Ménopause et THM : quoi de neuf ? Consensus international sur le traitement hormonal de la ménopause (novembre 2012)

→ **A. TAMBORINI**
Service de chirurgie cancérologique, gynécologique et du sein.
Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

Ces dix dernières années ont connu bon nombre de débats et de controverses autour du traitement hormonal de ménopause (THM) et ont été marquées par des fluctuations dans les opinions et l'appréhension de ce traitement.

Les principales sociétés nationales de ménopause ont émis et régulièrement mis à jour des recommandations concernant l'emploi du THM. Une certaine confusion est venue au départ de différences significatives entre ces recommandations. De plus, de nouvelles données venaient parfois remettre en question les recommandations précédentes entretenant ainsi la confusion. Avec les années et dans les versions plus récentes, les différences de recommandations se sont amenuisées.

Pour cette raison, l'*International Menopause Society* (IMS) a pris l'initiative d'organiser une table ronde en novembre 2012 avec des représentants des principales sociétés internationales afin d'obtenir un consensus sur les éléments essentiels du traitement hormonal de la ménopause. Le but était de produire un document court comportant uniquement les points importants du consensus. Cette année, nous avons décidé d'examiner, un par un, les points de ce consensus en les commentant et en envisageant leurs applications pour la pratique quotidienne.

Rappel

En juillet 2002, ont été publiés les premiers résultats de l'étude américaine, *Women's Health Initiative* (WHI) remettant en question le rapport bénéfices-risques favorable, en particulier cardiovasculaire, du THM, du moins celui employé aux Etats-Unis [1]. Puis, en août 2003, l'étude britannique, *Million Women Study* (MWS), a retrouvé une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes sous THM, en particulier estroprogestatif [2].

A la suite de ces publications, l'Emea, agence européenne du médicament, et l'Afssaps ont émis le 3 décembre 2003 de nouvelles recommandations encadrant et restreignant l'emploi du THM. Ces recommandations sont toujours en vigueur aujourd'hui (***voir Annexe I***) Ces restrictions des autorités de santé ont quelque peu désorienté les prescripteurs de THM et alarmé et inquiété leurs patientes, abondamment informées par les médias et qui se sont détournées du THM.

Ainsi, depuis 2002, l'emploi et les ventes de THM ont nettement régressé dans tous les pays occidentaux et en particulier en France où les ventes ont quasiment été divisées par quatre et ont encore un peu décliné l'année passée (***voir Annexe II***).

Depuis dix ans, de très nombreuses études ont été publiées, en particulier concernant les suites de la *Women's Health Initiatives* (WHI), des ré-analyses remettant en cause ses résultats et ses conclusions [3, 4] ainsi que des données régulières de l'étude française E3N [5].

Le Consensus international : aspects pratiques

Le texte du "Consensus international sur le traitement hormonal de ménopause" a été approuvé par *The American Society for Reproductive Medicine*, *The Asia Pacific Menopause Federation*, *The Endocrine Society*, *The European Menopause and*

Ménopause et THM

THM : Aspects pratiques des recommandations actuelles
d'après Alain Tamborini

1. Le THM ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique.
2. Le THM n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes.
3. Le THM peut être prescrit en cas de troubles climatériques gênants, en particulier les bouffées de chaleur, retentissant sur la qualité de vie.
4. La patiente traitée doit être informée et volontaire.
5. Le THM doit être prescrit ou renouvelé à la dose minimale efficace.
6. La durée du traitement doit être la plus courte possible et limitée à la durée des troubles gênants.
7. Il faut réévaluer régulièrement, au moins chaque année, l'intérêt de la poursuite du traitement.
8. Chez la femme ménopausée entre 50 et 60 ans, sans fracture et présentant des troubles climatériques, le THM peut être indiqué en prévention de la perte osseuse postménopausique quand l'ostéodensitométrie témoigne d'une ostéopénie ou d'une ostéoporose.

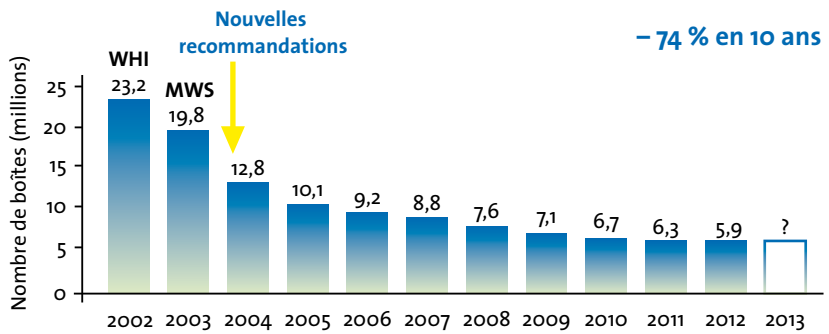
Annexe I : Recommandations actuelles.

Baisse de l'emploi et des ventes de THM en France (2002-2012)

Depuis 10 ans, l'emploi et les ventes des THM en France ont régulièrement baissé et cette baisse s'est encore poursuivie en 2012. Quatre fois moins de ventes de THM ne signifie pas automatiquement quatre fois moins de femmes traitées car la baisse des ventes de THM résulte de trois phénomènes qui s'additionnent : la baisse du nombre de femmes traitées, la durée plus courte des traitements, mais aussi la diminution des doses employées. En effet, en particulier avec le gel qui est la forme galénique la plus employée et avec la réduction des posologies employées, un flacon ou un tube de gel à l'estradiol dure souvent plus d'un mois, voire deux mois ou même plus longtemps.

En effectuant des ajustements tenant compte de ces modes d'utilisation, nous estimons le nombre de femmes sous THM en France à environ 650 000 dont les deux tiers utilisent l'estradiol par voie cutanée, essentiellement en gel. Le dernier tiers emploie un traitement par voie orale dont environ 100 000 suivent un THM par préparation estroprogestative combinée.

THM de 2002 à 2012 : les chiffres



Annexe II.

Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation, The North American Menopause Society et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Ce Consensus a été publié dans le numéro d'avril 2013 de Climacteric, le Journal officiel de l'*International Menopause Society* et on peut le consulter sur le site de l'IMS (imsociety.org).

1. L'option d'un THM doit être une décision individuelle fondée sur un objectif de qualité de vie et de bonne forme en tenant compte de facteurs de risque comme l'âge, la durée de la ménopause, les risques thromboemboliques, vasculaires (coronaropathie ou accident vasculaire cérébral [AVC]) et de cancer du sein

Tout le monde s'accorde pour dire qu'il n'y a pas de traitement hormonal standard convenant à toutes les femmes mais que le traitement doit être personnalisé "*tailored*" en fonction des objectifs à atteindre pour une femme considérée avec ses symptômes, son terrain, ses desiderata et sa balance bénéfices-risques. Les risques varient d'une femme à l'autre, en particulier en fonction de l'âge de la patiente et du timing d'instauration du THM en fonction de l'ancienneté de sa ménopause. En France, nous disposons d'une soixantaine de produits hormonaux estrogéniques utilisables dans le THM et disponibles en trois voies d'administration (par voie cutanée en gel ou patch ou par voie orale en comprimés).

2. Le THM est le traitement le plus efficace pour les bouffées de chaleurs post ménopausiques, quel que soit l'âge, mais les bénéfices l'emportent nettement sur les risques pour les femmes de moins de 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause

Les troubles climatériques tiennent une place prépondérante et incontournable

dans les indications du traitement hormonal : pas de THM sans troubles climatériques. Les bouffées de chaleur concernent environ 75 % des femmes à la ménopause. Elles s'accompagnent le plus souvent de sueurs, volontiers nocturnes, source de réveils, d'insomnie et de fatigue. Le nombre, l'intensité des bouffées et des sueurs varient considérablement d'une femme à l'autre, jusqu'à 15, 20 par jour et par nuit avec des sueurs profuses pouvant contraindre à changer les draps. Comme cela a été bien montré dans l'ancienne étude de Mac Kinlay [6] et comme nous le constatons tous les jours, les troubles vasomoteurs commencent avec les irrégularités menstruelles de la périménopause. Dans la moitié des cas, les bouffées de chaleur durent plus de 5 ans et plus de 10 ans dans encore environ un tiers des cas. Dans l'étude HERS, à 70 ans, environ 1 femme sur 5 présente encore régulièrement des bouffées de chaleur [7].

En cas de troubles vasomoteurs gênants, le THM est le seul traitement permettant de les supprimer rapidement (dès le premier mois de traitement) et totalement chez la grande majorité des femmes. Aucun autre traitement ne peut prétendre à une efficacité semblable.

>>> Existe-t-il des alternatives au THM pour traiter les bouffées de chaleur gênantes ?

Depuis le retrait européen du véralipride, il n'existe plus qu'un seul produit non hormonal ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des bouffées de chaleur : l'Abufène. C'est un acide aminé, la bêta-alanine, agissant sur les phénomènes de vasodilatation périphérique qui n'a ni contre-indications, ni effets secondaires et peut être employée sans limitation de durée. Cependant, son efficacité est inconstante, très variable et imprévisible d'une femme à l'autre. Si le seul objectif est le soulagement des bouffées de chaleur, en particulier chez une femme réticente vis-à-vis des traitements hormonaux ou ayant eu un cancer du sein,

Pour traiter les troubles vasomoteurs, il existe aussi un certain nombre de produits "naturels" comme Sérélys. Par ailleurs en 2012, les laboratoires Boiron ont commercialisé un nouveau traitement homéopathique, Acthéane, contenant une association de principes homéopathiques et destiné à traiter les bouffées de chaleur.

Tous ces traitements symptomatiques non hormonaux peuvent toujours être essayés sans risque mais sans garantir un résultat comme on pourrait le faire avec un THM. Il faut aussi savoir qu'ils ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie et peuvent donc se révéler assez onéreux au long cours.

3. Le THM est efficace et peut être indiqué dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les femmes à risque avant 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause

Suivant les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Afssaps), le THM conserve sa place dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes de 50 à 60 ans, non fracturées (***fig. 1***) et présentant des troubles climatériques. Le THM constitue ainsi le moyen le plus simple, le plus efficace et aussi le moins coûteux de prévenir l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque osseux dans les années qui suivent la ménopause [8, 9].

Le THM est le seul traitement ayant démontré dans une étude randomisée (WHI) [1] son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans une population générale (sans mesure de la densité minérale osseuse).

4. Des études randomisées, d'observation et des méta-analyses montrent que des doses habituelles d'estrogènes peuvent diminuer les maladies coronariennes et la mortalité toutes causes confondues pour les femmes de moins de 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause. Les données du traitement combiné dans cette population montrent la même tendance pour la mortalité, mais dans la plupart des essais randomisés il n'y a ni augmentation ni diminution des maladies coronariennes

Dès 2002, dans une partie de leur article consacré aux limites de l'étude, les auteurs de la WHI, eux mêmes, écrivaient déjà qu'ils n'avaient testé qu'un seul traitement et que ces résultats n'étaient pas forcément applicables à des posologies plus faibles du même traitement ou avec d'autres estrogènes et progestatifs par voie orale ou encore avec des estrogènes transdermiques et de la progestérone naturelle [1].

En 2006, une réanalyse des résultats de l'étude WHI par ses propres auteurs a fait envisager la notion de "fenêtre d'intervention" [10]. Les effets, positifs ou délétères, du THM sur le risque cardiovasculaire pourraient dépendre du timing de son

Les phytoestrogènes

Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale qui ont une très faible action estrogénique car leur structure ressemble à celle des estrogènes. Les phytoestrogènes ont le statut de compléments alimentaires et sont mis sur le marché sans avoir à se soumettre à la très rigoureuse AMM des médicaments. Dans certaines études mais pas dans d'autres, chez certaines femmes mais pas chez d'autres, ils ont montré une certaine efficacité (toujours inférieure à celle du THM) sur les bouffées de chaleur. Cependant, les phytoestrogènes ne peuvent certainement pas remplacer un THM dont ils n'ont pas toutes les vertus thérapeutiques.

Ménopause et THM

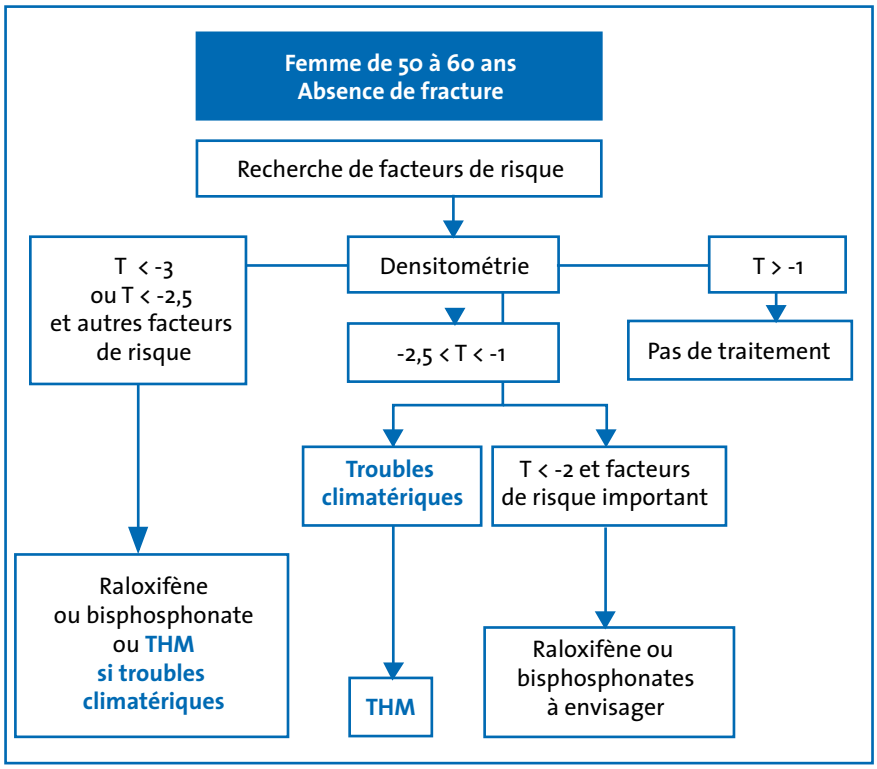


Fig. 1: Place du THM dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique.

emploi. Les estrogènes auraient un rôle préventif s'ils sont pris dès l'installation de la ménopause avant la constitution des plaques d'athérome. A l'inverse, les estrogènes auraient un effet négatif et aggravant, lorsque le traitement est institué à distance de la ménopause quand les plaques d'athérome sont déjà constituées. Cette notion de timing dans l'instauration du THM pourrait contribuer à expliquer les apparentes contradictions entre les résultats de la WHI et les précédentes études de cohortes qui avaient retrouvé une protection cardiovasculaire sous THM.

En 2006, dans une méta-analyse de 23 essais concernant 39 049 femmes, Salpeter a retrouvé un bénéfice cardiovasculaire (RR = 0,68 avec IC: 0,48-0,96) quand le THM était débuté moins de 10 ans après la ménopause et chez les femmes de moins de 60 ans. A l'inverse, il n'a pas retrouvé de bénéfice quand le THM avait été commencé après 60 ans ou chez les femmes ménopausées depuis plus de 10 ans [11].

En 2008, dans la vaste étude de cohorte au long cours des infirmières de Boston, menée chez 70 000 femmes, F. Grodstein et M. Stampfer ont retrouvé un effet protecteur cardiovasculaire du THM, par estrogènes seuls ou par estroprogestatifs, quand le THM est instauré dès l'installation de la ménopause [12].

En avril 2011, a été publiée dans le *JAMA* une étude concernant le suivi pendant 10,7 ans de 7 645 femmes hystérectomisées sur les 10 739 qui avaient été enrôlées dans l'étude randomisée WHI par estrogènes seuls. Chez les femmes qui ont suivi un traitement pendant 5,9 années en moyenne, on ne retrouve pas d'augmentation (ou de diminution) des risques cardiovasculaires, de phlébite, d'AVC, de fracture du fémur, de cancer colorectal ou de la mortalité globale. Les résultats sont plus favorables chez les femmes les plus jeunes [13].

En 2012, ont été présentés les résultats de l'étude KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*) [14]. Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle versus placebo qui a duré 4 années et a concerné 727 femmes de 42 à 58 ans avec une moyenne de 52 ans à l'inclusion (contre 63 ans pour la WHI) réparties en 3 groupes :
– un groupe placebo ;
– un groupe traité par estrogènes conjugués équins (Premarin) à la dose de 0,45 mg/jour (0,625 mg/jour pour la WHI) + 200 mg/jour de progestérone micronisée 12 jours par mois ;
– un groupe traité par patch d'estradiol dosé à 50 µg/jour (Climara) + 200 mg/jour de progestérone micronisée) 12 jours par mois.

Quatre-vingts pour cent des femmes ont poursuivi leur traitement pendant 4 ans et 64 % l'ont poursuivi après l'arrêt de l'étude.

L'athérome a été évalué selon deux paramètres : l'épaisseur intima-média (mesurée par ultrasons) et les calcifications des artères coronaires (évaluées par tomographie). Ces deux paramètres n'ont pas été aggravés par les THM. Ni la voie orale, ni la voie transdermique n'ont modifié la tension artérielle en contraste avec les doses plus fortes par voie orale utilisées dans la WHI. Les estrogènes par voie orale ont été associés avec une augmentation du HDL-cholestérol, une diminution du LDL-cholestérol mais une augmentation des triglycérides. Les estrogènes par voie percutanée n'ont pas modifié ces paramètres biologiques. Par ailleurs, dans les groupes THM, il y a eu un effet positif sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, l'humeur, la sexualité et la densité osseuse.

Cette étude a montré l'intérêt du traitement hormonal chez les femmes en début de ménopause et conforté le rôle

Ménopause et THM

important de la dose d'estrogènes, de la voie d'administration et du type de progestatif utilisé.

En octobre 2012, a été publiée dans le *British Medical Journal* (BMJ) une étude danoise randomisée : THM versus pas de traitement [15]. Les patientes sous THM recevaient soit le Trisequens (estradiol oral + Neta), soit l'estradiol oral seul en cas d'hystérectomie. 1 006 femmes ont été incluses avec un âge moyen à l'inclusion de 50 ans et un THM débuté dès l'installation de la ménopause. L'étude a duré 10 ans suivie d'une surveillance prolongée jusqu'à 16 ans. La dose d'estradiol (2 mg) employée était une pleine posologie. Les auteurs concluent que après 10 ans de traitement hormonal, les femmes traitées dès l'installation de la ménopause ont un risque réduit de mortalité, d'accident cardiovasculaire, d'infarctus, sans risque augmenté de cancer, de thromboses veineuse ou d'AVC.

5. Les risques thromboemboliques et d'AVC augmentent avec les estrogènes par voie orale mais restent faibles avant 60 ans. Des études d'observation soulignent un moindre risque avec la voie transdermique

En France, les deux tiers des femmes traitées suivent un THM par voie cutanée. Cette spécificité française a longtemps peu intéressé les auteurs anglosaxons. Au fil des années et des nouvelles études, la situation et les opinions ont évolué. Aujourd'hui, l'IMS reconnaît l'intérêt métabolique d'éviter le premier passage hépatique par la voie cutanée et signale que "de récentes études d'observation montrent que l'administration transdermique d'estradiol n'est pas associée à une augmentation du risque cardiovasculaire en particulier d'AVC et de phlébites" [16]. La *North American Menopause Society* (NAMS) s'accorde pour reconnaître qu'il est de plus en plus évident que l'hormonothérapie par voie transdermique peut être associée à un moindre risque de phlébite et d'AVC [17].

>>> Etude E3N

L'équipe Inserm de PY Scarabin a étudié les données de l'étude française E3N. Cette étude concerne une cohorte de 80 308 femmes de la MGEN nées entre 1925 et 1950 suivies en moyenne pendant 10,1 ans par des questionnaires envoyés régulièrement depuis 1990. Pendant cette période, ont été recensés 549 accidents thromboemboliques. Le risque est augmenté sous THS avec estrogènes par voie orale (risque à 1,7 avec IC : 1,1 à 2,8) alors qu'il ne l'est pas avec les estrogènes par voie cutanée (risque à 1,1 avec IC : 0,8-1,8). Par ailleurs, le risque varie suivant le type de progestatif associé : le risque n'est pas augmenté si on emploie la progestérone, un dérivé pregnane ou de la nortestostérone alors qu'il augmente avec les dérivés norpregnanes.

Les auteurs concluent que le choix de la voie d'administration de l'estrogène et de la nature du progestatif intervient dans le risque thromboembolique. La voie estrogénique cutanée associée à la progestérone semble l'association la plus sûre [18].

>>> Revue de la littérature

La même équipe française a fait une revue de la littérature concernant le risque thromboembolique sous THS par voie transdermique versus voie orale et a identifié 5 études d'observation. Une méta-analyse des données aboutit à la même conclusion : le risque est augmenté par voie orale (1,9 avec IC : 1,3-2,3) alors qu'il ne l'est pas par voie transdermique (1 avec IC : 0,9-1,1). Les auteurs aboutissent à la même conclusion : la voie cutanée semble la voie d'administration la plus sûre concernant le risque thromboembolique, en particulier pour les femmes à risque élevé (19).

6. Chez les femmes hystérectomisées, les estrogènes peuvent être prescrits seuls mais si l'utérus est en place, un progestatif doit leur être associé

7. Le risque de cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans est un problème complexe. Le risque de cancer du sein est d'abord associé avec l'addition d'un progestatif aux estrogènes et lié à la durée d'utilisation. Le risque attribuable au THM est faible et diminue à l'arrêt du traitement

En 1997, la méta-analyse d'Oxford, publiée dans le *Lancet*, rassemblait 90 % des données épidémiologiques disponibles à cette époque et avait déjà mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de THM avec un risque relatif (RR) à 1,14 [20]. L'étude WHI a retrouvé un sur-risque à 1,26 avec le THM estroprogestatif, mais pas avec le THM par estrogène seul préconisé chez les femmes hystérectomisées (1,21) (***tableau I***). Le sur-risque semble lié à l'adjonction d'un progestatif comme cela a été retrouvé dans les études Million [2] et aussi E3N [5]. Le risque augmente avec la durée du THM pour devenir significatif au-delà de 5 ans. Chez les femmes traitées par estrogènes seuls, il n'y a pas d'aug-

	RR THM estroprogestatif	RR THM estrogènes seuls
K sein	**1,26 (1-1,59)**	**0,77 (0,59-1,01)**
K colorectal	0,63 (0,43-0,92)	1,08 (0,75-1,55)
Fracture du col	0,66 (0,45-0,98)	0,61 (0,41-0,91)
Risque coronarien	**1,29 (1,02-1,63)**	**0,91 (0,75-1,12)**
AVC	1,41 (1,07-1,85)	1,39 (1,10-1,77)
Embolie pulmonaire	2,13 (1,39-3,25)	1,34 (0,87-2,06)

Tableau I : WHI : Risques relatifs suivant le type de THM.

Traitement	Risque relatif de cancer du sein
Estrogènes seuls	1,29 (1,02-1,65)
Estrogènes + progestérone micronisée	1 (0,83-1,22)
Estrogènes + dydrogestérone	1,16 (0,94-1,43)
Estrogènes + autres progestatifs	1,69 (1,50-1,91)

Tableau II : E3N : Risque relatif de cancer du sein en fonction du type de THM.

mentation du risque coronarien et une diminution du risque de cancer du sein à la limite de la significativité. Dans les deux essais, il y a une augmentation significative du risque d'AVC.

Les estrogènes sont les estrogènes conjugués équins et le progestatif est l'acétate de médroxyprogestérone (MPA).

En France, l'équipe E3N a analysé les données de 80 337 femmes ménopausées parmi lesquelles 2 354 cancers du sein sont survenus [5]. L'analyse a montré que parmi les utilisatrices de THM estroprogestatifs, le risque de cancer du sein variait selon le progestatif (***tableau II***).

Ainsi, aucune augmentation significative du risque n'a été mise en évidence chez les utilisatrices d'un estrogène combiné à de la progestérone ou à son isomère, la dydrogestérone, par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM. Au contraire, les autres combinaisons estroprogestatives étaient associées à des augmentations sensibles du risque de cancer du sein (RR à 1,69 en moyenne) sans différences importantes entre ces progestatifs. La prise d'un estrogène sans progestatif, traitement réservé aux femmes hystérectomisées, est aussi associée à un sur-risque. L'analyse n'a pas mis en évidence de différence suivant le mode d'administration de l'estrogène (gel, patch ou comprimés).

Dans l'appréciation de sur-risque de cancer du sein, il faut considérer d'autres facteurs de risque comme l'obésité, la consommation d'alcool et la densité mammaire élevée.

8. Les doses et la durée du traitement doivent être en accord avec les objectifs thérapeutiques et la sécurité et doivent être individualisés

>>> **Les doses :** il y a un consensus des autorités de santé et de toutes les sociétés savantes sur l'emploi de la dose minimale efficace. Dans la grande majorité des cas, on peut utilement réduire les doses d'estrogènes considérées comme "standard" : 2 mg/j d'estradiol par voie orale, 1,5 mg/j en gel et 0,050 mg/j en patch.

En pratique, une posologie quotidienne d'estradiol de 1 mg par voie orale, 0,75 mg en gel ou 0,025 mg en patch supprime les bouffées de chaleur de 4 femmes sur 5, tout en préservant leur capital osseux.

Les minidoses sont aussi efficaces que les doses dites standard sur les troubles vasomoteurs [22-24] et sur la sécheresse vaginale et peuvent préserver la densité minérale osseuse. Les faibles doses peuvent être mieux tolérées et avoir un meilleur rapport bénéfices-risques que les doses standard même si elles n'ont pas fait l'objet d'études sur de longues durées [25].

>>> **La durée :** il n'y a pas de durée limite, "couperet", fixée arbitrairement et qui s'appliquerait à toutes les femmes quels que soit l'âge de leur ménopause, leurs symptômes, leurs facteurs de risque et aussi leurs desiderata. Un traitement hormonal substitutif (THS) peut donc être poursuivi sans limitation de durée fixe, tant que persistent des troubles climatériques gênants et altérant la qualité de vie, chez une femme informée et volontaire.

Comme nous l'avons vu, les bouffées de chaleur, qui s'accompagnent souvent de sueurs nocturnes et d'insomnie, touchent 75 % des femmes, persistent plus de 5 années dans la moitié des cas et même plus de 10 ans chez près d'une femme sur 3. Dans l'étude Hers, à 70 ans, environ 1 femme sur 5 présente encore régulièrement des bouffées de chaleur [7] (***fig. 2***).

>>> **La ré-évaluation du THM :** il faut réévaluer régulièrement, au moins une fois par an, la pertinence de la poursuite du traitement. On peut, chaque année, suspendre le traitement pendant un ou deux mois, sans autre inconvénient que la réapparition éventuelle des bouffées de chaleur. Si les symptômes redeviennent gênants, on pourra reprendre le traitement si on le juge opportun et avec le consentement de la patiente. On peut aussi réduire progressivement les doses et/ou la durée d'administration du traitement au cours du mois afin d'obtenir une réduction progressive évitant ainsi un sevrage brutal.

9. Pour les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée, le traitement systémique est recommandé au moins jusqu'à l'âge moyen habituel de la ménopause naturelle

L'âge moyen de survenue de la ménopause est de 51 ans. En fait, il s'agit d'un âge moyen arithmétique qui recouvre une grande fourchette d'âge : on estime que 80 % des femmes seront ménopausées

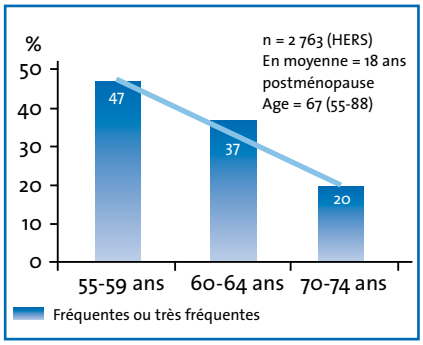


Fig. 2 : Persistance des bouffées de chaleur selon l'âge.

Ménopause et THM

Noms	Composition	Présentation
Colposeptine	Promestriène	Comprimés vaginaux
Colpotrophine	Promestriène	Crème vaginale, capsules vaginales
Florgynal	Estriol	Gélules vaginales
Gydrelle	Estriol	Crème vaginale
Physiogine	Estriol	Crème vaginale, ovules, comprimés
Trophicrème	Estriol	Crème vaginale
Trophigil	Estriol	Gélules vaginales

Tableau III : Estrogènes à action locale vaginale : produits disponibles.

entre 45 et 55 ans, 10 % avant 45 ans et 10 % après 55 ans. L'âge de la ménopause naturelle est programmé pour chaque femme et pratiquement rien ne pourra le modifier. L'âge de la puberté, le nombre de grossesses, la prise de la pilule antérieure n'influent pas sur le moment de survenue de la ménopause. Seul un tabagisme peut l'avancer de façon modérée (une à deux années). 1 à 2 % des femmes seront ménopausées avant 40 ans et il semble logique de leur proposer de façon préférentielle un THM jusqu'à l'âge moyen habituel de la ménopause.

10. L'état actuel des connaissances ne permet pas d'indiquer l'administration de THM aux femmes qui ont eu un cancer du sein

Un cancer du sein représente une contre-indication absolue à l'instauration ou à la poursuite d'un THM. Se pose alors le problème délicat de femmes ayant eu un cancer du sein et présentant des troubles vasomoteurs importants et très gênants chez lesquelles nous sommes très limités au point de vue thérapeutique. Il faut avoir recours à un ou des traitements non hormonaux mais avec une inconstance de résultat (*voir ci-dessus*).

11. Le traitement local, vaginal, par estrogènes à faible dose est à préférer pour les femmes qui se plaignent uniquement de sécheresse vaginale et de dyspareunie

Les femmes qui se plaignent de sécheresse vaginale pouvant gêner leurs relations sexuelles peuvent être améliorées par des traitements hormonaux locaux en crèmes et ovules à base d'estriol ou de promestriène (***tableau III***). On associera judicieusement, le soir au coucher, de la crème à appliquer au niveau vestibulaire à des ovules pour la cavité vaginale. Un traitement d'attaque d'une quinzaine de jours pourra être relayé par un traitement d'entretien au long cours, 2 ou 3 soirs par semaine. Efficaces quand ils sont bien suivis, ces traitements locaux requièrent une certaine motivation pour la sexualité, une détermination à obtenir un résultat et de la persévérance. Ils peuvent être jugés un peu contraignants par nos patientes car ils entraînent souvent des écoulements nécessitant une protection. Ils peuvent être employés seuls ou en complément d'un THM.

Par ailleurs, après la ménopause, une diminution de la libido constitue une plainte récurrente tandis que la lubrification vaginale au cours de l'activité sexuelle est habituellement moins abondante et plus lente à se manifester. L'usage d'un lubrifiant intime lors des rapports peut alors souvent constituer un précieux appoint. Le traitement local peut être employé seul, mais peut aussi être utilement et judicieusement associés à un THM en cas de sécheresse persistante malgré le THM.

Au total, avec des précautions d'emploi, le THM conserve une place de choix et irremplaçable dans la prise en charge des troubles climatériques.

Bibliographie

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results for the Women's Health Initiative. Randomized control trial. *JAMA*, 2002 ; 228 : 3 : 321-333.
2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003 ; 362 : 419-427.
3. Shapiro S, Farmer R, Mueck O *et al.* Does hormone replacement therapy cause breast cancer ? An application of causal principles to three studies. Part 2 : The Womens's Health Initiative : estrogen plus progestogen. *Fam Plann Reprod Health Care*, 2011 ; 37 : 165-172.
4. Shapiro S, Farmer R, Mueck O *et al.* Does hormone replacement therapy cause breast cancer ? An application of causal principles to three studies. Part 3 : The Womens's Health Initiative : unopposed estrogen. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2011 ; 37 : 225-230.
5. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2008 ; 107 : 103-111.
6. Mc Kinlay SM, Brambilla DJ, Postner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*, 1992 ; 14 : 103-115.
7. Barnabei VM, Grady D, Stowall DW *et al.* Menopausal symptoms in older women and effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*, 2002 ; 100 : 1209-1218.
8. Tamborini A, Ruiz JC. Place actuelle du traitement hormonal substitutif dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique : le point de vue du gynécologue. *Revue de Médecine Interne, numéro spécial Ostéoporose,* 2004 ; 25 (suppl.5) : s580-7.
9. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA,* 2001 ; 285 : 2891-2897.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007 ; 297 : 1465-1477.
11. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E *et al.* Brief report : coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2006 ; 363-366.
12. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ *et al.* Postmenopausal hormone therapy and stroke : role of time since menopause and

Ménopause et THM

age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*, 2008 ; 168 : 861-866.
13. Lacroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE *et al.* Health outcomes afyter stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy : a randomized controlled tria. *JAMA*, 2011 ; 305 : 1 305-14.
14. KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) keepstudy.org
15. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL *et al.* Effect of hormonal replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women : randomised trial. *BMJ*, 2012 ; 345 : e6409.
16. Sturdee D, Pines A on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommandations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2011 ; 14 : 302-320.
17. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2012 ; 19 : 257-271.
18. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism : results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010 ; 30 : 340-345.
19. Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of veinus thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol*, 2010 ; 17 : 457-463.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*, 1997 ; 350 : 1 047-1 059
21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004 ; 291 : 1 701-1 712.
22. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women : March 2007 position of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2007 ; 2 : 1-17.
23. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M *et al.* Initial 17 bêta estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*, 2000 ; 5 : 726-731
24. Elia D, Tamborini A, Leocmach Y *et al.* Efficacy and tolerability of a low-dose of Oesclim (25mcg daily) in the management of symptomatic menopausal women : a French open-label study. *Curr Med Res Opin*, 2000 ; 16 : 94-106.
25. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. Maturitas, 2007 ; 57 : 81-4.

Sites à consulter

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : ansm. sante.fr
Association française pour l'étude de la ménopause (AFEM) : menopauseafem.com
International Menopause Society (IMS) : imsociety.org
North American Menopause Society (NAMS) : menopause.org

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

réalités Bulletin d'abonnement

Je m'abonne à
réalités en Gynécologie-Obstétrique

Médecin	☐	1 an : 60 €
	☐	2 ans : 95 €
Etudiant/Interne	☐	1 an : 50 €
(joindre un justificatif)	☐	2 ans : 70 €
Etranger	☐	1 an : 80 €
(DOM-TOM compris)	☐	2 ans : 120 €

Bulletin à retourner à :
Performances Médicales
91, avenue de la République
75011 Paris

4 crédits FMC/an

Déductible des frais professionnels

Nom

Prénom

Adresse

Ville Code Postal

E.mail

Règlement ☐ **Par chèque** (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ **Par carte bancaire** (SAUF American Express)
carte n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
cryptogramme |_|_|_| **date d'expiration** |_|_|_|_|

Signature