



Hormonothérapie
substitutive à la ménopause :
Sa petite histoire et les
interrelations entre les
divers groupes d'acteurs



Les éditions du GEIRSO



Garnier, Catherine	Direction de l'édition	Directrice du GEIRSO et directrice du programme CRSH, Grands Travaux, recherche concertée sur la chaîne des médicaments, UQÀM.
Marinacci, Lynn	Organisation des contenus scientifiques	Agente de recherche au programme CRSH, Grands Travaux, recherche concertée sur la chaîne des médicaments, GEIRSO, UQÀM.
Patenaude, Judith	Conception des textes de présentation et révision linguistique	Étudiante à la maîtrise en études littéraires et assistante de recherche, GEIRSO, UQÀM.
St-Pierre, Guylaine	Organisation de l'édition	Gestionnaire de projet, GEIRSO, UQÀM.
Rolland, Louise	Conception de la page couverture et mise en page	Secrétaire de direction, GEIRSO, UQÀM.

Tous droits de reproduction et d'adaptation réservés
© Copyright – Montréal 2005
GEIRSO – Université du Québec à Montréal

Publié par Les Éditions du Geirso, Université du Québec à Montréal,
C.P. 8888, Succ. Centre-ville, Montréal (Québec), H3C 3P8
Tél. : Louise Rolland (514) 987-0379

1^{ère} impression

ISSN 1718-1887

Dépôt légal – Bibliothèque nationale du Québec, 2005
Dépôt légal – Bibliothèque nationale du Canada, 2005

Présentation

Hormonothérapie substitutive à la ménopause : Sa petite histoire et les interrelations entre les divers groupes d'acteurs

Les Cahiers du Geirso (Groupe d'étude sur l'interdisciplinarité et les représentations sociales) se veulent un espace de diffusion visant à faire connaître le plus largement possible les travaux du groupe de recherche ainsi que les résultats des travaux effectués dans le cadre du programme de recherche concertée sur la chaîne des médicaments ainsi que les réflexions qui y ont cours. *Les Cahiers du Geirso* sont publiés en version électronique sur le site <http://chaine.ugam.ca/index.htm> et en version papier, disponible pour consultation au centre de documentation du Geirso.

Ce numéro des *Cahiers du Geirso* présente un article intitulé *Hormonothérapie substitutive à la ménopause : Sa petite histoire et les interrelations entre les divers groupes d'acteurs*, de Francine Dufort. Cet article, issu des travaux du projet 3 portant sur les interrelations entre les acteurs de la chaîne du médicament, retrace l'histoire de l'hormonothérapie, depuis 1900 jusqu'aux années 2000, marquées par les résultats fracassants de la *Womens Health Initiative*. Ce texte présente également différents aspects des études menées sur l'hormonothérapie tels que les relations entre les différents groupes d'acteurs (médecins, médias, femmes, compagnies pharmaceutiques, etc.), l'hormonothérapie associée à l'andropause et la vision féministe de l'hormonothérapie. Le texte de Dufort présente également les principaux résultats émanant de la *WHI* (*Womens Health Initiative*). Enfin, le texte soulève des enjeux importants tels que la communication entre le médecin et sa patiente, les facteurs qui mènent à la consommation d'hormones et la perception sociale de la ménopause.

Hormonothérapie substitutive à la ménopause : Sa petite histoire et les interrelations entre les divers groupes d'acteurs

Ce texte vise à faire le point sur les travaux ayant été effectués à Montréal depuis la dernière rencontre de travail alors que les membres de l'équipe de recherche du projet 3, portant sur les interrelations entre les acteurs de la chaîne du médicament, avaient convenu de s'attarder dans un premier temps à l'examen de l'hormonothérapie substitutive. Nous avons convenu de tracer la petite histoire de l'hormonothérapie substitutive en Amérique du Nord à travers l'examen de la littérature scientifique¹, d'analyser les événements entourant l'arrêt d'un volet important de la programmation de recherche *Women's Health Initiative* (*WHI*), soit celui des essais cliniques sur

l'hormonothérapie (traitement combiné) et, enfin, de repérer quelles disciplines sont mises à contribution dans l'étude de l'hormonothérapie, quels groupes d'acteurs se retrouvent sous la loupe des chercheurs et quelles interrelations entre divers groupes d'acteurs sont examinées. Le but de l'exercice était, certes, de faire le point sur l'état des connaissances du point de vue de la communauté scientifique, mais aussi de sortir des sentiers battus et "débattus" quand il est question d'hormonothérapie. En parlant de sentiers tracés d'avance, il me paraît important de souligner d'emblée qu'en s'intéressant uniquement à l'hormonothérapie, on perpétue ce qui s'est produit depuis le début du siècle et on met de côté d'autres solutions ou initiatives qui peuvent être aussi, sinon, plus intéressantes que l'hormonothérapie.

Il s'agit d'un document de travail nécessairement incomplet et perfectible rédigé à partir des références repérées, pour la plupart, par les assistantes de recherche à partir des principales banques bibliographiques nord-américaines. Tous les membres de l'équipe sont invités à compléter ou à nuancer l'information contenue dans ce document. Le texte se divise donc en trois parties: la petite histoire de l'hormonothérapie depuis les années 1900; les événements entourant l'arrêt d'un volet important de la *Women's Health Initiative (WHI)*; les acteurs les plus susceptibles de se retrouver sous la loupe des chercheurs et les interrelations examinées entre les divers groupes d'acteurs. Le texte se termine sur quelques avenues de recherche à explorer et sur quelques liens entre hormonothérapie, viagra et anti-cancéreux.

¹ La recension a été effectuée par Judith Patenaude et Pascale Pourrain.

1. La petite histoire de l'hormonothérapie substitutive de 1900 à ce jour²

Les années 1900³

Au début du 20^{ème} siècle divers remèdes étaient offerts aux femmes ménopausées "sous le comptoir". Les médecins avaient peu à proposer aux femmes sinon une oreille attentive et des conseils sur de saines habitudes de vie (diète, sommeil, activités physiques sur une base quotidienne et au grand air, éviter les vêtements trop serrés). Certains médecins recommandaient aussi aux femmes de changer de décor, de s'éloigner de la vie domestique (Houck, 2002).

Quelques praticiens et chercheurs ont néanmoins eu recours à des traitements ovariens. Selon Houck (2002) ce premier type de traitement a été utilisé par un gynécologue berlinois en 1898 pour traiter une jeune femme ayant subi une ovariectomie et qui, à la suite de cette intervention, souffrait de symptômes vasomoteurs graves. On lui faisait ingérer des ovaires de vache frais.

En 1910, des chercheurs américains auraient commencé à utiliser des préparations ovariennes pour combattre l'insuffisance ou l'absence de la fonction ovarienne à la ménopause (Anonyme, NY Med J, dans Houck, 2002).

Les années 1920

Au cours des années 1920, la plupart des médecins reconnaissaient que la ménopause était associée à l'arrêt de la production d'œstrogènes par les ovaires. (Ettinger, 1998; Thoe-Fabre, 2004). Les médecins et autres commentateurs sociaux incitaient les femmes ménopausées à contrer leurs difficultés en se tournant vers l'engagement communautaire, en s'occupant des autres (Fielding, 1925, dans Houck, 2002).

De 1910 à 1929, l'organothérapie (ingestion d'ovaires d'animaux de la ferme) était utilisée, mais, semble-t-il, de manière peu répandue. Même si la plupart des médecins croyaient que les extraits ovariens pouvaient être valables pour soulager des malaises associés à la ménopause, ils jugeaient la méthode rudimentaire et pensaient que la majorité des femmes n'avaient pas besoin de ce type d'intervention (Hirst, 1925; Swanberg, 1937; Novak, 1922 dans Houck, 2002).

²

Il ne faut pas oublier que plusieurs femmes ont eu recours à d'autres solutions que l'hormonothérapie pour faire face aux difficultés associées à la ménopause (alcool, herbes, produits du soya, crème à base de progestérone, etc.) et que divers autres produits leur ont été proposés au début du siècle dernier (Lydia Pinkham's vegetable compound; Famous Specific Orange Blossom; Dr. Pierce's Special Prescription; Doan's Pill (Houck, 2002). Il serait intéressant de se pencher sur la petite histoire de ce type de solutions.

³

Il faudrait éventuellement compléter la petite histoire des années 1900 à 1990 par l'ajout des méta-analyses et par une recension plus poussée de cette période.

⁴
Par la suite, l'estrogène a été isolé et l'organothérapie s'est transformée en hormonothérapie que d'aucuns jugeaient plus efficace. L'hormonothérapie était en général réservée aux femmes aux prises avec des symptômes graves. Houck (2002) ajoute que le coût de ce traitement et sa rareté décourageaient son usage étendu. Selon Coney (1994), cette situation aurait provoqué une course entre les chercheurs américains et européens pour trouver une façon moins dispendieuse de produire de l'estrogène.

Les années 1930

Au cours des années 1930, l'œstrogène était utilisé pour traiter des problèmes de toutes sortes, par exemple, la perte des cheveux (Thoe-fabre, 2004).

En **1937**, un article sur les effets psychologiques du traitement à l'estrogène était publié dans le "Journal of comparative psychology". Ça semble une initiative isolée.

En **1938**, un biochimiste britannique, Charles Dodds, développait une hormone de synthèse, la diethylstilbestrole (DES). L'apparition de cette hormone de synthèse sur le marché aurait permis d'abaisser de façon marquée les coûts du traitement hormonal, le rendant accessible aux ⁵ femmes qui pouvaient déboursier de 3 à 8 cents par jour (Ross, 1943 dans Houck, 2002) .

Les années 1940

La compagnie pharmaceutique Wyeth Ayerst mettait sur le marché le traitement hormonal PREMARIN⁶. Le traitement était peu dispendieux selon Coney (1994) et selon Ettinger (1998), la dose moyenne d'estrogène au cours des vingt années qui ont suivi correspondait au double de la dose prescrite jusqu'à récemment.⁷

En **1941**, dans un article publié dans JAMA, Albright et al décrivaient l'ostéoporose à la période post-ménopausique. Ils soutenaient observer une perte de la masse osseuse chez les femmes post-ménopausées. Ils recommandaient l'estrogène pour traiter l'ostéoporose.

⁴ Coney (1994), soutient que l'histoire de l'estrogène commence véritablement au cours des années 1920 lorsque Edgar Allen et Edward Doisey isolent et cristallisent une forme d'estrogène à partir de l'urine de femmes enceintes. Ils l'ont appelé "theelin".

⁵ Au début des années 1970, une augmentation de l'incidence d'un cancer du vagin, très rare chez les adolescentes, aurait été associée au recours au DES par les mères de ces adolescentes pour prévenir les fausses-couches (Houck, 2002).

⁶ En 1941 selon Ettinger (1998) et en 1943 selon Coney (1994) et Houck (ce qui est plus probable). Ettinger écrit que ce produit était la forme de traitement hormonal la plus répandue aux États-Unis.

⁷ Gannon et al (1993), Mishell (1989), Studd (1989) (dans Lyons et al, 2003), soutiennent que l'émergence de la représentation dominante actuelle voulant que la ménopause consiste en une déficience hormonale est liée au fait que le traitement hormonal était peu coûteux.

En **1943**, James Goodall développait un extrait d'estrogène à partir de l'urine de juments enceintes, connu sous le vocable d'estrogène conjugué, traitement qui, selon Houck (2002) donnant en référence un article de Bell (1995), comportait tous les bénéfices de la DES sans les effets secondaires potentiellement négatifs.

Selon Houck (2002), malgré la disponibilité du traitement hormonal, de 1938 à 1962 les médecins auraient été peu enclins à le prescrire. Ils auraient plutôt offert la réassurance comme premier traitement de choix. Les médecins soutenaient que les femmes étaient mal informées, en particulier par leur entourage, au sujet de la ménopause. (Donc cette préoccupation ou constatation qu'on retrouve aujourd'hui dans le discours des médecins n'est pas nouvelle).

Plusieurs médecins mentionnaient que la nervosité qui semblait accompagner la ménopause n'avait rien à voir avec les changements hormonaux. Ils pensaient plutôt que la ménopause coïncidait avec des transitions familiales et sociales susceptibles d'entraîner de l'irritabilité. Néanmoins, des médecins reconnaissaient que certaines femmes avaient besoin de traitement⁸. Le traitement habituel pour les femmes en difficulté consistait alors en une prescription à court-terme d'une dose de 15 mg d'un sédatif, le phénobarbital, trois fois par jour. Les médecins étant conscients de la pharmacodépendance liée à ce médicament, ils recommandaient d'y avoir recours uniquement à court-terme. Selon

Houck (2002), la plupart des médecins adoptaient une approche conservatrice et prescrivait un traitement à court-terme, pour un problème qu'ils jugeaient temporaire⁹.

À cette époque, selon plusieurs auteurs (Houck, 2002) les médecins soutenaient que seulement 5% à 10% des femmes qui consultaient un médecin au sujet de leur ménopause satisfaisaient les critères relatifs au traitement hormonal. De 1938 à 1962 la plupart des médecins qui prescrivait l'hormonothérapie croyaient que le traitement devait être arrêté le plus tôt possible car il retardait, selon eux, l'adaptation de l'organisme à la diminution de la production d'estrogène. La plupart des médecins conseillaient également de prescrire aux femmes des doses d'estrogène de plus en plus faibles afin d'arriver à un sevrage complet. Il semble que la peur du cancer alimentait la prudence des médecins.

À la fin des années 1930 et au début des années 1940, plus d'une douzaine de scientifiques affirmaient que les estrogènes naturels et synthétiques pouvaient causer le cancer chez les animaux (Cook, 1933; Gardner, 1944; Perry et al, 1937 dans Houck (2002)). La menace du cancer devint encore plus grande quand Saul Gusberg (1947) établit un lien entre le cancer de l'endomètre et le traitement à l'estrogène, ce qui l'amena à conclure que les médecins sur-prescrivaient ce type de traitement aux femmes ménopausées. Il soutenait que le coût relativement bas du traitement et sa facilité d'administration rendaient son utilisation trop libre (voire immorale). Bien qu'il n'y avait pas un ensemble de résultats probants soutenant qu'un traitement à l'estrogène pouvait augmenter les risque de cancer, des données montraient que le cancer était plus fréquent chez les femmes dont les taux d'estrogène étaient élevés (Jones, 1949 dans Houck, 2002).

⁸ C'est-à-dire de plus qu'une tape dans le dos ou qu'un cours de physiologie.

⁹ À noter que Houck, elle-même médecin, a tendance à présenter une image très favorable des médecins. Ils seraient très influencés par la contexte social prévalant.

Les années 1950

Au cours des années 1950, les médecins ont continué à encourager les femmes ménopausées à s'engager sur le plan communautaire, mais des auteurs plus "subversifs" proposaient une alternative à l'engagement social ou communautaire, soit le travail rémunéré (Gray, 1951 dans Houck, 2002). Toutefois, quelques médecins commençaient à promouvoir un usage à plus long-terme (indefinite) de l'estrogène. Houck (2002) attribue ce phénomène aux travaux de Fuller Albright et de ses collègues qui appuyaient l'idée que la ménopause était le facteur le plus significatif dans l'apparition de l'ostéoporose et qu'un traitement à l'estrogène aidait à retenir le calcium dans les os des femmes. Dans la foulée des travaux de Albright, des étudiants sous sa supervision, Henneman et Wallach (JAMA, 1959), laissaient entendre que le traitement à l'estrogène pouvait également favoriser la stabilité émotionnelle, le sommeil et le plein d'énergie, ce qui représentait des raisons suffisantes de promouvoir l'usage général et prolongé du traitement à l'estrogène chez les femmes ménopausées. D'autres chercheurs tenaient une position semblable au sujet de la réduction de l'athérosclérose coronarienne (Wuerst et, 1953; Rivin et al 1954; Robinson, 1958). Dès 1953, des chercheurs soutenaient que l'augmentation des maladies

du cœur chez les femmes à la ménopause était causée par la baisse de l'estrogène. Certains de ces chercheurs soutenaient que le traitement à l'estrogène diminuait l'incidence de ces maladies. Selon Houck (2002) cela encouragea la prescription d'estrogène à long-terme à des fins préventives (voir éventuellement Wuerst et, 1953; Rivin et al 1954; Robinson, 1958). Selon Coney (1994 dans Ettinger, 1998), ces prises de position entraînèrent un fort marketing et une forte prescription d'estrogènes.

Coney (1994) affirme qu'avant les années 1960, la ménopause était conçue comme un problème psychologique, comme un problème de l'esprit (c'est dans ta tête!) alors qu'au cours des années 1960, le docteur Wilson aurait contribué à étendre "le problème" au corps, à présenter la ménopause comme un problème physique.

Les années 1960

Au cours des années 1960, il devint possible de mesurer la densité osseuse de manière précise (Ettinger, 1998). Il semble que la possibilité de mesurer est souvent associée à la recrudescence des études dans un domaine donné. Comme nous le verrons plus loin, cette influence de la mesure est observée à quelques reprises en ce qui a trait à l'hormonothérapie.

En 1966, le docteur Robert Wilson publiait le livre "Feminine Forever". Ce livre avait été précédé en 1963 par la publication d'un article¹⁰, dont son épouse Thelma était co-auteure. L'article des Wilson commençait ainsi: "The unpalatable truth must be faced that all postmenopausal women are castrates"¹¹. Houck (2002) parle d'une véritable "campagne" de la part du docteur Wilson et de sa femme. Ils soutenaient que ne pas traiter la ménopause, volait aux femmes leur féminité et les condamnait à vivre le reste de leur vie comme des vestiges de ce qu'elles avaient été. De plus, les Wilson insistaient sur le fait que la ménopause conduirait fréquemment les femmes à des perturbations émotionnelles graves en plus d'entraîner de l'hypertension, un taux élevé de cholestérol, de l'ostéoporose et de l'arthrite. Ils proposaient le traitement à l'estrogène pour soulager les symptômes associés à la ménopause. Le docteur Wilson comparait la ménopause au diabète et le traitement à l'estrogène au traitement à l'insuline. Il soutenait que le traitement à l'estrogène pouvait guérir (cure) et prévenir les maladies résultant d'une déficience en estrogène. La fondation du docteur Wilson ("devoted to the elimination of "estrogen deficiency disease") était financée par une compagnie pharmaceutique (Coney, 1994; Houck, 2002). Cependant, il n'est pas clair si la dite compagnie a financé le médecin après qu'il ait fait sa campagne ou qu'elle ait financé la publication du livre et les travaux qui ont précédé cette publication. Le Dr Wilson serait à l'origine des termes "estrogen replacement therapy".

¹⁰ Paru dans le Journal of the American Geriatric Society.

Aux États-Unis, les médias ont rapidement publicisé la position de Robert Wilson. En 1964, les revues "Time" et "Newsweek" publiaient des articles faisant les louanges du traitement à l'estrogène le présentant comme une "cure" de la ménopause. En 1965, les

magazines s'adressant aux femmes ont suivi la même tendance (Ladies' Home Journal, 1965). L'effet le plus important du livre de Wilson aurait été la publication d'un grand nombre de livres et d'articles populaires. Sous la pression de médias et de femmes, les médecins auraient prescrit le traitement à l'estrogène de manière plus étendue, mais à contrecœur, selon Houck (2002). Malgré les doutes qui auraient subsisté parmi les médecins, les ventes d'estrogène auraient quadruplé de 1962 à 1975 (Greenwald et al, 1977).

Houck (2002) souligne que la parution du livre de Wilson s'effectuait au moment où le mouvement de défense des droits et le mouvement de libération des femmes incitaient les femmes à réfléchir à leur rôle dans la société américaine. Dans les années 1960 et 1970 les femmes voulaient avoir la possibilité de parler à d'autres femmes des difficultés auxquelles elles faisaient face. Elles voulaient que les médecins les traitent avec respect (Clay, 1979; Bart, 1976). Certaines leaders du mouvement des femmes auraient endossé la position de Wilson alors que d'autres auraient mis en lumière les dangers de présenter la ménopause comme une pathologie. Mais indépendamment des positions des unes et des autres à l'égard de l'hormonothérapie, la majorité des représentantes des mouvements en faveur des femmes revendiquait une participation entière des femmes aux décisions qui concernaient leur santé et un plus grand contrôle de leur corps (conférence en 1969 à Boston sur la santé des femmes qui conduisit à la création d'un collectif "Boston Women's Health Course Collective" et à l'édition en 1971 du livre "Our Bodies, Our Selves") (voir à l'annexe 1 le résumé de l'analyse du mouvement des femmes effectuée par Houck). Selon Ehrenreich et English, les féministes accusaient à la fois le système médical de médicaliser la vie des femmes tout en ne leur fournissant pas les services appropriés lorsqu'elles étaient malades.

¹¹

Ils devaient avoir lu Freud!

Coney (1994) soutient que les chercheurs du domaine médical étaient tellement obsédés par l'estrogène et l'hormonothérapie qu'ils avaient abandonné tous les autres aspects de la ménopause. La recherche sur la médication non hormonale était quasi-inexistante.

Les années 1970

Au cours des années 1970, un ensemble d'essais cliniques montrait de manière résolue (decisively), selon certains, que le traitement à l'estrogène pouvait prévenir la perte de masse osseuse (Lindsay et al, 1976; Christiansen et al, 1980 dans Ettinger, 1998). En outre, des études menées dans les années 1970 montraient que les ovariectomies sans traitement à l'estrogène étaient associées à un risque accru (le double) de maladies coronariennes et que le traitement à l'estrogène éliminait cet accroissement du risque (Colditz et al, 1987 dans Ettinger, 1998).

¹²

En **1974**, une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* (Coney, 1994) montrait un lien entre les problèmes à la vésicule biliaire et le traitement à l'estrogène. Le risque relatif aurait été de 21/2.

En **1975**, alors que le traitement à l'estrogène était au sommet de sa popularité (Coney, 1994; Houck, 2002), deux articles écrits par deux équipes indépendantes de chercheurs américains, rapportaient un lien entre le traitement à l'estrogène et le cancer de l'endomètre (Ziel et al, 1975; Smith et al, 1975, dans Houck, 2002). L'étude de Ziel et al montrait que le taux de cancer de l'endomètre était 14 fois plus élevé chez les femmes ayant été traitées à l'estrogène pendant 7 ans ou plus que chez les femmes n'ayant pas reçu ce traitement. Les médecins américains n'auraient pas pour autant abandonné le traitement, ils auraient même écrit plus de prescriptions (Worcester et al, 1992). Ils auraient toutefois réduit les doses et écourté la durée du traitement ou opté pour un traitement combinant estrogène et progestérone (Pasley et al, 1984).¹³

¹² Attention voir éventuellement pourquoi ces résultats ont été publiés en 1987. S'agit-il d'une méta-analyse? Des résultats partiels ont-ils été publiés auparavant? Pourquoi les publier en 1987?

¹³ Le nombre de prescriptions de traitement hormonal aurait rebondi après les années 1980 (18 millions) puisqu'en 1989 le nombre de prescriptions aurait dépassé le sommet enregistré en 1975 (28 millions). Plusieurs facteurs auraient expliqué ce phénomène: l'arrivée des baby-boomers dans les rangs des femmes ménopausées; les femmes qui continuaient à demander un soulagement des malaises associés à la ménopause; les médecins qui offraient maintenant un traitement hormonal combinant estrogène et progestérone, un traitement vu comme éliminant les risques de cancer associé à l'estrogène (Houck, 2002).

Après 1975, le traitement combinant estrogène et progestérone (traitement combiné) serait devenu le traitement hormonal standard. Les compagnies pharmaceutiques auraient alors mis en relief les risques de l'ostéoporose après la ménopause et auraient fait la promotion de l'hormonothérapie comme traitement préventif. Selon Thoen-Fabre (2004), même si seulement 30% des femmes seraient à risque, toutes les femmes à la ménopause seraient visées.¹⁴

Au milieu des années 1970, de nouvelles études montraient les effets potentiels du traitement à l'estrogène pour prévenir les maladies du cœur.

En **1976**, une étude publiée dans le *NEJM* (Coney, 1994) montrait que la prise d'estrogènes augmentait le risque de cancer du sein. Les prescriptions d'estrogènes auraient diminué aussi bien en Grande-Bretagne qu'aux États-Unis.

Selon Houck (2002), le mouvement des femmes de 1960 à 1980 aurait permis aux femmes de repenser leur rapport à la profession médicale et leur relation avec le médecin. Les femmes se seraient vues comme des consommatrices de connaissances médicales, en mesure de négocier un nouveau type de relation avec le médecin.¹⁵ Houck (2002) souligne également qu'après 1963, les femmes à la ménopause auraient eu beaucoup plus d'information à leur disposition. La publication du livre de Wilson et l'influence des médias auraient modifié la relation que certaines femmes avaient avec leur médecin. Par

exemple, la *Women in Midstream Survey* a permis de faire ressortir les stratégies que certaines femmes employaient pour obtenir un traitement hormonal (ex. consultation de plusieurs médecins). Par contre, plusieurs médecins insistaient sur le fait que les décisions thérapeutiques devaient d'abord reposer sur le jugement médical plutôt que sur le désir ou les demandes des "patientes". Certains médecins décrivaient même Wilson comme un fraudeur. Selon Houck (2002), à cette époque plusieurs femmes se seraient tournées vers l'*American Medical Association* pour obtenir des conseils.

Les années 1980

Au cours des années 1980, l'ostéoporose devint, selon Ettinger (1998), la maladie post-ménopausique. Les protocoles médicaux s'appliquant à l'ostéoporose se transformaient. Ils ne visaient plus le traitement de l'ostéoporose mais la prévention. En effet, la plupart des cliniciens croiraient que seule la prévention, et non la cure, de l'ostéoporose était possible.¹⁶ Ils estimaient qu'un traitement à l'estrogène de cinq à dix ans après le début de la ménopause protégerait les femmes de l'ostéoporose pour la vie (Paganini-Hill et al, 1981; Weiss et al, 1980 dans Ettinger, 1998). Puisque les fractures associées à l'ostéoporose se produisaient généralement 25 à 30 ans après le début habituel de la ménopause, un traitement à l'estrogène à très long terme serait bénéfique. Cependant, un arrêt du traitement entraînerait une perte rapide de masse osseuse (Christiansen et al 1980; Christiansen et al, 1981 dans Ettinger, 1998) et un arrêt prolongé de plusieurs années annulerait la protection contre les fractures. Par exemple, un traitement à l'estrogène à partir de 50 ans jusqu'à 60 ans n'aurait aucun effet résiduel sur la densité osseuse ou sur les fractures à l'âge de 80 ans. En fait, le traitement à l'estrogène commençant tôt après la ménopause et se prolongeant toute la vie pourrait réduire de 75% le risque de fractures associées à l'ostéoporose. (Cauley et al, 1995; Felson et al, 1993; Schneider et al, 1997 dans Ettinger, 1998, voir éventuellement les recensions de Torgenson et al, 2001 dans *JAMA*¹⁷, de Compston et al 2002 dans *Clinical Endocrinology*¹⁸ et de Dören et al, 2003 dans *European Society of Human Reproductive and Embryology*¹⁹). Au cours de la décennie suivante, la croyance voulant que l'ostéoporose ne puisse être traitée a été dissipée par de nombreux essais cliniques et des études épidémiologiques montrant qu'un traitement à l'estrogène pris pendant seulement quelques années, parfois bien après la ménopause, était associé à une augmentation marquée de la densité osseuse (Ettinger et al 1994 dans Ettinger, 1998) et à une réduction du risque de fractures (Lufkin et al, 1992 dans Ettinger, 1998). L'effet de l'estrogène sur le squelette serait similaire, en ce qui a trait à son mécanisme et à la magnitude, à l'alendronate perçu par certains comme une percée dans le traitement de l'ostéoporose (Lieberman et al, 1995 dans Ettinger, 1998).

¹⁴ Plus près de nous, St-Onge (2004) soutient qu'il faudrait traiter 250 femmes pendant dix ans à l'hormonothérapie pour éviter une seule fracture (vérifier sa source)

¹⁵ Le mouvement des femmes aurait affecté les femmes à la ménopause d'au moins quatre façons: prendre le contrôle de leur corps; exprimer leur insatisfaction face à des médecins misogynes et chauvins; refuser de souffrir en silence; réaliser que leurs réactions à la

ménopause étaient influencées par les options sociales limitées qu'elles avaient. Il importe de souligner qu'après les révélations d'un lien entre le risque de cancer et le traitement à l'estrogène, les militantes en santé ont été nombreuses à rejeter le recours à long-terme de ce traitement.

¹⁶ Est-ce bien les cliniciens? Ne s'agit-il pas plutôt de chercheurs? (consulter éventuellement les études originales)

¹⁷ La méta-analyse de Torgerson et al (2001, JAMA, juin, 13; 285(22): 2891-2897) portait sur l'association entre l'HTR et la prévention de fractures non-vertébrales. Les chercheurs concluaient à une réduction marquée des fractures non-vertébrales, mais cet effet pouvait être atténué chez les femmes plus âgées.

¹⁸ La méta-analyse de Compton et al (2002) Clin Endocrinol, mai, 56(5): 565-569) portait sur l'association entre le traitement combiné et le mono-traitement et la prévention des fractures chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Les résultats n'indiquaient pas que le traitement combiné serait supérieur au mono-traitement.

¹⁹ En 2003, Doren et al (Human Reprod, août 18(8): 1737-1746) effectuaient une méta-analyse sur les effets de différents traitements hormonaux sur la densité minérale de la masse osseuse. Les chercheurs relevaient peu de différence, qu'il s'agisse d'avoir recours à l'estrogène ou au tibolone.

Au cours de la même décennie, Patricia Kaufert (Coney, 1994) publiait en 1980 les résultats d'une étude canadienne dans le périodique *Maturitas*. Elle rapportait que 82% des femmes ménopausées interrogées étaient en accord avec l'affirmation suivante: "Les femmes deviennent déprimées et irritables à la ménopause". Selon Kaufert, cette croyance serait alimentée par la presse profane. Au cours de la décennie suivante, soit en 1997, Zweifel et al (1999) ont publié dans le périodique spécialisé *Psychoneuroendocrinology* une méta-analyse sur les effets de l'hormonothérapie sur les humeurs dépressives. Les chercheurs ont conclu que les traitements hormonaux, en particulier celui à base d'estrogène, étaient efficaces dans la réduction de la dépression chez les femmes ménopausées.

Les années 1990²⁰

Au cours des années 1990, la communauté scientifique et les médias commençaient à s'intéresser plus à fond aux maladies coronariennes chez les femmes. Selon Ettinger, (1998), cet intérêt aurait été alimenté aux États-Unis par l'approbation de plusieurs médicaments visant à réduire le taux de cholestérol, de même que par l'implantation du *National Cholesterol Education Program* (Bachorik et al, 1995 dans Ettinger, 1998). En outre, des données épidémiologiques publiées en 1987 dans le *NEJM*, indiquaient que le traitement à l'estrogène était associé à une réduction du risque de maladies coronariennes chez les femmes ménopausées n'ayant pas de maladies coronariennes connues.

Néanmoins, les données montraient également que lorsque l'estrogène était combiné à la progestérone, l'avantage sur le profil lipidique diminuait.

Selon Ettinger (1998), lorsqu'il devint possible de mesurer la sous-population des particules de cholestérol (cholesterol subfraction), l'effet de l'estrogène devint plus facile à discerner (**influence de la mesure**). Bien que le traitement à l'estrogène entraînait une faible diminution du cholestérol global, des analyses des sous-populations des particules (subfractions) montraient des augmentations marquées (10%-15%) du HDL et des diminutions marquées du LDL (Lobo et al, 1994 dans Ettinger, 1998). Des études d'observation antérieures avaient permis de déterminer que des changements dans ces lipoprotéines pouvaient réduire les risques de maladies coronariennes de 50%. Ces résultats ont stimulé la recherche et plusieurs articles portant sur le traitement à l'estrogène et les maladies coronariennes ont été publiés. Selon Ettinger, 1998, la littérature épidémiologique rapportait des résultats très cohérents, montrant que le traitement à l'estrogène diminuait les risques de maladies coronariennes de 50% chez les utilisatrices de ce traitement hormonal (Grady et al, 1992 dans Ettinger, 1998). En effet, la méta-analyse de Rijkema et al parue en 1990 dans *Maturitas* de même que celles de Stampfer et al et de Meir publiées en 1991 dans *Preventive Medicine* amenaient les chercheurs à conclure à un effet potentiellement positif de l'estrogène attribuable à des changements du profil lipidique. Cependant, l'effet était atténué par l'ajout de progestérone au traitement et dépendait du type de combinaison et de la dose quotidienne. L'estrogène administré de manière cyclique avec la progestérone aurait l'effet le plus favorable sur les lipides et les lipoprotéines. Par contre, en 1994, Posthuma et al publiaient une méta-analyse dans le *British Medical Journal* soutenant que l'effet protecteur de l'hormonothérapie rapporté dans certaines études pouvait être attribuable à la composition des échantillons de femmes ayant participé aux études, ces femmes étant plus susceptibles d'être en bonne santé que les femmes de la population générale. Enfin, en 1998, les résultats de la *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) publiés dans *JAMA* montraient que le traitement hormonal standard (CEE 0,625 mg/jour plus MPA 2.5 mg/jour) n'était pas plus avantageux que le placebo chez les femmes ayant eu une maladie cardiaque pour ce qui était de prévenir la récurrence des troubles cardiaques. Il faut rappeler que les HERS étaient menées auprès de femmes ayant eu une maladie cardiaque dans le passé. L'objectif des HERS était de vérifier la possible réduction du risque de maladies coronariennes chez les utilisatrices d'hormonothérapie.

²⁰ Selon Coney en 1990, 30% des femmes américaines ménopausées utilisaient l'hormonothérapie; le pourcentage était de 10% chez les Anglaises. Selon Collins et al (1999 dans Houck, 2002), aux États-Unis en 1998, 34% des femmes de plus de 50 ans avaient recours à une forme quelconque de traitement hormonal (le pourcentage était de 23% en 1993).

Des méta-analyses isolées ont porté sur l'incontinence urinaire (Fantl et al (1994, *Obstet gynecol*) et sur la sexualité Myers (1995, *Neurosci Biobehav Rev*).

D'autres méta-analyses menées au cours des années 1990 ont porté sur l'augmentation des risques de cancer. La méta-analyse de Dupont et al publiée en 1991 dans *Arch Intern Med* amenait les chercheurs à conclure qu'un traitement à l'estrogène à faible dose (0,625 mg/j ou moins) n'augmentait pas le risque de cancer, mais qu'une dose plus forte (1,25 mg/j) était associée à un risque relatif de 2,0 (ou moins, selon les études). Les variations entre les études laissaient entrevoir l'influence d'autres facteurs que la dose dans la relation entre le traitement à l'estrogène et le risque de cancer.

En ce qui a trait au cancer de l'endomètre, la méta-analyse de Herrinton et al (1993) parue dans *Ann Epidemiol* montrait que le traitement à l'estrogène utilisé pendant cinq ans ou plus était associé à une augmentation marquée du risque de cancer de l'endomètre (RR = 1,8 à 36, selon les études). Le risque diminuait avec la durée d'arrêt du traitement, mais dans certaines études le risque était encore présent sept à huit ans après la cessation du traitement. Parmi les doses analysées, toutes les doses augmentaient le risque de cancer de l'endomètre de façon significative. Dans la même veine, Grady et al (1995) publiaient une méta-analyse dans le périodique *Obstet Gynecol* indiquant que le risque de cancer de l'endomètre augmentait de manière substantielle avec la durée du traitement à l'estrogène et que ce risque persistait plusieurs années après avoir interrompu le traitement (RR = 2,3 après un arrêt de cinq ans ou plus). Les résultats sur les risques de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices du traitement combiné (estrogène et progestérone) étaient pour leur part limités et contradictoires. Au cours de la même année, les chercheurs du PEPI rapportaient dans *JAMA* un risque accru de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées à l'estrogène uniquement (unopposed estrogens) et n'ayant pas subi d'hystérectomie. Ce risque de cancer de l'endomètre a été bien établi selon Rivera-Woll et al (2004) et ce traitement n'est pas recommandé (formulation frileuse: "This practice is not recommended").

²¹ Un essai clinique randomisé (RCT, en anglais)

²² En 2001, Godsland publiait dans *Fertil Steril* une méta-analyse sur l'association entre hormonothérapie et concentrations de lipides, lipoprotéines et apolipoprotéines. Le type de progestatif et d'administration (route) aurait des effets différenciés sur les taux de lipides et de lipoprotéines.

En ce qui a trait au cancer du sein, diverses méta-analyses laissaient entrevoir que le traitement à l'estrogène était associé à un risque accru de ce type de cancer (Steinberg et al, 1991; Sillero-Arenas et al, 1992; Colditz et al, 1993). La méta-analyse de Steinberg et al (1991) publiée dans *JAMA* montrait que le risque de cancer du sein ne semblait augmenter qu'après cinq ans de traitement. Après une utilisation de plus de quinze ans, le traitement à l'estrogène était associé à une augmentation de 30% du risque de développer un cancer du sein. Ce risque était plus élevé chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (3,4 contre 1,5). Dans la méta-analyse de Colditz et al (1993) parue dans le *American J Obstet Gynecol*, le traitement combiné était associé à un risque relatif de cancer du sein de 1,13.

En 1997, le "*collaborative group on hormonal factors in breast cancer*"²³ publiait dans le

périodique *Lancet* un article sur la relation entre l'hormonothérapie et le cancer du sein. Les résultats indiquaient que le risque relatif de cancer du sein chez les femmes qui commençaient à utiliser l'hormonothérapie au début des études ou chez celles qui l'utilisaient un an à quatre ans avant le début des études était de 1,023 par année d'utilisation. Le risque relatif était de 1,35 par année chez les femmes qui utilisaient l'hormonothérapie depuis cinq ans ou plus (la durée moyenne d'utilisation était de onze ans dans ce groupe). Cette augmentation du risque était comparable à celle observée chez les femmes dont la ménopause était retardée puisque chez les non utilisatrices d'hormonothérapie, le risque relatif de cancer du sein augmentait de 1,023 pour chaque année de délai du début de la ménopause²⁴. Après avoir cessé d'utiliser l'hormonothérapie pendant cinq ans ou plus, aucune augmentation du cancer n'était associée à la durée d'utilisation. Il n'y avait pas de variation marquée des résultats en fonction du type d'hormone ou de la dose, mais peu d'information était disponible sur ce plan. Enfin, les cancers qui ont été diagnostiqués chez les femmes qui avaient utilisé l'hormonothérapie était moins cliniquement avancé que ceux diagnostiqués chez les non utilisatrices. Le groupe de chercheurs conclut que la probabilité qu'un cancer du sein soit diagnostiqué est plus élevée chez les utilisatrices d'hormonothérapie et que cette probabilité augmente en fonction de la durée d'utilisation. Cet effet serait réduit dès la cessation de la prise d'hormones et disparaîtrait quasi complètement, sinon totalement, après un arrêt d'environ cinq ans.

²³ Ce groupe de chercheurs a analysé des données provenant de 51 études menées dans 21 pays auprès de femmes ayant ou non un cancer du sein. Les analyses principales portaient sur 53 865 femmes post-ménopausées dont l'âge à la ménopause était connu; 17 830 (33%) de ces femmes avaient utilisé l'HTR à un moment ou l'autre de leur vie.

²⁴ Voir éventuellement l'article du "*The endogenous hormones and breast cancer collaborative group*" sur la relation entre les hormones endogènes et le cancer du sein publié en 2002 dans *le Journal of The National Cancer Institute*. Ettinger (1998) soutient que cette association est biologiquement plausible. Des études épidémiologiques ont notamment montré que des femmes plus exposées à de l'estrogène endogène étaient plus susceptibles de développer un cancer du sein. Des premières menstruations précoces, une ménopause tardive seraient associées à un risque accru du cancer du sein alors que l'ablation des ovaires serait associée à un moindre risque. Le chercheur mentionnait que si les femmes suivaient les recommandations d'utiliser l'estrogène à long terme afin de se protéger contre l'ostéoporose, elles augmentaient du même coup du double le risque de cancer du sein. Enfin, Ettinger (1998) maintenait qu'un analogue de l'estrogène (estrogen analog) pourrait éventuellement stimuler les récepteurs d'estrogènes de certains tissus et ne pas stimuler, ou même bloquer, les récepteurs d'estrogène d'autres tissus. Il donnait le tamoxifène en exemple comme étant un agent ayant cette sélectivité.

En ce qui concerne le cancer du colon, en 1995, les résultats de la *Cancer Prevention Study II* indiquaient une réduction du risque du cancer colorectal chez les utilisatrices d'hormonothérapie. La même année, la méta-analyse de MacLennan et al (1995) parue dans le *Med J Aust* indiquait qu'il n'y aurait pas d'association significative entre le traitement à l'estrogène et l'incidence de cancer colorectal. Toutefois, les chercheurs recommandaient que des essais cliniques randomisés soient réalisés afin de vérifier cette

observation. En 1998, les chercheurs de la *Nurses Health Study* rapportaient un effet protecteur de l'hormonothérapie contre le cancer du colon et notaient une réduction de cette protection associée à la cessation du traitement²⁵. Toujours en 1998, Hebert-Croteau publiait une méta-analyse dans le *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* sur la relation entre le cancer du colon et le traitement hormonal. L'auteur concluait que les effets protecteurs rapportés semblaient plus marqués dans les études publiées depuis 1990. Cependant les études étaient très hétérogènes et les limites méthodologiques nombreuses, ce qui amenait Hebert-Croteau à souhaiter des études supplémentaires. Cette recommandation visait non seulement à confirmer les résultats, mais également à expliquer les mécanismes physiologiques de l'effet potentiellement protecteur du traitement hormonal chez les femmes à la ménopause. Cette préoccupation pour la compréhension des mécanismes physiologiques est rarement exprimée dans les articles que j'ai consulté, c'est pourquoi je la souligne ici. Plusieurs biologistes font référence à la complexité du système endocrinien et soutiennent que les effets des hormones « sexuelles » se manifestent non seulement en rapport à la reproduction mais également dans la prolifération cellulaire, dans le métabolisme immunitaire et dans la cognition (Oudshoorn, 1993).

En 1997, Statistique Canada publiait le premier rapport national (ce sont les auteurs qui le décrivaient en ces termes) sur l'hormonothérapie substitutive chez les Canadiennes. On y apprenait qu'en 1996, 2,86 millions d'ordonnances avaient été rédigées, mais qu'un peu moins de 2 millions d'entre elles avaient été exécutées. L'enquête nationale sur la santé de la population (ENSP) menée de juin 1994 à l'été 1995 permettait d'établir que 22% des femmes canadiennes âgées de 45 à 64 ans rapportaient suivre une hormonothérapie substitutive²⁶. Cela représentait 648,000 femmes. La question posée aux femmes était surprenante, la voici: "Au cours du dernier mois, avez-vous pris un des médicaments suivants - hormones pour la ménopause et le vieillissement". Malgré les résultats contradictoires des études consultées et les problèmes méthodologiques soulevés par les chercheurs, les auteurs concluaient leur rapport comme suit: "*En plus de soulager de nombreux symptômes ménopausiques, l'hormonothérapie substitutive diminue le risque de problèmes cardiaques et d'ostéoporose et aide les femmes qui vieillissent à conserver leur "air de jeunesse"*".

²⁵ (Ann Intern Med, 1998, 128, 705-12).

Également au cours de cette décennie, quelques chercheurs se sont intéressés aux effets de l'estrogène sur les habiletés cognitives ou sur la démence ou la maladie d'Alzheimer (voir Ettinger, 1998).

Les années 2000

En 2000, Bergeron et Fox (2000) ont publié une méta-analyse dans le *Gynecol Endocrinol* sur l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre et des saignements en fonction d'un traitement hormonal combiné successif (17 beta-estradiol (2 mg) et dydrogestérone (10mg)). Les chercheurs concluaient que l'incidence d'hyperplasie de l'endomètre était

faible et que les menstruations étaient légères, prévisibles et de courte durée.

En 2002, une étude²⁷ menée auprès de 44 241 femmes ménopausées et publiées dans *JAMA* montrait une légère augmentation du risque absolu du cancer ovarien chez les femmes ayant recours au traitement hormonal à l'estrogène depuis au moins dix ans. Le risque, qualifié de faible par Rivera-Woll et al (2004), s'élevait à un peu plus de deux cas par 10 000 femmes par année.

La même année et dans le même numéro de *JAMA*, les chercheurs de la *HERSII*²⁸ publiaient des résultats montrant une augmentation marquée des embolies pulmonaires chez les femmes utilisant l'hormonothérapie.

Encore dans le même numéro de *JAMA*, le groupe de rédaction de la *Women's Health Initiative (WHI)*, programme de recherche financé par la "*National Heart, Lung & Blood Institute*" des "*National Institutes of Health*", rapportait que la prise d'hormones augmentait le risque de problèmes cardiaques, de caillots sanguins et de cancer du sein. L'hormonothérapie était recommandée uniquement pour traiter les symptômes de la ménopause et non pour prévenir l'ostéoporose^{29 30}.

²⁶ L'enquête ne fournit pas d'information sur la proportion de femmes prenant de l'estrogène administré en association avec de la progestérone et celle de femmes prenant de l'estrogène administré seul.

²⁷ (*JAMA*, 2002, 288; 334-7)

²⁸ (*JAMA*, 2002, 288; 49-57 et 58-66)

Un peu plus tard en 2002, les résultats de la *Cache County study*³¹, une étude d'observation prospective menée auprès de 1 889 femmes âgées (âge moyen de 74,5 ans) indiquaient que l'utilisation, courante ou passée, de plus de dix ans de traitement hormonal était associée à un risque réduit d'être atteint de la maladie d'Alzheimer. Pour sa part, l'étude *WHI Memory Study (WHIMS)*³² menée auprès de 4532 femmes âgées en moyenne de 71 ans, indiquait que le risque absolu de démence était de 45 cas par 10 000 utilisatrices de traitement hormonal par année et de 22 cas par 10 000 pour les femmes composant le groupe placebo (cf. Rivera-Woll et al, 2004).

Nous revenons plus loin sur les résultats de la *WHI*.

En 2003, Shmueli et al publiaient dans *Maturitas* une méta-analyse sur l'observance de l'hormonothérapie.

Au cours de la même année, les résultats de la "*Million Women Study*"³³, menée auprès d'une cohorte de plus d'un million de femmes âgées de 50 à 69 ans, indiquaient que les utilisatrices d'hormonothérapie au recrutement étaient plus susceptibles de développer un cancer du sein que les femmes qui n'avaient jamais eu recours à l'hormonothérapie avant

le début de l'étude. Le risque relatif s'élevait à 2.00 pour les utilisatrices du traitement combiné et à 1.30 pour celles utilisant une préparation composée uniquement d'estrogène.

En cours actuellement

Le *British Medical Council* effectue actuellement une recherche internationale auprès de 22 000 femmes, dont des Australiennes et des Néo-Zélandaises. L'étude se nomme la "**WISDOM**" pour *Women's International Study of Long Duration Estrogen after Menopause*. L'un des directeurs de la *WHI* est consultant pour la *BMC* et soutient que les risques observés dans la *WHI* sont minimes (1/10 de 1% de risque de cancer du sein, et la même proportion pour les troubles cardiaques). Cependant, ces taux dépassaient les seuils que les chercheurs de la *WHI* s'étaient fixés au début de la recherche, d'où la décision d'arrêter la recherche (McDonough, 2002). Ce directeur de la *WHI* mentionne: "*It may not be urgent, but it is a wake-up call to all physicians who prescribe HRT to women that the fountain of youth is still to be discovered, and the race to find it is not without some risks*" (Dans McDonough, 2002, page 956).

²⁹ Résultats de la première publication de la *WHI* sur le traitement combiné: augmentation du risque de cancer du sein, de problèmes cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'embolie pulmonaire; diminution des fractures et du cancer colorectal.

³⁰ (JAMA, 2002, 288:321-333, voir l'article original)

³¹ (JAMA, 2002, 288, 2123-9).

³² (JAMA, 2002, 289, 2651-72)

³³ (Lancet, 2003, 362; 419-27).

Un essai randomisé avec groupe contrôle est en cours actuellement au sujet des pertes de mémoire et de la maladie d'Alzheimer. Elle se nomme "**PREPARE**" pour *Preventing Postmenopausal Memory loss and Alzheimer with Replacement Estrogen* (cf. Rivera-Woll et al, 2004). Il faut se préparer à quoi? Les paris sont ouverts.

En conclusion

Un examen de la production biomédicale et épidémiologique des dernières années mène à différents constats. Premièrement, depuis le début du vingtième siècle de nombreuses études ont mis en lumière les dangers associés à l'hormonothérapie. Mais cet ensemble de connaissances ne s'est pas traduit en politiques de santé. Deuxièmement, le corps des femmes est présenté de manière morcelée, selon une logique qui est difficile à comprendre. Troisièmement, les notions de risques et de bénéfiques ou d'effets protecteurs de l'hormonothérapie transcendent la majorité des travaux. À cet égard, certains critiques soutiennent que les chercheurs ont troqué la notion de «sécurité» des traitements pour les notions de «bénéfices» et de «risques». Enfin, au fil des décennies, l'hormonothérapie a été utilisée de plus en plus à des fins préventives plutôt que pour soulager des maux associés à la ménopause. Il serait intéressant de vérifier si cette tendance est observée

pour d'autres types de traitements médicamenteux.

Des études et des mises en garde qui ne semblent pas prises en compte

Dès le début du vingtième siècle plusieurs médecins s'opposaient à un usage élargi de l'hormonothérapie. Ils invoquaient les risques de cancer. Au milieu du siècle, des études remettaient en question la sécurité de l'hormonothérapie. Par la suite, l'hormonothérapie a été systématiquement associée à l'augmentation du risque de cancer lorsqu'utilisée à long terme. Pourtant, il a fallu attendre la fin du vingtième siècle pour que des programmations de recherche comportant des essais cliniques randomisés et à double insu soient réalisées auprès de grands échantillons de femmes.

Des recherches qui nous présentent un corps morcelé

Il est difficile de comprendre la logique "biologique" qui anime les chercheurs qui effectuent des essais cliniques, des études épidémiologiques ou des méta-analyses. Par exemple, certaines méta-analyses portent sur un organe en particulier (sein, colon, rectum, ovaires), d'autres sur un appareil (c'est-à-dire un ensemble d'organes qui concourent à une même fonction physiologique), d'autres, encore, à un système (c'est-à-dire à un ensemble d'organes liés entre eux par une fonction commune, mais non nécessairement par une continuité anatomique) et, enfin, d'autres sur une maladie ou un problème (maladie d'Alzheimer, incontinence urinaire). Au cours des années 1990, seulement deux méta-analyses proposaient une évaluation générale de l'état de santé des femmes. De fait, c'est surtout une logique épidémiologique fondée sur les probabilités qui semble prévaloir. Les travaux des chercheurs semblent souvent orientés par l'enregistrement d'associations statistiquement significatives (ex. troubles cardiaques et traitement à l'œstrogène) et par l'existence de mesures. Certaines mentionnent également les intérêts économiques de l'industrie pharmaceutique comme un facteur marquant grandement les orientations de la recherche (Coney, 1994, pour ne nommer qu'elle).

Des recherches fondées sur les notions de risques et de bénéfices

Des experts, Rivera-Woll et al (2004) par exemple, en viennent à faire le point sur les résultats de la recherche en offrant une catégorisation fondée sur les risques et les bénéfices de l'hormonothérapie. Ce qui paraît paradoxal, c'est qu'on nous informe qu'un même traitement peut, à la fois, augmenter et réduire les risques de cancer³⁴. En réaction à la diffusion des résultats de la *WHI*, Rivera-Woll et al faisaient le bilan suivant des bénéfices et des risques de l'hormonothérapie. En conclusion, elles soutiennent que les résultats de la *WHI* ne sont pas généralisables à toute la population des femmes et à tous les traitements hormonaux (voir annexe 2 pour plus de détails).

Bénéfices établis:

Soulagement climatérique

Réduction des risques de fracture

Bénéfices potentiels:

Réduction du risque de cancer colorectal

Prévention du déclin des fonctions cognitives (résultats contradictoires)

Réduction des risques de démence (résultats contradictoires)

Amélioration de la qualité de vie (résultats contradictoires, voir NEJM en 2004)

Risques établis

Augmentation du risque de cancer de l'endomètre

Risques potentiels

Augmentation du risque de cancer du sein

³⁴

L'un des risques le plus examiné au cours des années 1990 est celui du cancer du sein (10 méta-analyses de 1990 à 2002). Il ne semble pas y avoir eu de méta-analyse sur ce risque depuis 2002 (à vérifier). Viennent ensuite les méta-analyses portant sur le cancer de l'endomètre (deux méta-analyses). La dernière méta-analyse aurait été publiée en 1995 (à vérifier). Les autres méta-analyses sont uniques (lipides et lipoprotéines; cancer de la glande thyroïde; cancer de l'ovaire; système hépatique). En ce qui a trait aux effets potentiellement protecteurs de l'hormonothérapie, trois (ou quatre, à vérifier) méta-analyses portent sur la prévention de l'ostéoporose et ont été publiées de 1999 (ou 2000?) à 2003. Trois portent sur la prévention du cancer du colon (ou colorectal) et deux sur les effets cardio-protecteurs de l'hormonothérapie. Deux méta-analyses font ressortir les effets positifs de l'hormonothérapie sur l'incontinence urinaire et une sur la dépression.

Augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thromboembolie

Augmentation du risque de cancer ovarien

Augmentation du risque de développer des problèmes à la vésicule biliaire

Revenons sur un événement qui a marqué les communautés médicales et scientifiques et, plus largement, les utilisatrices d'hormonothérapie et le grand public, soit la diffusion des premiers résultats de la *WHI*. Ces résultats avaient mené les chercheurs à mettre fin au volet portant sur le traitement combiné de la programmation de recherche.

2. Un événement marquant en Amérique du Nord, la diffusion de certains résultats de la *WHI*

Cette section commence par une description de la *Women's Health Initiative* et des premiers résultats qui ont été publiés en mai 2002. Cette description est suivie par la présentation des critiques formulées par la communauté scientifique et des réactions que la diffusion des résultats et la couverture médiatique ont suscitées chez divers groupes.

2.1 En quoi consiste la *WHI*

La *Women's Health Initiative* est un programme de recherche clinique complexe portant sur la prévention et le contrôle des causes de morbidité et de mortalité les plus fréquentes chez les femmes post-ménopausées âgées de 50 à 79 ans (*Writing group of the WHI*, 1998). Il est ici fait référence au cancer, aux maladies cardiovasculaires et aux fractures associées à l'ostéoporose. Abby Lippmann (2003) rapporte que des "groupes de

défense"³⁵ de la santé des femmes, inquiets de la médicalisation croissante de la vie des femmes et de la tendance des médecins à promouvoir les pilules à des fins préventives sans être sûrs de l'innocuité de celles-ci, ont exercé des pressions sur le gouvernement américain afin que celui-ci finance le programme". La *WHI*, se déroulant dans 40 centres à travers les États-Unis, a débuté en 1992 et devait se terminer en 2007. Les femmes pouvaient participer, soit à un essai clinique (n = 64,500), soit à une étude d'observation (n = 100,000). L'essai clinique comportait une répartition aléatoire des femmes en fonction de trois interventions distinctes³⁶ :

- 1) une diète faible en gras, susceptible de prévenir le cancer du sein et le cancer colorectal et, en deuxième lieu, les maladies coronariennes;
- 2) l'hormonothérapie susceptible de réduire le risque de maladies coronariennes et autres maladies cardiovasculaires et, en deuxième lieu, de réduire les risques de fractures de la hanche et autres fractures, avec comme effet néfaste possible, l'augmentation du risque de cancer du sein;
- 3) des suppléments de calcium et de vitamine D, susceptibles de prévenir des fractures de la hanche et, en second lieu, d'autres fractures et le cancer colorectal.

Le but des essais était d'évaluer globalement les bénéfices et les risques de ces trois types d'interventions. Dans un premier temps, les femmes sélectionnées participaient, soit à la diète (n = 48,000), soit à l'hormonothérapie³⁷ (n = 27,500). Les femmes qui n'étaient pas éligibles ou qui ne souhaitaient pas participer à l'intervention qu'on leur assignait, étaient invitées à participer à l'étude d'observation. Un an après la répartition aléatoire dans l'une ou l'autre des deux premières interventions, des femmes étaient à nouveau réparties dans des sous-groupes recevant ou non, des suppléments de calcium et de vitamine D (n = 40,000).

³⁵ Le *US Women's Health Network* et d'autres organismes

³⁶ Les études portant sur la diète et les suppléments seraient toujours en cours.

³⁷ Les chercheurs présumaient que 45% des femmes auraient subi une hystérectomie; ces femmes recevraient soit 0.625mg par jour d'estrogène équine conjugué, soit un placebo. Les autres femmes, ayant leur utérus, recevraient, soit 0.625 mg par jour d'estrogène équine et une dose continue de 2,5 mg par jour de medroxyprogestérone, soit un placebo.

2.2 Principaux résultats de la *WHI* publiés en 2002

En mai 2002, l'équipe des chercheurs de la *WHI* qui analysait l'effet du traitement hormonal combiné a arrêté l'étude avant l'échéance prévue (prématurément écrivent certains auteurs). La recherche a été arrêtée après un suivi de 5,2 ans parce que le seuil statistique que les chercheurs s'étaient fixé en ce qui a trait au risque de cancer du sein avait été atteint. Les femmes utilisant le traitement hormonal combiné avaient un risque de 1,26 plus élevé de cancer du sein que les femmes recevant un placebo. Cela se

traduisait par un risque absolu de 8 cas par 10 000 utilisatrices par année. Par ailleurs, 12 305 femmes participant à l'étude n'avaient pas pris d'hormones avant le début de la recherche, pour ces femmes le risque de cancer du sein n'était pas accru (RR de 1,05). Selon Rivera-Woll et al (2004) les résultats de la *WHI* étaient cohérents avec les données épidémiologiques analysées et publiées par un groupe de chercheurs dans *Lancet* en 1997³⁸.

Les premiers résultats de la *WHI* montraient un risque absolu d'un infarctus du myocarde de 7 cas par 10 000 femmes par année pour les utilisatrices au cours des premières années d'usage. En outre, le traitement hormonal combiné continu³⁹ était associé à un risque accru de 1.41 d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez les femmes dont l'âge moyen était de 63 ans. Cela équivalait à un risque absolu de 8 cas sur 10 000 femmes par année. Enfin, le résultat le plus inquiétant, selon Rivera-Woll et al (2004), était l'augmentation double ou triple des thrombo-embolies. Cette augmentation avait aussi été observée dans la *HERSII*⁴⁰. Néanmoins, une diminution de ce risque, dans le temps, avait été enregistrée dans la *HERSII*. Le risque aurait été plus élevé chez les femmes ayant subi une chirurgie ou ayant été hospitalisées, donc ayant été immobilisées pendant un certain temps.

Les résultats de la *WHI* soulevaient donc la question de l'utilisation à long-terme de l'hormonothérapie (McDonough, 2002).

³⁸ Lancet, 1997, 350; 1047-59.

³⁹ CEE+MPA

⁴⁰ (JAMA, 2002, 288; 58-66),

2.3 Critiques des résultats de la *WHI*

Des équipes de chercheurs, entre autres, australiens (Rivera-Woll et al, 2004), allemands (Machens et al, 2003) et américains (Warren, 2004) ont réagi à la diffusion des résultats de la *WHI*. Certains ont soulevé des critiques au sujet de la population à l'étude, des taux d'abandon, des traitements examinés, de la façon de présenter les résultats, des analyses bio-statistiques effectuées et, enfin, sur le fait qu'on ne rapportait pas les effets positifs de l'hormonothérapie sur les malaises généralement associés à la ménopause.

Population à l'étude

Dans la *WHI*, bien que l'éventail d'âges de la population à l'étude soit étendu, la majorité des participantes étaient âgées et ménopausées depuis à peu près dix ans. Dans la population générale, les femmes ont recours à l'hormonothérapie plus tôt et alors qu'elles sont en meilleure santé. En outre, bien que les participantes de la *WHI* étaient en principe en bonne santé, elles étaient plus nombreuses à prendre des médicaments contre l'hypertension que dans la *HERS* (36% par opposition à 33%) qui, rappelons-le, était menée auprès de femmes ayant eu un problème cardiaque. Ces données montraient qu'une proportion des femmes en principe en bonne santé recevait un traitement cardio-vasculaire (Machens et al, 2003). Dans la même veine, Rivera-Woll et al (2004) faisaient remarquer que, dans les *HERS* aussi bien que dans la *WHI*, les femmes étaient plus susceptibles d'avoir un surplus de poids que dans la population des femmes à laquelle

l'hormonothérapie est habituellement prescrite. Les inférences à partir des résultats d'essais randomisés avec groupe contrôle ne devraient donc s'appliquer qu'à la sous-population à l'étude et non à l'ensemble des femmes susceptibles d'avoir recours à l'hormonothérapie. De fait, 66% des femmes de cette étude avaient plus de 60 ans au début de la recherche, près de 70% avaient un surplus de poids, 36% avaient été traitées pour hypertension et 4,4% souffraient de diabète. Selon Rivera-Woll et al (2004), bien que ces femmes n'aient pas de maladies coronariennes reconnues, plusieurs étaient à risque cardiovasculaire et ne pouvaient être considérées en santé. Ces chercheurs suggéraient également que la présentation et l'interprétation des résultats soit effectuées en fonction du risque absolu et non du risque relatif.

Taux d'abandon

Dans les HERS et la WHI, les taux d'abandon des participantes étaient élevés, surtout au cours des quatre ou cinq premières années. Évidemment, cela compromettait la puissance inhérente aux essais randomisés. Le taux d'abandon pour la HERS était de 2% par année. Près des 2/3 des femmes qui avaient participé à l'étude pendant 6 ans ne continuaient pas au cours de la septième année. Un abandon similaire a été observé dans la WHI. Le taux d'abandon attendu était de 30% à la fin de la neuvième année. Dans les faits, 42% des femmes du "groupe traitement" et 38% des femmes du "groupe contrôle" ont abandonné au cours des 5,2 premières années de l'étude.

Traitements examinés⁴¹

Selon Rivera-Woll et al (2004), dans le cas du risque de cancer du sein, le mode d'administration de l'estrogène, de même que la co-prescription pourraient être en cause. Michelle Warren (2004) soutient pour sa part que les bénéfices et les risques observés dans la WHI ont été également identifiés dans les études portant sur d'autres types d'estrogènes et de progestatifs⁴². Enfin, McDonough (2002) suggère de prescrire aux femmes de faibles doses d'hormones.

Manière de présenter les résultats

Selon Pickar qui a coordonné un numéro spécial dans *Endocrine* (2004, 24,3) au sujet de la controverse entourant la WHI, l'information transmise par les chercheurs de la WHI aux médias et à la communauté médicale a été donnée de manière expéditive. Des articles apportant des nuances aux premiers résultats n'ont pas obtenu autant de couverture médiatique que la première diffusion des résultats. Dans le même numéro de *Endocrine*, Harman et al (2004), soutiennent que les résultats ont été présentés de manière largement négative alors que l'hormonothérapie peut prévenir des fractures et le cancer du colon.

Bio-statistiques

La décision de mettre fin au volet de l'étude portant sur le traitement combiné a été prise en s'appuyant sur un risque relatif non ajusté ce qui représentait un RR de 1,26 pour le cancer du sein et un risque relatif de 1,29 pour les accidents cardio-vasculaires. Après ajustement afin de tenir compte des tests multiples sur un même échantillon, seuls les statistiques portant sur les thromboses et les embolies pulmonaires demeuraient statistiquement significatives (Machens et al, 2003; voir également McDonough, 2002 pour d'autres critiques).

⁴¹ Rivera-Woll et al (2004) (chercheuses d'une université australienne) font référence à

d'autres approches qui ont été exclues de l'analyse: *androgenes, selective oestrogen receptor modulators (raloxine) and tissue specific-steroids (tibolone)*

⁴²

Warren (2004, AJOG): "Although some investigators have suggested that the data reported in the WHI cannot be generalized to other HRT therapies, the evidence presented suggests that both the risks and benefits that are associated with CEE 0.625 mg/MPA 2.5 mg have been identified in studies that used other estrogens (eg, oral ethinyl estradiol, 17B-estradiol, estradiol valerate, piperazine estrone sulfate, estriol, or transdermal 17B-estradiol) and other progestins (eg, oral NETA, levonorgestrel, norgestrel, or transdermal norethisterone, and dydrogestrone). Although recent findings with lower doses of HRT have suggested that the benefits of standard doses are intact, whether lower doses will minimize the risks that are seen with standard doses remains to be determined". McDonough (2002): "Symptomatic patients should receive the smallest dose of estrogen possible, with periodic progestin withdrawal reduced to three or four times per year. The dosage, type, and duration of progestin should be carefully considered... Administration of the lowest possible dose of estrogen is a consistent challenge, but preparations that deliver a minimal amount of estrogen are available and others are under development"

Soulagement des malaises généralement associés à la ménopause

La *WHI* ne portait pas sur le soulagement des malaises généralement associés à la ménopause. Selon Rivera-Woll et al (2004) cela a contribué à donner une image plus négative de l'hormonothérapie qui est pourtant reconnue comme un traitement très efficace sur ce plan. McDonough (2002) mentionne toutefois que dans la *WHI* les résultats associant traitement combiné et saignements sont plus marqués que les résultats rapportés dans les études d'observation antérieures. Enfin, St-Onge, dans son livre "L'envers de la pilule" rapporte que l'hormonothérapie contribuerait à réduire les malaises climatiques seulement chez 25% des femmes.

En résumé, les positions des divers analystes paraissent bien appuyées, mais ne font pas consensus. Michelle Warren, la chercheuse américaine, est en accord avec les constatations de la *WHI* et elle soutient que les résultats peuvent être généralisés aux autres produits hormonaux substitutifs. Pour Rivera-Woll et al, l'équipe de chercheuses australiens, les conclusions de la *WHI* ne devraient pas être généralisées à tous les produits hormonaux, ni à la population générale des utilisatrices d'hormonothérapie. Enfin, l'équipe de chercheurs allemands (Machens et al), soutient que les résultats de la *WHI* ne sont pas aussi alarmants que les médias l'ont laissé entendre. Les résultats ne devraient pas être généralisés à la population générale.

Réactions aux résultats de la *WHI*

La diffusion des résultats de la *WHI* a influencé d'autres groupes d'acteurs que les chercheurs. Nous avons pu relever des références au marché boursier, aux utilisatrices d'hormonothérapie, à l'industrie pharmaceutique, aux médecins, aux agences gouvernementales, aux associations professionnelles, aux associations qui promeuvent la santé des femmes.

Réaction du marché boursier

Le marché boursier a réagi rapidement aux résultats de la *WHI*. Quelques heures après

l'interruption du volet "hormonothérapie" de la *WHI*, la valeur de l'action de Wyeth, la compagnie fabriquant le médicament le plus utilisé dans le cadre de l'étude, un médicament qui avait rapporté plus de deux milliards de dollars de ventes en 2001, aurait chuté de 19% (Lipmann, 2003).

Influence sur le recours aux traitements hormonaux par les femmes

Nous avons repéré quatre études portant sur l'influence possible de la diffusion des résultats de la *WHI* sur le recours à l'hormonothérapie substitutive par les femmes américaines (deux études), canadiennes (une étude) ou australiennes (une étude). Toutes les études, dont les méthodologies et les échantillons diffèrent, ont enregistré des baisses significatives du recours aux traitements hormonaux après la diffusion des résultats de la *WHI*. Dans l'étude de Haas et al (2004) menée en Californie, les chercheurs ont enregistré une baisse de 18% dans l'utilisation de l'hormonothérapie au cours des trois premiers mois ayant suivi la diffusion des résultats. Le phénomène a été observé dans la plupart des groupes d'âge. Ces chercheurs avaient également enregistré une diminution de 1% du recours à l'hormonothérapie au cours de la période de trois mois ayant suivi la diffusion des résultats de la *HERS* en 1998⁴³. Haas et al soutiennent que les résultats de la *WHI* ont été plus largement médiatisés puisqu'ils concernaient un plus large éventail de femmes.

L'autre étude américaine (Bestul et al, 2004) montre également une diminution du recours à l'hormonothérapie, plus marquée après qu'avant la diffusion des résultats de la *WHI*. Le taux d'arrêt précédant la *WHI* était de 8% (7/85) et s'est élevé à 38% (30/78) au cours des six mois qui ont suivi la diffusion des résultats. En outre, 80% (24/30) des femmes qui ont arrêté le traitement, l'ont fait au cours des trois premiers mois post-initiative (donc 31% du total). L'étude canadienne (Sawka et al, 2004), effectuée en Ontario auprès de 159 femmes, dont 63% suivaient un traitement hormonal depuis plus de cinq ans, montre que 57% des femmes ont arrêté leur traitement hormonal et 63% (57/91) d'entre elles l'ont fait après la diffusion des résultats de la *WHI* (donc au total 35% car 57/159). Selon les chercheurs canadiens, plusieurs des femmes ayant arrêté le traitement hormonal n'étaient pas en mesure de rapporter les résultats les plus saillants de la *WHI*. De fait, 44% n'étaient pas au courant du risque d'accident vasculaire cérébral, 28% de l'effet protecteur contre les fractures de la hanche, 39% du risque d'infarctus du myocarde, 25% du risque de cancer du sein, 48% du risque de formation de caillots sanguins.

⁴³ Ces deux programmes de recherche, la *WHI* et la *HERS*, consistaient en des essais randomisés avec groupe contrôle à double insu. Le même traitement était à l'étude, soit *PREMPRO* (Mackens et al, 2003). Dans le cas de la *WHI*, le traitement *PREMARIN* était également analysé en le comparant à un placebo.

Enfin, l'étude australienne de MacLennam et al (2004) montre aussi une baisse marquée de l'utilisation de l'hormonothérapie en 2002, soit au cours des mois qui ont suivi la diffusion des résultats de la *WHI*. Près des deux tiers des femmes qui ont arrêté leur traitement en 2002 après juillet, rapportent l'avoir fait largement à cause de la couverture médiatique. Cependant, près de la moitié des femmes ont repris le traitement et, dans la moitié des cas, elles ont opté pour un autre type de traitement hormonal. Seulement 2,8% des femmes ont opté pour une alternative à l'hormonothérapie (vérifier l'article, je n'ai

consulté que le résumé). Une information prise sur internet va également dans le sens d'un retour au traitement hormonal (le quart de celles qui auraient arrêté) (information transmise par Manon Niquette).

Activités de marketing de l'industrie pharmaceutique et incidence sur les prescriptions

Une équipe composée de chercheurs américains et canadiens a examiné comment l'industrie pharmaceutique a réagi aux résultats de la *WHI* et quelle a été l'incidence sur les taux de prescriptions. Aux États-Unis, ils ont noté, au cours des neuf mois qui ont suivi la diffusion de ces résultats, une diminution de 37% des dépenses de marketing de même qu'une diminution de 32% des prescriptions pour le traitement hormonal concerné, soit *PREMPRO* (Majumbar et al, 2004). Par la suite, les chercheurs ont enregistré une augmentation des dépenses publicitaires pour des doses plus faibles de *PREMPRO*, associée à une augmentation (modérée) des prescriptions de ce nouveau traitement. Dans un article paru dans *The Globe & Mail* le 27 octobre 2004, l'équipe de chercheurs américains et canadiens mentionnaient qu'aucune étude ne montrait que les doses plus faibles étaient plus sécuritaires que celles analysées par la *WHI*. Warren (2004) écrit en effet que: "Although recent findings with low doses of HRT have suggested that the benefits of standard doses are intact, whether lower doses will minimize the risks that are seen with standard doses remains to be determined" (p. 1162).

Majumbar et al (2004) précisait qu'avant la *WHI*, les dépenses de marketing (incluant échantillons gratuits, visites au bureau du médecin, publicité dans les revues médicales, publicité directe aux consommatrices) des compagnies pharmaceutiques américaines s'élevaient à plus de 300 millions de dollars (US) par année. Ils ajoutaient que des résultats préliminaires laissaient entrevoir que les dépenses pour les médecins canadiens seraient plus élevées.

Réactions des agences gouvernementales

Selon, Brass (2004), les résultats de la *WHI* se reflètent dans les recommandations (guidelines) nationales américaines⁴⁴. Hendrix (2003) mentionne pour sa part que la *Food and Drugs Administration (FDA)* a exigé que les étiquettes sur tous les produits hormonaux soient changées après la diffusion des résultats de la *WHI*.

⁴⁴ L'auteur rapporte un même constat au sujet de la *HERS* et de la *WEST (Women's Estrogen or Stroke Trial)*

Au Canada, le *Canadian Task Force on Preventive Health Care* (2004)⁴⁵ soutient qu'il y a suffisamment de données probantes pour ne pas recommander (to recommend against) l'utilisation du traitement hormonal (combiné ou non) pour la prévention primaire d'infarctus du myocarde, de mortalité causée par une maladie cardiovasculaire pour les femmes à la péri-ménopause n'ayant pas une maladie coronarienne (degré D de recommandation). Toutefois, parce que l'accident vasculaire cérébral est une cause importante de morbidité et de mortalité chez les Canadiennes, le groupe de travail recommande qu'un traitement robuste (agressive) de l'hypertension soit préféré à l'hormonothérapie. Le groupe de travail ajoute qu'on devrait conseiller aux femmes

d'augmenter l'activité physique, de diminuer la consommation de gras, de cesser de fumer et de faire vérifier leur pression sanguine afin qu'elles conservent leur cœur en santé.

En ce qui a trait à la prévention de l'ostéoporose et des fractures, voici les pratiques ou médicaments recommandés par le *Canadian Task Force on Preventive Health Care*:

-pour les femmes ménopausées les membres du groupe de travail (*Task Force*) recommandent le dépistage (*screening*);

-chez les femmes pour lesquelles le test est positif, les membres du groupe de travail recommandent l'alendronate, le risedronate ou le raloxifene pour prévenir les fractures (grade A to B recommendation);

-pour les femmes qui souffrent d'ostéoporose grave, on recommande l'alendronate, le risedronate, l'hormone parathyroïde (durée limitée), le raloxifene, l'élidronate ou le pamidronate (recommandation A to B). Si aucun de ces médicaments n'est toléré, l'hormonothérapie ou la calcitonine peut être considérée.

Autres groupes ayant effectué des recommandations semblables:

Le *US Preventive Services Task Force*, sur la base des données portant sur l'ensemble des risques et des bénéfices (an overall balance of harms versus benefits), ne recommande pas le recours au traitement combiné pour la prévention de maladies chroniques.

46

Réactions des associations qui promeuvent la santé des femmes et autres

Au Canada, le Réseau canadien pour la santé des femmes (RCSF) demande une révision en profondeur des recommandations médicales et pharmaceutiques. Selon le RCSF, "les études d'observation serviraient à vanter les avantages de l'hormonothérapie et feraient partie de l'arsenal publicitaire des compagnies pharmaceutiques. Le réseau souhaite plus d'essais randomisés à double insu" (La Presse, samedi le 3 août 2002).

Réactions du politique

Aucune donnée là-dessus pour l'heure

45

CMJA, april, 27, 2004; 170 (9), 1588-1590; may, 11, 2004, 179 (10), 1535-159; may 25, 2004, 170(11), 1665-1667.

46

Voir éventuellement les productions de la "Coalition Solidarité Santé".

On voit ici certaines réactions en chaîne qu'a pu entraîner la diffusion des résultats de la *WHI*. Les quelques données nous informent peu sur les modes d'interaction et certains groupes d'acteurs semblent absents ou à tout le moins invisibles. La recension des écrits scientifiques menées par les assistantes peut nous permettre de repérer quelques autres acteurs ou d'entrevoir à quels groupes nous pourrions nous intéresser de manière plus approfondie.

Les étudiantes de l'équipe de recherche ont élaboré au cours de l'été 2004 des tableaux sur la production scientifique en fonction des grandes banques bibliographiques: *MEDLINE*, *PSYLIT*, *WOMEN'S ISSUES*, *SOCIOFILE*, *ADMINISTRATION & BUSINESS INDEX (ABI)*). Il demeure toutefois difficile de comparer les productions en

fonction de ces banques sur le plan quantitatif puisque le bassin des chercheurs, les ressources, les règles et possibilités de publication, pour ne nommer que ces facteurs, varient grandement d'une discipline à l'autre. Ces chiffres nous fournissent tout de même quelques indications sur l'appartenance ou la connivence disciplinaire des chercheurs qui s'intéressent à l'hormonothérapie substitutive. Comme on pouvait s'y attendre, c'est sur *MEDLINE* qu'on retrouve le nombre le plus élevé d'articles portant sur l'hormonothérapie substitutive. Les essais cliniques sont plus nombreux de 1999 à 2001 (plus de six cents) qu'ils ne l'étaient avant (356) ou après (433) cette période. Il en est de même des études randomisées dont le nombre s'élevait à 459 de 1999 à 2001 et à 260 avant cette période et à 351 après. De fait, le nombre total d'articles publiés était plus élevé au cours de cette période. Dans *PSYLIT*, une augmentation importante (près du double d'articles) est également observée en 1999/2001. Mais contrairement à *MEDLINE*, cette augmentation est toujours présente en 2002/2004. On retrouve peu d'articles sur l'hormonothérapie dans *SOCIOFILE* et dans *ECONOFILE*. On retrouve un peu plus d'articles dans des revues portant sur les femmes, surtout au cours des années 1996 à 1998. Dans *ABI*, les documents recensés sont très nombreux, mais il s'agit souvent d'articles de journaux. Il serait intéressant d'analyser les titres des articles de journaux avant et après la diffusion des résultats de la *WHI*. Quelques titres parus en 2004 sont instructifs, en voici quelques exemples:

"Discredited HRT drugs marketed in new versions (low-dose drugs)"

"Small doses: The shorter the better"

"Use of pill benefits heart health, says study contradictory earlier reports"

"Rethinking hormones again: Heart risk may be lower in women who start early"

"HRT: Where do we stand now?"

"Wyeth airing new ads"

"Dementia data may leave HRT patients confused"

"Testosterone therapy should be used with caution" etc...

Dans *SOCIOFILE*, les chercheurs font généralement une analyse plus critique de l'hormonothérapie que dans *MEDLINE* ou dans *PSYLIT*. Klein et al (2004), par exemple, s'opposent à ce qu'on conçoive la ménopause comme une maladie et dénoncent ce qu'elles considèrent comme une fausseté, la question de la prévention de l'ostéoporose et des maladies cardiaques par le recours à l'hormonothérapie. Elles affirment que les femmes à la ménopause subissent des pressions de la part de la communauté scientifique, de l'industrie pharmaceutique et des médias afin d'utiliser les traitements hormonaux.

En résumé, comme on pouvait s'y attendre, les disciplines mises à contribution sont surtout du domaine biomédical. On retrouve quelques études en psychologie, en sociologie, en anthropologie et en études sur les femmes. Nous verrons plus loin quels sont les principaux thèmes de recherche qui ressortent.

3. Les différents groupes d'acteurs de la chaîne de l'hormonothérapie substitutive et les interrelations entre des groupes d'acteurs

Cette section porte sur les quelques groupes d'acteurs les plus susceptibles (et les moins susceptibles dans le cas des hommes) de se trouver sous la loupe des chercheurs quand il est question d'hormonothérapie substitutive. Nous décrivons sommairement les caractéristiques ou thèmes qui sont explorés dans les études les plus récentes. Par la suite, nous rapportons les rares données portant sur les interrelations entre différents groupes d'acteurs de cette chaîne.

3.1 Les groupes d'acteurs de la chaîne de l'hormonothérapie substitutive ⁴⁷

3.1.1 Les femmes ⁴⁸

Les femmes forment le groupe le plus étudié quand il est question d'hormonothérapie. Voici quelques thèmes relevés dans la littérature scientifique.

Les attitudes des femmes face à la ménopause et à l'hormonothérapie

Dans les années 1980, une étude d'attitudes la *Massachusetts Women's Health Study* (dans Coney, 1994) montre que les femmes ayant traversé la ménopause sont plus nombreuses (81%) que celles qui sont sur le point de la traverser (75%) de concevoir la ménopause comme un soulagement et de ne rapporter aucun problème particulier. Comme nous le verrons plus loin, ce constat est appuyé par des résultats d'une étude plus récente.

Sandra Coney (1994), une auteure néo-zélandaise qui endosse une position féministe plutôt critique, décrivait certaines femmes au mi-temps de la vie comme inconscientes des stéréotypes négatifs au sujet des femmes de cette catégorie d'âge qui pouvaient animer divers acteurs composant le système de santé. En outre, les femmes auraient rarement été au courant des controverses importantes soulevées dans la littérature scientifique. Peu d'entre elles auraient su que les médecins pouvaient endosser différents points de vue, parfois contradictoires. Ces femmes seraient plus anxieuses à l'idée de vieillir et de perdre leur jeunesse. Les standards seraient différents selon le sexe. Susan Sontag écrivait: "*Women grow old but men mature*".

⁴⁷ Voir également à l'annexe 2 le résumé de quelques études qui portent sur différents groupes d'acteurs en fonction du médicament en général et non en fonction de l'hormonothérapie.

⁴⁸ McKinlays (1989, dans Coney, 1989) affirmait que peu d'attention était portée à la santé des hommes au mi-temps de la vie. Les études médicales portant sur les femmes âgées étaient 100 fois plus nombreuses que celles portant sur les hommes du même groupe d'âge. Une étude de Bungay et al (1980 dans Coney, 1994) (BMJ, 281: 181-184) montrait que plusieurs des malaises mentaux et somatiques habituellement associés à la ménopause ne différaient pas grandement entre les hommes et les femmes. Il ne serait donc pas correct d'attribuer tout ce qui arrive aux femmes au mi-temps de leur vie à la ménopause.

Dans le cadre d'un mémoire de maîtrise en sciences infirmières effectuée au début du

présent siècle, Jo-Anne Wallis (2003) décrit l'expérience des femmes à l'égard de l'hormonothérapie un peu différemment. Ces femmes aborderaient les thèmes de la relation avec le médecin, des processus de prise de décision et de recherche de soins. Elles parleraient de leur méfiance envers le système de santé, de la prise de contrôle de leur corps par des experts. L'auteure souligne que d'autres études conduisent à des résultats comparables. La chercheuse recommande aux médecins d'offrir aux femmes un traitement individualisé, de mettre l'accent sur les habitudes de vie saines, de fournir de l'information juste et de manière accessible et de mieux s'informer eux-mêmes au sujet des alternatives.

Les caractéristiques des femmes ayant recours à un traitement hormonal

Comparées aux non-utilisatrices, les femmes ayant recours aux traitements hormonaux sont généralement plus scolarisées et ont des revenus plus élevés. Elles sont plus susceptibles d'avoir subi une hystérectomie. Ce constat a été fait dans les années 1970 en Grande-Bretagne, aux États-Unis et en Suède. À cette époque, chez certaines femmes on observait une double prescription (hormones et psychotropes) (Coney, 1994). Le même constat a été fait au cours des années 1990 en Australie, en Italie, aux États-Unis, en Finlande et en France (Légaré et al, 2000; Légaré et al 2003). En outre, les femmes plus scolarisées et mieux nanties rapportent les médias et les proches comme source première d'information alors que les autres identifient d'abord les professionnels de la santé comme source d'information (Légaré et al, 2000; Légaré et al 2003).

Plusieurs études ont montré que la dépression n'était pas plus présente chez les femmes ménopausées que chez les femmes d'autres groupes d'âge. La dépression au mi-temps de la vie ne coïncide pas nécessairement avec la ménopause et les taux de dépression les plus élevés sont observés chez les femmes à la mi-trentaine (Coney, 1994). Une ménopause s'échelonnant sur une longue période de temps serait toutefois liée à un risque plus élevé de dépression (Avis et al, 1994 dans Légaré et al, 2003)

Le recours des femmes au traitement hormonal

Il existe peu de statistiques sur le recours au traitement hormonal par les femmes ménopausées⁴⁹. Quelques études portent sur la durée d'utilisation ou sur l'observance. Par exemple, Reynolds et al (2002) enregistrent, après une année d'observation que 53% des femmes s'étant vu prescrire un traitement hormonal auraient arrêté de le suivre et un cinquième d'entre elles l'aurait fait après la première prescription. Toutefois, les taux d'observance des femmes qui participent à des études seraient plus élevés. Uloff et al (1995) ont enregistré un taux moyen de 83,4%. Les raisons invoquées pour interrompre un traitement hormonal sont généralement le retour des menstruations, la peur du cancer, l'anxiété associée aux effets secondaires d'un traitement qui est perçu comme n'étant pas essentiel, le gain de poids, les contre-indications médicales, l'oubli (Légaré et al, 2000).

⁴⁹ De 1994 à 1998, il y aurait eu une augmentation annuelle de 11% du taux de prescriptions aux États-Unis et en Europe (IMS A.G. IMS dataview data 1994-1998 dans Shumely et al 2003)

Les facteurs influençant l'intention d'avoir recours à l'hormonothérapie

Légaré et al (2000), ont étudié les facteurs associés à l'intention d'avoir recours à l'HTR

chez des femmes n'étant pas encore ménopausées. Les facteurs suivants étaient associés à l'intention d'avoir recours à l'HTR : les croyances voulant que l'HRT allait améliorer leur bien-être général, prévenir des problèmes de santé, améliorer leurs relations interpersonnelles, augmenter leur productivité, régulariser leurs sautes d'humeur et réduire les bouffées de chaleur. Les femmes qui démontraient une forte intention d'avoir recours à l'hormonothérapie représentaient 25% des répondantes. Les femmes qui avaient l'intention de recourir aux hormones à la ménopause étaient également plus susceptibles que celles qui n'avaient pas l'intention d'y recourir de croire aux effets négatifs suivants de l'HTR: augmentation des risques de cancer, probabilité de gain de poids et interférence avec le processus naturel de la ménopause. Un an plus tard, Légaré et al (2003) montrent que l'intention d'adopter l'hormonothérapie chez les femmes n'étant pas encore ménopausées et chez les femmes ayant commencé leur ménopause était demeurée assez stable. Néanmoins, le fait d'être en période de ménopause diminuait l'intention d'avoir recours à l'hormonothérapie. Chez les femmes péri-ménopausées le contrôle perçu n'était plus en lien de manière significative avec l'intention d'avoir recours à l'hormonothérapie. Selon les chercheuses, l'intention d'avoir recours à l'hormonothérapie serait plus le reflet de valeurs personnelles au sujet du vieillissement, de la condition des femmes que le résultat d'une décision rationnelle fondée sur des données probantes (evidence).

Légaré et al (2003) concluent leur article sur l'intention d'avoir recours à l'hormonothérapie par une mise en garde opposée aux recommandations favorables qu'elles présentaient en début d'article. Elles mentionnent qu'étant donné les données de la WHI, étant donné l'existence d'un débat non seulement dans la littérature scientifique, mais également dans les médias, il n'est pas éthiquement correct de soutenir l'une ou l'autre position (positive ou négative) au sujet de l'hormonothérapie. Leur position est-elle influencée par celle des associations professionnelles ? Les chercheuses ne le mentionne pas.

Selon plusieurs, l'accès à l'information est la meilleure façon d'aider les femmes à la ménopause. Lyons et al (2003) montrent plutôt à travers l'analyse de livres de type « *self-help* » s'adressant aux femmes que l'information est source de confusion. Plus les femmes obtiennent de l'information au sujet de la ménopause, plus elles sont susceptibles d'être incertaines et même anxieuses en ce qui a trait à la décision à prendre. Pourtant les femmes ont constamment exprimé leur désir d'obtenir de l'information claire au sujet des bénéfices et des risques de l'hormonothérapie et ont voulu participer activement à la prise de décision (Robert et al, 1994; Griffiths, 1995; Hunter, 1997, dans O'Connor et al, 2003).

L'utilisation des services médicaux par les femmes ménopausées

Quelques données anciennes laissent entrevoir que les femmes ménopausées ne sont pas les plus grandes utilisatrices des services médicaux. Selon Patricia Kaufert, une chercheuse manitobaine, concevoir la ménopause comme une période de crise serait une création de la médecine (Coney, 1994). Légaré et al (2000) rapportent toutefois diverses études indiquant que les femmes ayant recours à l'hormonothérapie sont plus susceptibles d'être suivies par un médecin que les femmes d'autres groupes d'âge.

Aide à la prise de décision concernant l'hormonothérapie

L'influence des médias, de la famille et des amies (Connelly et al, 1999; Mattimoe et Newton, 1999 dans Légaré et al, 2003), un fort sentiment de contrôle sur sa vie (Griffiths, 1999 dans Légaré et al, 2003), vouloir éviter la médicalisation d'un processus naturel (Hunter & Liao, 1994 dans Légaré et al, 2003) seraient des facteurs significatifs dans le processus de prise de décision en regard de l'hormonothérapie. Nous reviendrons sur ce processus quand il sera question de la relation femmes-médecins.

50 51

3.1.2 Les hommes (et hormonothérapie associée à l'andropause)

Il existe un nombre élevé d'articles portant sur le traitement hormonal chez les hommes sur MEDLINE (1287 notices), mais lorsque les mots clé "traitement et hormone" sont associés au terme "andropause", le nombre tombe à 64 notices. Peu d'études ont été répertoriées dans les autres banques bibliographiques. Les résumés que j'ai lus incitent souvent, me semble-t-il, à la prudence, en ce qui touche le diagnostic (Tan, 2004) ou le recours à un traitement hormonal (Tan, 2004; Jung et al, 2004). J'émetts l'hypothèse que les chercheurs sont plus prudents quand il est question des hommes, par comparaison aux femmes, lorsqu'ils formulent leurs recommandations à l'égard d'un traitement hormonal et des diagnostics que ce traitement sous-tend. D'autres voudraient que les chercheurs s'intéressent plus à la "carence androgénique" et au traitement hormonal substitutif, version masculine qui, selon Basaria et al (2001), "a fait la preuve de ses effets bénéfiques sur la densité minérale osseuse, la composition de l'organisme et la force musculaire. Ces bénéfices seraient au prix d'effets indésirables modestes qui affecteraient peu les lipides plasmatiques ou encore le cancer prostatique" (numéro 110: 563-572, source Dr Philippe Tellier sur internet). Tan et al (2003), dans la revue *Maturitas*, rapportent les résultats d'une recension qu'ils ont effectuée et concluent que, en général, les chercheurs s'entendent sur la **sécurité** à court terme du traitement à base de testostérone, mais ajoutent que la sécurité d'un usage à long terme n'est pas établie. Il termine l'article en maintenant qu'un traitement hormonal proposé de manière systématique aux hommes âgés aurait d'importantes implications économiques et n'est pas recommandé actuellement. Pasqualotto et al (2004) déplorent pour leur part qu'il n'y ait pas d'essais cliniques multi-centres, même si le traitement androgène semble procurer des bénéfices aux hommes.

⁵⁰

Des études décrivent les effets de l'hypogonadisme provoqué chez les jeunes hommes. L'étude de Schmidt et al (2004) indique, par exemple, que l'hypogonadisme provoqué pour une courte période de temps peut entraîner des bouffées de chaleur, des problèmes de libido, des fluctuations dans l'humeur. Cependant, des symptômes dépressifs sont enregistrés, mais uniquement chez une minorité de ces jeunes hommes.

⁵¹

Un article présente l'historique de ce type de traitement chez les hommes âgés, mais il est en allemand (référence 47, dans la liste envoyée par Judith).

Quelques études portent sur le traitement à base de testostérone. Page et al (2004), par exemple, soulignent que ce traitement peut diminuer la masse grasseuse, améliorer la

performance physique et la force des hommes âgés, mais peut avoir des effets négatifs sur la prostate. Les chercheurs prennent la peine d'ajouter que des doses élevées ne sont pas nécessaires pour obtenir les effets bénéfiques du traitement (précaution qui est rarement mentionnée quand il est question des femmes).

D'autres études récentes portent sur le lien entre un traitement à base de testostérone et les fonctions cognitives, le fonctionnement quotidien et la dépression chez les hommes âgés. Aucun lien significatif n'est enregistré (Kenny et al, 2004).

Enfin, les chercheurs invitent à la prudence quand il est question du recours au traitement androgène (Kaufman et al, 2003) ou à un traitement à l'estrogène (Taxel et al, 2004) pour les patients ayant un cancer de la prostate.

Quand il est question de l'andropause et de ce que certains nomment le déficit androgénique lié à l'âge (DALA), on mentionne que c'est une réalité multifactorielle d'importance très variable d'un individu à l'autre. (Nuance qu'on retrouve très peu quand il est question des femmes). Selon une référence provenant d'internet, 30 à 50% des hommes de plus de 55 ans présenteraient un déficit androgénique⁵² et "qu'un élément important de ce déficit, soit la diminution de la pratique sexuelle". On ajoute que "La fonction endocrine du testicule, c'est-à-dire la production de testostérone par les cellules de Lyedig diminue avec l'âge mais également en l'absence de rapports sexuels (Les auteurs de l'article ajoute: "*Use it or lose it!*"). Il mentionne la sémiologie suivante: diminution du volume du sperme, testicules plus petits, plus mous; infertilité; éjaculation retardée ou précoce; défaut de concentration; d'agressivité; tendance dépressive avec bouffées d'anxiété, troubles du sommeil; prise de poids en particulier graisse abdominale; les cheveux deviennent plus fins, plus fragiles; bouffées de chaleur, transpiration excessive; endormissement post-brandial.

Les auteurs ajoutent que les taux de testostérone constituent la référence biologique de choix pour juger de l'opportunité d'un traitement androgénique. Une seule contre-indication est mentionnée, le cancer de la prostate (voir MAJ, 2004). L'administration de testostérone à l'homme âgé diminuerait le cholestérol total, maintiendrait le HDL-C, améliorerait l'insulinorésistance, diminuerait les crises d'angine de poitrine, et améliorerait l'épreuve à l'effort. Enfin le traitement hormonal n'améliorerait que la moitié des troubles sexuels liés au DALA.

⁵² (www.esculape.com/fmc/andropause.html, fournie par Pascale. Les auteurs rapportent comme source: Impact médecine, supplément numéro 34)

Deux articles font le point sur le traitement substitutif par la testostérone de l'hypogonadisme de l'homme âgé et en rappellent les risques (*NEJM*, 350: 350-440 et 482-492, january 2004, numéro 5) (les consulter éventuellement). En résumé, "le traitement par la testostérone ne semble pas augmenter les risques d'accidents cardiovasculaires ni entraîner des perturbations des lipides sanguins. Il augmente le nombre de globules rouges et l'hématocrite par stimulation de l'érythropoïèse, ce qui peut, dans certains cas, accroître le risque de thrombose du fait de l'augmentation de la viscosité sanguine. Le fait que la suppression de la sécrétion de testostérone ou

l'inhibition de ses effets fasse partie du traitement du cancer de la prostate laisse supposer qu'un apport de testostérone exogène puisse favoriser le développement d'un cancer ou faire flamber les cellules cancéreuses dormantes. Cependant, les choses ne sont pas aussi simples puisqu'il n'y a pas de relations claires entre des concentrations élevées de testostérone et l'apparition de cancer de la prostate. Mais dans le doute, **prudence!**" Les auteurs des deux articles du NEJM n'incitent pas à une large prescription du THST chez les hommes âgés.

Lors d'un congrès international sur l'homme âgé tenu à Berlin en février 2002, on déplorait qu'une trentaine d'années a été nécessaire pour que l'idée de prescrire un traitement hormonal substitutif aux hommes ait fait son chemin. Ce type de traitement est alors proposé pour améliorer la qualité de vie, notamment en diminuant les troubles sexuels, les troubles de l'humeur, en diminuant la masse grasse. Le traitement est également envisagé pour la prévention à long terme des complications telles que les fractures, les pathologies cardiovasculaires. On reconnaît à la testostérone un effet de relaxation coronarien. Enfin, certains experts estiment que la prescription d'un traitement androgénique substitutif chez les hommes de plus de cinquante ans pourrait être l'occasion de mieux surveiller la prostate et donc de prendre en charge plus précocement ces cancers (ils ajoutent: "comme cela a pu être le cas avec le cancer du sein chez les femmes sous HTR"). L'auteur du compte-rendu du congrès termine son texte en écrivant: "La testostérone n'est pas un nouvel aphrodisiaque ni une hormone de jeunesse, l'enjeu du traitement du DALA est un enjeu de prévention qui pourra peut-être faire gagner aux hommes des années d'espérance de vie en bonne santé et rattraper leurs compagnes".

3.1.3 Les médecins

Le deuxième groupe d'acteurs le plus susceptible d'être sous la loupe des chercheurs est celui des médecins, surtout les généralistes et les gynécologues.

Les caractéristiques des médecins susceptibles de prescrire l'hormonothérapie

Selon Coney (1994), les médecins sont plus francs dans la littérature qu'ils produisent pour eux-mêmes qu'ils ne le sont lorsqu'ils fournissent de l'information aux patientes, notamment quand il est question de traitement hormonal.

Un sondage postal mené auprès de médecins français (n= 974) et québécois (452) indique que dans les deux pays, les gynécologues sont plus susceptibles de prescrire l'HTR que les médecins généralistes bien que la différence entre les deux types de ⁵³médecins soit plus faible au Québec qu'en France. En général, les médecins québécois sont plus susceptibles de prescrire l'HTR que les médecins français. La différence entre les deux pays est plus grande chez les médecins généralistes. Les chercheuses responsables de l'étude (Ringa et al, 2004) invoquent la proximité des États-Unis pour expliquer ce phénomène. Elles rapportent qu'en 1991-1992, les taux de prescription d'HTR étaient plus élevés aux États-Unis qu'en Europe (voir Jolleys et al, dans Maturitas, 1996, dans Ringa et al, 2004)). Parmi les médecins généralistes, ni le genre, ni l'âge, ni les caractéristiques de pratique ou la formation ne sont associés à la propension à prescrire l'HTR. Seule la

durée de pratique (plus longue) était associée à plus de prescriptions. Parmi les gynécologues, le nombre de patients reçus par jour et le fait de fournir de l'information sont associés à plus de prescriptions. Chez les généralistes québécois, une seule caractéristique, une longue durée de pratique, est associée à une plus forte fréquence de prescription. En outre, les plus jeunes médecins démontreraient des patrons de communication plus égalitaires avec les patientes que les médecins âgés. Chez les médecins français, des caractéristiques liées au type de pratique (pratique en groupe par opposition à pratique solo), l'engagement dans des activités d'enseignement et de recherche étaient associées à une plus grande fréquence de prescription. Au Québec, les gynécologues sont plus susceptibles de prescrire quand ils pratiquent en groupe et en régions urbaines tandis qu'en France, une fréquence de prescription plus élevée est associée à la pratique privée et au nombre de personnes vues par jour. Chez les médecins généralistes français et québécois la forte fréquence de prescription est associée à deux patrons de pratiques: donner de l'information au sujet de la ménopause et discuter systématiquement de la possibilité de l'hormonothérapie. Ce phénomène est également présent parmi les gynécologues, mais l'association atteint un seuil statistiquement significatif uniquement chez les Français. Enfin, au Québec les femmes médecins sont plus susceptibles de recevoir des femmes ménopausées en consultation. Il semble opportun de mentionner que les femmes médecins sont parmi les plus fortes utilisatrices de traitements hormonaux au monde (Isaacs et al, *Br Med J*, 1995, 311; Isaacs et al, *J Epidemiol Community Health*, 1997, 51). Les chercheuses concluent que les médecins généralistes québécois semblent plus engagés dans la discussion et l'éducation au sujet de la ménopause que leurs homologues français. Elles expliquent ce phénomène par l'abondance de matériel informatif et par les recommandations au sujet de l'hormonothérapie se fondant sur le consensus d'experts⁵⁴. Aucune société ou organisation française n'aurait développé ce type de recommandations. En outre, les médecins généralistes québécois sont plus susceptibles que leurs collègues français de recevoir de la formation continue. Enfin, le nombre de gynécologues par 100,000 habitants serait plus élevé en France qu'au Québec (10 par opposition à 5), ce qui rendrait la consultation d'un gynécologue plus facile en France qu'au Québec. En outre, en France, la prescription d'HTR par les médecins généralistes semble compliquée par le large éventail de traitements possible.

⁵³

Au Québec, les médecins généralistes sont plus susceptibles qu'en France, d'être des femmes, de recevoir plus de patients en consultation par jour, de rapporter suivre de la formation continue, d'être engagés dans des activités d'enseignement et de recherche. En France, les médecins généralistes sont plus susceptibles d'exercer leur profession en milieu rural et d'avoir une pratique privée et en solo. Les gynécologues français sont plus susceptibles d'être des femmes, jeunes et en pratique privée. Les gynécologues québécois sont plus nombreux à rapporter des activités d'enseignement et de recherche et de recevoir plus de patients par jour que les gynécologues français.

⁵⁴

Depuis 1994, le *Canadien Task Force on the Periodic Health Examination* recommandait aux médecins de présenter systématiquement aux femmes ménopausées les bénéfices et les risques de l'hormonothérapie. (**À consulter éventuellement**) Au Québec, une agence gouvernementale faisait une recommandation semblable (Groupe de travail sur l'hormonothérapie de remplacement lors de la ménopause. L'hormonothérapie

de remplacement à la ménopause. Guide pratique. Québec: Gouvernement du Québec, Conseil consultatif de pharmacologie. (**À consulter éventuellement**)

3.1.4 Les compagnies pharmaceutiques

En 1976, la compagnie pharmaceutique Ayerst faisait la publicité de PREMARIN⁵⁵ en affichant le slogan suivant: "*Adolescence all over again*". On recommandait le médicament contre les problèmes émotionnels, l'anxiété, les pleurs, l'instabilité, la dépression, les problèmes sexuels, la perte de concentration. Un autre slogan présentait la femme ménopausée comme un poids pour son conjoint: "*For menopausal symptoms that bother him most*" (Coney, 1994).

3.1.5 Le marché boursier

Comme mentionné précédemment, le marché boursier a répondu rapidement aux résultats de la *WHI*. Quelques heures après l'interruption d'un des volets de la programmation de recherche, la valeur de l'action de Wyeth, la compagnie fabriquant le médicament le plus utilisé dans le cadre de l'étude, un médicament qui avait rapporté plus de deux milliards de dollars de ventes en 2001, a chuté de 19% (Lipmann, 2003).

3.1.6 Les agences gouvernementales et autres instances

Selon Brass (2004, review), les résultats de la *WHI* se reflètent dans les recommandations (guidelines) nationaux.

Selon Hendrix (2003, review), la FDA a exigé une modification des étiquettes des produits hormonaux qui avaient fait l'objet des essais cliniques qui ont dû être interrompus. (required mandatory label changes).

Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada
Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction, 1995

⁵⁵ PREMARIN : PRE = pregnant, MAR = mare, IN = urine. PREMPRO : Postmenopausal Estrogen/Progestin.

Starfield et al (2002). Policy relevant determinants of health : an international perspective. *Health*, 60, 201-218. The way the primary health care sector is set-up within a country is often used to make international comparison between countries.

3.1.7 Les associations de consommateurs (peut également être inclut dans médias)

Lyons et al (2003) des chercheuses britanniques ont effectué une analyse du discours contenu dans quatre livres de type *self-help*, s'adressant aux femmes et portant sur la ménopause (cette étude peut également être incluse sous médias). Les chercheuses ont ressorti cinq grands thèmes de la majorité des ouvrages : la ménopause est une maladie

(position dominante), la ménopause est un processus naturel (accompagnant souvent la position dominante), la ménopause est un processus complexe et confus, tout comme le corps de la femme l'est, la ménopause doit être « gérée » plutôt que traitée ou guérie. Des quatre livres sélectionnés, le texte de Wilson⁵⁶, c'est un canadien dont le livre a été commandé et financé par une association de consommateurs (ce n'est pas le bon docteur des années 1960), reflétait le modèle médical le plus strict, présentant la ménopause uniquement comme une déficience hormonale. Ce texte présentait une très grande cohérence interne, la ménopause n'était aucunement décrite comme un processus naturel et aucune confusion ne paraissait dans son discours au sujet de l'hormonothérapie. Pour Wilson, la ménopause peut-être évitée par l'hormonothérapie. Lyons et al font remarquer que différents termes, celui de *complaint*, par exemple, est récupéré et utilisé par Wilson en référence à un problème médical alors que dans le *Concise Oxford Dictionary* le même terme fait référence à « *griveance* » (grief, doléance) ou au fait d'être insatisfait de quelque chose. Également, Wilson conçoit le terme *sign* comme faisant partie du discours médical alors que le terme est souvent utilisé par les femmes pour décrire des changements corporels sans qu'il n'y ait nécessairement une connotation médicale. Le terme « *management* » est présent tout au long du livre de Wilson.

Lyons et al (2003) soulignent qu'il faut se demander à qui profite le plus le discours présentant la ménopause comme une maladie. Selon Rimke (2000, dans Lyons et al, 2003), la littérature grand public sert à « gérer » les populations et peut être vue comme une forme de gouvernance des citoyens. En plaçant la responsabilité de « gérer » la maladie sur les épaules des individus, on déresponsabilise du même coup les autres groupes d'acteurs sociaux.

3.1.8 Le réseau canadien pour la santé des femmes

À la suite de la *WHI*, le réseau recommande une révision en profondeur des recommandations médicales et pharmaceutiques (www.cwhn.ca).

⁵⁶ R.C.D. Wilson (1996). *Understanding HRT and the menopause*. London : Which Books, Consumer's Association.

3.1.9 Les scientifiques

Selon Shoebridge et Steed (1999, dans Lyons et al, 2003), l'analyse du discours des écrits scientifiques et académiques montre que les scientifiques tracent et renforcent l'idée que les femmes ménopausées sont malades, psychologiquement perturbées, vulnérables et décrépies.

3.2 Interrelations repérées dans la recension des écrits portant sur l'hormonothérapie

3.2.1 Interrelations entre femmes et médecins (avec, en filigrane, les outils communicationnels)

En 1986, Patricia Kaufert (dans Coney, 1994) écrivait que même si la majorité des femmes croyait que le médecin pouvait être utile à la période de la ménopause, seulement le tiers d'entre elles rapportaient à leur médecin avoir des bouffées de chaleur et plusieurs ne discutaient jamais de la ménopause avec lui. Kaufert prédisait que cela allait changer avec les arguments sur les coûts associés aux fractures et à l'ostéoporose qu'on disait plus fréquentes chez les femmes. L'avenir lui donnera raison et plusieurs études porteront sur différents aspects de la relation entre le médecin et la femme qui consulte à la période de la ménopause. Certains chercheurs se sont penchés sur l'observance au traitement (Shmueli et al, 2003). D'autres se sont attardés à mieux connaître les conceptions que les médecins et les femmes se font de la ménopause et de l'hormonothérapie. Et ces dernières années, les chercheurs se sont intéressés au processus de prise de décision menant au recours, ou non, à l'hormonothérapie. Sont présentées dans ce texte, uniquement les études canadiennes ou québécoises.

En ce qui a trait à l'observance du traitement. À l'instar de Hunter et Liao (1994), Massé et al (2001) soutiennent que le phénomène d'observance a été un domaine de recherche important antérieurement aux années 1990; ils proposent de s'intéresser au processus menant au recours ou non à l'hormonothérapie.

Massé et ses collaboratrices (2001)⁵⁷ ont mené une étude à travers laquelle ils ont exploré, d'une part, les conceptions que des femmes, et des médecins qu'elles consultent, ont de la ménopause et de l'hormonothérapie et, d'autre part, les modes d'interaction au cours de la consultation médicale. Les chercheurs ont tenté de vérifier si un modèle transactionnel, selon lequel le médecin et la femme écoutent le modèle explicatif de l'autre au sujet de la ménopause, était observé lors de la consultation médicale.

Les résultats de l'analyse des données provenant de l'entrevue conduite avant la consultation médicale indiquent que les femmes (n=12) ne conçoivent pas la ménopause comme une maladie, mais comme un changement dans le système reproducteur accompagné de symptômes. Elles voient principalement la ménopause comme une transition vers une nouvelle phase de leur vie. Cette transition n'est pas automatiquement vue comme étant négative (seconde adolescence(!!!), nouveau commencement). Toutefois, la référence au modèle médical fait également partie de leur représentation. En effet, la ménopause signifie également la présence de symptômes physiologiques qui conduisent les femmes à consulter un médecin. Les femmes font un lien entre la modification du cycle menstruel et les symptômes suivants: problèmes de sommeil, sueurs nocturnes, bouffées de chaleur, ce dernier malaise étant le symbole de la ménopause dans la population. Toutes les femmes interviewées (attention il s'agit de femmes ayant consulté le médecin pour des problèmes liés à la ménopause) associent ménopause à des symptômes psychologiques tels qu'états dépressifs, tension nerveuse, irritabilité. Les femmes sont conscientes que l'environnement psychosocial (stress professionnel, familial, domestique) peut expliquer l'apparition de symptômes. De fait, 10 femmes sur 12 disent explicitement que les symptômes de la ménopause sont reliés à des pressions professionnelles, familiales et sociales. Elles sont préoccupées par l'influence de la ménopause sur la qualité de leurs relations interpersonnelles. Certaines se disent,

par exemple, maintenant plus sélectives quant à leurs relations d'amitié.

⁵⁷

Je décris cette étude en détail car elle porte sur les modes ou processus d'interaction.

Des similitudes sont trouvées dans le discours des médecins (n=7). Pour eux non plus la ménopause n'est pas une maladie, mais une transition entre deux âges, tout comme le sont la puberté et l'âge adulte. Le discours des médecins est plus technique que celui des femmes. Pour eux la ménopause est reliée au ralentissement de la fonction ovarienne et à la réduction de la production hormonale. Elle est également associée à une liste de symptômes somatiques (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, inconfort vaginal, insomnie) et à des symptômes psychologiques (irritabilité, modifications de l'humeur, états dépressifs). Selon les médecins ce sont essentiellement les symptômes somatiques qui amènent les femmes à rechercher de l'aide médicale. Ce qui caractérise le plus le discours des médecins est leur insistance à faire référence aux effets à long-terme de la ménopause, notamment en ce qui a trait aux risques de maladies cardiovasculaires et d'ostéoporose. La ménopause n'est pas vue comme une maladie, mais comme un facteur de risque important.

Au cours de la consultation, c'est la représentation médicale qui prédomine, les femmes aussi bien que les médecins ne faisant pas référence au processus naturel que peut représenter la ménopause, mais plutôt aux symptômes qui lui sont associés. Les médecins mettent l'accent sur les effets à long-terme de la déficience en estrogène sur le système cardiovasculaire et sur la masse osseuse. Même si les femmes aussi bien que les médecins reconnaissent les facteurs socioculturels pouvant expliquer comment la ménopause peut-être vécue, ces facteurs ne sont pas, ou rarement, l'objet de discussion lors de la visite médicale.

En ce qui a trait à l'hormonothérapie, la position des médecins est claire. Quand des tests de laboratoire ont confirmé le début de la ménopause, quand il est établi que des symptômes affectent la vie de la femme, les médecins soutiennent que l'hormonothérapie devrait être systématiquement prescrite. Néanmoins, à l'exception de deux médecins qui ont fait des pressions auprès d'une femme pour qu'elle ait recours à l'HTR, la plupart des médecins se limitent à répondre aux questions des femmes et à expliquer les bienfaits de l'hormonothérapie pour soulager les symptômes et pour améliorer la qualité de vie et le bien-être. Les conséquences à long-terme de la ménopause sur la qualité de vie et sur la santé des femmes sont parmi les thèmes les plus importants du discours des médecins. Cela amène les médecins à suggérer aux femmes d'avoir recours à l'hormonothérapie. Au total quatre des douze rencontres analysées se sont terminées par une prescription d'hormones. Dans les autres cas, la décision a été reportée au moment où les tests de laboratoire seraient disponibles ou que d'autres examens auraient été menés. Dans une seule rencontre, les chercheurs ont pu observer une interaction au cours de laquelle la femme et le médecin s'écoutaient véritablement et où on assistait à un réel processus de négociation.

Par ailleurs, les femmes déplorent que l'information qu'elles reçoivent des médias, des parents et amis, des médecins soient parfois contradictoires. Elles soutiennent que l'accès à l'information peut-être source d'*empowerment*, mais également source d'insécurité.

Elles ne perçoivent pas cette information comme étant neutre. Elles sont conscientes que les médias ont tendance à médicaliser la ménopause. Pour certaines femmes, le médecin paraît être une source d'information plus neutre, plus crédible. Le processus d'information est aussi une source de pouvoir pour les médecins. Comme le mentionnait candidement une femme médecin: « l'information est un atout dans notre relation de pouvoir et dans notre habileté à vendre l'observance de l'hormonothérapie ». Lors de la visite médicale, les femmes disent s'attendre à être rassurées, sous la forme d'information adaptée à leur situation personnelle et basée sur une écoute de la part du médecin et sur une analyse en profondeur de leur situation.

Selon les résultats de cette étude, les médecins répondent aux questions des patientes portant sur l'HRT, sur les médecines alternatives, sur les avis contradictoires provenant des médias ou des proches. Cependant, ils n'encouragent pas les femmes à révéler leurs croyances en ce qui a trait aux symptômes, aux causes et aux conséquences de la ménopause. Ce sont les patientes qui soulèvent l'influence de leur contexte de vie et de leur style de vie sur leurs symptômes. Les médecins discourent volontiers au sujet de leur modèle explicatif; ils semblent moins à l'écoute de celui des femmes. À la décharge des médecins, selon Massé et al, les femmes ne semblent pas avoir un modèle explicite pour définir les symptômes, les causes, les résultats et les traitements appropriés à la ménopause. Les connaissances profanes des patientes ne constituent pas un modèle si nous définissons un modèle comme suit: "as a way of constructing reality, ways of imposing meaning on the chaos of the phenomenal world" (Eisenberg 1977: 18. Selon Cicourel (1987). D'un point de vue ethnométhodologique, une grande part de l'utilisation quotidienne des connaissances ne serait pas accessible à la conscience de la personne. En outre, bien qu'on puisse observer que les "patientes" sont plus informées après la visite médicale, on ne peut affirmer que la patiente change sa position afin d'arriver à un accord avec le médecin. Les médecins ne modifient pas non plus leur modèle explicatif de la ménopause.⁵⁸ Pourtant dans le contexte d'une rencontre clinique portant sur la ménopause, il semble que ce soit important car, selon Hampton et Hibbard (1996), si l'on vise le but de la *Health People* (2000), il faut augmenter à 90% le nombre des femmes péri-ménopausées recevant des conseils au sujet de l'HRT.

⁵⁸ Pourtant dans le contexte d'une rencontre clinique portant sur la ménopause, il semble que ce soit important car, selon Hampton et Hibbard (1996), si l'on vise le but de la *Health People* (2000), il faut augmenter à 90% le nombre des femmes péri-ménopausées recevant des conseils au sujet de l'HRT.

Bien que les femmes reconnaissent l'importance des aspects psychosociaux associés à la ménopause, leurs principales préoccupations portent sur les symptômes à court-terme pouvant compromettre leur fonctionnement. De leur côté, les médecins font peu d'efforts pour amener les femmes à parler de leurs conditions de vie quotidiennes, familiales et professionnelles. De fait, il semble y avoir deux discours aussi bien chez les médecins que chez les femmes. Il y a le discours que les chercheurs ont retracé dans les entrevues individuelles tenues avant la consultation médicale qui fait référence au contexte social et psychologique pouvant avoir une influence sur les manifestations associées à la ménopause. Il y a le discours que les chercheurs retracent dans le contexte clinique formel entre patiente et médecin qui est « décontextualisé ». Dans le cas des médecins,

les échanges sont influencés par des impératifs professionnels (rôle d'expert), des préoccupations légales et des impératifs de productivité. Dans le cas des femmes, elles sont à la recherche de réassurance et de conseils techniques. Certains invoquent la peur de poursuite. Dans le contexte clinique, les femmes se montrent actives, questionnant les médecins sur les bénéfices de l'hormonothérapie, sur ses effets secondaires, sur les alternatives. Pour leur part, les médecins ayant participé à l'étude démontrent une souplesse et adaptent leurs recommandations à la réceptivité des femmes. Il n'y a cependant pas de négociation au sujet de l'hormonothérapie. Les médecins vont plutôt utiliser des stratégies de persuasion auxquelles les femmes vont réagir en analysant leur propre situation à la lumière de l'information supplémentaire fournie par les médecins. L'interaction entre le médecin et la femme est plus un processus complexe et asymétrique de persuasion qu'un processus de négociation. Dans 11 des 12 entrevues cliniques, le médecin tente de rallier gentiment et prudemment la femme à sa position claire et positive sur la supériorité des avantages de l'hormonothérapie comparés aux inconvénients. Les deux stratégies principales identifiées par les chercheurs sont l'accent sur les effets positifs à long-terme de l'hormonothérapie sur la qualité de vie et le peu d'importance accordée aux modifications du style de vie. Les mérites de l'HRT s'inscrivent dans un discours éthique sur la santé à long-terme. La ménopause n'est pas une maladie, mais elle entraîne des problèmes de santé si elle n'est pas "traitée". Même si les médecins ne mettent pas de pression sur les femmes et qu'ils semblent respecter leurs décisions, ils ne modifient pas leur position initiale ou celle de leur patiente. Cela peut conduire à ce que d'aucuns nomment la non-observance. Néanmoins, la rencontre entre les médecins et les femmes doit être vue dans un contexte social plus large. Massé et al maintiennent, tout comme Fisher et al (1990), que c'est à travers la micro-politique des relations entre les médecins et les femmes que les uns et les autres parlent de la structure sociale. Cependant Massé et al (2001) ne sont pas d'accord avec l'affirmation suivante de Fisher et al: *"talking social structure is a moment-by-moment battle that mirrors and largely sustains the institutional authority and status of the doctors"* (1990: 225). Selon Massé et al, mettre l'accent sur la dominance professionnelle, sur l'asymétrie de structures sociales et les relations de pouvoir masque le fait qu'un ensemble de valeurs culturelles soit partagé par les femmes et les médecins et qu'elles prennent place dans l'interaction clinique. Les chercheurs font référence à des valeurs telles que le consumérisme, l'autonomie, l'autodétermination. D'autres objectifs partagés par les femmes et les médecins sont, selon l'avis des chercheurs, l'impératif du bien-être, la quête d'une qualité de vie. Les femmes qui consultent le médecin, par exemple, endossent une éthique d'une qualité de vie à long-terme. La rencontre clinique peut donc être vue comme un contexte dans lequel les femmes et les médecins expriment et reproduisent ces valeurs, qualifiées de sacrées par Massé et al.

Probablement en vue d'améliorer le processus d'interaction entre les femmes et les médecins en ce qui a trait à la ménopause, Dodin et al (2001), dans la région de Québec, et Légaré et al (2003b), dans la région d'Ottawa, ont évalué comment deux modes d'information utiles lors d'une consultation médicale au sujet de l'hormonothérapie pouvait influencer divers aspects du processus de prise de décision. Un premier mode d'information, le recours à un dépliant, élaboré par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada dans l'étude de Dodin et al et par *l'American College of*

Physicians dans l'étude de Légaré et al, ont été comparé à un outil d'aide à la décision. L'un et l'autre dépliants incluaient de l'information générale sur les risques, les bénéfices et les effets secondaires de l'HTR. L'outil d'aide à la décision comportait, pour sa part, un document audio, une brochure et une feuille de travail offrant un processus structuré de prise de décision incluant des probabilités taillées selon les risques cliniques de la femme⁵⁹. L'outil d'aide à la décision comportait également une description des avantages et des inconvénients des différents traitements hormonaux et un processus de clarification de ses valeurs personnelles.

Dans l'étude de Dodin et al, les analyses prétest et post-test montrent une réduction du niveau de conflit chez les femmes en fonction des deux modes d'information, mais la différence n'atteint pas un seuil statistiquement significatif. Par ailleurs, comparé au dépliant, l'outil d'aide à la décision permet d'améliorer davantage les connaissances générales des risques et bénéfices de l'hormonothérapie, crée des attentes beaucoup plus réalistes et augmente la congruence entre les valeurs personnelles des femmes et leur choix en regard de l'HTR. Dans cette étude québécoise, le pourcentage des femmes ayant une opinion favorable à l'égard de l'HTR augmente de 12,2% dans le groupe ayant reçu le dépliant de la SOGC (51% contre 63,2%) et de 3,9% chez celles ayant utilisé l'outil d'aide à la décision. Le pourcentage des femmes ayant une opinion négative à l'égard de l'adoption de l'HTR diminue de 18% après qu'elles ont eu consulté le dépliant de la SOGC et augmente de 1,9% dans le groupe ayant reçu l'outil d'aide à la décision. Enfin, la congruence entre les valeurs personnelles ou l'importance que les femmes accordent aux risques et bénéfices de l'HTR et leur décision à l'égard de la prise d'HTR est significativement plus grande au sein du groupe bénéficiant de l'outil d'aide à la décision que dans l'autre groupe (23% contre 14%). Les chercheuses concluent que "les rôles sociaux et la capacité à les remplir seraient des déterminants majeurs de l'adoption d'une HTR tandis que la pression sociale à se soumettre à ce comportement n'en serait pas un". Elles appuient cette position sur les croyances qui semblaient animer les femmes, soit l'amélioration de leur état général, des relations interpersonnelles, de leur productivité et la prévention des problèmes de santé.

⁵⁹ Dans l'article de Dodin et al, il est précisé que des pictogrammes offraient une visualisation aisée des niveaux de risque ou de bénéfices personnels liés à l'hormonothérapie. C'est surprenant car ces données sont de nature épidémiologique. Plus loin, les chercheuses soutiennent que la notion de risque est un concept très difficile à expliquer et à ramener au plan individuel. On se demande comment elles réussissent à le faire!

Dans l'étude de Légaré et al, des résultats comparables à ceux décrits dans l'étude de Dodin et al sont obtenus. De plus, les chercheuses rapportent que l'outil d'aide à la décision améliore l'accord entre les femmes et les médecins au sujet du processus de décision menant à opter ou non pour l'hormonothérapie. Les auteures concluent que l'efficacité du processus de prise de décision devrait être mesurée sur la base de la qualité du processus plutôt que sur la base de la décision elle-même. Une bonne décision peut mener à de mauvais résultats. Je fais l'hypothèse que cette position ne doit pas être partagée par plusieurs médecins.

Dans un autre article, Légaré et al (2003b) rapportent les facteurs associés aux conflits susceptibles d'être vécus par les femmes et les médecins de famille au cours d'une consultation médicale portant sur la ménopause. L'étude montre que les femmes qui rapportent vivre plus de conflit que le médecin lors du processus de prise de décision concernant l'hormonothérapie sont les femmes qui ne sont pas certaines d'avoir effectué le meilleur choix après la session de consultation, les femmes possédaient une scolarité universitaire et les femmes soutenant que le médecin ne leur donne pas le contrôle sur la décision concernant le traitement. Par ailleurs, les médecins de famille expérimentent plus de conflits que la femme lorsqu'ils sont incertains de la qualité de la décision qui a été prise, lorsque la durée de la consultation est supérieure à 30 minutes et lorsque la femme croit que la décision est partagée avec le médecin. En effet, le facteur le plus fortement associé à la présence d'un conflit chez les médecins est le fait que les femmes rapportent un partage de la décision avec le médecin. La volonté chez les femmes d'arriver à une prise de décision partagée semble être interprétée comme menaçante pour les médecins. Pourtant des femmes tiennent à ce partage car le facteur le plus fortement associé à l'expérimentation de conflit par les femmes est la perception, avant la session de consultation, que le médecin ne leur donne habituellement pas le contrôle sur la prise de décision concernant le traitement.

Madeleine Murtagh et sa collègue (2004) font une analyse critique du construit de "prise de décision éclairée" dont il est de plus en plus question dans l'interaction médecin/femme qui consulte. Elles soutiennent que la promotion d'une éthique d'autonomie et d'offre de choix (limité à avoir recours ou non à l'hormonothérapie), loin d'encourager l'émancipation des femmes sert à intensifier les relations de pouvoir, à les rendre invisibles plutôt qu'explicites.

3.2.2 Interrelation entre personnes qui consultent un médecin et internet (peut être placé sous médias)

Hart et al (2004) partent de l'idée que même si plusieurs indications laissent croire à un accroissement de l'usage d'internet par les patients, nous savons peu sur le phénomène. Ces chercheurs se demandent ce que signifie cette activité en lien avec la santé et la maladie et quel est son effet sur la relation avec les professionnels de la santé. Après avoir interviewé des patients (32 femmes et 15 hommes) et dix professionnels (des médecins, deux infirmières spécialisées et un psychologue) et après avoir observé une interaction patient/professionnel en rapport avec l'hormonothérapie ou le viagra, Hart et al, 2004 montrent que l'utilisation d'internet peut augmenter les connaissances des patients au sujet de leur maladie(!). Toutefois, les patients seraient souvent submergés par l'information accessible pour effectuer une décision informée au sujet de leurs soins. Les chercheurs concluent d'une part, que les patients ont grande confiance aux professionnels de la santé et que, d'autre part, les professionnels ont besoin d'améliorer leurs habiletés à utiliser internet. L'utilisation d'Internet entraînerait des changements subtils dans la relation entre patients et professionnels, non des transformations marquées comme certains l'avaient envisagé.

3.2.3 Interrelation entre femmes et médias

En 1988, une étude menée auprès de 3000 femmes britanniques ayant recours à l'hormonothérapie nous apprenait que le quart d'entre elles avaient lu le livre de Wendy Cooper "*No Change*". En outre, 48% des utilisatrices d'hormones, spécialement celles d'un niveau socio-économique élevé, identifiaient les médias et leurs parents et amis comme première source d'information (Kate Hunt, Coney, 1994). Chez les femmes de groupes sociaux moins bien nantis, leur première source était les professionnels de la santé. Des études plus récentes menées par Clinhingbeard et al, 1999 et Griffiths (dans Lyons et al, 2003) vont dans le même sens. Lyons et al (2003) ajoutent que les messages offrent souvent l'image de femmes dont l'état psychologique et physique se détériore.

Comme mentionné plus haut, des chercheurs américains, canadiens et australiens (Haas et al, 2004; Bestul et al 2004; Sawka et al, 2004, MacLennan et al, 2004) ont comparé des données d'utilisation de l'hormonothérapie avant et après la diffusion de la décision de la *WHI* d'arrêter certains des essais cliniques. Tous ont rapporté qu'une plus forte proportion de femmes arrêtaient le traitement après qu'avant la diffusion de la décision. Les femmes rapportaient qu'elles avaient été influencées par les médias.

3.2.4 Interrelations entre compagnies pharmaceutiques et médecins

Alors qu'avant la mise en marché de *PREMARIN*, les médecins avaient tendance à prescrire l'œstrogène pour une courte période de temps, après ils n'ont été influencés par le slogan encourageant un usage indéfini: "*Keep her on PREMARIN*" (Coney, 1994).

3.2.5 Interrelations entre compagnies pharmaceutiques et médias

En 1973, Sandra Gorney et Claire Cox publiaient "*After Forty*" un livre vantant les vertus du traitement à l'estrogène. Gorney était directrice exécutive du "*Information Center on the Mature Women in New York*". Ce centre, financé par Ayerst selon Coney (1994), était un service offert aux médias.

3.2.6 Interrelations entre médias, industrie pharmaceutique et médecins

Selon l'étude de Majumbar et al (2004) les compagnies pharmaceutiques ont diminué leurs dépenses de marketing auprès des médecins après la diffusion par les médias des résultats de la *WHI*. Une diminution du nombre de prescription de traitements hormonaux a été enregistré chez les médecins. Par la suite, les compagnies pharmaceutiques ont commencé à offrir aux médecins des doses plus faibles d'hormones. Ces traitements ont été proposés aux médecins sans que des études aient été réalisées pour s'assurer que la plus faible dose n'entraînait pas les effets négatifs associés à la dose plus forte. Le nombre de prescriptions a augmenté. Au sein de la communauté scientifique, les avis semblent partagés. Harman et al (2004), dans une recension, soutiennent que des études

chez l'animal de même que l'expérience clinique appuient l'utilisation de plus faibles doses d'estrogène que celles employées par les femmes ayant participé à la WHI. Ces chercheurs sont favorables à l'utilisation à court-terme de l'hormonothérapie à des fins préventives. Au contraire, Warren (2004) écrit que: " *Although recent findings with low doses of HRT have suggested that the benefits of standard doses are intact, whether lower doses will minimize the risks that are seen with standard doses remains to be determined* "(p. 1162).

3.2.7 Interrelation entre l'industrie pharmaceutique, les associations professionnelles et les agences gouvernementales

Coney (1994) rapporte qu'à la suite de la parution des résultats des premières recherches montrant un lien entre le traitement à l'œstrogène et le cancer, la *Federal Drug Administration* (FDA) a exigé que chaque contenant d'estrogène comporte un avertissement sur les risques. *Ayerst* s'est opposé aux exigences de la FDA. L'Association américaine des manufacturiers pharmaceutiques s'est associée à *Ayerst* et a poursuivi la FDA soutenant que l'information donnée aux patientes ferait diminuer les ventes d'œstrogènes et, par conséquent, réduirait les profits. En outre, l'*American College of Obstetrics and Gynecology*, l'*American College of Internal Medicine* et l'*American Cancer Society* se sont joints à l'industrie pharmaceutique invoquant que le fait de donner de l'information aux patientes violait le droit du médecin de contrôler la quantité d'information à donner aux patientes et menaçait l'autonomie professionnelle des médecins. Le *U.S. National Women's Health Network* soutenait pour sa part la position de la FDA. Coney (1994) conclut que l'action combinée des médias et de la FDA brisait le monopole des médecins en ce qui a trait à l'information donnée aux patientes.

4. Les phénomènes, les thèmes étudiés et liens avec viagra, anti-cancéreux

femmes:

influence sur les différents systèmes physiologiques (voir tableau)

attitudes à l'égard de l'HTS

raisons liées à la décision de faire usage de l'HTS

observance (peu, même si approximativement la moitié des femmes abandonneraient le traitement au cours de la première année d'utilisation, raisons principales, retour des règles, gonflement des seins, prise de poids)

femmes en interaction avec médecins (généralistes ou gynécologues):

processus de prise de décision

(modification du rôle de la femme)

(problème de communication)

référence indirecte aux médias

référence indirecte à la recherche

peu de référence à l'éthique

gynécologues:

attitudes envers la prescription d'hormones
influence de recommandations transmises par les organisations professionnelles sur les connaissances et la prescription
une étude unique montre qu'il ne semble pas y avoir de changement significatif

médias:

représentation de la femme ménopausée dans la publicité
référence indirecte aux compagnies pharmaceutiques

Internet:

des études sur les médicaments en général montrent que les gens consultent, mais pas d'analyse du contenu de ce qui est consulté et pas en rapport avec HTS. Une seule étude montre que l'influence est présente, mais plutôt faible quand il est question d'hormonothérapie et de viagra. L'influence serait moins grande que les médecins le laissent croire.

proches:

soutien du conjoint à la ménopause
attitudes des membres du couple à la ménopause

associations:

qui promeuvent la santé des femmes. Il y est fait référence dans la littérature, mais font peu l'objet de recherche

Les **acteurs** les moins présents dans la littérature sur l'hormonothérapie sont:

- la population générale
- parmi les médecins et chercheurs, les endocrinologues, les biologistes
- les pharmaciens (les grands absents)
- les médias, en particulier la presse écrite et télévisée
- les proches des femmes à la ménopause
- les organismes qui promeuvent la santé des femmes, en particulier en matière de reproduction

Liens

- entre hormonothérapie et cancer

- l'HTR peut augmenter le risque de cancer,
- l'HTR peut-elle être utilisée par les femmes ayant été atteintes de cancer
- les jeunes femmes atteintes de cancer sont plus critiques face aux médicaments et veulent jouer un rôle plus actif dans leurs relations avec les médecins (effet de la couverture médiatique?)

Cancer et médias:

avant image de mort, maintenant image moins négative
campagne "do not delay"

Lien entre hormonothérapie et viagra et viagra et cancer de la prostate
Quelques traces du discours féministe appliqué au viagra (masculinité, critique du peu d'études faites sur ces types de médicament et sur le cancer de la prostate)

Cancer de la prostate:

influence sur masculinité
traitement hormonal et effet sur libido, énergie, compétitivité, apparence corporelle
(le corps se transforme)
conjoint qui perçoit son partenaire plus stressé (qu'il ne l'avoue)
constat: moins d'effort de prévention pour le cancer de la prostate que pour le cancer du sein

HTR et thèmes pas ou peu abordés:

image corporelle
rapport au corps
sexualité
humeurs et ménopause (contradictions entre groupes d'acteurs. Les professionnels et épidémiologues disent qu'il n'y a pas de liens alors que plusieurs femmes disent le contraire)
mettre en lien avec SPM pour lequel il a été démontré que plusieurs femmes ont tendance à attribuer de manière erronée leurs fluctuations négatives de l'humeur à leur cycle menstruel. Ce qui ne doit pas nier le problème qui est très présent chez certaines femmes

VIAGRA

Les quelques études que j'ai pu consulter au sujet du viagra portent sur:

Les attitudes des hommes de 45 à 65 ans à l'égard du viagra. Des hommes fréquentant un club sportif et ceux ayant consulté une clinique pour une dysfonction érectile parlent essentiellement de l'image masculine. Dans le cas des hommes ayant une dysfonction érectile, ils parlent de leur tristesse étant donné leur incapacité à "confesser" leur problème sexuel (Rubin, 2004).

D'autres recherches montrent que le viagra peut être vu comme un moyen de remettre en question certaines conventions en matière de sexualité (Potts, 2004), ou peut fournir l'occasion à des femmes âgées (67 à 86 ans) de discuter et de critiquer la masculinité sexualisée, l'obligation d'avoir des rapports sexuels associée au fait d'être marié, de parler de la santé et du plaisir sexuel (Loe, 2004).

Quelques études portent sur l'efficacité du viagra sur la dysfonction érectile chez les hommes en rémission de dépression (Tignol et al, 2004; Werneke et al 2002; Tomlinson et al, 2004 (à consulter éventuellement dans le BMJ, vol 328 (7447)). Lim et al (2002) font pour leur part référence à la sécurité associée au viagra

D'autres études portent sur le recours au viagra par les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (Hirshfield et al, 2004; Kim et al, 2002).

La publicité est également abordée. Selon certains (Sigmund, 2002), la publicité portant sur le sildenafil s'éloigne des réalités de ce traitement. La *US Food Agency* trouve la publicité sur le viagra « unpalatable » et la qualifie de « wild thing ». En novembre 2004, la *FDA* ordonne à *Pfizer* de retirer sa publicité sur le viagra.

On fait également référence au « *female sexual dysfunction* » (*FSD*) et aux tentatives effectuées par l'industrie pharmaceutique pour "traiter" ce "problème médical" (Hartley, 2003; Hartley et al, 2003). Dans certains journaux, on réfère au viagra pour les femmes (*Newsweek*) et au fait qu'un comité de la *FDA* a rejeté une *P&G female sex drug* (*Financial Times. London*, 3 décembre 2004).

Rapport particulier

- au corps
- à l'information
- à la relation femme/médecin

Avenues de recherche à explorer

Analyse des banques de données sur la consommation d'hormonothérapie en fonction du sexe, de l'âge, du statut socio-économique, du statut marital, du niveau d'éducation et de scolarité, du type de traitement (dose, forme, durée).

Le Ministre de la santé et des services sociaux du Québec s'attend à ce que les citoyens soient responsables face aux médicaments alors que la communauté scientifique et les professionnels de la santé ne s'entendent pas sur les bénéfices et les risques de plusieurs

médicaments.

Peu de connaissances sur les processus physiologiques en jeu.

Distinction importante: maladies chroniques par opposition à malaises

Annexe 1

Analyse par Houck du mouvement des femmes au cours des années 1960 et 1970

Houck souligne qu'avant 1975 très peu de féministes faisaient référence à la ménopause et celles qui en parlaient avaient généralement une position ambivalente. Par exemple, une scientifique devenue auteure, Belle Canon, s'insurgeait contre la négligence dont faisaient l'objet les femmes ménopausées qui souffraient. Elle rapportait qu'il était impossible de trouver à la bibliothèque de l'information utile sur la ménopause, autre que les platitudes sur le fait que la ménopause était normale et que les symptômes étaient temporaires. Elle rapportait également qu'elle avait dû se battre au moins deux ans avant d'obtenir un traitement hormonal dont les résultats, selon elle, valaient chaque minute de son combat. Houck (2002) soutient également que la journaliste Wendy Cooper a encore plus loué les bienfaits du traitement à l'estrogène que Canon, le voyant comme un outil de libération des femmes. Les femmes ne seraient plus sous le contrôle de leur biologie, mais auraient le contrôle de leurs hormones. Elle reprochait aux médecins leur misogynie et ne mettait pas l'accent sur la féminité des femmes comme le faisait Wilson, mais sur le droit des femmes d'avoir leur mot à dire sur les décisions sociales et médicales qui influençaient leur corps et leur vie.

Houck (2002) rapporte également que l'anthropologue médical, Paula Weideger ("Menstruation and Menopause", 1976) n'endossait pas aussi volontiers le modèle médical, concevant la ménopause comme une maladie, mais elle soutenait indirectement que l'œstrogène était le meilleur traitement pour les femmes ménopausées. Weideger reprochait aux médecins de ne pas prendre les plaintes des femmes à la ménopause au sérieux et de négliger la médecine préventive. En suivant un traitement hormonal les femmes, en plus de voir soulager leurs symptômes, ébranlait la croyance persistante que les souffrances des femmes étaient uniquement dans leur tête. Weideger admettait toutefois que toute femme qui choisissait d'avoir un traitement hormonal devenait un cobaye et faisait un pari sur sa santé.

D'autres féministes étaient plus critiques et condamnaient l'image populaire qui présentait la femme ménopausée comme irritable, non sexée et impossible à vivre (édition 1973 de "Our Bodies, Our Selves"). Les auteures du collectif demandaient plus d'information adéquate sur la ménopause en vue de démystifier l'expérience. Elles mettaient l'accent sur les droits des femmes à recevoir des soins et des conseils médicaux convenables. Elles dénonçaient le fait qu'il n'y ait pas suffisamment de recherche. Le collectif concevait le traitement à l'estrogène comme un moyen valable d'alléger les symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale). Le collectif maintenait que le traitement hormonal était également nécessaire pour conserver le tonus de la peau, pour

prévenir l'ostéoporose et les maladies cardiaques. Toutefois, le collectif faisait également référence aux bénéfices d'une diète équilibrée, du repos, de l'exercice physique.

Peu de féministes s'élevaient contre le portrait que le docteur Wilson dressait des femmes ménopausées. L'une d'entre elles, Joan Solomon écrivait dans le magazine *Ms* que la ménopause n'était pas une maladie et, bien qu'elle ne s'opposait pas au traitement hormonal, elle maintenait que ce n'était pas une fontaine de jouvence. Elle rappelait aux lectrices que les compagnies pharmaceutiques étaient très emballées par la notion de "estrogen forever" et que les supposés effets préventifs de l'estrogène sur l'ostéoporose et les maladies cardiaques n'étaient pas prouvés, alors que les risques, eux, étaient clairs. Barbara Seaman, l'une des fondatrices du "*National Women's Health Network*" soutiendra une position semblable en 1972.

Houck (2002) soutient que, même après la publication des résultats sur le lien entre traitement hormonal et cancer de l'endomètre en 1975, les "féministes" seraient restées divisées en deux factions, mais l'ensemble d'entre elles auraient réaffirmé le droit des femmes de décider pour elles-mêmes de la stratégie à employer. Elles auraient néanmoins encouragé les femmes à réfléchir à l'éventail des conséquences du traitement hormonal. Dans l'édition de 1976 de "*Our Bodies, Our selves*" on note de l'ambivalence envers le traitement hormonal, les auteures incitent les femmes à être circonspectes et soutiennent que le manque de connaissances contribue à alimenter l'anxiété, qu'il faut donc plus d'information et que les médecins doivent prendre la ménopause plus au sérieux. Dans l'édition de 1976, les auteures reconnaissent les risques associés au traitement à l'estrogène et conseillent aux femmes de procéder avec prudence. En 1977, Rosetta Reitz dans son livre "*Menopause: A Positive Approach*", réfute l'idée que la ménopause est une maladie. Elle maintient que 50% des femmes n'ont pas de malaises importants à la période de la ménopause et que celles qui ont des bouffées de chaleur doivent les accepter et vivre avec. Elle soutient la même thèse au sujet de la dépression. Elle maintient que le traitement à l'estrogène est dangereux, qu'il peut augmenter les risques de cancer et entraîner des maladies vasculaires. Plusieurs publications féministes endossent et font connaître la position de Reitz. Cependant d'autres féministes veulent qu'on reconnaisse que des femmes souffrent énormément à la ménopause et elles insistent pour que ces femmes aient accès à une intervention médicale appropriée. Irma Levine, par exemple, s'insurge contre l'idée voulant que l'adoption de saines habitudes de vie suffise à traverser facilement la ménopause pour toutes les femmes.

Annexe 2

Rivera-Woll, L. M., Davis, S. R. (2004). Postmenopausal Hormone Therapy: the pros and cons. *Internal Medicine Journal*, 34, 109-114. (auteures australiennes)

Le recours à l'hormonothérapie (HTR) chez les femmes ménopausées a généré récemment un débat à la suite de la diffusion des résultats d'importants essais cliniques randomisés avec groupe contrôle de la *WHI*. Cela amène les médecins à réévaluer l'utilisation de HTR pour chaque femme en fonction de la symptomatologie et du profil de risque de la femme. Il y a plusieurs « sphères » pour lesquelles les bénéfices et les risques sont bien établis alors qu'il y a plusieurs autres « sphères » pour lesquelles

l'incertitude règne. Les auteures offrent une catégorisation fondée sur les bénéfices et les risques établis et potentiels de l'hormonothérapie.

Bénéfices établis

Le soulagement des symptômes climatiques

Ces symptômes incluent les bouffées de chaleur, les sueurs, les variations de l'humeur et les symptômes associés à l'atrophie urogénitale. Au moins 50 % des femmes ménopausées souffriraient d'atrophie urogénitale incluant sécheresse vaginale, dyspareunie, infections urinaires récurrentes et incontinence. Dans ces cas, l'application vaginale d'œstrogène fournirait une alternative plus sécuritaire et plus acceptable qu'un traitement hormonal « systémique ».

Les fractures

L'ostéoporose est une cause importante de morbidité et de mortalité chez la femme ménopausée. À l'âge de 50 ans, la femme a un risque élevé d'avoir une fracture (60 %) et un risque moins élevé mais important de se fracturer la hanche (16 %). Ces risques sont en partie attribuables à la perte de la masse osseuse qui serait le résultat d'une baisse d'œstrogènes. L'hormonothérapie réduirait ce risque (de 35 % dans le cas des fractures des vertèbres ou de la hanche). Ce bénéfice du traitement à l'œstrogène ne serait pas atténué par l'âge. La progestative n'augmenterait pas les effets de l'œstrogène sur la densité osseuse (bone mineral density). Au besoin, voir détail de la *WHI* (p. 109). Selon ces auteures, l'HTR serait le seul agent (indicated for Pharmaceutical Benefits Scheme) pour prévenir les fractures chez les femmes souffrant d'ostéoporose, mais n'ayant pas subi de fracture préalable. L'âge médian pour la fracture de la hanche est de 79 ans. (Il me semble que d'autres sources indiquent qu'un médicament plus approprié existe (voir avec Louise BB). Si le traitement hormonal est arrêté, la perte osseuse reprend. Selon les auteurs, la meilleure protection contre les fractures serait de débiter une HTR à la ménopause et de continuer à long terme ou de commencer plus tard lorsque le risque de fracture est plus élevé.

Bénéfices potentiels (proposed)

Cancer colorectal

Un ensemble de résultats (accumulating evidence) suggère que le traitement hormonal réduise le risque de cancer colorectal. La « Nurses Health Study » (Ann Intern Med, 1998, 128, 705-12) a montré un effet protecteur, particulièrement chez les utilisatrices actuelles, avec une réduction de la protection associée à la cessation de l'HTR. Ces résultats allaient dans le même sens que ceux rapportés par la *Cancer Prevention Study II* (J. Natl Cancer Inst, 95, 87, 517-23). Ces résultats ont été appuyés par une étude clinique randomisée (Writing Group for *WHI JAMA*, 2002, 288; 321-33) avec un risque absolu de réduction de 6 cas par 10 000 utilisatrices d'HTR par année. Les auteures mentionnent

qu'avec un bénéfice absolu si faible, l'utilisation de HTR pour prévenir le cancer colorectal ne peut être recommandée (advocated).

Fonctions cognitives

Les données sur l'utilisation de l'œstrogène dans la prévention du déclin cognitif sont prometteuses, mais sont loin d'être concluantes. Selon une méta-analyse (JAMA 2001, 285 : 1489-99, le recours à l'HTR par les femmes ménopausées serait associé à une amélioration de la mémoire (verbale!), la vigilance, le raisonnement et la vitesse motrice. Aucun effet n'a été observé chez les femmes sans symptômes.

Les données de la *WHIMS* (*WHI Memory Study*) ont indiqué qu'un traitement hormonal combiné (CEE (0,625 mg) plus MPA (2,5 mg)) n'améliorait ni ne détériorait plus les fonctions cognitives qu'un placebo (JAMA, 2003, 289; 2651-72).

La démence

Prévention primaire

La méta-analyse d'études d'observation publiée en 2001 dans le JAMA (voir plus haut) montre que l'utilisation de l'HTR par des femmes ménopausées en santé est associée à une diminution du risque de démence. L'HTR utilisée plus d'une année serait associée à une plus forte réduction du risque. Les auteurs soulignent toutefois que la plupart des études de cette revue (plus haut ils parlaient de méta-analyse) comportaient des limites méthodologiques importantes. Dans la « *Cache County Study* », une étude prospective d'observation menée auprès de 1 889 femmes âgées (âge moyen de 74,5 ans), l'utilisation, antérieure et actuelle, de plus de 10 ans, était associée à un risque réduit de maladie d'Alzheimer (JAMA, 2002, 288 : 2123-9). Dans la *WHIMS* (voir plus haut) menée auprès de 4 532 femmes âgées en moyenne de 71 ans, le risque absolu de démence était de 45 cas par 10 000 utilisatrices d'HTR par année et de 22 cas/10 000 pour les femmes dans le groupe placebo.

L'association entre HTR et démence dans ce groupe est discutable étant donné le temps requis pour le développement de la démence. Il semble, selon les auteurs, que le groupe de femmes était trop jeune pour que le développement de la démence puisse être véritablement observé. En résumé, l'HTR ne devrait pas être initiée chez les femmes âgées mais cela ne s'applique pas à l'initiation de l'HTR chez les femmes plus jeunes. Un important essai randomisé avec groupe-contrôle est en cours actuellement. Il s'agit de PREPARE (Preventing postmenopausal memory loss and Alzheimer's with replacement oestrogens).

Prévention secondaire

Le rôle des hormones dans le traitement de la démence est moins probant. À ce jour, deux études randomisées avec groupe-contrôle sur le recours à un traitement à l'œstrogène chez les femmes atteintes de la maladie d'Alzheimer ne montrent aucun avantage ou

bénéfice.

Qualité de vie

Voir N. Eng, J. Med, 2003; 348 : 1839-54 et revoir l'article de Rivera-Woll et Davis (2004).

Risques établis

Cancer de l'endomètre

Le risque accru de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées à l'œstrogène (unopposed oestrogens) et qui n'ont pas subi d'hystérectomie est bien établi et ce traitement n'est pas recommandé (this practice is not recommended, frileuse formulation négative!). The PEPI (Postmenopausal Estrogen / Progestion (and estrogen only) Intervention Trial) JAMA 1995; 273 : 199-208.

Risques potentiels

Cancer du sein

Dans une importante méta-analyse portant sur plus de 52 000 femmes ayant un cancer du sein et 108 000 femmes composant le groupe-contrôle, aucune augmentation significative du risque de cancer du sein chez les femmes utilisant l'HTR depuis moins de 5 ans n'a été observée. Chez les femmes recevant un traitement à l'œstrogène seulement ou un traitement combiné depuis plus de 5 ans, le risque relatif était établi à 1,35 (Lancet, 1997, 350 : 1047-59).

L'équipe de la *WHI* a arrêté prématurément la recherche après 5,2 ans de suivi parce que le seuil statistique que les chercheurs s'étaient imposés en ce qui a trait au risque accru de cancer du sein a été atteint (JAMA 2002, 288 : 321-33). Au total, les femmes recevant un traitement combiné (CEE/MPA) avaient un risque de 1,26 plus élevé de cancer du sein que les femmes recevant un placebo. Cela se traduit par un risque absolu de 8 cas par 10 000. Toutefois, 12 305 femmes participant à l'étude n'avaient pas pris d'hormones avant le début de l'étude. Pour ces femmes, le risque de cancer du sein n'était pas accru (RR de 1,05). Selon les auteurs, les résultats de la *WHI* sont cohérents avec les données épidémiologiques publiées dans le Lancet en 1997.

Les auteurs soulignent qu'il est difficile d'attribuer l'augmentation du risque après 5 ans d'utilisation au traitement unique à l'œstrogène ou à la co-prescription. Le mode d'administration de l'œstrogène pourrait également être en jeu. Plusieurs études semblent indiquer que l'utilisation simultanée de progestatif peut entraîner un risque plus élevé de cancer du sein que l'utilisation unique d'œstrogène. Dans la récente Million Women Study, une cohorte de plus d'un million de femmes âgées de 50 à 64 ans, les utilisatrices d'HTR au recrutement étaient plus susceptibles de développer un cancer du sein que les femmes qui n'avaient jamais eu recours à l'hormonothérapie (Lancet 2003, 362 : 419-27). Le risque relatif s'élevait à 2,00 pour les utilisatrices du traitement combiné et à 1,30

pour celles utilisant des préparations composées uniquement d'œstrogène. Le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation de l'HTR. Toutefois, les utilisatrices qui auraient arrêté le traitement ne seraient pas à risque accru. Les résultats de la *WHI* portant sur le recours continu à l'œstrogène uniquement mené auprès des femmes ayant subi une hystérectomie pourraient permettre de clarifier la question. Les auteurs ajoutent que, contrairement à ce qu'on pourrait croire, qu'une histoire familiale de cancer du sein n'est pas associée à un risque accru de cancer du sein chez les utilisatrices de HTR. En outre, la mortalité due à un cancer du sein n'est pas accrue par le recours à l'HTR. Les études d'observation n'apportent aucune données laissant entendre que l'utilisation de l'HTR, après avoir eu un cancer, augmenterait la récurrence ou la mortalité par cancer du sein (Med J Aust 2002, 177; 347-51).

Selon une méta-analyse (The Lancet, 1997), le risque de cancer du sein est augmenté chez les utilisatrices d'œstrogènes et accroît avec la durée d'utilisation. Toutefois ce risque décroît en bonne partie, sinon complètement, après cinq ans de non-usage. L'augmentation des risques de cancer du sein est plus prononcée chez les femmes de plus faible poids (indice de masse corporelle). Enfin les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices d'œstrogènes étaient moins avancés que ceux diagnostiqués chez les non-utilisatrices. Ces résultats vont dans le sens d'observations comparant les femmes avant et après la ménopause. Le risque du cancer du sein est plus faible chez les femmes post-ménopausées que chez les femmes pré-ménopausées d'âges comparables. Cette protection en faveur des femmes ménopausées est plus prononcée chez les femmes dont le poids est faible. Selon une méta-analyse parue dans JAMA en 1991, le risque de cancer du sein ne semble pas augmenté avant au moins cinq ans d'utilisation. Après 15 ans d'usage, le risque relatif est de 1.3. Ce risque est surtout observé dans les études incluant des femmes à la pré-ménopause ou chez les femmes utilisant l'estradiol (avec ou sans progestérone); le risque étant de 2.2 après 15 ans.

Selon le numéro d'avril 2002 du J of N Cancer Institute les niveaux d'hormones sexuelles sont fortement associés au risque de cancer du sein.

Maladies cardio-vasculaires

Prévention primaire

Selon des données épidémiologiques, le traitement à l'œstrogène (unopposed oestrogen) serait associé à une réduction du risque de maladies coronariennes chez les femmes à la ménopause n'ayant pas de maladie reconnue (N Engl J Med 1987, 316, 1005-10). Quand l'œstrogène est combiné au progestatif, l'avantage sur le profil lipidique diminue. Toutefois, le progestatif concourant n'atténuerait pas les effets cardio-vasculaires positifs de l'œstrogène.

Dans la *WHI*, le risque absolu d'un infarctus du myocarde était de 7 cas par 10 000 femmes par année pour les utilisatrices dans leurs premières années d'usage. De fait, 66 % des femmes de cette étude avaient plus de 60 ans au début de la recherche, près de 70 % avaient un excès de poids et 4,4 % souffraient du diabète. Donc, bien que ces femmes

n'aient pas de maladies coronariennes, plusieurs étaient à risque cardio-vasculaire et n'étaient pas des femmes ménopausées en santé.

Prévention secondaire

Dans la HERS (*Hearth and œstrogen/progesteron replacement study*), une étude randomisée avec groupe contrôle à double insu, le traitement combiné (CEE 0,625 mg/day plus MPA 2,5 mg/day), ne donna pas de bénéfice comparé au placebo chez les femmes ayant une maladie cardiaque (JAMA 1998; 280; 605-13). Tout comme dans la WHI, il y avait plus de problèmes au cours de la première année d'utilisation de HTR, mais ces problèmes s'atténuent avec le temps. Les femmes de la HERS étaient à haut risque, l'âge moyen était de 67 ans, 20 % étaient diabétiques, plus de 55 % avaient un excès de poids, 13 % étaient des fumeuses et 10 % avaient une insuffisance cardiaque congestive.

En résumé, l'utilisation de l'HTR, afin de prévenir les maladies cardio-vasculaires devrait être fortement découragée. Les risques accrus de problèmes cardio-vasculaires chez les plus jeunes utilisatrices (péri et post) d'HTR ne sont pas connus. Toutefois, les maladies cardio-vasculaires sont peu communes chez les femmes en santé de moins de 60 ans et toute augmentation légère du risque de ce groupe à faible risque ne devrait pas se traduire par des problèmes cliniques significatifs.

Accident vasculaire cérébral (AVC)

Des études épidémiologiques publiées indiquaient que les utilisatrices de traitement à l'œstrogène étaient moins à risque d'avoir des AVC que les non-utilisatrices. Cependant, dans la WHI, un traitement hormonal combiné continu (CEE + MPA) était associé à un risque accru de 1,41 d'AVC chez les femmes dont l'âge moyen était de 63 ans. Cela équivalait à une augmentation absolue de 8 cas sur 10 000 femmes par année. Dans la WEST (Women's Estrogen and Stroke Trial) (n = 664), on enregistra que les femmes à la ménopause qui commençaient un traitement à l'œstrogène ou recevaient un placebo au cours des quelques semaines qui suivaient un AVC étaient plus susceptibles de subir un autre AVC au cours des six mois suivant le traitement. En outre, les AVC étaient plus graves dans le groupe traité à l'œstrogène (NEJ of Med, 2001, 343 : 1243-9). Dans la HERS, un traitement hormonal combiné continu n'avait pas d'effet sur le risque de AVC (JAMA, 1998, 280 : 605-13). En résumé, le risque d'AVC augmente chez les femmes âgées et l'HTR ne devrait pas être utilisée en prévention primaire et secondaire.

Thromboembolie veineuse

Dans les deux études, HERS et WHI, le résultat le plus inquiétant était l'augmentation double ou triple des thromboembolies, qui s'atténuait avec le temps dans la HERSII (JAMA, 2002, 288 : 58-66). Ce risque serait associé à la chirurgie et à l'hospitalisation qui entraîne une immobilisation qui peut s'avérer néfaste.

Cancer ovarien

L'*American Cancer Society's Cancer Prevention Study II (ACSCPSII)*, une étude prospective avec suivi post-mortem menée auprès de 211 581 femmes ménopausées, a permis de noter une légère augmentation de la mortalité par cancer ovarien chez les

femmes ayant eu recours à l'hormonothérapie pendant dix ans ou plus (JAMA, 2002 : 285; 1460-65).

Dans une autre étude menée auprès de 44 241 femmes ménopausées, il y avait une légère augmentation du risque absolu du cancer ovarien chez les femmes ayant eu recours au traitement hormonal à l'œstrogène au moins 10 ans. Le risque était de plus de 2 cas par 10 000 femmes par année. Cette augmentation du risque était prédominante chez les femmes ayant subi une hystérectomie, ces femmes étant plus susceptibles de s'être fait prescrire un traitement à l'estrogène à long terme. Le rôle de l'hystérectomie dans le développement du cancer de l'ovaire n'est pas clair. Somme toute, le risque absolu du cancer ovarien chez les utilisatrices d'un traitement hormonal est faible et peut être associé à l'utilisation à long terme de traitement à l'œstrogène uniquement. Enfin, les femmes, dans les deux études citées antérieurement, étaient plus susceptibles de recevoir des doses plus fortes d'œstrogènes que les doses recommandées actuellement. (JAMA, 2002, 288; 334-7)

Vésicule biliaire

Dans la HERS, les utilisatrices de traitement hormonal étaient deux fois plus à risque de développer des troubles à la vésicule biliaire. Dans la HERS et dans la *WHI*, les participantes étaient plus âgées et obèses que l'ensemble des femmes auxquelles on prescrit habituellement l'HTR.

En conclusion

En se basant sur les données disponibles sur les risques et avantages des traitements hormonaux chez les femmes, l'HTR devrait être généralement prescrite à court terme pour le soulagement de symptômes ménopausiques et, dans le cas de la prévention de fractures attribuées à l'ostéoporose, pour des femmes « sélectionnées ». Selon Rivera-Woll (2004), après deux à cinq ans de traitement, chaque femme devrait avoir une discussion avec son médecin traitant au sujet des risques et avantages de continuer le traitement.

Annexe 2

Ce qu'on sait sur les divers groupes d'acteurs en fonction du médicament en général

Les utilisateurs de médicaments : attitudes et croyances à l'égard du médicament

Ce sont surtout les utilisateurs ou utilisateurs potentiels qui sont sous la loupe des chercheurs quand il est question de comprendre le rapport des êtres humains au médicament. En outre, selon Horne (1997), la non-observance (non adherence) de la médication serait une des grandes préoccupations des professionnels de la santé car 30% à 40% des médicaments ne seraient pas pris tels que prescrits. Il y aurait une non-observance non intentionnelle qui serait causé par l'oubli, le manque d'habileté à suivre les instructions, la mauvaise compréhension, des problèmes de santé physique (mauvaise vision, manque de dextérité). Il y aurait une non-observance délibérée (que d'aucuns qualifient d'intelligente).

Dans son chapitre sur les représentations de la médication et le traitement, Horne (1997) rapporte que la perception de la nécessité d'un médicament par les patients n'est pas reliée avec l'adhésion à la prescription (il faut toutefois noter qu'il y a peu de variance, 87% des patients percevraient le médicament comme nécessaire). Selon l'auteur, l'influence des croyances au sujet des médicaments s'effectuerait à travers les préoccupations spécifiques à propos d'un médicament. Un questionnaire le "Beliefs about Medicines Questionnaire" (BMQ) a été élaboré par Horne et ses collègues pour étudier les croyances spécifiques et générales à propos du médicament.

Les modèles largement utilisés pour expliquer la non-observance sont le modèle des croyances en matière de santé (Health Belief Model) et la théorie de l'action raisonnée (Theory of Reasoned Action). Mais les études s'inspirant de ces modèles donnent des résultats contradictoires. Horne (1997) soutient que ces modèles conçoivent le processus de prise de décision de manière statique et unique plutôt que comme un processus comportant plusieurs étapes dont le contenu peut varier d'un individu à l'autre. Horne propose le modèle d'autorégulation (self regulatory model) tenant compte des représentations individuelles d'une maladie particulière. Selon ce modèle, la structure de la représentation d'une maladie (à mettre en lien avec l'observance de la médication, je présume) serait constante à travers les groupes, mais le contenu de cette représentation varierait selon les individus. À travers les études consultées, Horne a élaboré une typologie des patients:

- 1) des patients qui ont une position positive face à la médication (ils concevraient la médication comme travaillant à l'unisson avec le corps pour promouvoir la santé);
- 2) des patients qui ont une position négative à l'égard du médicament (ils concevraient la médication comme un poison qu'on doit éviter);
- 3) des patients qui ont une position dualiste à l'égard du médicament (ils concevraient la médication comme à la fois bénéfique et nuisible. L'efficacité et la toxicité iraient de pair, les médicaments les plus efficaces auraient les effets secondaires les plus marqués).

Les croyances des personnes teinteraient leur jugement au sujet de l'efficacité du médicament. Un médicament pris de manière continue serait perçu moins efficace (selon certaines croyances, les patients s'immuniseraient contre le médicament, dans les cas du traitement des rhumatismes, par exemple). **L'utilisation prolongée** d'un médicament pourrait entraîner, du point de vue de certaines personnes, la pharmacodépendance et l'accoutumance. Dans le contexte médical, la pharmacodépendance (addiction) est définie comme un état psychologique et physique de dépendance. Selon Horne (1997), relativement peu de médicaments auraient cette propriété qui serait généralement limitée aux médicaments psychotropes. Certains patients (hypertendus, épileptiques, asthmatiques) interpréteraient la modification de leur prise de médicament comme une façon d'avoir plus de pouvoir sur leur santé. L'utilisation prolongée de médicaments peut-être associée à des effets à long-terme obscurs. Cette croyance amènerait, par exemple, des hypertendus à arrêter de prendre les anti-hypertenseurs pendant une certaine période de temps, quelques mois, par exemple, pour donner une pause à leur corps.

Pour certains patients, le **nombre et la dose de médicaments prescrits** seraient des indicateurs de la gravité de la maladie et des fluctuations dans les doses seraient interprétées comme des indices d'amélioration ou de détérioration de leur état de santé.

Les remèdes "**naturels**" seraient généralement perçus comme plus sécuritaires que les médicaments.

Les médecins et leurs rapports aux médicaments

Selon Horne (1987), les résultats d'études menées auprès des médecins montrent que: le tiers des médecins pensent que les médecins en général **prescrivent trop** de médicaments, mais les pourcentages varient en fonction de la classe de médicaments (antibiotiques 23%, antidépresseurs 30%, tranquillisants plus de 50%).

Des entrevues menées auprès de 446 médecins (Guldal et al, 2000) nous apprennent que:

- 53,9% des médecins rapportent avoir reçu la visite d'un représentant d'une compagnie pharmaceutique au moins une fois par jour;
- 43,5% des médecins rapportent consacrer 15 minutes ou plus par jour à ces visites;
- 67,7% des médecins pensent que l'information fournie par le représentant n'est pas fiable;
- 62,8% des médecins croient que ces représentations n'ont pas d'effets sur leurs pratiques de prescription;
- 43,9% des médecins rapportent que les cadeaux ont peu d'effet sur leurs pratiques de prescription;
- 80,3% rapportent que ces cadeaux sont répartis inégalement entre les médecins selon les médicaments qu'ils prescrivent;
- 23,5% des médecins sont en faveur de la prohibition des programmes de promotion;
- 90,6% des médecins sont d'accord pour dire que les médicaments sont trop chers;
- 82,9% des médecins reconnaissent l'existence de la sur-prescription.

Plusieurs études empiriques ont montré que les patrons de prescription des médecins sont modelés par le marketing auquel ils sont exposés (voir les 8 références fournies par Reist et al, 2004). Plusieurs médecins nient être personnellement influencés par les cadeaux qu'ils reçoivent des compagnies pharmaceutiques, mais en revanche ils concèdent volontiers que plusieurs médecins peuvent l'être (Hopper et al, 1997, dans Reist et al, 2004). Même si les patrons de prescription de certains médecins ne sont pas modifiés par le marketing des compagnies pharmaceutiques, le fait que le grand public sache que des cadeaux peuvent être offerts aux médecins nuit à la confiance envers ces professionnels (Mainous et al, 1995). Lors d'un sondage mené auprès de 268 médecins et de leurs patients, Gibbons et al, ((1998) dans Reist et al, 2004) ont montré que les personnes qui consultaient le médecin croyaient plus volontiers que les médecins eux-mêmes que les cadeaux offerts à ces derniers n'étaient pas appropriés et pouvaient les influencer. La "Pharmaceutical research and Manufacturers of America (PhRMA) a publié un code en

2002, fournissant des recommandations au sujet des interactions entre représentants pharmaceutiques et professionnels de la santé. Parmi les recommandations principales on suggère que « les représentants gardent la science et l'éducation, plutôt que le divertissement, au cœur de leurs activités, le financement des congrès doit être limité à l'événement lui-même et ne doit pas accorder de fonds à des participants en particulier. En outre, rien ne pouvant interférer avec l'indépendance de prescrire ne doit être offert au professionnel de la santé » (dans Reist et al, 2004).

Institutions d'enseignement, rapport aux médicaments et à l'industrie pharmaceutique

Certaines institutions éducatives ont développé des interventions afin que les étudiants soient conscients de l'influence que les compagnies pharmaceutiques peuvent avoir sur leur pratique future. Dans certaines universités, une intervention éducative simple permet aux étudiants de développer leur sens critique (Shaughnessy et al, 1995; Wilkes et al, 2001, dans Reist et al, 2004). D'autres institutions, comme l'École de médecine de McMaster en Ontario, ont adopté une approche plus radicale restreignant l'accès au campus des compagnies pharmaceutiques. Les médecins provenant de ces programmes rapportent moins de contacts avec les représentants des compagnies pharmaceutiques et démontrent des attitudes plus critiques envers le matériel présenté par ces compagnies (Wilkes et al, 2001).

La communauté scientifique et l'influence sur les pratiques de prescriptions, modulée par l'industrie pharmaceutique

La publication de résultats scientifiques sur les médicaments est associée à des changements dans les pratiques de prescriptions. Toutefois, les activités promotionnelles initiées par les compagnies pharmaceutiques semblent favoriser l'adoption de changements favorables à leur égard, au Canada et aux États-Unis (étude portant sur RAMIPRIL et SPIRONOLACTONE) (Majumdar et al, 2003).

L'industrie pharmaceutique et la publicité directement aux consommateurs

Les études portant sur les effets de la publicité directement aux consommateurs aux États-Unis nous apprennent que ce type de publicité (Findlay, 2001):

- informe (alert) les consommateurs de l'existence de nouveaux médicaments et des problèmes qu'ils peuvent traiter;
- entraîne une augmentation des demandes des consommateurs pour ces médicaments;
- contribue à l'augmentation récente du nombre de prescriptions;
- entraîne une augmentation des ventes et des revenus des compagnies pharmaceutiques;
- entraîne une augmentation des coûts pour les assureurs, les gouvernements et les consommateurs.

Les pratiques promotionnelles devraient être revues, mais elles ne le seront pas à l'initiative de la profession médicale ou des gouvernements. Le plus grand espoir repose sur les organismes militants (grass roots movement) (Lexchin, 1987).

Les études de Donohue et al (2004, a et b) montrent que la publicité directement aux consommateurs sur les antidépresseurs a peu d'effet sur le choix du médicament, mais que le marketing auprès des médecins a une influence marquée. La publicité directement aux consommateurs encourage ceux-ci à consulter les médecins pour des problèmes qui n'étaient pas traités antérieurement et donc à recevoir une médication. Ce n'est que le marketing effectué auprès des médecins qui influencerait le choix du médicament prescrit.

L'industrie pharmaceutique et l'influence sur les professionnels de la santé, autres que les médecins

Selon Reist et al (2004), les représentants des compagnies pharmaceutiques sont heureux d'inclure les psychologues à leurs événements promotionnels afin d'assurer une certaine uniformité dans le personnel des institutions ce qui, en retour, décourage les critiques. Même si les psychologues ne prescrivent pas de médication, plusieurs rapportent faire de fréquentes recommandations aux médecins à propos des psychotropes, par exemple.

Références

Majumdar, S. R., Almasi, E. A., & Stafford, R. S. (2004). Promotion and Prescribing of Hormone Therapy After Report of Harm by the Women's Health Initiative. *JAMA*, 292(16), 1983-1988.

The Women's Health Initiative Study Group (1988). Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clinical Trials*, 19, 61-109.

Machens, K., & Schmidt-Gollwitzer, K. (2003). Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Hormone Replacement Therapy: an Epidemiological Dilemma? *Human Reproduction*, 18(10), 1992-1999.

Warren, M. P. (2004). A comparative review of the risks and benefits of hormone replacement therapy regimens. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190, 1141-1167.

McDonough, P. G. (2002). The Randomized World is not Without its Imperfections: Reflections on the Women's Health Initiative Study. *Fertility and Sterility*, 78(5), 951-956.

Houck, J. A. (2002). How to Treat a Menopausal Woman: A History, 1900 to 2000.

Current Woman's Health Reports, 2, 349-355.

Potshuma, W. F. M., Westendorp, R. G. J., & Vandenbroucke, J. P. (1994). Cardioprotective Effect of Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women: Is the Evidence Biased? *BMJ*, 308, 1268-1269.

Stampfer, M. J., & Colditz, G. A. (1991). Estrogen Replacement Therapy and Coronary Heart Disease: A Quantitative Assessment of the Epidemiologic Evidence. *Preventive Medicine*, 20, 47-63.

Godsland, I. F. (2001). Effects of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy on Lipid, Lipoprotein, and Apolipoprotein (a) Concentrations: Analysis of Studies Published from 1974-2000. *Fertility and Sterility*, 75(5), 898-915.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997). 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. *The Lancet*, 350, 1047-1059.

Steinberg, K., Thacker, S. B., Smith, S. J., Stroup, D. F., Zack, M., Flanders, D., & Berkelman, R. L. (1991). Meta-analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *JAMA*, 265(15), 1985-1990.

Meurer, L. N., & Milwaukee, S. L. (2002). Cancer Recurrence and Mortality in Women Using Hormone Replacement Therapy after Breast Cancer: Meta-analysis. *The Journal of Family Practice*, 51(12), 1056-1062.

Zweifel, J. E., & O'Brien, W. H. (1997). A Meta-Analysis of the Effect of Hormone Replacement Therapy Upon Depressed Mood. *Psychoneuroendocrinology*, 22(3), 189-212.

Myers, L. S. (1995). Methodological Review and Meta-Analysis of Sexuality and Menopause Research. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19(2), 331-341.

Dören, M. (1999). An Assessment of Hormone Replacement Therapy to Prevent Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int, Suppl. 2*, S53-S61.

Torgerson, D. J., & Bell-Syer, S. E. M. (2001). Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures. A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA*, 285(22), 2891-2897.

Compston, J. E., & Watts, N. B. (2002). Combination Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. *Clinical Endocrinology*, 56, 565-569.

The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2002). Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine

Prospective Studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(8), 606-616.

Dören, M., Nilsson, J.-A., & Johnell, O. (2003). Effects of Specific Post-menopausal Hormone Therapies on Bone Mineral Density in Post-menopausal Women: a Meta-analysis. *Human Reproduction*, 18(8), 1737-1746.

Shmueli, Y., Berlin, J. A., Knauss, J., & Lydick, E. (2003). Compliance with oral HRT in Postmenopausal Women in Clinical Trials – Meta Analysis. *Maturitas*, 46, 33-44.

Udoff, L., Langenberg, P., & Adashi, E. Y. (1995). Combined continuous hormone replacement therapy: A critical review. *Obstetrics & Gynecology*, 86(2), 306-316.

Smith, H. O., Kammerer-Doak, D. N., Barbo, D. M., & Sarto, G. E. (1996). Hormone Replacement Therapy in the Menopause: A Pro Opinion. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 46(6), 343-363.

Bestul, M.B. et al (2004). Impact of the Women's Health Initiative Trial Results on Hormone Replacement Therapy. *Pharmacotherapy*, 24, 4, 495-9.

Brass, L.M. (2004). Hormone Replacement Therapy and Stroke: Clinical Trials Review. *Stroke*, 35, 11, 1, 2644-7.

Caldwell-Gourley, C.A. (2001). Alternative Discourse on Menopause: An examination of the Decision Making Processus of Women Regarding Menopausal Concerns. Thèse de doctorat.

Haas, J.S., Kaplan, C.P. (2004). Changes in the Use of Postmenopausal Hormone Therapy After the Publication of Clinical Trial Results. *Ann Intern Med*, 140 (3), 184-188.

Harman, S.M. et al (2004). Is the *WHI* Relevant to HRT Started in the Perimenopause? *Endocrine*, 24, 3, 195-202.

Hendrix, S.L. (2003). Hormone Therapy: Evolving Concepts. *Curr opin rheumatol*, 15, 4, 464-8.

Horne, R. (1997). Representations of Medication and Treatment: Advances in Theory and Measurement. Dans K.J. Petrie, Wieneman, J.A. (eds) *Perceptions of Health and Illness*. Harwood Academic Publishers.

Lyons, et al (2003). Managing Menopause: A Qualitative Analysis of Self-help Literature for Women at Midlife. *Social science and medicine*, 56, 1629-1642.

MacLennan, A.H. et al (2004). Hormone Therapy Use after the *WHI*. *Climateric*, 7, (2), 138-42.

Majumdar, S.R., Almar, E.A., Stafford, R.S. (2004). Promotion and Prescribing of Hormone Therapy after Report of Harm by the *WHI*. JAMA, 298, 16, 1983-8.

Oudshoorn Nelly (1994). Beyond the Natural Body : Archeology of Sex Hormones. London : Routledge (Pas à la bibliothèque de l'Université Laval, voir à l'UQAM).

Pickar, J.H. (2004). Controversies in Menopausal Hormone Therapy. Endocrine, 24, 3, 185-6.

Sawka, A.M. et al (2004). Attitudes of Women who Are Currently Using or Recently Stopped Estrogen Replacement Therapy with or without Progestins: Results of the Aware Survey. J of Obstet Gynecol Can, 26, 11, 967-74.

Voda, Ann M. (1997). Menopause me and you. The Sound of Women Pausing. New York: Harrington Press.

Wallis. Jo-Anne (2003). The Hormone Replacement Therapy Experience: Women's Perspective. Thèse de maîtrise en sciences infirmières.

Writing group of the *WHI* (1998). Design of the Women's Health Initiatives Clinical Trial and Observational Study. The *WHI* Clinical Coordinating Center. Division of Public Health Sciences. New York: Elsevier Science.