troubles d'hypertriglycéridémie ou des maladies de la vésicule biliaire pourraient aussi en bénéficier[11]. Finalement, la décision d'utiliser un timbre réservoir, un timbre à matrice ou le gel revient davantage à la patiente, une fois qu'elle les aura essayés, bien qu'il reste nécessaire que le médecin connaisse certaines caractéristiques de leur emploi.

Au chapitre des progestatifs, deux groupes sont représentés sur le marché par trois molécules : d'abord, l'hydroxyprogestérone-α17, qui donne l'acétate de médroxyprogestérone et la progestérone, puis la nortestostérone-19, produite sous forme d'acétate de noréthindrone. Cette dernière molécule a une activité plus diversifiée, soit œstrogénique, anti-œstrogénique et androgénique. On la trouve presque uniquement sous la forme transdermique Estracomb® (traitement continu cyclique). Quant aux deux autres molécules, leur effet est le même. La progestérone micronisée aurait un effet moins marqué sur la phase sécrétoire de l'endomètre, entraînant ainsi une diminution des saignements, mais elle a aussi un effet potentiel de sédation, ce qui oblige à la prendre le soir, et sa fabrication requiert de l'huile d'arachide, ce qui rend son usage dangereux en cas d'allergie.

L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE restera un sujet d'actualité pour les prochaines années compte tenu de l'arrivée en très grand nombre des *meno-boomers*, mais aussi des résultats de plusieurs études importantes sur le rôle préventif de l'HTS. Le médecin généraliste, grâce à sa vision globale des soins, demeurera l'intervenant clé auprès de cette clientèle. Il a donc avantage à se tenir à jour sur le sujet et à bien connaître les médicaments offerts sur le marché afin d'individualiser sa prescription et de répondre aux nombreuses questions de ses patientes. □

Date de réception : 4 août 1999.
Date d'acceptation : 20 septembre 1999.

Mots clés : ménopause, hormonothérapie substitutive, œstrogénothérapie.

Bibliographie

1. Statistique Canada. *Projections démographiques pour le Canada, les provinces et les territoires 1993-2016*. Ottawa : Gouvernement du Canada, 1994.
2. Cummings SR, Kelsey JL, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985 ; 7 : 178-208.
3. Miller CW. Survival and ambulation following hip fracture. *J Bone Joint Surg* 1978 ; 60-A : 930-4.
4. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson WFP, Moskowitz A. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1987 ; 317 (19) : 1169-74.
5. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR, Daling J. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980 ; 303 (21) : 1195-8.
6. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985 ; 102 (3) : 319-24.
7. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density: the Ranch Bernardo Study. *JAMA* 1997 ; 277 : 543-7.
8. Fondation des maladies du cœur. *Les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux au Canada*. FMC, juin 1997.
9. Stampfer MJ, Goldits GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease, Ten-Year Follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl*

Summary

Update on hormone replacement therapy. Hormone replacement therapy (HRT) is at the center of many debates. Studies and meta-analysis on benefits and risks of HRT are accumulating rapidly. Recent data indicates that for a woman aged 70 having begun HRT at 60 and having maintained it, it offers better protection on bone mineral density than having begun at 50 and having discontinued it at 60. The first ever double-blinded randomized placebo controlled trial on HRT protective effect on heart disease (the HERS study) indicated that for middle-aged women already suffering from heart disease, HRT offered no protective effect on a four to five year period. Finally, as far as possible benefits are concerned, though physiological and animal models exist to prove a beneficial aspect of HRT on cognitive functions, no solid data proves that users of HRT will gain a definite protection from dementia. As for risks, new data still confirm an increased risk for long time users to suffer from breast cancer. The risk is higher for combined regimen than estrogen alone. Newer forms of estrogens and progestatives are filling in the important market of menoboomers. Physicians have to keep up with the different molecules (their advantages and disadvantages) and be ready to modify any regimen that would lower compliance to HRT.

Key words: menopause, hormone replacement therapy, estrogenotherapy.

J Med 1991 ; 325 : 756.

10. Hulley S, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post menopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13.
11. McNagny SE. Prescribing hormone replacement therapy for menopausal symptoms. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 605-16.
12. Yaffe K, et al. Estrogen therapy in postmenopausal women. Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998 ; 279 : 688-95.
13. Société des gynécologues et obstétriciens du Canada. *Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose.* SGOC, novembre 1998 ; 20 (13) ; décembre 1998 : 20 (14).
14. Clinical Synthesis Panel on HRT. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999 ; 354 : 152-5
15. 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 : 1047-59
16. Gapstur S. Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999 ; 281 : 2091-7.
17. 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.
18. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 2 : 122-9.

SI VOUS NE SUPPORTEZ PLUS LA MISÈRE SUPPORTEZ-NOUS

Merci
de donner à
Centraide

493, rue Sherbrooke Ouest
Montréal (Québec) H3A 1B6
288-1261

Centraide

LE DON DE CHANGER LES CHOSES

FMOQ – Formation continue
La médecine cardiovasculaire

3 et 4 juin 2000, Château Mont-Sainte-Anne, Québec

Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499