

# L'hormonothérapie : des bénéfiques, des risques, des croyances

Rédigé par David Dubois, stagiaire en pharmacie de 4<sup>e</sup> année au doctorat en pharmacie

Révisé par Stéphanie Houle, pharmacienne, pharmacie S. Houle et F. Beausoleil (Accès Pharma de Shawinigan)

## Qu'est-ce que ce document?

Depuis la publication des études du Women Health Initiative (WHI) en 2002 et 2004, l'hormonothérapie de remplacement est un sujet des plus controversés. L'augmentation du risque de cancer du sein dans le groupe de femmes traitées par des œstrogènes conjugués équinés et de l'acétate de médroxyprogestérone a refroidi plusieurs patientes, mais aussi plusieurs professionnels de la santé. Plus récemment, le documentaire Loto-Méno a ravivé la polémique concernant l'hormonothérapie de remplacement. Une foule de données et d'opinions sont partagées de toute part, et d'innombrables questions sont adressées aux professionnels de la santé.

Ce document est destiné avant tout aux professionnels de la santé de première ligne. Basé sur les données probantes, il explore les risques et bénéfiques de l'hormonothérapie et aborde certains éléments de controverse évoqués par les patientes. Il s'agit d'un outil pour susciter la réflexion et faciliter la conversation avec les patientes. Il se veut factuel et exempt d'opinions de la part de l'auteur.

## Quelle est l'efficacité de l'hormonothérapie de remplacement sur les symptômes vaso-moteurs?

Selon Whiteley et al. 2013, les femmes vivant avec des symptômes de ménopause ont une qualité de vie diminuée par rapport à des femmes sans symptômes<sup>1</sup>. La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) estime que 20 à 25 % des femmes présentant des symptômes vaso-moteurs comme les bouffées de chaleurs voient leur qualité de vie affectée<sup>2</sup>. Les bénéfiques de l'hormonothérapie de remplacement sur les symptômes vaso-moteurs sont bien documentés. Selon une revue systématique Cochrane, l'hormonothérapie, comparée à un placebo, a entraîné<sup>3</sup> :

↓ de 18 bouffées de chaleur  
par semaine en moyenne

↓ de 75 % de la fréquence  
de bouffées de chaleur

↓ de 87 % de l'intensité  
des bouffées de chaleur

L'hormonothérapie de remplacement est aussi indiquée pour le soulagement des symptômes suivants (UpToDate) :

**Dépression**  
ou  
**humeur labile**

**Insomnie** en lien avec des  
symptômes vaso-moteurs, de  
l'anxiété ou de la dépression

Possible pour les  
**douleurs articulaires**

Les données quant à l'efficacité pour ces autres indications ne seront pas abordées dans ce document.

## Quels sont les risques de l'hormonothérapie?

Les études WHI ont sans contredit produit les données les plus fiables quant aux risques de l'hormonothérapie<sup>4,5</sup>. Depuis ce temps, d'autres études comptant moins de patientes ont émergé. Une revue systématique Cochrane a été publiée en 2017 : elle inclut les données de l'étude WHI, mais aussi de quelques autres études plus récentes<sup>6</sup>.

Note : les données tirées de la revue systématique Cochrane ont été converties en cas par 10 000 patientes-années pour faciliter la comparaison avec les études WHI. Les nombres nécessaires pour traiter (number needed to treat, NNT) et les nombres nécessaires pour nuire (number needed to harm ; NNH) ont également été calculés par l'auteur. Ils représentent le nombre de femmes qu'il faut traiter pendant 1 an pour entraîner une augmentation d'un seul cas attribuable à l'hormonothérapie.



## Chez les femmes **non** hystérectomisées

**Œstrogènes conjugués équins 0,625 mg (Premarin<sup>MD</sup>)**  
**+ acétate de médroxyprogestérone 2,5 mg (Provera<sup>MD</sup>)**  
 1 fois par jour contre placebo

	WHI <sup>4</sup>	Cochrane <sup>6</sup>
Fractures <b>DIMINUTION</b>	- 41 par 10 000 patientes-années NNT : 227	- 43 par 10 000 patientes-années NNT : 230
Cancer colorectal <b>DIMINUTION POSSIBLE</b>	Tendance à la baisse (non statistiquement significative)	Non analysé
Thromboembolies veineuses <b>AUGMENTATION</b>	+ 18 par 10 000 patientes-années NNH : 556	+ 51 par 10 000 patientes-années NNH : 197
Maladies cardiovasculaires <b>AUGMENTATION POSSIBLE</b>	Tendance à la hausse (non statistiquement significative) + 7 par 10 000 patientes-années NNH : 1429	+ 21 par 10 000 patientes-années NNH : 485
Cancer du sein <b>AUGMENTATION POSSIBLE</b>	Tendance à la hausse (non statistiquement significative) + 8 par 10 000 patientes-années NNH : 1250	+ 9 par 10 000 patientes-années NNH : 1101
AVC <b>AUGMENTATION POSSIBLE</b>	Tendance à la hausse (non statistiquement significative)	+ 9 par 10 000 patientes-années NNH : 1138

Il est important de garder en tête que les femmes des études WHI avaient **en moyenne 63 ans lors de l'inclusion** dans l'étude. Les risques et bénéfices réels pourraient être différents pour des femmes plus jeunes.



## Chez les femmes hystérectomisées

**Œstrogènes conjugués équins 0,625 mg (Premarin<sup>MD</sup>)**

1 fois par jour contre placebo

	WHI <sup>5</sup>	Cochrane <sup>6</sup>
Fractures <b>DIMINUTION</b>	- 56 par 10 000 patientes-années <b>NNT : 179</b>	- 55 par 10 000 patientes-années <b>NNT : 183</b>
Cancer du sein <b>DIMINUTION POSSIBLE</b>	Tendance à la baisse <b>(non statistiquement significative)</b>	Tendance à la baisse <b>(non statistiquement significative)</b>
Maladies cardiovasculaires <b>DIMINUTION POSSIBLE</b>	Tendance à la baisse <b>(non statistiquement significative)</b>	Tendance à la baisse <b>(non statistiquement significative)</b>
Cancer colorectal <b>PAS DE DIFFÉRENCE</b>	<b>Pas de différence</b>	Non analysé
Thromboembolies veineuses <b>AUGMENTATION</b>	+ 7 par 10 000 patientes-années <b>NNH : 1429</b>	+ 7 par 10 000 patientes-années <b>NNH : 1402</b>
AVC <b>AUGMENTATION POSSIBLE</b>	Tendance à la hausse <b>(non statistiquement significative)</b>	+ 11 par 10 000 patientes-années <b>NNH : 901</b>

Il est important de garder en tête que les femmes des études WHI avaient **en moyenne 63 ans lors de l'inclusion** dans l'étude. Les risques et bénéfices réels pourraient être différents pour des femmes plus jeunes.



## Les hormones bio-identiques sont-elles plus sécuritaires que celles étudiées dans WHI?

Les hormones bio-identiques sont des hormones ayant la même structure moléculaire que les hormones endogènes. Le 17- $\beta$ -œstradiol par voie transdermique et la progestérone micronisée sont des préparations d'hormones bio-identiques approuvées par Santé Canada<sup>7</sup>. Plusieurs patientes ont la notion que les hormones bio-identiques sont plus sécuritaires. Voici les données disponibles à ce sujet :

- Une revue systématique Cochrane comparant les hormones non bio-identiques et bio-identiques n'a repéré aucune étude randomisée contrôlée permettant de comparer le risque de cancer du sein, d'infarctus et d'AVC<sup>8</sup>.
- Selon UpToDate, il n'y a pas de preuves que la progestérone micronisée est associée à un risque plus faible de cancer du sein que l'acétate de médroxyprogestérone.
- Des bénéfices de l'œstradiol transdermique vs oral sur plusieurs marqueurs ont été notés (protéine C-réactive, bilan lipidique, IGF-1, protéines pro-coagulation, globuline liant les hormones sexuelles)<sup>9</sup>. Toutefois, aucune étude randomisée contrôlée montrant des bénéfices cliniques et concrets de l'œstradiol transdermique vs oral n'a été repérée.
- Une étude observationnelle suggère un risque relatif de 4,2 pour les thromboembolies veineuses avec l'œstradiol oral vs transdermique (étude ESTHER)<sup>10</sup>. Toutefois, les doses comparées n'étaient pas équivalentes. L'œstradiol oral était pris à dose moyenne de 1,5 mg, ce qui équivaut à 75 mcg d'œstradiol transdermique (RxVigilance, UpToDate). Or, 85 % des femmes de l'étude utilisaient une dose d'œstradiol transdermique de moins de 50 mcg. Une étude randomisée contrôlée bien construite est nécessaire pour confirmer ce risque.
- Dans cette même étude observationnelle, l'acétate de médroxyprogestérone (Provera) n'était pas associé à un risque augmenté de thromboembolies veineuses vs la progestérone micronisée (Prometrium).

## Le dosage sérique d'hormones est-il utile?

Les taux sériques d'hormones ne fournissent aucune information clinique pertinente dans la majorité des cas<sup>11</sup>. Aucune étude randomisée contrôlée appuyant l'utilisation de routine du dosage sérique d'hormones en ménopause n'a été repérée.

## Le dosage salivaire d'hormones est-il utile?

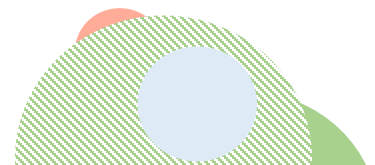
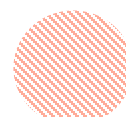
Selon la SOGC<sup>7</sup> :

*« Les partisans et les adeptes de l'hormonothérapie combinée à base d'hormones « bio-identiques » modifient souvent les doses de cette association d'hormones, en fonction du taux d'hormones administrées que l'on retrouve dans la salive. On l'appelle « thérapie personnalisée » et elle a un grand attrait sur le plan marketing. Au-delà du fait qu'aucune donnée probante ne prouve que le taux de ces hormones dans la salive soit cliniquement significatif, la thérapie personnalisée a très peu de place dans la pratique médicale. Ce type de thérapies n'est justifié que lorsqu'un traitement a une marge thérapeutique étroite. [...] Le] traitement personnalisé à base de ces hormones n'est ni pertinent, ni justifié »*



## Les produits de santé naturels sont-ils sécuritaires et efficaces?

	Efficacité	Éviter si...	Notes
Oméga 3	Efficacité <b>modeste</b>	Arythmie Allergie aux poissons, fruits de mer ou crustacés Hypersensibilité à l'aspirine Troubles de la coagulation (augmente le risque de saignement)	Dose étudiée : 1000 mg par jour
Extraits de soya	Efficacité <b>modeste</b>	Cancer hormonodépendant ( <b>phytoœstrogènes</b> ) Hypothyroïdie Grossesse ou allaitement Prise de tamoxifène ou de warfarine	Souvent combiné avec d'autres produits de santé naturels sans données d'efficacité ou d'innocuité.
Trèfle rouge	<b>Peu ou pas</b> efficace  Possible <b>bénéfice modeste</b> sur les <b>symptômes anxieux et dépressifs</b>	Cancer hormonodépendant ( <b>phytoœstrogènes</b> ) Fibrome utérin ou endométriose Troubles de la coagulation Chirurgie Déficit en protéine S Grossesse ou allaitement Prise de certains médicaments : tamoxifène, contraceptifs et œstrogènes, méthotrexate, anticoagulants, antiplaquetaires, substrats des CYP 1A2, 2C19, 2C9, 3A4	Souvent combiné avec d'autres produits de santé naturels sans données d'efficacité ou d'innocuité.
Actée à grappes noires	<b>Peu ou pas</b> efficace	Cancer hormonodépendant ( <b>phytoœstrogènes</b> ) Grossesse ou allaitement Insuffisance cardiaque Maladie hépatique Certaines chimiothérapies (cisplatine, doxorubicine, docétaxel) Allergie ou intolérance aux salicylates Prise de médicaments substrats du CYP2D6	Souvent combiné avec d'autres produits de santé naturels sans données d'efficacité ou d'innocuité.



Sauge ( <i>salvia officinalis</i> )	Quelques données d'efficacité, mais les doses étudiées sont 170 x plus fortes que celles dans les produits retrouvés en pharmacie	À éviter
Damiane	Absence de données	À éviter
<i>Angelica gigas</i>	Absence de données	À éviter
Huile de bourrache	Absence de données	À éviter
<i>Cynanchum wilfordii</i>	Absence de données	À éviter
Sok-Dan	Absence de données	À éviter

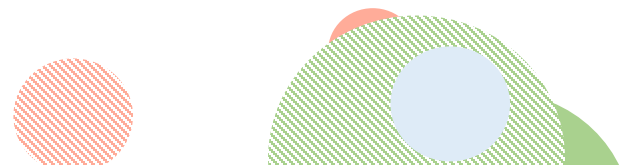
Références consultées pour les produits de santé naturels : *RxVigilance, Natural Products Database*

## Que retenir?

L'efficacité de l'hormonothérapie de remplacement sur les symptômes vaso-moteurs est bien démontrée. Les études WHI ont quantifié les risques associés à la prise d'hormones. Les risques et bénéfices de l'hormonothérapie peuvent être présentés aux patientes pour les impliquer dans le processus décisionnel.

Les données comparant la sécurité des hormones bio-identiques aux hormones non bio-identiques sont limitées. Des études randomisées contrôlées avec un suivi prolongé seront nécessaires. Les taux sériques et salivaires d'hormones sont généralement peu utiles.

Des produits de santé naturels sont disponibles. L'actée à grappes noires, le trèfle rouge, les extraits de soya et les oméga 3 disposent du plus de données. L'actée à grappes noires et le trèfle rouge ont montré peu d'efficacité sur les symptômes de ménopause, mais le trèfle rouge pourrait avoir un effet modeste sur l'anxiété et la dépression. L'oméga 3 est le seul de ces produits ne contenant pas de phytoœstrogènes. L'oméga 3 et les extraits de soya présentent un bénéfice modeste sur les symptômes de la ménopause.



## Références

1. Whiteley, J., DiBonaventura, M. d., Wagner, J. S., Alvir, J., & Shah, S. (2013). The impact of menopausal symptoms on quality of life, productivity, and economic outcomes. *Journal of women's health* (2002), 22(11), 983–990.
2. SOGC (2019). Chapitre 4 : Symptômes vasomoteurs. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 41 Suppl 1, S68–S72.
3. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):CD002978.
4. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Ockene, J., & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321–333.
5. Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A., Black, H., Bonds, D., Brunner, R., Brzyski, R., Caan, B., Chlebowski, R., Curb, D., Gass, M., Hays, J., Heiss, G., Hendrix, S., Howard, B. V., Hsia, J., Hubbell, A., Jackson, R., ... Women's Health Initiative Steering Committee (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291(14), 1701–1712.
6. Marjoribanks, J., Farquhar, C., Roberts, H., Lethaby, A., & Lee, J. (2017). Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD004143.
7. Rowe T. (2016). Un mot à propos des hormones « bio-identiques ». *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC*, 38(8), 700–702.
8. Gaudard, A. M., Silva de Souza, S., Puga, M. E., Marjoribanks, J., da Silva, E. M., & Torkoni, M. R. (2016). Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews*, (8), CD010407.
9. Goodman M. P. (2012). Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *Journal of women's health* (2002), 21(2), 161–169.
10. Canonico, M., Oger, E., Plu-Bureau, G., Conard, J., Meyer, G., Lévesque, H., Trillot, N., Barrellier, M. T., Wahl, D., Emmerich, J., Scarabin, P. Y., & Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group (2007). Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 115(7), 840–845.
11. Sood, R., Faubion, S. S., Kuhle, C. L., Thielen, J. M., & Shuster, L. T. (2014). Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *International journal of women's health*, 6, 47–57.

