

# Hormonothérapie : Rigueur et responsabilité en matière d'application des connaissances

**Robert L. Reid, MD, FRCSC**

Professeur, Obstétrique et gynécologie, directeur, Division de l'endocrinologie de la reproduction et de l'infertilité, Université Queen's, Kingston (Ont.)

*L'exposition à la couverture médiatique accordée aux risques pour la santé des femmes peut, en elle-même, constituer un risque pour la santé, lorsque ceux qui font la nouvelle et que ceux qui la couvrent ne sont pas en mesure de présenter un problème donné de façon équilibrée, précise et instructive.*

Cristine Russell, reporter spécial en matière de santé pour le *Washington Post*

En Amérique du Nord, en 2009, le plus grand nombre de femmes de l'histoire atteindront l'âge de 50 ans; il n'est donc pas surprenant de constater que la ménopause, l'ostéoporose, le cancer et l'hormonothérapie sont devenus des sujets si prisés. Les consommateurs contemporains portent maintenant un grand intérêt au domaine de la santé des femmes, cet intérêt étant exacerbé par ce que l'on trouve dans les magazines féminins, les livres rédigés par des vedettes, les émissions d'infovariétés et les manifestes des groupes de sensibilisation au cancer du sein et autres pathologies connexes.

Au sein de notre système de santé de plus en plus axé sur les souhaits des consommateurs, l'application des connaissances apparaît comme l'un des déterminants cruciaux du choix thérapeutique. Les chercheurs et les cliniciens qui s'affairent à repousser les limites du savoir font face à l'intimidante tâche de générer de l'enthousiasme envers leurs découvertes, tout en s'assurant de les présenter en toute honnêteté, en contexte et de façon à ce que le public (qui, d'ordre général, ne dispose pas des capacités permettant de comprendre les nuances de la science) puisse comprendre de quoi il en retourne. Ce qui accentue davantage la difficulté de cette tâche, c'est que les reporters couvrant la nouvelle se doivent de synthétiser l'information présentée sous forme de court résumé, souvent simpliste, en quelques heures seulement, ce qui laisse tout juste assez de temps au rédacteur de la publication en question pour

concevoir une manchette accrocheuse qui attirera l'attention des lecteurs, au détriment des nombreuses autres options médiatiques qui leur sont proposées.

En 2002, les premiers rapports issus de la *Women's Health Initiative* (WHI) ont secoué le monde médical; à ce moment, les manchettes de partout dans le monde faisaient part au public d'une nouvelle inquiétante : le premier essai comparatif randomisé contre placebo de grande envergure portant sur l'hormonothérapie ne démontrait pas une baisse de l'incidence des maladies cardiovasculaires, mais bien le contraire<sup>1</sup>. Les manchettes subséquentes issues de la WHI laissaient entendre que l'hormonothérapie entraînait la hausse des risques de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein, de démence et d'incontinence, tant en n'offrant aucune amélioration de la qualité de vie liée à la santé, ce qui constituait assurément une remise en question de l'opinion courante selon laquelle l'hormonothérapie pouvait améliorer la santé, prolonger la vie et assurer une qualité de vie supérieure.

Les chercheurs et les reporters assument la responsabilité d'assurer l'exactitude des renseignements communiqués au public. Parmi les erreurs courantes qui affectent la validité de tels rapports, on trouve (1) l'utilisation d'échantillons de commodité pour la recherche, s'accompagnant d'une extrapolation des résultats à des groupes différents; (2) la description des avantages ou des risques en tant que « risques relatifs », plutôt qu'en tant que risques « absolus » ou « attribuables »; (3) l'omission de replacer les avantages ou les risques dans leur contexte, en comparant le niveau de risque aux niveaux de risque propres à d'autres choix de vie ou thérapeutiques pouvant octroyer les mêmes avantages ou conférer les mêmes risques; et (4) la présentation des résultats de recherche au public avant de les avoir soumis à un examen collégial rigoureux visant à en mettre au jour les défaillances méthodologiques ou statistiques ou les conclusions erronées. La communication des résultats de la WHI au public a été entachée de chacune de ces erreurs.

Le premier rapport issu de la WHI a été rédigé et publié sans que bon nombre des co-chercheurs de l'étude n'aient été consultés; les rapports subséquents de la WHI ont été systématiquement divulgués à la presse par les éditeurs, de façon à s'attirer le plus de couverture médiatique sensationnaliste possible. Malheureusement, les publications de suivi (composées de rapports arbitrés et d'analyses approfondies) issues de la WHI qui laissent entendre que l'HT constituait une option sûre pour les femmes nouvellement ménopausées n'ont pas bénéficié d'une couverture médiatique aussi intense.

Bon nombre de journaux ont publié les résultats négatifs initiaux de la WHI en tant que risques relatifs (p. ex. une hausse de 29 % du risque de crise cardiaque chez les utilisatrices d'HT), laissant ainsi certains lecteurs penser à tort que cela signifiait que 29 utilisatrices sur 100 succomberaient à une maladie cardiaque. Les médias auraient pu communiquer le niveau de risque plus efficacement en publiant plutôt le risque attribuable de 7/10 000 utilisatrices d'HT par année (à la suite d'un arbitrage central, ce chiffre est passé à 6/10 000 et n'était donc plus significatif sur le plan statistique<sup>2</sup>). Le *New York Times*, dans un effort visant à supplanter la concurrence, a poussé l'audace jusqu'à publier un tableau indiquant le « nombre de sujets à traiter / tort » en ce qui concerne les résultats de la WHI. Malheureusement, puisque sa création reposait sur le regroupement des résultats issus des femmes dans la cinquantaine et des résultats issus des femmes de plus de 70 ans, ce tableau n'était carrément pas en mesure de renseigner un public anxieux quant aux véritables risques et avantages de l'HT pour une femme nouvellement ménopausée<sup>3</sup>.

Force est d'admettre que les chercheurs de la WHI ont clairement démontré la futilité d'entamer une hormonothérapie à un âge avancé dans le but de prévenir ou de différer les maladies cardiovasculaires ou la démence. À cet égard, les données de la WHI se sont avérées opportunes et importantes. Cependant, en ce qui concerne les femmes nouvellement ménopausées qui présentent des symptômes vasomoteurs pénibles, la publicité que s'est attirée l'étude WHI (et d'autres rapports sur le risque de cancer du sein associé à l'HT) a alimenté le marché (dont la valeur se chiffre en milliards) des thérapies complémentaires et parallèles (lesquelles sont en grande partie inefficaces et sans fondements), puisque ces femmes cherchaient alors désespérément à se soulager de ces symptômes.

L'étude WHI a fait couler beaucoup d'encre depuis la publication du premier rapport. Sa conception a été critiquée parce qu'elle faisait appel à des nombres importants de femmes âgées (deux tiers des sujets avaient plus de 60 ans,

dont 21 % qui avaient plus de 70 ans au moment d'être admises à l'étude), ce qui a soulevé des doutes quant à la validité de l'extrapolation des résultats cardiovasculaires (et peut-être même des résultats sur la cognition et la démence) aux femmes nouvellement ménopausées s'intéressant à l'hormonothérapie pour le soulagement de leurs symptômes vasomoteurs. En guise de réponse à ces critiques, la WHI a publié, en 2007, une analyse de sous-groupe se penchant sur la coronaropathie en fonction de l'âge et des années depuis la ménopause<sup>4</sup>. Aucune hausse de l'incidence de la coronaropathie n'a pu être démontrée lorsque l'HT était entamée dans les 10 ans suivant la ménopause; en fait, une baisse de la mortalité (1/1 000 utilisatrices d'hormones par année) a été constatée au sein de cette population d'utilisatrices d'HT.

Certains des chercheurs de la WHI ont continué à prétendre que leurs résultats d'origine prouvaient que l'hormonothérapie à long terme n'octroyait aucun avantage sur le plan cardiovasculaire; cependant, leur étude n'était pas réellement conçue de façon à pouvoir traiter de cette question avec justesse. La conception d'étude qui serait appropriée pour traiter de cette question (un essai comparatif randomisé portant sur les femmes nouvellement ménopausées) est probablement impossible à réaliser. Selon les estimations, il faudrait alors faire appel à 128 000 femmes âgées de 55 à 59 ans étant disposées à prendre une HT ou un placebo pendant 10 ans pour détecter une baisse de 10 % en matière de coronaropathie<sup>5</sup>. La logistique et les frais associés à un tel essai seraient prohibitifs.

Une imposante somme de données d'observation laisse entendre que l'hormonothérapie peut s'avérer cardio-protectrice<sup>6</sup>. De plus, la perte prématurée de la fonction ovarienne semble accentuer le risque de maladie cardiovasculaire prématurée<sup>7</sup>. Un rapport récent issu de l'étude WHI a constaté que les femmes qui avaient subi une ovariectomie bilatérale pouvaient réduire de moitié leur risque de présenter du calcium dans les artères coronaires si elles se soumettaient à une HT<sup>7</sup>. La conclusion selon laquelle les résultats « s'inscrivent dans la logique de la thèse voulant que la carence en œstrogènes associée à l'ovariectomie bilatérale soit liée à un fardeau accru de plaque calcifiée dans les artères coronaires pouvant être contré par l'HT » semble être en contradiction avec l'apparente réticence de bon nombre de chercheurs de la WHI de même envisager que l'HT pourrait offrir une cardioprotection semblable, lorsqu'on l'entame au moment de la ménopause.

Les inquiétudes au sujet du cancer du sein font maintenant figure de principale raison pour laquelle les femmes hésitent à faire appel à l'HT pour le soulagement des symptômes

vasomoteurs. Deux facteurs semblent être responsables de cette sensibilisation et de ces inquiétudes. À l'approche de la ménopause, les femmes connaissent souvent, directement ou indirectement, une femme qui, dans la force de l'âge, a connu un cancer du sein préménopausique, alors qu'elles n'ont que rarement déjà entendu parler d'une femme ayant connu une maladie cardiovasculaire dans les mêmes conditions. De surcroît, les organismes de sensibilisation au cancer du sein ont accompli un travail remarquable pour ce qui est de mobiliser les femmes, d'en inciter la participation aux efforts de financement et de faire en sorte qu'elles se préoccupent de leur propre santé mammaire. Quoi qu'il en soit, force est de constater que, après avoir été exposées à ces deux sources de sensibilisation au cancer du sein, la plupart des femmes perçoivent les risques relatifs de cancer du sein selon une perspective faussée<sup>8</sup>.

Pour une perspective plus réaliste, il suffit de consulter un tableau ayant été publié dans le *New England Journal of Medicine*<sup>9</sup>, lequel a été reproduit dans le rapport 2009 de la SOGC<sup>10</sup>. Ce tableau indique que, à chaque décennie de vie, les cas de cancer du sein et les décès attribuables au cancer du sein sont éclipsés par d'autres pathologies. Par exemple, chez les femmes âgées de 50 à 60 ans, cinq femmes sur 1 000 mourront d'un cancer du sein, par comparaison avec 55 femmes sur 1 000 dont le décès sera attribuable à d'autres causes. Cette disparité est exacerbée à chaque décennie subséquente, de telle façon que chez les femmes âgées de 70 à 80 ans, neuf femmes sur 1 000 mourront d'un cancer du sein, par comparaison avec 309 femmes sur 1 000 dont le décès sera attribuable à d'autres causes.

Nous ne voulons pas ainsi donner à entendre que le cancer du sein ne constitue pas une maladie grave ou qu'il ne mérite pas notre attention. Cependant, nous nous devons d'insister sur le fait que lorsque les médecins traitent des risques de l'HT dans le cadre des services de counseling qu'ils offrent, ils se doivent de replacer le sujet dans son contexte.

Une récente analyse exhaustive des manchettes sur le cancer du sein dans les principaux médias a constaté que les articles sur les facteurs de risque du cancer du sein avaient tendance à se centrer sur l'HT, tout en passant sous silence des facteurs de risque modifiables tout aussi importants qui pourraient exercer un effet majeur sur les taux de cancer du sein dans les pays en développement<sup>11</sup>. Des débats font toujours rage quant à la question de savoir si l'HT favorise la détection précoce de tumeurs préexistantes (les partisans de cette opinion soulignent que le risque de cancer revient à la normale à la suite de l'abandon de l'hormonothérapie et que le taux de survie au cancer du sein connaît une amélioration chez les anciennes utilisatrices d'HT<sup>12,13</sup>) ou si l'HT est en fait à l'origine d'une nouvelle croissance tumorale<sup>14</sup>. Quoi

qu'il en soit, les données disponibles laissent entendre que l'effet global de l'HT sur l'apparition de nouveaux cancers du sein est faible et comparable aux risques attribuables à d'autres facteurs modifiables liés au mode de vie<sup>15</sup>.

Les chercheurs, les cliniciens et les médias partagent tous l'obligation de songer sérieusement aux ramifications des résultats de recherche et à la façon dont ils sont disséminés au public et aux organismes de réglementation. L'expérience récente en matière d'application des connaissances issues des résultats de recherche, pour ce qui est de l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées, a démontré l'effet profondément négatif que peuvent avoir le sensationnalisme et l'attention médiatique exagérée. Tant les médecins que les consommatrices ont minimisé les avantages de l'hormonothérapie et en ont exagéré les effets indésirables potentiels chez les femmes symptomatiques, récemment ménopausées. De nouveaux sites Web visant à surveiller la qualité de la rédaction des manchettes médicales ont fait leur apparition<sup>16</sup>. Nous ne devrions nous attendre à rien de moins en matière de rigueur et de responsabilité de la part des chercheurs en santé et des revues scientifiques qui publient leurs découvertes.

« La recherche a démontré que, une fois formées, les opinions marquées à l'égard du risque ne se modifient que très lentement et s'avèrent extraordinairement persistantes face aux données les remettant en question », a affirmé Vincent Convello du *Centre for Risk Communication* de la *Columbia University*.

Nous assistons maintenant au retour du pendule; la réanalyse des données de l'étude WHI confirme que les événements indésirables associés à l'HT qui ont été signalés se sont en grande partie manifestés chez les femmes plus âgées ou chez les utilisatrices à long terme. À quel point la publicité négative des quelques dernières années s'est-elle avérée préjudiciable et à quel rythme les nouvelles données (plus rassurantes) sur l'HT seront-elles assimilées, seul le temps nous le dira. La génération actuelle des femmes de 50 ans se priveront-elles des avantages de l'HT en raison de craintes non fondées au sujet des risques en cause? La mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009 de la SOGC examine les controverses entourant l'HT et tente d'en formuler les avantages et les risques d'une façon qui s'avérera utile pour les praticiens et leurs patientes.

## RÉFÉRENCES

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et coll. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. « Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 288, n° 3, 2002, p. 321–33.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL et coll. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. « Estrogen

- plus progestin and the risk of coronary heart disease », *N Engl J Med*, vol. 349, 2003, p. 523–34.
3. Jane Brody. « Sorting through the confusion over estrogen », *New York Times*, le 3 septembre 2002. Disponible à : <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9907E0DE1E3FF930A3575AC0A9649C8B63>. Consulté le 5 novembre 2008.
  4. Rossouw J, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM et coll. « Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause », *JAMA*, vol. 297, n° 13, 2007, p. 1465–77.
  5. Depypere HT, Tummers P, De Bacquer D, De Backer G, Do M, Dhont M. « Number of women needed in a prospective trial to prove potential cardiovascular benefit of hormone replacement therapy », *Climacteric*, vol. 10, 2007, p. 238–43.
  6. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. « A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease », *Ann Intern Med*, vol. 133, 2000, p. 933–41.
  7. Allison MA, Manson JE, Langer RD, Carr JJ, Rossouw JE, Pettinger MB et coll. « Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study », *Menopause*, vol. 15, n° 4 (partie 1), 2008, p. 639–47.
  8. Hart PL. « Women's perceptions about coronary heart disease: an integrative approach », *J Cardiovasc Nurs*, vol. 20, n° 3, 2005, p. 170–6.
  9. Fletcher SW, Elmore JG. « Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 348, n° 17, 2003, p. 1672–80.
  10. Reid RL, Blake J, Abramson B, Khan A, Senikas V, Fortier M. « Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 31, n° 1 (suppl. 1), janv. 2009, p. S1-S48.
  11. Atkin CK, Smith SW, McFeters C, Ferguson V. « A comprehensive analysis of breast cancer news coverage in leading media outlets focusing on environmental risks and prevention », *J Health Commun*, vol. 13, 2008, p. 3–19.
  11. Newcomb PA, Egan KM, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Hampton JM et coll. « Prediagnostic use of hormone therapy and mortality after breast cancer », *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 17, 2008, p. 864–71.
  13. Speroff L. « Postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer: a contrary thought », *Menopause*, vol. 15, n° 2, 2008, p. 393–400.
  14. Beral V. Million Women Study Collaborators. « Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study », *Lancet*, vol. 362, n° 9382, 2003, p. 419–27.
  15. Singletary SE. « Rating the risk factors for breast cancer », *Ann Surg*, vol. 237, 2003, p. 474–82.
  16. Media Doctor Canada [site Web]. Disponible à : <http://www.mediodoctor.ca>. Consulté le 4 novembre 2008.