

Item 55 : Ménopause

**Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies
Métaboliques (CEEDMM)**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

ENC :	3
I Définition et diagnostic	3
I.1 Définition	3
I.2 Diagnostic	4
II Conséquences de la ménopause	4
II.1 A court terme	4
II.2 À moyen terme	5
II.3 À long terme	6
III Traitement hormonal de la ménopause, bénéfices et risques	7
III.1 Bénéfices	7
III.2 Risques du THM	10
IV Moyens thérapeutiques	12
IV.1 Estrogènes	12
IV.2 Progestatifs	13
V Contre-indications et indications du THM	16
V.1 Contre-indications	16
V.2 Indications et mise en route du THM	17
VI Surveillance et durée du traitement	18
VI.1 Après quelques mois de traitement	18
VI.2 A moyen terme	19
VII Alternatives thérapeutiques au THM	19
VII.1 Modulateurs spécifiques du récepteur des estrogènes (SERM)	19
VII.2 Autres	20
VII.3 A ne pas oublier	20

VII.4 Conclusion.....	20
VIII Annexe : la préménopause.....	21
VIII.1 Première phase dite de « phase folliculaire courte ».....	21
VIII.2 Seconde phase dite de « corps jaune inadéquat ».....	22
VIII.3 Troisième phase.....	23

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer la ménopause et ses conséquences pathologiques
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi d'une femme ménopausée

I DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

I.1 DÉFINITION

La ménopause est un phénomène naturel défini par *la disparition des règles (aménorrhée) depuis au moins un an, associée dans environ 50 % des cas à un syndrome climatérique (bouffées vasomotrices)*. La majorité des symptômes sont liés à une carence estrogénique qui est secondaire à l'épuisement du capital folliculaire ovarien.

La ménopause survient en moyenne vers l'âge de 50 ans, et en moyenne un an plus tôt chez les femmes fumeuses. Elle est précédée d'une phase dite de préménopause (cf. annexe, p. 135) qui est caractérisée par une irrégularité des cycles, d'abord raccourcis puis allongés, une dysovulation puis une anovulation, qui s'installe environ 5 ans avant l'interruption définitive des règles, et parfois déjà quelques bouffées de chaleur.

Cliniquement, la carence estrogénique est associée aux bouffées de chaleur et à une sécheresse vaginale. Du fait de l'absence d'imprégnation estrogénique, l'endomètre ne peut proliférer, ce qui conduit à l'absence d'hémorragies de privation, spontanées ou après administration de progestatifs.

Biologiquement, la ménopause se caractérise par une diminution de l'estradiol plasmatique, associée à une élévation des gonadotrophines, en particulier de la FSH.

I.2 DIAGNOSTIC

Le diagnostic est le plus souvent évident, associant aménorrhée et bouffées de chaleur chez une femme de 50 ans, *ne nécessitant pas d'exploration complémentaire*.

Pour s'assurer de l'arrêt des sécrétions estrogéniques sans attendre systématiquement un an d'aménorrhée, surtout si la femme est symptomatique, et avant de mettre en place un traitement hormonal, il est fréquent de proposer un traitement par *progestatif 10 jours par mois pendant 3 mois consécutifs* ; l'absence de saignement à l'arrêt du progestatif signe dans ce contexte l'hypoestrogénie et la ménopause.

Chez la femme hystérectomisée, forcément aménorrhéique, il est possible de doser simultanément l'estradiolémie qui, dans la littérature, est décrite comme inférieure à 20 pg/mL, et la FSH, qui est supérieure à 40 mUI/mL. Dans la réalité, les taux de FSH de ménopause confirmée sont le plus souvent supérieurs à 80 mUI/mL.

Avant 45 ans, le dosage est systématique pour ne pas méconnaître une autre étiologie de l'aménorrhée. La survenue avant l'âge de 40 ans est pathologique et réalise une insuffisance ovarienne prématurée, nécessitant des explorations spécialisées (cf. chapitre 19 : « Aménorrhée »).

II CONSÉQUENCES DE LA MÉNOPAUSE

II.1 A COURT TERME

Ces conséquences sont résumées dans le tableau 7.I.

La carence estrogénique explique le syndrome climatérique, qui associe :

- des manifestations vasomotrices, souvent au premier plan, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles du sommeil et dont la physiopathologie n'est pas élucidée ;
- des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont inconstants, à type d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et parfois à l'origine d'une authentique dépression ;
- une atrophie de la muqueuse vulvo-vaginale et une diminution des sécrétions vaginales qui peuvent entraîner une dyspareunie (rapports sexuels douloureux) ;
- des altérations de l'état cutané, avec en particulier un amincissement et une perte de l'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques et du collagène.

La durée de ces symptômes (en particulier des bouffées de chaleur), après le début de la ménopause, est très variable d'une femme à l'autre, mais le plus souvent, les bouffées de chaleur s'atténuent spontanément après quelques années d'évolution. Parmi les femmes ménopausées, 20 % des femmes ne souffrent pas de bouffées de chaleur et 20 % les trouvent supportables.

Tableau 7.1 Conséquences de l'hypoestrogénie de la ménopause

A court terme	A long terme
Bouffées de chaleur	Augmentation du risque cardiovasculaire
Asthénie, dépression	Déminéralisation osseuse, risque de fractures
Sécheresse cutanéomuqueuse	
Troubles fonctionnels urinaires	
Douleurs ostéoarticulaires	

II.2 À MOYEN TERME

La ménopause s'accompagne de douleurs ostéoarticulaires fréquentes (environ 40 %).

Au niveau du squelette, le déficit estrogénique aboutit à une accélération rapide de la perte osseuse, qui peut atteindre 4 % par an après la ménopause.

Le degré d'*ostéopénie*, voire d'*ostéoporose*, atteint après la ménopause dépend de facteurs de risque associés :

- ménopause précoce ou iatrogène ;
- antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme, ou chez un parent au premier degré ;
- masse adipeuse faible
- prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse)
- consommation de tabac et d'alcool
- déficit en calcium et vitamine D
- certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypo-gonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie).

La perte osseuse au cours de la ménopause se surajoute à la perte physiologique de la masse osseuse liée au vieillissement, le tout pouvant entraîner des fractures à l'occasion de traumatismes mineurs. Ainsi, vers l'âge de 80 ans, une femme sur trois est victime de fractures liées à l'ostéoporose.

L'ostéoporose post-ménopausique, liée à la carence estrogénique, touche surtout l'os trabéculaire, spongieux (vertèbres et poignets), alors que l'ostéoporose sénile atteint surtout l'os cortical (os longs).

L'*ostéodensitométrie* est l'examen de référence pour évaluer le risque fracturaire. Elle est recommandée chez les femmes à risque d'ostéoporose. Elle est maintenant prise en charge par la Sécurité sociale dans ce contexte.

II.3 À LONG TERME

Ces conséquences sont résumées dans le tableau 7.I.

1. Risque cardiovasculaire et ménopause

L'incidence des accidents cardiovasculaires augmente chez les femmes après la ménopause, lorsque la « protection » cardiovasculaire des femmes tend à s'annuler. Ce risque chez la femme ménopausée rejoint celui observé chez l'homme. Cette protection cardiovasculaire chez la femme semble liée aux estrogènes, plutôt qu'à un effet de l'âge, puisque l'ovariectomie chez une femme jeune est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire.

2. Ménopause et système nerveux central

Certains troubles liés au climatère, tels la baisse de la libido, les troubles de l'humeur, l'irritabilité, le syndrome dépressif semblent en rapport avec une hypoestrogénie au niveau du système nerveux central. Cependant, il n'existe pas actuellement de preuves formelles liant carence estrogénique et troubles cognitifs, ou prévalence de maladie d'Alzheimer.

III TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE, BÉNÉFICES ET RISQUES

Le traitement hormonal (TH) de la ménopause (THM), longtemps appelé traitement hormonal substitutif (THS), consiste à administrer des estrogènes chez une femme ménopausée dans le but de contrebalancer les effets de la carence estrogénique.

Un traitement progestatif est associé à l'estrogénothérapie pour contrecarrer l'effet prolifératif des estrogènes au niveau endométrial. *L'association d'un progestatif est impérative chez les femmes non hystérectomisées.*

III.1 BÉNÉFICES

Tous ces bénéfices sont résumés dans le tableau 7.II.

1. Bénéfices à court terme

L'effet bénéfique du THM sur les bouffées de chaleur, l'atrophie de la muqueuse vaginale et la sexualité constitue une justification évidente de sa prescription. On a dit aussi que le THM a un rôle bénéfique sur les troubles de l'humeur. À plus long terme, l'effet bénéfique des estrogènes sur le tractus urogénital pourrait jouer un rôle dans la prévention de l'apparition de prolapsus et/ou d'incontinence chez la femme ménopausée.

Les effets du THM sur la qualité de vie ont été pendant longtemps un argument majeur de prescription. Évalué de façon objective par des échelles de qualité de vie, il ne semble pas, d'après une large étude récente, prospective et randomisée contre placebo, que le THM soit globalement associé à une amélioration de la qualité de vie quand il est prescrit à des femmes asymptomatiques de plus de 60 ans. L'effet du traitement sur la qualité de vie est en fait surtout net chez les femmes qui sont très gênées par leurs bouffées de chaleur, c'est-à-dire finalement surtout dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause.

2. Bénéfices à long terme

a. Prévention de l'ostéoporose

Les estrogènes entraînent une diminution de la résorption osseuse, et de nombreuses études épidémiologiques ainsi que des essais cliniques ont montré une diminution significative de la perte osseuse chez les femmes ménopausées traitées par les estrogènes :

- augmentation de 2 à 5 % de la densité minérale osseuse dans les premières années de traitement ;

- diminution de l'incidence des fractures ostéoporotiques (diminution de 40 % des fractures du rachis, du poignet et du col fémoral après 5 ans de traitement dans les dernières études prospectives randomisées versus placebo).

Cependant, cet effet protecteur au niveau de l'os ne dure que pendant l'utilisation du THM : dans les années qui suivent son interruption, une dégradation rapide de la masse osseuse se produit.

b. Prévention cardiovasculaire

Un objectif longtemps revendiqué du THM était la prévention des événements cardiovasculaires. Cet objectif paraissait logique pour de nombreuses raisons :

- les études épidémiologiques d'observation avaient montré un bénéfice cardiovasculaire du TH aussi bien en prévention primaire qu'en prévention secondaire (risque relatif : RR = 0,5 à 0,6) ;
- de nombreuses études expérimentales chez l'animal et chez l'humain démontrent que les estrogènes ont un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique (augmentation du HDL-cholestérol, ou HDLc), sur la prévention de la plaque d'athérome sur l'endothélium vasculaire et qu'ils favorisent la vasodilatation.

Cependant, plusieurs études prospectives randomisées, contrôlées et contre placebo, menées à large échelle aux États-Unis (études HERS [*Heart estrogen replacement study*] et WHI [*Women health initiative*]), n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du THM sur la survenue des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux), et cela ni en prévention primaire ni en prévention secondaire. Au contraire, certaines études américaines de prévention secondaire des maladies cardiovasculaires par le traitement substitutif de la ménopause tendraient même à montrer une augmentation des événements, dans la première année de traitement.

c. Prévention des troubles cognitifs

Un autre objectif longtemps revendiqué du THM était la prévention des troubles cognitifs, et en particulier de la démence. Cet objectif paraissait logique pour de nombreuses raisons. Les études épidémiologiques d'observation avaient montré que le THM semblait prévenir la détérioration cognitive, au moins en prévention primaire (puisque moins de femmes sous THM développaient une maladie d'Alzheimer), alors qu'en prévention secondaire, le THM était inefficace (l'état des femmes ayant déjà une maladie d'Alzheimer et traitées par THM se dégradait aussi vite que les femmes sans THM). Par ailleurs, des arguments expérimentaux indiquent un effet protecteur neuronal des estrogènes.

Cependant, récemment, les résultats des premières études prospectives randomisées, contrôlées contre placebo, menées à large échelle aux États-Unis ont été publiés. Ces études (HERS, WHI) n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du THM sur la fonction cognitive chez

les femmes de plus de 65 ans. Au contraire, il semble même que l'incidence des démences soit légèrement supérieure chez les femmes traitées par THM. Cet effet s'explique peut-être par le rôle possiblement délétère sur le système cardiovasculaire du THM, donné par voie orale chez des femmes déjà âgées, à risque vasculaire.

d. Prévention du cancer du côlon

Certaines études, y compris les études prospectives, ont montré une réduction de 20 à 30 % de l'incidence du cancer du côlon.

e. Discordance entre les études prospectives et d'observation

Alors que les résultats attendus (à partir des études d'observation) pour l'effet préventif du THM sur les conséquences de l'ostéoporose ou du cancer du côlon ont été vérifiés par les études prospectives d'intervention, cela n'est pas le cas pour la prévention des événements cardiovasculaires et des troubles cognitifs. Quelles peuvent en être les raisons ?

Il est d'abord vraisemblable que dans les études d'observation (où l'on analyse le devenir de cohortes de femmes « tout venant ») les femmes spontanément traitées par les estrogènes pour la ménopause sont en fait, avant même tout traitement, moins à risque cardiovasculaire (on a ainsi remarqué que les médecins tendaient à prescrire des estrogènes aux femmes qui fument moins, sont plus minces, font plus d'exercice, ont un meilleur niveau socio-éducatif, etc.) que les femmes dont le médecin a préféré ne pas en donner, ce qui introduit un biais. En fait, il existe plusieurs biais :

- un « biais de recrutement » (ce sont déjà des femmes soucieuses de leur santé et à niveau socio-économique élevé qui consultent pour demander un traitement de ménopause) ;
- un « biais de prescription » ;
- un « biais de compliance » puisque l'on sait que les populations compliantes sont d'une façon générale à moindres risques.

Par ailleurs, certains effets délétères vasculaires du traitement estroprogestatif s'expliquent peut-être par l'effet de stimulation de la coagulation des estrogènes oraux, qui ont ainsi pu favoriser la survenue d'accidents thrombotiques sur une pathologie coronarienne préexistante, chez certaines femmes prédisposées. En effet, ces études américaines ont porté sur des femmes de plus de 60 ans, dont le tiers présente de l'hypertension, la moitié est fumeuse, 70 % sont en surpoids et même 35 % sont obèses, et donc plus à risque vasculaire que les femmes françaises.

Il n'est pas impossible non plus que le *type et la voie d'administration des estrogènes* jouent un rôle, puisque les estrogènes utilisés dans les études prospectives américaines sont donnés par voie orale et ne sont pas les mêmes que ceux utilisés en France (où près de 60 % des

femmes utilisent des estrogènes par voie percutanée). Les estrogènes, quand ils sont utilisés par voie orale, ont possiblement plus d'effets délétères sur le système cardiovasculaire que d'autres, donnés par voie percutanée. Le progestatif utilisé majoritairement aux États-Unis est également un progestatif non dénué d'effet vasculaire.

Aucune étude portant sur la morbi-mortalité vasculaire n'a actuellement été réalisée de façon prospective et randomisée avec les molécules utilisées en France. Seules des études portant sur les paramètres biologiques de coagulation ont montré des différences selon la voie d'administration des estrogènes, en faveur de la voie per ou transcutanée, et une augmentation du risque d'accident veineux avec la voie orale d'administration des estrogènes.

Tableau 7. 2. Bénéfices du traitement de la ménopause

Dans l'immédiat	A moyen terme	A long terme
Suppression des bouffées de chaleur	Protection contre l'atrophie cutanéomuqueuse	Protection contre l'ostéoporose
Sensation de confort physique et psychique		Effet cardiovasculaire et neurologique ?
Récupération du dynamisme		

III.2 RISQUES DU THM

1. Cancer du sein

Son risque de survenue est corrélé à la durée du traitement et à la dose. Il est d'autant plus important que les femmes sont âgées. Il est en moyenne augmenté de 20 à 30 % par le THM, après 10 ans d'utilisation.

Ces données sont trouvées aussi bien par les études d'observation (comparant utilisatrices et non-utilisatrices de THM), que par les études prospectives d'intervention (comparant des femmes prenant un THM et des femmes prenant un placebo).

En chiffres absolus, à l'échelon individuel, le risque reste minime. Ainsi, sur 10 000 femmes ne prenant pas d'estrogènes, 450 présenteront un cancer du sein entre 50 et 70 ans (ce risque augmentant avec l'âge), alors que sous THM pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires pour 10 000 femmes est de 8, chaque année. Dans l'étude anglaise de la Million Women Study, il existe une augmentation de l'incidence du cancer du sein, chez les

femmes sous traitement hormonal de 6/1 000 après 5 ans de traitement hormonal estro-progestatif et de 19/1 000 après 10 ans de traitement. Ce risque n'est présent que chez les utilisatrices actuelles : il disparaît après l'arrêt du THM (en 2 ans).

Le risque de cancer du sein est aussi (et même plus, dans certaines études) important chez les femmes prenant une association d'estrogènes et de progestatifs que chez celles prenant des estrogènes seuls. Dans une étude française, l'utilisation de progestérone naturelle paraît ne pas augmenter le risque de cancer du sein, mais le niveau de preuve est insuffisant.

2. Accidents veineux thromboemboliques (AVTE)

Le risque d'AVTE est multiplié par deux. En chiffres absolus, le risque reste néanmoins minime : ainsi, sur 5 années et pour 1 000 femmes non traitées par THM, 3 feront un AVTE entre 50 et 59 ans, et 11 en feront un entre 60 et 69 ans ; ces chiffres passent à 7 chez les femmes de 50 à 59 ans traitées par THM pendant 5 ans (4 AVTE en plus) et à 20 (9 AVTE en plus) chez les femmes de 60 à 69 ans traitées par TH pendant 5 ans.

Deux études françaises récentes montrent que ce risque est limité au THM donné par voie orale : par voie transcutanée, les estrogènes ne sont pas associés à un risque supérieur d'AVTE.

3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Le risque pourrait être augmenté de 30 % dans certaines études, y compris dans les études prospectives américaines déjà citées. Il s'agit d'une augmentation du risque des AVC ischémiques, mais non des accidents hémorragiques, possiblement en rapport avec l'effet prothrombotique des estrogènes oraux.

4. Lithiases biliaires

Le risque des lithiases biliaires serait augmenté de 50 % environ par le THM.

5. En conclusion

La balance bénéfique/risque chez des femmes à risque vasculaire de plus de 60 ans n'est pas en faveur du THM.

En revanche, chez la femme de 50 ans ménopausée de façon récente, symptomatique, le bénéfice évident sur la symptomatologie l'emporte sur le risque encouru, à condition de respecter les contre-indications, en maintenant à la dose minimale efficace et a priori en utilisant des molécules à risque moindre sur le plan vasculaire (estrogènes naturels, de

préférence par voie per ou transcutanée si risque vasculaire) et peut-être de la progestérone naturelle (si le moindre sur-risque de cancer du sein avec cette molécule est bien confirmé), et à condition que la patiente soit informée des risques, pendant un temps limité et sous surveillance régulière.

Dans le cas particulier de l'insuffisance ovarienne prématurée, le traitement hormonal est recommandé.

IV MOYENS THÉRAPEUTIQUES

IV.1 ESTROGÈNES

En France, on utilise surtout l'estrogène naturel représenté par le 17 - b - estradiol, soit libre, soit estérifié. On dispose de préparations permettant l'administration par voie orale, par voie percutanée (gel), par voie transdermique (patch) (tableau 7.III).

Tableau 7.III. Estrogènes et voies d'administration

Estrogènes par voie orale	Estrofem® (2 mg), Progynova® (1 - 2 mg), Oromone® (1 - 2 mg), Provames® (1 - 2 mg), Physiogine® (1 mg)
Estrogènes par voie percutanée (gel)	CEstrodose®, CEstrogel®, Estreva gel®, Delidose®
Estrogènes par dispositif transdermique (patch)	Estraderm TTS®(50 - 100 mg/jour), Oesclim®(25 - 37,5 - 50 - 75 mg/jour), Climara®(50 mg/jour), Estradiol G-Gam®(37,5 - 50 - 75 - 100 mg/jour), Femsept®(50 - 75 - 100 mg/jour), Estrapatch®(40 - 60 - 80 mg/jour), Ménorest®(25 - 37,5 - 50 -100 mg/jour), Dermestril®, Dermestril Septem®(25 - 50 mg), Thais®(25 - 50 -100 mg/jour), Thaissept®(25 - 50 - 75 mg/jour), Vivelledot®(25 - 37,5 - 50 - 75 - 100 mg/jour)

Les estrogènes conjugués équinés (extraits d'urine de jument) ne sont plus utilisés en France, alors qu'il s'agit des estrogènes les plus utilisés aux États-Unis. Ce sont donc les estrogènes utilisés dans les grandes études épidémiologiques.

Les estrogènes administrés par voie percutanée ou transdermique ont l'avantage d'éviter le premier passage hépatique. Or, cet afflux d'estrogènes au niveau du foie, lors d'administration orale, est responsable d'une augmentation de l'angiotensinogène, d'une augmentation des VLDL (*very low density lipoprotein*) et donc de l'augmentation des triglycérides. De même, ces voies d'administration percutanée limitent l'augmentation des facteurs de la coagulation, ce qui explique peut-être l'absence de sur-risque d'accidents veineux thromboemboliques, alors que la voie orale est clairement associée à un excès de risque.

La dose quotidienne de 17 - b - estradiol permettant une prévention de l'ostéoporose est de 1 à 2 mg *per os*, ou de 50 à 100 mg par semaine par voie transdermique.

Le 17 - b - estradiol est habituellement administré au minimum 25 jours par mois, généralement associé à un progestatif, au moins les 12 derniers jours, et parfois en continu (tableau 7.IV). En l'absence d'utérus (hystérectomie), le traitement estrogénique peut être administré seul, alors qu'en présence d'utérus, l'association à un progestatif est obligatoire afin de prévenir le risque d'hyperplasie de l'endomètre et donc de cancer de l'endomètre.

Tableau 7.IV. Schémas de traitement aux estrogènes

Traitement séquentiel	Traitement combiné discontinu	Traitement combiné continu : « traitement sans règles »
Estradiol de J1 à J25 du mois Progestérone ou progestatif de J14 à J25 du mois	Estradiol et progestérone, ou progestatif de J1 à J25 du mois	Estradiol et progestérone, ou progestatif tous les jours sans interruption

IV.2 PROGESTATIFS

Leur prescription est obligatoire chez toute femme n'ayant pas été hystérectomisée et recevant une thérapeutique estrogénique. Les produits utilisés habituellement sont la progestérone naturelle (ou la rétroprogestérone) et les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone, les norprégnanes et les prégnanes (tableau 7.V). Les progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone doivent être évités compte tenu de leur effet androgénique délétère sur les paramètres métaboliques.

Tableau 7.V. Progestatifs

Progestérone naturelle et assimilés par voie orale	Progestatifs de synthèse	Estrogènes progestatifs combinés
<p>- Utrogestan®(100 - 200 mg)</p> <p>- Progestérone Biogaran®</p> <p>- Progestérone Mylan® (100 mg)</p> <p>- Progestérone Ratiopharm® (100 - 200 mg)</p> <p>- Progestérone Sandoz® (100 mg)</p> <p>- Progestérone Téva®(100 mg)</p> <p>- Evapause®</p> <p>- Estima® (100 - 200 mg)</p> <p>- Duphaston®(10 mg)</p> <p>- Ménaelle®(100 mg)</p>	<p>• Dérivés de la 17-OH-progestérone :</p> <p>- Chlormadinone®(Mylan, Qualimed, Sandoz, Téva)</p> <p>- Lutéran®(2 - 5 - 10 mg)</p> <p>• Dérivés de la 17-méthyl-progestérone :</p> <p>Colprone®(5 mg)</p> <p>• Dérivés de la 19-norprogestérone :</p> <p>- Lutényl®(2 - 3,75 - 5 mg)</p> <p>- Nomégestrol®(Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Ratiopharm, Sandoz, Téva) - Surgestone®(0,125 - 0,250 - 0,500 mg)</p> <p>• Dérivés du type norstéroïde :</p> <p>- Orgamétril®(5 mg)</p> <p>- Primolut-Nor®(10 mg)</p>	<p>Voie orale</p> <p>• 17 - b - estradiol et acétate de nomégestrol :</p> <p>- Naemis® cp</p> <p>• 17 - b - estradiol et dienogest :</p> <p>- Climodiène® cp enr. (2 mg/2 mg)</p> <p>• 17 - b - estradiol et gestodène :</p> <p>- Avadène® cp pellic. (1 mg/0,025 mg)</p> <p>- Avadène®cp pellic. (2 mg/0,05 mg)</p> <p>• 17 - b - estradiol et medroxyprogestérone :</p> <p>- Divina®cp</p> <p>- Duova®cp (1 mg/2,5 mg)</p> <p>- Duova®cp (1 mg/5 mg)</p> <p>- Duova®cp (2 mg/5 mg)</p> <p>• 17 - b - estradiol et acétate de noréthistérone :</p> <p>- Kliogest®cp pellic.</p> <p>- Activelle® cp pellic.</p> <p>- Trisequens®cp pellic.</p> <p>- Novofemme®cp pellic.</p> <p>• 17 - b - estradiol et dydrogestérone :</p> <p>- Climaston®cp pellic.</p>

		<p>(1 mg/5 mg) - Climaston®cp pellic.</p> <p>(1 mg/10 mg) - Climaston®cp pellic.</p> <p>(2 mg/10 mg)</p> <p>• 17 - b - estradiol et acétate de cyprotérone : - Climène® cp enr.</p> <p>• 17 - b - estradiol et drospérinone : - Angeliq®cp pellic. (1 mg/2 mg)</p> <p>Voie percutanée: - Fem-sept-combi® 50 mg/24 heures</p>
--	--	---

Si l'on évite le surdosage en estrogènes, une hémorragie de privation survient pendant la période d'interruption dans seulement environ 20 % des cas. Ce saignement est fonctionnel, et donc ne justifie pas d'exploration, alors que des saignements qui surviendraient pendant la période des 25 jours de traitement devraient être considérés comme possiblement organiques et déclencher des explorations (échographie pelvienne, hystérocopie) à la recherche d'une cause (polype, cancer endométrial).

Certains proposent un traitement continu estroprogestatif pour éviter la survenue des règles. Mais des saignements intercurrents peuvent survenir dans 40 à 70 % des cas, posant alors le problème de leur organicité possible (tableau 7.VI).

Tableau 7.VI. Comment apprécier le dosage d'estrogènes

Signes de surdosage en estrogènes	Signes de sous-dosage en estrogènes
<p>Tension douloureuse des seins</p> <p>Prise de poids</p> <p>Gonflement abdominal</p> <p>Nervosité, irritabilité</p>	<p>Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur</p> <p>Fatigue</p> <p>Céphalées</p> <p>Frilosité</p> <p>Manque de tonus, état dépressif</p> <p>Douleurs articulaires</p> <p>Troubles urinaires</p> <p>Sécheresse vaginale</p>

V CONTRE-INDICATIONS ET INDICATIONS DU THM

V.1 CONTRE-INDICATIONS

1. Cancer du sein et de l'endomètre

Le cancer du sein est un cancer hormonodépendant dont la prolifération est favorisée par les estrogènes. Il contre-indique formellement l'utilisation d'une estrogénothérapie. Par conséquent, un cancer du sein doit être systématiquement éliminé avant toute prescription d'estrogènes par l'examen clinique et la réalisation d'une mammographie. Le dépistage du cancer du sein sera, par ailleurs, un élément essentiel de la surveillance du traitement substitutif. Les antécédents familiaux de cancer du sein, en particulier parmi les apparentés au premier degré (mère, sœur), peuvent constituer une contre-indication relative.

Il existe également d'autres tumeurs estrogénodépendantes connues ou suspectées : par exemple, le cancer de l'endomètre.

2. Antécédents thromboemboliques

a. Artériels

Le traitement hormonal est contre-indiqué en cas d'antécédent artériel ischémique, qu'il soit coronarien ou cérébral, en cas de cardiopathie emboligène et doit être arrêté en cas de survenue d'événement de ce type.

b. Veineux

Le traitement hormonal, surtout utilisé par voie orale, est formellement contre-indiqué en cas d'antécédents de phlébite, d'embolie pulmonaire ou d'accidents thromboemboliques veineux survenus sous contraception estroprogestative ou dans le post-partum. Bien qu'officiellement contre-indiquée, l'estrogénothérapie par voie transdermique est probablement moins délétère que la voie orale dans la survenue d'événements thromboemboliques, d'après les études cas-témoins. Des études randomisées doivent être entreprises pour le confirmer.

3. Autres

Les autres contre-indications du THM sont :

- hémorragie génitale sans diagnostic établi ;
- affection hépatique aiguë ou chronique.

La présence de facteurs de risque coronarien (diabète, tabagisme, HTA) doit amener à bien évaluer le rapport bénéfique/risque avant de prescrire un THM.

V.2 INDICATIONS ET MISE EN ROUTE DU THM

1. Interrogatoire et examen clinique rigoureux

L'interrogatoire confirme la réalité de la ménopause (aménorrhée accompagnée de bouffées de chaleur depuis plus d'un an) et apprécie l'importance des signes de carence estrogénique.

Avant l'âge de 50 ans, et surtout avant 45 ans, il est nécessaire de confirmer le diagnostic de la ménopause par un dosage de FSH et d'estradiol de façon à ne pas méconnaître une autre cause d'aménorrhée. Un test au progestatif, s'il est négatif, confirme l'absence d'imprégnation estrogénique et, plus que les dosages, est le garant de la réalité de la ménopause.

L'interrogatoire a aussi comme objectif d'évaluer l'existence :

- de facteurs de risque cardiovasculaires (obésité, tabagisme, sédentarité, diabète, hyperlipidémie) et d'antécédents thromboemboliques veineux ou artériels ;
- d'antécédents personnels et familiaux de néoplasie mammaire ou endométriale.

La patiente sera informée des risques à court, à moyen et à long terme, pouvant être induits par le THM (+++).

À l'examen clinique, outre la mesure du poids et de la pression artérielle, seront systématiquement réalisés un examen gynécologique et une palpation des seins. Cet examen clinique (tableau 7.VII) sera complété systématiquement par une mammographie et un frottis cervico-vaginal. La réalisation d'une échographie pelvienne, non obligatoire, est utile pour visualiser l'endomètre et la présence d'éventuels myomes sous-muqueux (pouvant être à l'origine de saignements sous THM). Il est utile de faire un dosage du cholestérol et des triglycérides, ainsi qu'une glycémie veineuse à jeun.

Tableau 7.VII. Bilan avant la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause

Interrogatoire	Examen physique	Mammographie	Bilan sanguin
Antécédents personnels et familiaux : - carcinologiques - métaboliques - vasculaires Signes de carence estrogénique	Poids, tension artérielle Seins Examen gynécologique Frottis	Systématique	Cholestérol Triglycérides Glycémie

2. En pratique

(selon les recommandations de l'AFSSAPS)

Pour en savoir plus

Mise au point sur le traitement hormonal de la ménopause accessible sur Internet à partir du site de l'Agence nationale de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) à l'adresse suivante : (<http://afssaps.sante.fr/>)

a. En présence de troubles fonctionnels

Lorsque des troubles fonctionnels, liés à la carence estrogénique, sont gênants ou considérés comme tels, un THM peut être instauré en première intention, si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace et tant que durent les symptômes. Dans cette indication, le bénéfice/risque du THM reste favorable à court terme (moins de 5 ans).

b. En présence de risques élevés d'ostéoporose

Chez les femmes ménopausées ayant un risque élevé de fractures ostéoporotiques (cf. supra), et éventuellement après mesure de la densité minérale osseuse (DMO), un THM peut être administré en deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indications aux autres traitements indiqués dans l'ostéoporose.

Le THM doit être instauré à la ménopause, le plus précocement possible.

c. En absence de trouble fonctionnel

Chez les femmes ne présentant ni trouble ni facteur de risque d'ostéoporose, le THM ne doit pas être prescrit de manière systématique. Il doit être décidé au cas par cas, en fonction de la situation et des souhaits de la femme, en l'informant de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques potentiels.

VI SURVEILLANCE ET DURÉE DU TRAITEMENT

VI.1 APRÈS QUELQUES MOIS DE TRAITEMENT

Une nouvelle consultation est nécessaire pour évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement. On vérifie aussi le bon dosage de l'estrogénothérapie (tableau 7.VIII) :

- une dose insuffisante d'estrogène se traduit par une persistance des bouffées de chaleur, éventuellement des autres symptômes du climatère et de la sécheresse vaginale ;
- le surdosage d'estrogènes est très souvent accompagné de l'apparition de tension et de douleurs mammaires (mastodynies) ; dans ce cas, on diminue la dose d'estrogènes.

Tableau 7.VIII. Comment apprécier le dosage d'estrogènes

Signes de surdosage en estrogènes	Signes de sous-dosage en estrogènes
Tension douloureuse des seins Prise de poids Gonflement abdominal Nervosité, irritabilité	Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur Fatigue Céphalées Frilosité Manque de tonus, état dépressif Douleurs articulaires Troubles urinaires Sécheresse vaginale

VI.2 A MOYEN TERME

La surveillance comprend, outre l'examen clinique tous les 6 à 12 mois, une mammographie tous les 2 ans et un frottis cervico-vaginal tous les 3 ans. L'échographie pelvienne, voire l'hystérocopie seront réalisées en cas de saignements utérins anormaux.

Actuellement, la durée maximale recommandée de traitement est de 5 ans, avec réévaluation tous les ans du rapport bénéfice/risque. L'arrêt du traitement est mieux supporté quand il est progressivement dégressif.

La surveillance d'une femme ménopausée devrait être la même, qu'elle soit traitée ou non.

VII ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES AU THM

Elles sont utiles en cas de contre-indications au THM classique.

VII.1 MODULATEURS SPÉCIFIQUES DU RÉCEPTEUR DES ESTROGÈNES (SERM)

Il s'agit de molécules capables de se comporter comme des anti-estrogènes dans certains tissus cibles et comme des estrogènes vis-à-vis d'autres. Le plus intéressant de cette famille est le raloxifène (Evista®) qui semble mimer les effets bénéfiques de l'estradiol au niveau de l'os (effet modeste) et du système cardiovasculaire, alors qu'il se comporte comme un anti-estrogène au niveau de l'endomètre et du sein. On peut donc concevoir une utilisation chez les femmes à risque de cancer du sein, ou en alternance avec un THM classique, pour atténuer le risque de néoplasie mammaire. Parmi les inconvénients du raloxifène, il faut citer l'absence d'effet, voire l'augmentation des bouffées de chaleur, et l'absence d'effet sur le tractus urogénital ainsi que des effets prothrombotiques (RR = 3). Son prix est actuellement élevé et le produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

VII.2 AUTRES

La tibolone (Livial*) est un progestatif norstéroïde, présenté comme ayant une activité triple : estrogénique, progestative et androgénique. Il diminue les bouffées de chaleur, améliore la trophicité vaginale et la DMO. Toutefois, il a les contre-indications cellulaires des estrogènes, les effets métaboliques délétères des nor-stéroïdes et un effet prothrombotique. Il est démontré (*Million Women Study*) que son utilisation est associée à une augmentation de l'incidence du cancer du sein, comparable à celle des estrogènes, et à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Le produit n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

Lorsque les bouffées de chaleur sont très symptomatiques, certains proposent des traitements par bêta-alanine (Abufène*), clonidine (Catapressan*), ou par des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine.

Les dérivés de soja n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité (ils contiennent des phytoestrogènes qui sont des hormones).

En cas d'ostéopénie, outre une thérapeutique vitaminocalcique, un traitement par les biphosphonates peut être proposé (cf. chapitre 8 : « Ostéoporose »).

VII.3 A NE PAS OUBLIER

Finalement, chez toutes les femmes ménopausées, et surtout celles ayant une contre-indication ou une non-indication aux estrogènes, on n'oubliera pas :

- le dépistage et la prise en charge des différents facteurs de risque cardiovasculaire, de façon à limiter la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables, favorisés par la carence estrogénique chronique ;
- la promotion de l'exercice physique régulier, d'une alimentation riche en calcium et d'un régime supplémenté en vitamine D afin de limiter les autres facteurs de risque d'ostéopénie et d'ostéoporose ;
- un traitement local par estrogènes (ovules ou crèmes) afin de préserver une bonne trophicité du tractus urogénital.

VII.4 CONCLUSION

L'attitude des médecins vis-à-vis du traitement hormonal substitutif de la ménopause a changé ces dernières années. Ce traitement était préconisé très largement, même aux femmes asymptomatiques, et parfois très longtemps.

La publication d'études prospectives randomisées versus placebo a permis de confirmer l'efficacité de ce traitement sur la prévention du risque fracturaire lié à l'ostéoporose ménopausique, mais elle a fait apparaître un sur-risque vasculaire avec des estrogènes par voie orale, surtout chez des femmes à risque, et une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées.

Le risque vasculaire n'a pas été évalué avec les molécules utilisées en France et il est difficile d'extrapoler les données publiées nord-américaines aux habitudes de prescription françaises, en termes de molécules et de population.

L'efficacité du traitement sur les manifestations climatériques, supérieure à toute autre thérapeutique, justifie néanmoins sa prescription chez la femme symptomatique qui le souhaite, à condition qu'elle ne présente pas de contre-indication, que la nécessité du traitement soit régulièrement évaluée et que la patiente soit clairement informée des bénéfices et risques du traitement.

VIII ANNEXE : LA PRÉMÉNOPAUSE

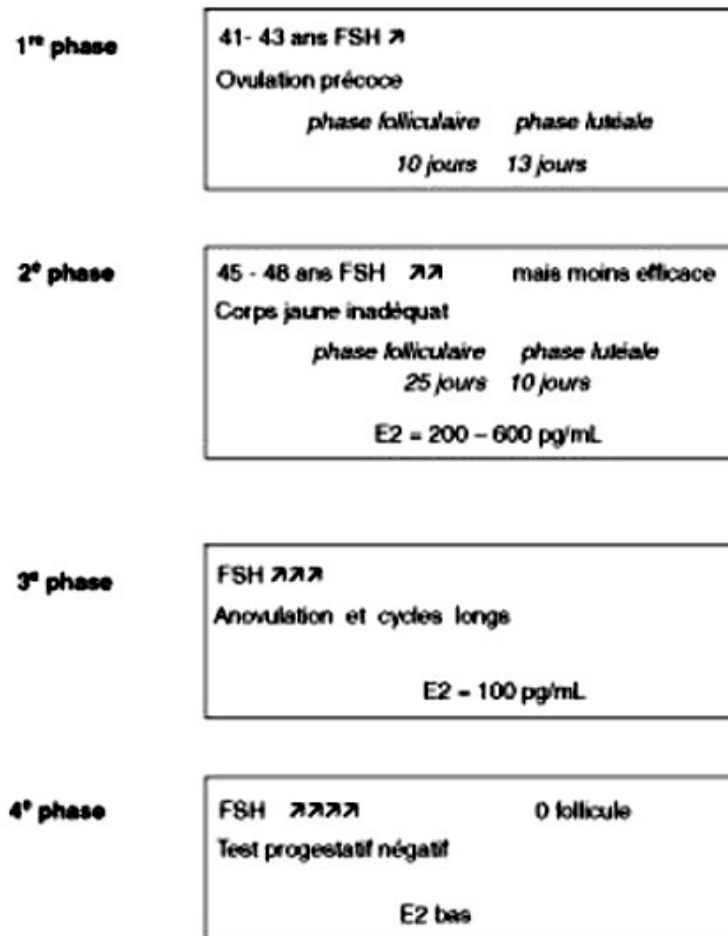
Il s'agit d'un état transitoire chez la femme de 40 à 50 ans, décrit dans la figure 7.1, où s'éteint progressivement la fonction exocrine de l'ovaire, avec raréfaction des ovulations précédant leur disparition totale, tandis que persiste de façon incomplète et dissociée sa fonction endocrine.

La préménopause peut elle-même être divisée en trois phases.

VIII.1 PREMIÈRE PHASE DITE DE « PHASE FOLLICULAIRE COURTE »

Cette phase s'installe vers l'âge de 41 à 43 ans. Le premier signe clinique de l'installation de la préménopause est un raccourcissement de la durée des cycles, au détriment de la phase folliculaire dont la durée peut n'être que de 9 à 10 jours, avec ovulation précoce et phase lutéale encore normale. Les taux plasmatiques de FSH commencent à s'élever, alors que les taux plasmatiques d'estradiol (E2) et de LH, le pic ovulatoire de gonadotrophines, et la sécrétion de progestérone sont encore normaux. Cette période correspond à une nette réduction de la fertilité.

Fig. 7.1. Transition de la préménopause à la ménopause



VIII.2 SECONDE PHASE DITE DE « CORPS JAUNE INADÉQUAT »

Elle est caractérisée par l'appauvrissement progressif du capital folliculaire en nombre et en qualité, et par l'inefficacité croissante de la FSH. Les cycles sont longs, les ovulations tardives, la phase lutéale raccourcie et le taux de progestérone diminué.

Conséquence de l'hyperstimulation des follicules par la FSH, l'hyperestrogénie est fréquente : des taux d'estradiol de 500 à 600 pg/mL peuvent être observés.

Le déséquilibre, aux dépens de la progestérone, favorise œdème (syndrome prémenstruel) et hyperplasie : des lésions tissulaires peuvent se constituer telles que mastopathie bénigne, hyperplasie endométriale, fibromyomes utérins.

L'irrégularité des cycles et le déséquilibre hormonal qui en résulte peuvent être corrigés par l'administration séquentielle d'un progestatif à titre substitutif, du 16^e au 25^e jour du cycle.

VIII.3 TROISIÈME PHASE

Elle se traduit par une anovulation.

Elle est témoin de l'épuisement folliculaire. Les concentrations plasmatiques de FSH approchent des valeurs observées après la ménopause. La LH s'élève aussi. Le taux d'E2 est variable, mais peut être encore haut, et ses fluctuations imprévisibles aboutissent à des hémorragies de privation irrégulières et espacées.

L'administration d'un progestatif pendant 10 jours déclenche des règles. Sa poursuite 10 j/mois permet de régulariser les « règles ».