

## ITEM 55 : MENOPAUSE

### Objectifs pédagogiques

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

## I DÉFINITION ET DIAGNOSTIC

### A DEFINITION

La ménopause est un phénomène naturel défini par la **disparition des règles (aménorrhée) depuis au moins un an**, associée 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, en moyenne un an plus tôt chez les femmes fumeuses. Elle est précédée d'une phase dite de pré-ménopause (annexe 1) 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 utérin 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.

### B. 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 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 20 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.

## II CONSÉQUENCES DE LA MÉNOPAUSE (Figure 1)

### A - A COURT TERME

La carence estrogénique explique le **syndrome climatérique** qui associe :

- des manifestations vasomotrices, souvent au premier plan : bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes, 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 : ils 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. 20 % des femmes ne souffrent pas de bouffées de chaleur et 20 % les trouvent supportables.

### B - À MOYEN TERME

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 (hypogonadisme, 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 l'assurance maladie.

## **C - À LONG TERME**

### **1) Risque cardiovasculaire et ménopause**

L'incidence des accidents cardiovasculaires augmente chez les femmes après la ménopause. Après la ménopause, la « protection » cardiovasculaire des femmes tend à s'annuler et celles-ci rejoignent le risque 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.

### **b) 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 LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE: BENEFICES ET RISQUES**

Le Traitement hormonal (THM) de la ménopause, 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. **L'association d'un progestatif est impérative chez les femmes non hystérectomisées.**

## **A - BÉNÉFICES (Figure 2)**

### **1) Bénéfices à court terme**

L'effet bénéfique du THM sur les **bouffées de chaleur**, l'atrophie de la **muqueuse vaginale**, 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. A plus long terme, l'effet bénéfique des estrogènes sur le tractus urogénital joue 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 randomisée contre placebo, que le THM soit globalement associé à une amélioration de la qualité de vie quand il est prescrit à des femmes de plus de 60 ans, asymptomatiques. 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 et d'essais cliniques ont montré une **diminution significative de la perte osseuse** : augmentation de 2 à 5% de la densité minérale osseuse dans les premières années de traitement, et **diminution de l'incidence des fractures ostéoporotiques** chez les femmes ménopausées traitées par les estrogènes (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 évènements 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 (RR=0,5-0,6)

- D'autre part, 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), sur la prévention de la plaque d'athérome sur l'endothélium vasculaire et qu'ils favorisent la vasodilatation.

Cependant, récemment, **plusieurs études prospectives randomisées, contrôlées, contre placebo**, menées à large échelle aux Etats-Unis (Etudes HERS, WHI), **n'ont pas confirmé cet effet bénéfique du THM sur la survenue des évènements 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 évènements, 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 (les femmes ayant déjà une maladie d'Alzheimer traitées par THM se dégradaient aussi vite que les femmes sans THM). D'autre part, des arguments expérimentaux indiquent un effet protecteur neuronal des estrogènes.

Cependant, très récemment, **ont été publiés les résultats des premières études prospectives randomisées contrôlées, contre placebo**, menées à large échelle aux Etats-Unis. 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 colon.** Certaines études, y compris les études prospectives, ont montré une réduction de 20 à 30% de l'incidence du cancer du colon.

**e- La discordance entre les études d'observation et les études prospectives : pourquoi?**

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 colon 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 leur médecin 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 mettre aux estrogènes des femmes qui fument moins, sont plus minces, font plus d'exercice, ont un meilleur niveau socio-éducatif...) que les femmes à qui leur médecin a préféré ne pas en donner, ce qui introduit un biais . En fait, il existe 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 », et un « biais de compliance » puisque l'on sait que les populations compliantes sont d'une façon générale à moindres risques.

D'autre part, certains effets délétères vasculaires du traitement estroprogestatif s'expliquent peut-être par l'effet stimulant la coagulation des estrogènes oraux qui ont 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 est hypertendue, la moitié fumeuse, 70 % en surpoids et même 35 % 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 USA 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, 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.

## **B - LES RISQUES DU THM**

### **1) Le 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 cas chaque année. A l'échelon d'une population comme celle de la Grande-Bretagne, selon la Million Women Study, le THM aurait néanmoins été à l'origine de 20 000 cas supplémentaires de cancer du sein durant les 10 dernières années.

Ce risque n'est présent que chez les utilisatrices actuelles : il disparaît après l'arrêt du THM.

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- Les accidents veineux thrombo-emboliques (AVTE)**

Le risque est multiplié par 2. En chiffres absolus, le risque reste néanmoins minime : ainsi, sur 5 années, pour 1000 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 50-59 ans traitées par THM pendant 5 ans (4 AVTE en plus) et à 20 (9 AVTE en plus) chez les femmes de 60-69 ans traitées par TH pendant 5 ans.

Une étude française récente montre que ce risque est limité au THM donné par voie orale : donnés par voie trans-cutanée, les estrogènes ne sont pas associés à un risque supérieur d'AVTE.

**3- Les 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 pro-thrombotique des estrogènes oraux.

#### **4- Lithiases biliaires**

Son risque serait augmenté de 50% environ par le THM.

#### **En conclusion**

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

Par contre 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 patient soit informée des risques, pendant un temps limité et sous surveillance régulière.

## **IV TH : LES MOYENS THERAPEUTIQUES**

### **A - LES ESTROGENES (Tableau 1)**

En France, on utilise surtout l'estrogène naturel représenté par le **17 $\beta$  estradiol**, soit libre, soit estérifié. On dispose de préparations permettant **l'administration par voie orale, par voie percutanée (gel), par voie transdermique (patch) ou par voie nasale** .

Les estrogènes conjugués équins (extraits d'urine de jument) ne sont plus utilisés en France, alors qu'il s'agit des estrogènes les plus utilisés aux Etats-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, 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 thrombo-emboliques, alors que la voie orale est clairement associée à un excès de risque.

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

Le  **$17\beta$ -estradiol** est habituellement administré au minimum 25 jours par mois, généralement associé à un progestatif, au moins les 12 derniers jours, parfois en continu. (Figure 3) 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.

## **B - LES PROGESTATIFS (Tableaux 2 et 3)**

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 norpregnanes et les pregnanes**. Les progestatifs dérivés de la 19-Nortestostérone, doivent être évités compte tenu de leur effet androgénique délétère sur les paramètres métaboliques.

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, hystéroscopie) 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. (Figure 5)

## **V CONTRE-INDICATIONS ET INDICATIONS DU THM**

### **A CONTRE-INDICATIONS**

#### **1) Le cancer du sein.**

Le cancer du sein est un cancer hormono dépendant 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, d'autre part, 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, soeur), peuvent constituer une contre-indication relative.

**2) Les autres tumeurs estrogéno-dépendantes** connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre).

### **3) Antécédents thrombo-emboliques :**

#### **- artériel**

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'évènement de ce type

#### **- 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'évènements thromboemboliques d'après les études cas-témoins. Des études randomisées doivent être entreprises pour le confirmer.

### **4) Autres :**

- Hémorragie génitale sans diagnostic établi
- Affection hépatique aiguë ou chronique
- La présence de facteurs de risque coronarien (diabète, tabagisme, HTA) doivent amener à bien évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire un THM.

## **B INDICATIONS ET MISE EN ROUTE DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE :**

**1) Toujours précédées d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux. (Figure 4)**

- 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 risques cardiovasculaires (obésité, tabagisme, sédentarité, diabète, hyperlipidémie) et d'antécédents thrombo-emboliques veineux ou artériels
  - 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.
- A 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 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 TH).
- Il est utile de faire un dosage du cholestérol et des triglycérides, ainsi qu'une glycémie veineuse à jeun.

### 3) En pratique (Selon les recommandations de l'AFSSAPS)

- a) Chez la femme présentant des troubles fonctionnels liés à la carence estrogénique, gênants ou considérés comme tels :  
un THM peut être instauré en 1<sup>ère</sup> intention, si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace, tant que durent les symptômes. Dans cette indication, le bénéfice/risque du THM reste favorable à court terme (moins de 5 ans).
- b) Chez la femme ménopausée ayant un risque élevé de fractures ostéoporotiques, (cf plus haut) et éventuellement après mesure de la densité minérale osseuse (DMO) :  
un THM peut être administré en 2<sup>ème</sup> 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) Chez la femme sans trouble fonctionnel et sans 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 DUREE DU TRAITEMENT**

**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 (Figure 5) :

- 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.

**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 trois ans. L'échographie pelvienne voire l'hystérocopie seront réalisés en cas de saignements utérins anormaux.

La durée recommandée de traitement actuellement est maximale 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 THERAPEUTIQUES AU TH**

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

Lorsque les bouffées de chaleur sont très symptomatiques, certains proposent des traitements par bêta alanine (Abufène®), clonidine (Catapressan®) ou 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 **vitamino-calcique** un traitement par les **biphosphonates** peut être proposé (voir ostéoporose).

Les **modulateurs spécifiques du récepteur des estrogènes** (SERM) sont des molécules capables de se comporter comme un anti-estrogène dans certains tissus cibles et comme des estrogènes sur 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 l'Assurance- Maladie.

La **tibolone** (Livial®) est un progestatif norstéroïde, présenté comme ayant une activité triple : estrogénique, progestative, 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 des norstéroïdes et un effet prothrombotique. Il vient d'être 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 une augmentation du risque de cancer de l'endomètre . Le produit n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie.

- 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'évènements cardiovasculaires indésirables favorisés par la carence estrogénique chronique.
  - la promotion de l'exercice physique régulier, une alimentation riche en calcium et 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 uro-génital.

## CONCLUSION

L'attitude des médecins vis-à-vis du traitement hormonal substitutif de la ménopause a changé les 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 terme de molécules et de population.

L'efficacité du traitement sur les manifestations climatiques, supérieure à tout 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 évalué et que la patiente soit clairement informée des bénéfices et risques du traitement.

### **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/>

## POINTS ESSENTIELS À COMPRENDRE

- La ménopause est un processus physiologique, survenant vers 50 ans, défini par la disparition des règles depuis au moins un an, associée à un syndrome climatérique (bouffées de chaleur). L'estradiol est bas, les gonadotrophines (FSH++) élevées, en rapport avec la perte du capital folliculaire.
- Les conséquences de la carence estrogénique sont
  - un syndrome climatérique associant bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, troubles du sommeil et de l'humeur
  - une perte osseuse favorisant les fractures ostéoporotiques
  - un risque cardio-vasculaire plus important

- Un traitement hormonal est proposé depuis longtemps pour lutter contre les conséquences de la ménopause

Ses effets réels ont été récemment réévalués dans des études anglo-saxonnes:

il améliore notablement le syndrome climatérique et donc la qualité de vie

il diminue la résorption osseuse et prévient les fractures (mais l'effet protecteur est limité à la période d'utilisation)

il n'a pas été observé d'effet protecteur sur la survenue des événements cardiovasculaires (coronariens ou vasculaires cérébraux) dans ces études anglo-saxonnes randomisées, réalisées chez des femmes âgées, et recevant des estrogènes oraux et un progestatif de synthèse peu utilisé en France, tant en prévention primaire que secondaire, ni d'effet démontré sur la fonction cognitive.

il est associé à une augmentation de 20 à 30% de l'incidence du cancer du sein et à un doublement du risque d'accident veineux thrombo-embolique.

Le rapport bénéfice/risque du THM doit donc être discuté de façon individuelle et si l'indication est retenue (après vérification des contre-indications), on recommande maintenant de proposer le THM pour une période limitée et de renforcer par ailleurs les conseils hygiéno-diététiques (exercice, apport vitamino-calcique).

On utilise l'estradiol-17 $\beta$ , par voie percutanée ou orale, associé à la progestérone naturelle, ou un dérivé non androgénique, le plus souvent en discontinu.

La réévaluation du traitement et de son indication doit être au moins annuelle, et la surveillance mammaire attentive (examen clinique/6 mois ; mammographie/2ans).

## **TABLEAU 1**

### **ESTROGENES    17 $\beta$ -estradiol**

#### **Estrogènes par voie orale**

Estrofem (1-2 mg), Progynova (1-2 mg), Oromone (1-2 mg), Provames (1-2 mg), Estreva (1.5 mg)

#### **Estrogènes par voie percutanée (gels)**

Oestrodose, Oestrogel, Estreva gel, Delidose

#### **Estrogènes par dispositif transdermique (patch)**

Estraderm TTS (50-100  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), Oesclim (25 – 37.5 – 50 – 75  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), Climara (50  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), Estradiol G-Gam (37.5 – 50 – 75 – 100  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), Femsept (50 – 75 – 100  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), Estrapatch (40 – 60  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), Ménorest (25 – 37.5 – 50 – 100  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), Dermestril (25-50  $\mu\text{g}$ ), Thais (25 – 50 – 100  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ), System 50  $\mu\text{g}/\text{jour}$ , Thaissept (25 – 50 – 75  $\mu\text{g}/\text{jour}$ )

#### **Estrogènes par voie nasale**

Aerodiol (150  $\mu\text{g}/\text{dose}$ ).



## TABLEAU 2

### PROGESTATIFS

#### **Progestérone naturelle et assimilés par voie orale.**

Utrogestan (100 mg-200 mg), Progestérone Biogaran, Evapause , Estima (100-200 mg)

Duphaston (10 mg).

#### **Progestatifs de synthèses**

· *Dérivés de la 17 OH progestérone*

Gestoral (10 mg)

Lutéran (5- 10 mg)

· *Dérivés de la 17-méthyl-progestérone*

Colprone (5 mg)

· *Dérivés de la 19-nor-progestérone*

Lutényl (5 mg)

Surgestone (0, 125 – 0.250 – 0.500 mg).

· *Dérivés du type norstéroïde*

Orgamétil (5 mg)

Primolut-Nor (10 mg).

### **TABLEAU 3**

#### **ESTROGENES PROGESTATIFS COMBINES**

##### **Voie orale**

· *17 $\beta$  -estradiol et acétate de nomegestrol.*

Naemis

· *17 $\beta$  -estradiol et dienogest.*

Climodiène

· *17 $\beta$  -estradiol et gestodene*

Avadène (1-2 mg)

· *17 $\beta$  -estradiol et medroxyprogestérone*

Divina

Diviseq

Duova (1-2 mg)

· *17  $\beta$ -estradiol et acétate de noréthistérone*

Kliogest

Activelle

Trisequens

Novofemme

· *17 $\beta$  -estradiol et dydrogestérone*

Climaston (1-2 mg)

· *17  $\beta$ -estradiol et acétate de cyprotérone*

Climène.

· *17  $\beta$  estradiol et drospérinone*

Angelic

##### **Voie percutanée**

Fem-sept-combi 50  $\mu$ g/24 heures

## ANNEXE 1

### LA PREMENOPAUSE : en 3 phases (Figure 6)

C'est un état transitoire de la femme de 40 à 50 ans, 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 3 phases.

- La 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 9-10 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), 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.

- La seconde phase, dite de « corps jaune inadéquat »

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

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

Le déséquilibre, aux dépens de la progestérone favorise œdème (syndrome prémenstruel) et hyperplasie : des lésions tissulaires peuvent se constituer, 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<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle.

- La troisième phase 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 10j/mois permet de régulariser les « règles ».

Figure 1

## **CONSEQUENCES DE L'HYPOESTROGENIE DE LA MENOPAUSE**

### **A court terme**

- bouffées de chaleur
- asthénie, dépression
- sécheresse cutanéomuqueuse
- troubles fonctionnels urinaires

### **A long terme**

- augmentation du risque cardiovasculaire
- déminéralisation osseuse  
risque de fractures

Figure 2

## **BENEFICES DU TRAITEMENT DE LA MENOPAUSE**

### **Dans l'immédiat**

- suppression des bouffées de chaleur
- sensation de confort physique et psychique
- récupération du dynamisme

### **A moyen terme**

- protection contre l'atrophie cutanéomuqueuse

### **A plus long terme**

- protection contre l'ostéoporose
- effet cardio-vasculaire et neurologique ?

Figure 3

Schémas de traitement

**Traitement séquentiel**

Estradiol : de J 1 à J 25 du mois

Progestérone ou progestatif de J 14 à J 25 du mois

**Traitement combiné discontinu**

Estradiol et progestérone ou progestatif de J 1 à J 25 du mois

**Traitement combiné continu : « traitement sans règles »**

Estradiol et progestérone ou progestatif tous les jours sans interruption

Figure 4

Bilan avant la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause

### **Interrogatoire**

Antécédents personnels et familiaux

- carcinologique
- métabolique
- vasculaire

Signes de carence estrogénique

### **Examen physique**

- Poids, TA
- Seins
- Examen gynécologique et Frottis
- 

### **Mammographie**

### **Bilan sanguin**

- cholestérol
- triglycérides
- glycémie

Figure 5

Comment apprécier le dosage d'estrogènes

**Signes de surdosage en estrogènes**

- tension douloureuse des seins
- prise de poids
- gonflement abdominal
- nervosité, irritabilité

**Signes de sous dosage en estrogènes**

- persistance ou réapparition des bouffées de chaleur
- fatigue
- céphalées
- frilosité
- manque de tonus, état dépressif
- douleurs articulaires
- troubles urinaires
- sécheresse vaginale



Figure 6

Transition de préménopause à ménopause

## Préménopause → ménopause

- 1ère phase** - 41- 43ans FSH ↗  
- ovulation précoce  
phase folliculaire. 10 jours phase lutéale. 13 jours
- 2ème phase** - 45 – 48ans FSH ↗↗ mais moins efficace  
- corps jaune inadéquat  
phase folliculaire. 25jours phase lutéale. 10jours  
E2=200-600 pg/ml
- 3ème phase** - FSH ↗↗↗  
- anovulation et cycles longs  
E2=100 pg/ml
- 4ème phase** - FSH ↗↗↗↗ 0 follicule  
- test progestatif négatif  
E2 bas