

Manuel d'autoformation

MÉNOPAUSE

**CONSEILS AUX FEMMES
ET STRATÉGIES DE PRÉVENTION**



Collection Voltaire

Edité avec le soutien des

BI Laboratoires
Besins International



Ouvrage écrit par :

Jean-Jacques Crappier, médecin généraliste. Le Mans

Comité de lecture :

Jean-Marc Charpentier, médecin généraliste
Eric Drahi, médecin généraliste
Pierre Gallois, interniste
Marcel Tobelem, médecin généraliste

Membres du centre de documentation
et de recherche de l'UnaformeC

Réalisé avec le soutien des
 **IBI Laboratoires
Besins International**

**Le contenu de ce manuel
est sous l'entière responsabilité
de l'auteur et de l'UnaformeC**

Dépôt légal : 2^e trimestre 2002

Table des matières

Page 5	Présentation
Page 6	La pédagogie de la question
Page 7	La médecine fondée sur les preuves
Page 8	Vos questions
Page 10	Pré test de connaissance
Page 11	Questionnaire d'opinion et de pratique
Page 12	Nos questions
Page 13	Prologue : la ménopause en chiffres
Parcours pédagogique	
Page 17	L'approche de la ménopause
Page 21	Médecin généraliste et ménopause
Page 25	Les troubles du climatère
Page 29	Les croyances à propos de la ménopause
Page 33	Risque de grossesse et contraception
Page 37	Traitement de la périménopause
Page 41	Affirmer la ménopause, arrêter la contraception
Page 45	Les conséquences de la ménopause sur la santé des femmes
Page 49	Quel bilan de santé pour une femme de 50 ans ?
Page 51	Les bénéfices à attendre du traitement hormonal substitutif (THS)
Page 55	Quelques notions d'analyse critique.
Page 57	Les risques liés au THS
Page 61	Ostéoporose, prédiction du risque individuel
Page 65	Ostéoporose, alimentation et sport
Page 69	Prescription du THS
Page 75	Améliorer l'observance, adapter un THS
Page 79	Les alternatives au THS
Page 85	Prescrire dans des cas particuliers (tabac, risque cardio-vasculaire, antécédents thrombo-emboliques, risque de cancer du sein)
Page 89	Autres cas particulier (migraine, fibrome, THS tardif)
Page 91	Et si !
Page 93	Objectifs pédagogiques spécifiques
Page 95	Réponses au questionnaire d'auto-évaluation

Présentation

La ménopause : traiter ou ne rien faire ? et comment ?

Cette question au cœur d'une actualité brûlante est l'objet essentiel de ce nouveau manuel d'auto formation que vous offre la collection Voltaire de l'UnaformeC.

Depuis quelques années, l'UnaformeC a développé ce nouveau concept d'outil de formation personnel sous la forme d'un manuel : c'est vous qui définirez en toute liberté l'usage que vous allez en faire, de façon à répondre de façon pertinente à vos questions de pratique quotidienne.

Si vous vous y trouvez à l'aise, comme chez vous, c'est qu'il s'agit du résultat d'un travail d'écriture fait par des généralistes en exercice comme vous, qui se posent les mêmes questions que vous, qui rencontrent les mêmes difficultés que vous à faire adhérer les patients à leurs décisions thérapeutiques, bref qui exercent dans la même société que vous.

Je vous souhaite de trouver dans ce manuel d'auto formation des éléments de réponses à vos questions, ainsi que des arguments qui vous aideront à prendre les meilleures décisions pour le bien-être et la bonne santé de vos patients.

Que le laboratoire Besins International, notre partenaire pour cet ouvrage, son Président et ses collaborateurs, soient ici une nouvelle fois remerciés pour leur engagement dans cette aventure où ils ont fait une totale confiance à l'UnaformeC et à ses adhérents.

Dr Philippe Bonet.
Président de l'UnaformeC

Pédagogie de la question

L'objectif de la formation continue des médecins est l'amélioration de la qualité des soins donnés aux usagers. Ceci passe par l'amélioration des pratiques, l'actualisation des connaissances, et l'appropriation des recommandations pour la pratique clinique qui sont établies, et régulièrement remises à jour, par les agences compétentes.

Ainsi il ne s'agit pas tant d'apporter à celles et ceux qui se forment les solutions toutes prêtes des experts, que de les amener à se poser, eux-mêmes, les questions, dont la réponse, argumentée, leur permettra de résoudre les problèmes auxquels ils sont confrontés.

Notre démarche de formateur sera donc, avant tout, de vous transmettre une méthode de résolution de problème, et de favoriser l'émergence de votre esprit critique.

Cette méthode de formation par résolution de problème procède en 4 temps :

Devant un patient donné, dans une situation donnée, notre décision repose sur des réponses à des questions.

- La première étape est donc la reformulation du problème sous forme de « questions qui se posent ».
- La deuxième étape est la recherche des réponses à ces questions. Il s'agit de faire une « recherche documentaire » Le plus souvent dans notre mémoire, ou notre documentation immédiate, mais aussi avec l'aide d'un de nos référents habituels, ou pourquoi pas, l'aide d'un Centre de Documentation (et celui de l'UNAFORMEC est à votre disposition pour cela). L'important est alors de connaître la qualité des preuves sur lesquelles se fondent les réponses.
- La troisième étape consiste donc en une synthèse critique des réponses, pour définir une stratégie dans l'idéal, bien souvent théorique.
- La quatrième étape, enfin, est l'application de cette stratégie idéale au problème individuel posé. C'est celle de la prise de la décision.

Cette démarche est celle de la « médecine fondée sur les preuves », mais c'est aussi une démarche centrée sur le patient.

C'est une méthode analytique.

Elle vient en complément de la méthode analogique, que nous utilisons lorsque nous résolvons un problème intuitivement, par analogie avec les cas similaires que nous avons déjà rencontrés.

Elle s'oppose à la méthode rétroscopique, qui est celle que nous a appris notre formation initiale, qui nous conduit à redescendre des maladies apprises par cœur au problème que pose un patient donné, et qui nous laisse bien désarmés quand ce problème ne correspond pas à ce que l'on nous a appris.

Objectifs de ce manuel d'autoformation :

Objectif général :

Vous permettre de conseiller utilement une femme à la ménopause et d'assurer sa prise en charge.

Objectifs pédagogiques :

Ils sont détaillés à la fin de cet ouvrage.

La médecine fondée sur les preuves :

Aujourd'hui, il est devenu nécessaire de citer les sources de notre information, et de préciser, pour toute affirmation, ce qu'il est convenu d'appeler la « qualité », bonne ou moins bonne, de la « preuve » dont nous disposons. Cette qualité dépend de celle de la source d'information. Elle est évaluée par les « niveaux de preuve ».

Ce sont des scores qui permettent de hiérarchiser la qualité de l'information scientifique disponible. Cette hiérarchisation prend en compte la méthode utilisée dans les études sources*. Les niveaux de preuves concernent donc les articles originaux décrivant une étude.

On distingue ainsi 5 niveaux différents, qu'il nous a semblé en pratique possible de réduire à 3. Ces classifications sont résumées dans le tableau suivant.

Niveaux de preuve scientifique (d'après Sackett)	Notre représentation de ces niveaux de preuve
Niveau 1. Grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables (méthodologiquement).	Il s'agit de stratégies reposant sur des études à la méthodologie incontestable : il s'agit d'un niveau de preuve élevé, et l'information est « prouvée ».
Niveau 2. Petits essais comparatifs randomisés et grands essais avec résultats incertains. Niveau 3. Essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle contemporain, suivis de cohortes. Niveau 4. Essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle historique, études cas-témoin.	Ces études présentent des biais : l'information est « probable ».
Niveau 5. Pas de groupe contrôle, essais contrôlés sur des critères intermédiaires, séries de patients, consensus professionnels, opinions d'experts.	Il s'agit d'attitudes reposant sur la pratique, des séries de patients sans groupe témoin : la stratégie est « acceptée », faute de mieux.

Nous présenterons la qualité de la preuve dans ce manuel de cette manière simplifiée, en utilisant les termes « prouvé », « probable » ou « accepté », chaque fois que cela aura un sens pour la décision médicale.

Cette présentation pourrait laisser penser que les stratégies validées doivent être appliquées d'une manière systématique et dogmatique. La médecine fondée sur les preuves (Evidence Based Medicine ou EBM en anglais) est tout le contraire d'un dogme. C'est l'application de l'esprit critique à la résolution du problème posé par un patient, dans un contexte donné. Son credo est le respect de l'individu. Son objectif est la qualité du soin et son utilité. C'est une démarche pragmatique. Nous en avons vu les 4 temps précédemment.

* DURIEUX P., ROCHE N., DOSQUET P., PAZART L., CHARVET-PROTAT S. Les recommandations pour la pratique clinique in « L'évaluation Médicale : du concept à la pratique », sous la direction de Yves MATILLON et Pierre DURIEUX, Flammarion Médecine-Sciences, 1994, 161p

QUESTIONNAIRE D'AUTO-ÉVALUATION DES CONNAISSANCES

Cet autre questionnement, dirigé celui-là, vous permettra d'évaluer votre niveau de connaissance actuel. Ces questions font peut-être partie de celles que vous vous êtes posées a priori. Elles peuvent aussi rétrospectivement vous en inspirer d'autres. Notez-les, dans ce cas, sur les pages précédentes.

1. La « périménopause » englobe la période d'un an qui suit l'arrêt des règles.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
2. Plus de dix millions de Françaises sont concernées par les problèmes liés à la ménopause.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
3. Il est possible d'affirmer à une femme qu'elle est ménopausée par un test sanguin.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
4. La ménopause est responsable d'une prise de poids spécifique.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
5. Le traitement hormonal substitutif (THS) est le traitement préventif de référence de l'ostéoporose post-ménopausique.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
6. Près d'une française sur 2 arrête son THS au bout de 2 ans.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
7. La durée pendant laquelle il est recommandé de suivre un THS est de 5 ans.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
8. Des apports vitamino-calciques appropriés permettent de prévenir les fractures ostéoporotiques.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
9. Certains biphosphonates ont une AMM en prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas
10. Certains SERM ont une AMM en prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique.
C'est vrai C'est faux Je ne sais pas

Questionnaire d'opinion

1 • Selon vous, l'arrêt de la production hormonale ovarienne chez la femme à la ménopause est plutôt : (une seule réponse)

- 1) Une chose normale qu'il faut savoir accepter
- 2) Une anomalie biologique à laquelle il faut remédier
- 3) Une chose normale à laquelle on peut remédier
- 4) Une anomalie biologique qu'il faut savoir accepter
- 5) Aucune de ces 4 propositions : préciser votre opinion en quelques mots.

2 • Selon vous, une femme ménopausée est plutôt :

- 1) Déjà vieille
- 2) Encore jeune

3 • Selon vous, le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) représente plutôt :

- 1) Un certain risque
- 2) Un bienfait

4 • En ce qui concerne la prise en charge de la ménopause par le médecin généraliste :

- 1) Vous pensez que c'est son rôle de le faire
- 2) Vous pensez que ce n'est pas son rôle de le faire

5 • Hiérarchiser les 4 raisons suivantes de prescrire un THS

- 1) Prévention de l'ostéoporose
- 2) Prévention cardiovasculaire
- 3) Amélioration de la qualité de vie
- 4) Suppression des bouffées de chaleur

6 • Hiérarchiser les 4 raisons suivantes de ne pas prescrire un THS

- 1) Faible augmentation du risque de cancer du sein
- 2) Risque de prise de poids
- 3) Respect des choses de la nature
- 4) Mauvaise observance par les femmes

**Voici les questions d'ordre général que nous nous sommes posées avant de rédiger ce manuel.
Nous allons essayer d'y répondre au fur et à mesure de cet ouvrage**

- Ménopause, pré-ménopause, périménopause. Que recouvrent ces termes ?
- À quel âge en moyenne surviennent ces périodes de la vie des femmes ?
- Quels sont les troubles qui leur sont liés ?
- Combien de femmes sont-elles actuellement concernées ?
- Quelles sont les projections démographiques à 10 et 20 ans ?
- Quels sont les tests diagnostic de ménopause et leur valeur prédictive ?
- Quels sont les croyances et les savoirs des femmes concernant la ménopause et ses traitements ?
- Comment vivent-elles cette période ?
- Quelles sont les motivations des femmes à se traiter ?
- Quelles sont leurs préférences thérapeutiques ?
- Quelle est leur observance des traitements ?
- Quelles sont les femmes qui se traitent et celles qui ne se traitent pas ?
- Quels sont les croyances et les savoirs des médecins concernant la ménopause et ses traitements ?
- Les femmes sont-elles satisfaites des informations que leur donnent les médecins ?
- Qui voit les femmes ménopausées, qui les traite ?
- Quel est le risque de tomber enceinte à cette période de la vie ?
- Quelle contraception recommander, et quand l'arrêter ?
- Quel est le coût estimé des conséquences de la ménopause et de sa prise en charge ?
- Quels sont les objectifs de santé publique du traitement de la ménopause ?
- Quels sont les traitements disponibles ?
- Que sait-on de leur efficacité et de leur sécurité ?
- Quand commencer à traiter, et pour combien de temps ?
- Quels sont les bénéfices individuels qu'une femme peut escompter de ces traitements ?
- Quels sont les risques que font encourir ces traitements à une femme ?
- Quand affirme-t-on en pratique à une femme qu'elle est ménopausée ?
- Quel bilan doit-on effectuer à l'âge de la ménopause ?
- Quels sont les principes du THS ?
- Faut-il chercher à convaincre toutes les femmes ?
- Peut-on sélectionner les femmes à risque d'ostéoporose ?
- Faut-il déconseiller le THS à certaines femmes ?
- Y a-t-il un intérêt à prescrire un THS après 65/70 ans ?
- Comment prescrire, adapter, surveiller un THS ?
- Comment gérer les pathologies intercurrentes susceptibles d'interférer avec le THS ?
- Peut-on agir sur les symptômes et les conséquences de la ménopause sans médicaments ?
- Quelles sont les alternatives médicamenteuses au THS ?
- Au bout de combien de temps est-il recommandé d'arrêter un THS ?
- Comment améliorer l'observance ?

D'autres questions, plus précises, viendront au fur et à mesure, quand nous serons confrontés aux problèmes des femmes que nous rencontrerons dans cet ouvrage.

Prologue : la ménopause en chiffres

Nous allons très vite rentrer dans le concret des problèmes liés à la ménopause. Mais avant, avez-vous une idée de l'importance du problème épidémiologique et financier qu'elle pose ?

Combien de Françaises sont-elles actuellement ménopausées ?

Quelles sont les évolutions prévisibles à 10 et 20 ans ?

Quel est le coût estimé des conséquences à long terme de la ménopause ?

Quel est le coût de la prise en charge d'une femme par le THS ?

Combien de Françaises sont-elles en âge de suivre un THS ?

Combien de Françaises en âge de suivre un THS le font-elle ?

Quelle a été l'évolution du pourcentage de femmes traitées depuis 20 ans ?

- **Combien de Françaises sont-elles actuellement ménopausées ?**

D'après les données du recensement de 1999¹, le nombre de femmes âgées de 40 ans et plus est, à mille près, de 14 838 000.

Elles se répartissent ainsi :

âgées de 40 à 44 ans	2.149.000
âgées de 45 à 49 ans	2.126.000
âgées de 50 à 54 ans	1.984.000
âgées de 55 à 59 ans	1.386.000
âgées de 60 à 64 ans	1.413.000
âgées de 65 ans et plus	5.780.000

D'après Léridon², on peut supposer qu'en France 10 à 15 % de femmes seront ménopausées avant 45 ans, environ 50 % avant 50 ans et 90 à 95 % avant 55 ans. 80 % des femmes atteindraient leur ménopause entre 45 et 55 ans.

Si on applique ces pourcentages aux chiffres précédents, on compte, approximativement, 11.700.000 femmes ménopausées de tout âge, dont 300.000 environ ont moins de 45 ans, et 3 000 000 environ entre 45 et 55 ans.

- **Quelles sont les évolutions démographiques prévisibles à 10 et 20 ans ?**

Les besoins de prise en charge des pathologies féminines liées au vieillissement vont s'accroître dans les 10 ans à venir par l'effet conjugué de la démographie et du vieillissement de la population.

Depuis 1998, 420 000 ±10 000 femmes arrivent chaque année à la cinquantaine, et ce nombre ne commencera à décroître qu'en 2023. L'espérance de vie des femmes continuera de s'accroître, passant de 82,9 ans actuellement, à 84,7 ans en 2010 et à 86,4 en 2020³. Ceci multipliera les problèmes liés à l'ostéoporose, aux maladies cardio-vasculaires et à la maladie d'Alzheimer.

- **Combien de Françaises sont-elles en âge de suivre un THS ?**

La durée optimum de traitement n'est pas déterminée avec certitude, et les habitudes des femmes évoluent.

Si l'on prend 10 ans comme durée de traitement, quel que soit l'âge de début de la ménopause, on peut calculer qu'il y avait, en 1997, environ 3.600.000 femmes en âge de suivre un THS.

Traiter 15 ans donnerait une population de 4,5 millions, ce qui correspond, les ménopauses précoces et tardives se compensant, à la population des femmes âgées de 50 à 65 ans.

¹ http://www.recensement.insee.fr/FR/ST_ANA/F2/ALLALLPOP1APOP1A1F2FR.html, consulté en ligne le 01 10 2001

² Léridon H. démographie de la ménopause : quelques données (ici et ailleurs) Gynécologie internationale 1997 ; 6 : 330-1.

³ Favereau F et al. Healthcare handbook. Vol 4.1 France 1999-2000.

- **Combien de Françaises en âge de suivre un THS le font-elle ?**

Les seules données dont nous disposons sont issues de l'industrie pharmaceutique. Dans une enquête SOFRES, réalisée en 1998 par courrier en population générale, pour Solvay Pharma, 54 % des femmes de 48 à 52 ans, et 38 % des femmes de 60 à 64 ans déclarent prendre un THS⁴.

D'après les ventes d'estrogènes, IMS estime qu'en 1999, 1.600.000 femmes ont pris un THS, ce qui correspond environ à 1/3 des 50-65 ans⁵.

- **Quelle a été l'évolution du pourcentage de femmes traitées depuis 20 ans ?**

En 20 ans ce nombre aurait été, en France, multiplié par 6. Ce saut quantitatif semble s'être passé au début des années 90, et une étude réalisée entre 1986 et 1993 sur la population féminine fréquentant un centre de santé de l'est de la France⁶ montre une prévalence passant de 8,1 % à 38,1 % pendant cette période.

Cette progression semble se poursuivre. D'après l'IMS, le nombre de femmes traitées serait passé de 1.370.000 en 1997 à 1.600.000 en 1999.

- **Quel est le coût estimé des conséquences de la ménopause ?**

En 1998, le coût annuel du traitement des diverses fractures ostéoporotiques a été estimé à 260 millions d'euros (3,9 milliards de francs)⁷ (NP accepté). À ce coût, il faut rajouter celui des autres pathologies féminines ayant la carence estrogénique comme principal facteur de risque qui n'est pas évalué.

⁴ Gynecologie et santé des femmes. Quel avenir en France ? Ouvrage collectif. Ed Eska 2000.

⁵ idem

⁶ Ringa V et al. Evolution de la prévalence du THS de la ménopause entre 1896 et 1993 dans l'Est de la France : influence des aspects culturels. Gynecologie internationale 1997 ; 6 : 338 - 42

⁷ Maurel F et al. Le coût hospitalier des fractures ostéoporotiques en France. Journal d'économie médicale. 1998 ; 16 : 99-108.

- **Quel est le coût de la prise en charge ?**

Si l'on schématise à partir des fiches de transparences de 1999, on voit qu'un THS estro-progestatif coûte grossièrement de 8 à 15 € (50 à 100 francs) par mois, selon l'option choisie, soit de l'ordre de 100 à 200 €/an. Le coût annuel du traitement d'une femme serait, si l'on se borne à 2 consultations de renouvellement par an (prescription de 6 mois) soit 21,50 € (moyenne entre C et CS) X 2 = 43 € (sans tenir compte des autres actes de prévention ou de diagnostic qui, THS ou pas, seraient nécessaires), de l'ordre de 140 à 240 €/an.

- **Quels seraient les coûts évités par le THS ?**

En ce qui concerne les fractures du col du fémur, une étude cas/contrôle suédoise⁸ fait état d'une réduction du risque fracturaire de moitié (NP accepté), mais l'incidence sur les coûts n'est pas étudiée et la réponse à la question n'est pas encore connue. Une grande étude américaine en cours y contribuera. Nous y reviendrons.

Nous allons maintenant rencontrer Hélène, qui vient d'avoir 49 ans, et qui s'inquiète de l'approche de la ménopause. Ce sera le début d'une suite de consultations qui nous permettront de passer en revue les diverses étapes de la prise en charge d'une femme, d'analyser les problèmes qui se posent, et les éléments de la décision de traiter.

Mais nous rencontrerons aussi Claire, Sophie, et d'autres femmes encore, car il n'est pas une ménopause, mais des femmes ménopausées, toutes différentes les unes des autres.

⁸ Michaëlsson K. HRT and risk of hip fracture : population based case-control study. BMJ 1998 ; 316 : 1858-63.

L'APPROCHE DE LA MÉNopause

Hélène est cadre dans une banque, elle est mariée, elle a 2 grandes filles de 20 et 24 ans.

Elle est en bonne santé et sans antécédent notable. Vous êtes le médecin de la famille, et bien que vous ne voyiez pas très souvent Hélène, vos relations sont bonnes, et confiantes. Elle est venue vous voir pour un rappel de vaccin, mais apparemment, elle a envie de parler d'autre chose :

« Vous voyez Docteur, j'ai 49 ans. Tout va bien pour moi, j'ai mon stérilet, et tout, mais je commence à me poser des questions sur la ménopause. J'ai lu des tas de choses, j'en ai parlé avec des amies, j'ai vu mon gynéco il n'y a pas longtemps, mais il a eu une urgence et je n'ai pas pu lui en parler. Si vous avez le temps, j'aimerais que vous me donniez quelques explications. Comment ça va se passer pour moi ? Quand est-ce que ça va me prendre, et comment ? »

- 
- **Que savez-vous au juste des dates d'apparition de la ménopause ?**

- **Comment une femme entre-t-elle dans la ménopause ?**

- **Y a-t-il des facteurs qui permettent de prédire à une femme « quand ça la prendra » ?**

Quels sont les points qui pourraient nous éclairer pour notre réponse ?

• À quel âge en moyenne les femmes sont-elles ménopausées ?

Les démographes distinguent entre « âge médian » (celui auquel 50 % des femmes sont ménopausées) et « l'âge moyen » (celui de la moyenne des femmes). Dans la plupart des études réalisées dans les pays industrialisés « l'âge médian » de la ménopause est compris entre 50 et 51,5 ans. « L'âge moyen » est en général inférieur d'un an, traduisant le fait qu'il y a plus de ménopauses précoces que de ménopauses tardives.

Dans les pays sous-développés, la situation est moins homogène, des âges de 50 restent fréquents, mais des âges plus jeunes, 48, 47, voire 43 dans les cas extrêmes (Afrique Centrale) sont possibles.

Ces études ont toutes de nombreux biais de recueil, agissant dans un sens ou dans l'autre⁹. On en retire finalement l'impression que tout se passe comme si la femme était universellement programmée pour ne plus être féconde après 50 ans, mais que la dénutrition puisse abaisser sensiblement cet âge.

• Quels sont les déterminants de l'âge de la ménopause ?

Les facteurs reconnus comme pouvant abaisser l'âge de la ménopause sont donc la dénutrition, mais aussi le niveau socio-économique, et le tabac. Fumer avance significativement l'âge de la ménopause, jusqu'à 2 ans (NP « probable »)¹⁰. Il existe aussi une hérédité en lignée maternelle significative en matière de ménopause précoce, laissant supposer une transmission par le chromosome X. Autres facteurs retrouvés la nulliparité, les grossesses gémellaires, les cycles courts, le célibat.

Les facteurs reconnus comme pouvant abaisser l'âge de la ménopause sont l'alcool (NP « probable »)¹¹, la cécité, la consommation accrue de viande, la contraception orale, la multiparité et l'âge tardif de la dernière grossesse sont aussi retrouvés, mais sont moins bien étayés.

• Comment, par définition, une femme entre-t-elle dans la ménopause ?

L'habitude française était de dire que les femmes traversaient d'abord une période de pré-ménopause, plus ou moins troublée, qui précédait la cessation définitive des règles, la ménopause proprement dite.

Ce terme doit être actuellement abandonné, au profit de celui de périménopause, qui englobe la période des troubles annonciateurs de la ménopause et la période d'un an qui suit la cessation des règles.

• Pourquoi faut-il utiliser le terme de périménopause ?

Il faut maintenant se plier à ce terme de périménopause pour 2 raisons :

- D'abord pour se comprendre au plan international, car cette terminologie a été adoptée en 1990 par l'OMS¹²,
- Ensuite parce que les femmes chez qui les règles s'arrêtent subitement sont une minorité et qu'il est en fait bien difficile de distinguer entre ce qui est « pré » et ce qui est « mé-nopause ». Le concept de périménopause, qui englobe toute cette période d'incertitude dans la vie des femmes, est très opérationnel sur le plan de la prise en charge.

⁹ Leridon H. démographie de la ménopause : quelques données (ici et ailleurs) Gynécologie internationale 1997 ; 6 : 330-1.

¹⁰ Thogerson DJ et al. Factors associated with onset of menopause in women ages 45-49. Maturitas 1994 ; 19 : 83-92.

¹¹ Thogerson DJ et al. Factors associated with onset of menopause in women ages 45-49. Maturitas 1994 ; 19 : 83-92.

¹² WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series. Geneva, Switzerland, 1996 : 86.

• Comment faut-il maintenant s'exprimer ?

- Le terme pré-ménopause désigne dorénavant « l'ensemble de la période reproductive antérieure à la ménopause » c'est-à-dire toute femme normalement réglée, dès la puberté.
- Le mot « ménopause » est réservé au phénomène qui advient au moment de « la période menstruelle finale » (PMF), Elle se trouve englobée dans la période de périménopause et ne peut être attestée qu'après 12 mois d'aménorrhée.
- Quant aux femmes, elles cessent d'être « en périménopause », pour devenir « post-ménopausées », un an après la cessation des règles.
- L'expression « transition ménopausique » est utilisée dorénavant pour désigner la période précédant la PMF durant laquelle l'irrégularité du cycle menstruel est normalement accrue.

• À quel âge et comment commence la périménopause ?

Fixer l'âge de la périménopause dépend des critères que l'on choisit.

En prenant comme critère les premières perturbations du cycle menstruel, Treloar¹³ retrouve, grâce à un suivi longitudinal, un âge *médian* (celui où 50 % des femmes ont présenté une première perturbation du cycle) de 45,5 ans. Une autre étude américaine retrouve un âge médian de 47,5 ans¹⁴.

Marès¹⁵, sur un groupe de 1500 françaises consultant pour un quelconque symptôme lié à la périménopause, retrouve un âge *moyen* (celui de la moyenne des femmes ayant consulté diminué du délai moyen d'apparition du symptôme) de 48,4 ans.

¹³ Treloar A E et al. Variation of human menstrual cycle through reproductive life. Int. J. Fertil. 1967 ; 12,1 : 77-126.

¹⁴ McKinlay SM et al. The normal menopause transition. Maturitas 1992 ; 14 : 103-05.

¹⁵ Marès P. Comment vos patientes vivent-elles leur périménopause ? Lab Zyma Ed. 1995. 28 p.

À quoi correspond la périménopause sur le plan biologique ?

La périménopause est marquée par une grande variabilité des sécrétions hormonales se traduisant par des irrégularités du cycle menstruel, avec une tendance au raccourcissement de la phase folliculaire, entraînant en général un raccourcissement des cycles. Les ovaires voient leur capital folliculaire décroître rapidement, en même temps qu'ils deviennent progressivement résistants à la FSH, dont les taux s'accroissent régulièrement pendant cette période. L'ovulation se maintient cependant avec une phase lutéale de durée normale. Puis le taux d'estradiol commence à diminuer, les cycles à s'allonger, mais le nombre de cycles anovulatoires augmentant, nombre de femmes se retrouvent en fait en situation d'hyperestrogénie relative.

Ce sont ces données physiologiques qui sous-tendent les traitements proposés, qui visent à rétablir un « équilibre hormonal ».

Combien de temps ça dure ?

La durée est variable selon les études, en moyenne 3,8 ans pour Mc Kinlay, mais surtout avec une grande dispersion autour de cette moyenne. La périménopause peut durer jusqu'à 10 ans chez certaines femmes.

Il n'est pas possible d'en prédire a priori la durée à titre individuel. Le tabac, de même qu'il en avance l'âge, en raccourcit la durée. Par ailleurs, plus les signes s'en manifestent tardivement, plus la périménopause sera courte.

La réponse à faire à Hélène.

Hélène a 49 ans et ne rapporte aucun trouble des règles ni du climatère. Supposons qu'elle ne fume pas, qu'elle ne boive pas. Son niveau socio-culturel est bon. Nous n'avons pas la notion d'une ménopause précoce chez sa mère. De toute façon, ces considérations ne lui sont pas applicables car elle a dépassé l'âge d'une ménopause précoce. Statistiquement, elle est à 1 an de l'âge ou la moyenne des femmes voit leurs règles s'arrêter, et, bien qu'elle n'ait pas de troubles, elle doit se considérer comme étant en période de périménopause. On ne peut cependant pas lui dire « quand ça la prendra ». NP : Accepté

MÉDECIN GÉNÉRALISTE ET MÉNopause

Hélène se prépare à partir :

Vous avez pris sa tension, elle a 120-70 mm hg. Vous l'avez pesée, elle fait 56 Kg. Vous l'avez toisée, elle mesure 1,58 m. Vous l'avez vaccinée, puisqu'elle venait pour ça !

« Bon, Docteur, je vous remercie. Ça ne me renseigne pas beaucoup sur le plan personnel, mais ça me montre que c'est pas pour demain. N'oubliez pas de noter mon vaccin, là, sinon le médecin du travail va encore râler... Ah, savez-vous que mon gynéco va bientôt prendre sa retraite ?

Oui, il me suit depuis mon premier accouchement, et je n'ai pas envie d'en voir un autre.

Et puis, il faut des mois pour avoir un rendez-vous !

Est-ce que vous, vous pourrez me suivre pour ma ménopause quand ce sera le moment ? »

- Pensez-vous être apte à suivre Hélène, à la conseiller dans ses choix, à surveiller ses traitements ?

- Qui selon vous, spécialiste ou généraliste, prend en charge les femmes à la ménopause ?

- Pensez-vous que, de façon générale, les médecins généralistes sont aptes à le faire ?

- Comment les choses vont-elles devoir évoluer avec les évolutions démographiques de la population d'une part, des médecins d'autre part ?

Généraliste ou gynécologue ? Qui assure le suivi des femmes pour leur ménopause ?

La prise en charge des femmes à la ménopause relève-t-elle des soins primaires ou des soins spécialisés ? Il ne s'agit pas ici de répondre à cette question, mais de voir ce qui se passe en France. (selon les enquêtes rapportées dans un ouvrage collectif récent¹⁶). Actuellement, les consultations pour troubles de la ménopause et de la périménopause sont assurées à 52 % par les généralistes, à 46 % par les gynécologues, les autres spécialistes se partageant les 2 % restants. Les prescriptions de THS relèvent dans 72,6 % des cas de gynécologues, et dans 27,4 % des cas des généralistes. La prise en charge de la ménopause représente 18,5 % de l'activité des gynécologues. Selon une autre source, elle représente 2,5 % de l'activité des MG¹⁷, mais ces chiffres cachent des disparités importantes entre les généralistes selon leur pratique ou non de la gynécologie de premier recours.

Comment les choses se passent-elles dans la clientèle des généralistes, dont une part importante des patientes est suivie conjointement par un gynécologue ?

Une enquête réalisée en Rhône-Alpes¹⁸, en cabinet de médecine générale permet d'y répondre. Cette enquête, réalisée auprès de 2173 femmes nous montre un suivi par le MG dans 58 % des cas, et par un gynécologue dans 42 % des cas. 34 % des femmes suivies par les MG prenaient un THS, contre 44 % des femmes suivies par un gynécologue. Ces résultats sont recoupés par ceux d'un autre groupe de MG de Loire-Atlantique.

Généraliste ou gynécologue ? Quels éléments déterminent le choix des femmes pour le médecin qui les suit ?

L'enquête de Rhône-Alpes a mis en évidence que dans la clientèle des MG, les femmes qui consultaient un gynécologue étaient plus jeunes, ménopausées depuis moins longtemps, avaient pris la pilule dans le passé plus souvent, avaient un niveau d'études plus élevé, étaient plus souvent employées ou cadres qu'ouvrières et agricultrices que les femmes suivies par les médecins généralistes.

Tout se passe comme si les femmes, par leur prédétermination sociale, mais aussi par le libre choix de qui les suit, se retrouvent finalement beaucoup plus décideuses de leur prise en charge que les médecins qu'elles consultent.

¹⁶ Gynécologie et santé des femmes, quel avenir en France ? Ed Eska. 191 p

¹⁷ Aguzzoli F, Le Fur P, Sermet C. Clientèle et motif de recours aux soins en médecine libérale. France 1992. CREDES

¹⁸ Le Goaziou MF, Moreau A. De l'influence des facteurs culturels sur la prise en charge des femmes ménopausées en médecine générale. Thérapeutiques 1999 ; 42 : 37-41

Sans préjuger du bien fondé de la généralisation du THS , comment le système de soins pourra-t-il faire face à la prise en charge de l'ensemble des femmes qui pourraient en bénéficier ?

Voyons quelle charge de travail attend les médecins dans les 20 ans à venir :

Actuellement, il y aurait , en nombre d'actes de prescriptions de THS (pour 6 mois), 6,8 millions d'actes par an, pour une prévalence du traitement de 34,6 % des femmes de 48 à 80 ans.

En 2020, la charge de travail passerait, en hypothèse haute (prévalence du THS de 43,3 %) à 9,8 millions d'actes, en hypothèse basse (prévalence du THS de 38,9 %) à 8,8 millions.

Ces chiffres, extraits de « Gynécologie et santé des femmes, quel avenir en France ? », ne tiennent pas compte des consultations pour troubles de la périménopause, qui concernent dès à présent 3 à 3,5 millions de femmes (cf fiche 2.1). Par ailleurs, si le THS est réellement bénéfique et sans danger pour la santé des femmes ménopausées, on ne voit pas pourquoi on ne ferait pas tout pour en augmenter la prévalence dans la population des femmes concernées.

Pour une prévalence de 66%, le nombre d'actes nécessaire deviendrait de 15 millions par an. Même si on maintient, même si l'on renforce la filière de la gynécologie médicale, il faudra, à moins de créer un corps spécialisé de ménopausologues, que les généralistes y prennent une part accrue.

Quelle observance du THS obtiennent des généralistes formés et motivés ?

Si l'on prend la prévalence et l'observance des THS comme critère d'efficacité médicale (critère dont la pertinence reste à démontrer), dans la prise en charge de la ménopause, quelle performance peuvent obtenir des généralistes formés et motivés ?

L'enquête réalisée en Rhône-Alpes montre que ces généralistes, font aussi bien, sinon mieux, que les gynécologues. En effet, si on analyse finement les résultats, on voit que la majorité des traitements (316/432) avaient été initiés en 1991, et que lors de l'enquête en 1995, la durée moyenne de traitement était de 3,4 ans. Le taux d'observance à 4 ans n'est pas calculé, mais on peut envisager qu'il soit très fort, et nettement supérieur au taux habituels. Par ailleurs, si les femmes suivies par un gynécologue sont plus souvent traitées (42 % contre 34 % dans cette étude), c'est entre autres raisons parce que les femmes suivies par les MG sont plus âgées, et ménopausées depuis plus longtemps, et donc moins demandeuses de THS.

Il est classique de dire, et sans doute justifié sur le plan de la critique de ces études, que les médecins qui y ont participé en Rhône-Alpes et Loire-Atlantique, adhérents à des associations de formation continue, ne sont pas représentatifs de la moyenne de la profession, et qu'on ne peut pas extrapoler leurs résultats. Mais la différence est-elle si grande avec leurs confrères ?

Cette étude démontre que, formés et motivés, des médecins généralistes peuvent entraîner une bonne adhésion au THS et une bonne observance, et que de surcroît, par le nombre de femmes âgées qu'ils voient, par leur influence sur l'observance en général, leur rôle pourrait être essentiel.

Est-il toujours souhaitable d'assurer le suivi gynécologique des femmes qu'on soigne ?

Cette question se pose sans doute plus souvent pour les médecins hommes, mais il est assez courant, dans certaines situations de soins, que les femmes, et leur médecin, préfère éviter un examen gynécologique dont le contenu symbolique peut être perturbant pour la relation soignant-soigné. Cela dit, ça n'empêche nullement la discussion autour du THS, ni même sa prescription.

Point important

Les médecins généralistes doivent s'investir davantage dans la prise en charge des problèmes liés à la ménopause. Cette prise en charge fait partie de leur mission globale de prévention.

Ils sont les mieux placés pour obtenir une bonne observance des conseils et traitements prescrits.

LES TROUBLES DU CLIMATÈRE



Quinze jours après, Hélène revient vous voir. Elle remonte sur votre balance d'un orteil prudent, regarde son poids et soupire, « encore un ! ».
« Docteur, la fois dernière, j'ai bien vu que vous n'aviez pas trop de temps, alors je n'ai pas insisté. En fait, j'ai pas mal de choses qui m'inquiètent et dont je voudrais vous parler. Je suis bien réglée, c'est sûr, et je n'ai pas de bouffées de chaleur, mais j'ai pris du poids... Et puis... pour les rapports... c'est plus ça... Ça me fait un peu mal, et je n'ai plus envie. Ça agace mon mari... Et puis je dors mal, vous ne pourriez pas me donner quelque chose ? »

Il y a rarement de fumée sans feu, et on pouvait s'attendre à ce qu'Hélène soit en fait venue tâter le terrain à l'occasion de son vaccin.

• **Que pensez-vous des troubles qu'elle vous rapporte ?**

• **Pensez-vous que la ménopause entraîne une prise de poids spécifique ?**

• **Quels sont les autres troubles qui peuvent être imputés à la périménopause ?**

• **Quel conseil lui donnez-vous ?**

• **Revenons sur les propos d'Hélène : Un gynécologue dérangé par une urgence, vous qui lui paraissez ne pas avoir de temps non plus, pensez-vous que de façon générale, les femmes soient contentes de la prise en charge que leur offre le corps médical lors de leur ménopause ?**

Quels sont les symptômes liés à la périménopause ?

Tous les symptômes rapportés par ces patientes sont ceux dont se plaignent habituellement les femmes en périménopause.

Plusieurs études se sont intéressées à décrire ces troubles.

L'enquête « premiers signes », réalisée en France chez 1500 femmes non ménopausées, d'âge moyen de 49 ans, consultant leur médecin (gynécologue dans 49 % et généraliste dans 51 % des cas) a été réalisée en 1993¹⁹.

L'étude de la Massachusetts Women Health Study (MWHs), plus ancienne, mais de meilleure qualité méthodologique puisque prospective et représentative de la population des femmes nord-américaines ménopausées²⁰.

La première enquête fixe le pourcentage des diverses plaintes dans une population de consultantes, la deuxième permet de l'estimer en population générale et d'en suivre l'évolution dans le temps.

La liste de ces symptômes est longue :

Perturbations du cycle menstruel, avec soit des cycles courts, soit des cycles plus longs, soit des épisodes d'aménorrhée. 48 % des femmes de l'enquête « premiers signes » avaient des irrégularités du cycles, 29 % avaient eu une aménorrhée. Les troubles du cycle motivent 20 % des consultations de périménopause dans MWHs.

Bouffées de chaleur (BDC). 78 % des femmes de « premiers signes », 39 à 51 % de celles MWHs, selon la durée de la ménopause. La fréquence de ces BDC va en s'accroissant jusqu'à la ménopause et décroît ensuite. 25 % des femmes en présentent encore 5 ans après la ménopause.

Les sudations. 60 % de suées nocturnes, 46 % de suées diurnes, jugées handicapantes dans 1/3 des cas (« premiers signes »).

Sueurs froides dans 26 % des cas, sensation de **mauvaises odeurs corporelles** dans 23 % des cas complètent les troubles vasomoteurs retrouvés dans « premiers signes ».

Les troubles neuropsychiques sont aussi au premier plan : **Insomnie, asthénie, irritabilité, anxiété** chez 60 % des femmes, « **dépression** » chez 25 % d'entre elles.

Enfin, des « troubles divers » sont rapportés dans « premiers signes », **céphalées** (46 %), **palpitations** (40 %), **vertiges** (38 %), **acroparesthésies** (33 %).

Le lien de causalité entre ces troubles et la ménopause n'est pas simple à établir. Il est accepté pour les troubles de règles, les suées, les BDC (bien que 10 % des premenopausal women de MWHs en éprouvent déjà). Il est moins évident pour les troubles neuropsychiques et les « troubles divers ».

La ménopause est un âge difficile en soi. Ainsi dans « premiers signes », 20% des femmes se plaignaient du départ des enfants, 21% de difficultés conjugales, 10% de décès de parents proches, 14% de chômage ou de craintes sur l'emploi, 10% avaient dû changer de statut professionnel.

La prise de poids de la cinquantaine est-elle liée à la périménopause ?

Hélène se plaint d'une prise de poids. En fait, l'indice de masse corporelle (IMC) augmente régulièrement avec l'âge chez la femme et il ne semble pas se produire en périménopause, ou en ménopause confirmée, de changement particulier²¹. Mais 50 ans est l'âge où l'IMC approche la barre fatidique des 25 et où l'obésité devient patente.

Par contre, à partir de 45 ans, le corps de la femme change, avec une distribution du tissu adipeux qui tend vers le mode androïde. La femme perd sa taille et voit ses épaules s'élargir. Entre 45 et 70 ans, le pourcentage de graisses androïdes croît significativement, sans modification du poids du corps ni de la masse grasse totale²².

¹⁹ Marès P. Comment vos patientes vivent-elles leur périménopause ? Lab Zyma Ed. 1995. 28 p.

²⁰ McKinlay SM et al. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992 ; 14 : 103-05.

²¹ Wing RR et al. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991 Jan ; 151(1) : 97-102

²² Trémollières A et al. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996 ; 175 : 1594-600.

Quels sont les troubles uro-génitaux liés à la périménopause ?

Dans l'enquête « premiers signes », la plainte spontanée des femmes était recueillie, puis elles étaient questionnées systématiquement. Dans à peu près la moitié des cas, les symptômes retrouvés à l'interrogatoire n'étaient pas signalés spontanément. C'est vrai pour les anomalies du cycle, pour les BDC, c'est encore plus vrai pour les problèmes plus intimes concernant le domaine urogénital. En fait 33 % des femmes de « premiers signes » avaient une pollakiurie, 46 % des troubles de la libido, 38 % une dyspareunie.

Dans une autre étude²³, 16 % de femmes se plaignaient de sécheresse vaginale dès l'âge de 39 ans. D'où, encore une fois, la nécessité de porter attention à ces symptômes, surtout en médecine générale, où les femmes ne viennent pas a priori pour en parler, comme elles le font, ou sont censées le faire, chez le gynécologue.

Quelle est l'influence de la ménopause sur la sexualité des femmes ?

La diminution du « désir » est une des conséquences communément admise de la ménopause. S'il est vrai qu'elle entraîne des modifications physiologiques, en particulier une sécheresse vaginale, il ne semble pas y avoir, d'après l'étude du Massachusset's Women Health Study²⁴, de différence significative avant-après la ménopause en ce qui concerne le désir, la fréquence des rapports et l'orgasme.

La diminution de désir et d'excitation constatés par rapport à ceux déclarés à 40 ans semblent plus liés à la durée de la vie maritale, à une opération récente ou des difficultés d'ordre socio-psychologiques qu'à la modification du statut ménopausique.

Pensez-vous que les femmes soient contentes de la façon dont les médecins s'occupent d'elles ?

Il n'est pas certain que les femmes soient très contentes de la façon dont elles sont considérées, et informées sur la ménopause et son traitement.

Un travail de FMC Québécois étudie bien cet aspect de la relation médecin patient²⁵

- Les femmes canadiennes se plaignent d'attendre à demi-nues, de se sentir bousculées au moment de la consultation, de ne pas être écoutées, d'impatienter le médecin quand elles discutent le THS, de l'agacer quand elles se renseignent sur les alternatives thérapeutiques.
- Elles voudraient qu'on prenne le temps de les écouter, qu'on ne les réduise pas à un organe défectueux ou à un symptôme gênant, qu'on soit délicat dans les gestes et les propos, qu'on prenne le temps d'expliquer clairement et simplement le plan de traitement, les résultats escomptés, les avantages et les inconvénients du traitement, et qu'on tienne compte de leurs hésitations et de leurs valeurs.
- Cet article propose même aux médecins quelques recettes comportementales : au début de la consultation prendre quelques minutes pour accueillir la patiente, échanger quelques mots, s'informer du motif de la consultation, écouter ce qu'elle a à dire avant d'ouvrir le dossier, fournir un drap pour se couvrir, se réchauffer les mains avant l'examen, connaître les différentes ressources pouvant aider les femmes en ménopause (groupes de femmes...) et en fin de consultation, demander si elle souhaiterait plus d'information ou si il lui reste des questions à poser.

Ces conseils peuvent paraître « basiques », mais êtes-vous sûr que ces conditions sont toujours remplies en France ?

Quoi qu'il en soit, même chez nous, une grande part du défaut d'adhésion ou d'observance des femmes au THS est liée à un déficit de communication.

²³ Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climateric complaints : reday for the change. The Lancet 1994 ; 343 : 649 – 53.

²⁴ Avis N E et al. A longitudinal analysis of women's attitudes towards the menopause : results from the Massachusset's Women Health Study. Maturitas 1991 ; 13 : 65-79.

²⁵ Dubé C, Pongis MA. Docteur, écoutez-moi, j'ai des choses à dire. Le Médecin du Québec 2000 ; 35 : 53-6.

Prescrit-on souvent un psychotrope à cet âge ?

L'étude « premiers signes »²⁶, déjà citée rapporte que 34 % des patientes étudiées s'étaient vu prescrire un anxiolytique, 12 % un hypnotique, et 9 % un antidépresseur. Ces chiffres sont corroborés par une enquête du CREDOC qui retrouvait en 1989, une consommation²⁷ de tranquillisants ou d'hypnotiques occasionnelle chez 37 %, régulière chez 19 % des femmes âgées de 50 à 64 ans.

L'importance de ces chiffres pose problème. Nous avons vu la complexité du vécu de la périménopause, les troubles, et les plaintes, qu'elle entraîne. La prescription de psychotropes, même si la demande est forte, doit toujours être soigneusement pesée et contractualisée dans le temps. Si les troubles dépressifs justifient une prescription, le THS peut constituer une alternative aux antidépresseurs (cf page 53).

Quelle réponse apporter à Hélène en fonction de ce qui précède ?

Hélène est à une période charnière de son existence, et ses troubles peuvent relever à la fois de perturbations physiologiques liées à l'âge, et d'une déstabilisation personnelle, que ce soit dans sa vie affective, son couple, ses enfants, son travail. La réponse devra donc être à la fois biomédicale et humaine, en essayant de prendre en compte l'ensemble des paramètres.

Nous verrons plus loin les solutions thérapeutiques à ses problèmes.

Intéressons-nous d'abord à faciliter sa parole, et en premier lieu, à connaître ses croyances, et ses représentations de ce qui lui arrive, le vieillissement... des femmes (NP Accepté).

²⁶ Marès P. Comment vos patientes vivent-elles leur périménopause ? Lab Zyma Ed. 1995. 28 p.

²⁷ Rösch D et al. La consommation de psychotropes dans la population française. CREDOC Paris, rapport 68, 1989.

LES CROYANCES À PROPOS DE LA MÉNopause



Connaissez-vous les croyances populaires sur la ménopause ?

Vous êtes-vous déjà interrogé sur les vôtres ?

- **D'accord, les règles c'est barbant, mais tant qu'on les a, on est jeune.**
- **Les règles c'est vraiment casse-pieds, je suis contente d'en être débarrassée.**
- **Faire des enfants c'est quand même l'accomplissement de la femme. Quand on ne peut plus en faire, ce n'est quand même pas pareil.**
- **Enfin, ne plus avoir peur de tomber enceinte et pouvoir profiter un peu de la vie !**
- **Ma mère a eu une ostéoporose épouvantable, pas question que ça m'arrive !**
- **On change, on s'alourdit, je voudrais pas devenir mémère. J'ai encore à plaire moi !**
- **Ma mère a toujours été très belle. Faut s'arranger un peu, pas se laisser aller.**
- **Et voilà, ça y est, maintenant je suis une vraie grand mère.**
- **C'est vrai, on peut plus s'habiller en gamine. Mais les hommes vous respectent davantage.**

Toutes ces paroles de femmes réfèrent aux diverses représentations de la ménopause.

D'après une étude du Centre de Recherche sur les Enjeux contemporains en Santé Publique (CRESP)²⁸, chaque représentation individuelle de la ménopause peut être analysée comme une combinaison de 5 facteurs, et se répartissent sur un continuum entre un pôle négatif et un pôle positif.

- L'expérience de l'arrêt des règles, variant suivant la valorisation antérieure des règles.
- L'expérience de l'arrêt de la fécondité. La réaction variera suivant que la femme a eu un ou plusieurs enfants, ou n'en a pas eu, suivant la façon dont ces maternités ont été vécues, suivant le désir ou non d'avoir encore un enfant.
- La variation du capital santé, dont la valorisation dépend individuellement du niveau de médicalisation et des savoirs de chaque femme, (mais aussi du niveau d'angoisse créé par le discours médical à travers les médias).
- La variation du capital séduction.
- La variation de statut, à travers les personnages de vieille dame ou de grand mère.

Le pôle négatif des représentations se caractérise par le ressenti d'une forte perte de capital santé, de capital séduction et de statut.

Le pôle positif se caractérise par une nette satisfaction vis-à-vis de l'arrêt des règles et de la fécondité, sans variation particulièrement ressentie du capital santé ou du capital séduction, et plutôt par un gain de statut.

Le pôle négatif correspondrait à une femme dépendante des fonctions domestiques et de reproduction et, dépendante économiquement. Le pôle positif correspondrait à une certaine émancipation vis-à-vis de ces contraintes et un accès au statut de sujet.

Dans l'étude citée, le pôle négatif représente 39 % des femmes interrogées, le pôle positif 17 %, 44 % des femmes restant dans une certaine neutralité.

Ajoutons à cette analyse que sur le plan des réalités sociales, la cinquantaine est un âge dangereux. Divorce (9 % des femmes de 45 à 49 ont divorcé en 1997 en France), départ des enfants devenus grands, soucis avec les parents devenus vieux, baisse de « performance » dans le travail.

Par ailleurs ménopause signifie parfois précarisation, par le biais d'une retraite dont les conditions financières peuvent être insuffisantes chez celles qui n'ont pas cotisé, ou peu cotisé, du fait d'emplois peu rémunérés ou à temps partiel, ou d'une entrée tardive dans le monde du travail. Ainsi, la ménopause doit être comprise dans un contexte beaucoup plus large que son cadre physiologique, où il n'est pas simple pour chaque femme de faire la part de ce qui relève de l'ordre de choses et de ce qui relève de sa situation personnelle.

²⁸ Delanoë D. La ménopause, la princesse, la sorcière et l'accès aux soins. Centre de Recherche sur les Enjeux contemporains en Santé Publique (CRESP). Gynécologie 1997 ; 6 : 333-37.

Les représentations de la ménopause sont-elles identiques dans toutes les cultures ?

Les études menées sur ce sujet montrent qu'il peut exister une grande variabilité, d'une culture à l'autre dans le statut des femmes ménopausées, et dans le ressenti des troubles climatériques.

En termes de statut²⁹, chez les indiens Mohaves comme chez les Mayas, la ménopause est pour les femmes une étape d'épanouissement et d'affirmation sociale, alors que dans l'Irlande rurale des années 60, elle conduit certaines femmes à se coucher pour attendre la mort.

En matière de symptômes, les Japonaises se plaignent significativement moins de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes que les Canadiennes et les Américaines³⁰.

Les habitudes thérapeutiques varient beaucoup d'un pays à l'autre (mais au sein d'une même nation, les différences peuvent être considérables d'un groupe culturel à un autre. Ainsi, en Israël, qui détient par ailleurs le record absolu de femmes de culture européenne traitées, les femmes Sabras (nées en Israël) ou d'origine Ashkénaze (Europe centrale) se traitent à 90 %, contre 19 % pour les Israéliennes originaires d'Afrique du nord ou d'Orient³¹.

Comment classer les femmes en fonction de leur comportement face à la ménopause ?

L'AFEM a proposé en 1993 de répartir les femmes en 4 catégories suivant leur attitude face à la ménopause :

- fatalistes : la ménopause est un phénomène naturel, il faut bien l'accepter.
- inquiètes : séduire est un aspect important de leur vie, elles vivent mal le cap des 50 ans.
- conservatrices : la ménopause est le début de la vieillesse, elles sont peu enclines à faire quelque chose.
- Progressistes : Femmes actives et dynamiques, décidées à assurer leur 50 ans.

Point important

Ménager les croyances et les représentations et s'appuyer sur elles pour mieux faire comprendre.

²⁹ Delanoë D. La ménopause, la princesse, la sorcière et l'accès aux soins. Centre de Recherche sur les Enjeux contemporains en Santé Publique (CREPS). Gynécologie 1997 ; 6 : 333-37

³⁰ Lock M. Menopause : lessons from anthropology. Psychosomatic medicine 1998 ; 60 : 410-9.

³¹ La ménopause en Europe. Reproduction humaine et hormones 1999 ; 12. n° spécial 3. Ed Eska.

Les croyances à propos de la ménopause

Le questionnaire que nous vous avons proposé page 11 vous a peut-être permis de vous interroger sur vos propres croyances concernant la ménopause. Il a été testé auprès d'un échantillon de 195 médecins généralistes tirés au sort. 158 médecins ont répondu. Voici leurs réponses.

Selon vous, l'arrêt de la production hormonale ovarienne chez la femme à la ménopause est plutôt : (une seule réponse)

- | | |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 1)Une chose normale qu'il faut savoir accepter | 8 |
| 2)Une anomalie biologique à laquelle il faut remédier | 3 |
| 3)Une chose normale à laquelle on peut remédier | 146 |
| 4)Une anomalie biologique qu'il faut savoir accepter | 1 |
| 5)Aucune de ces 4 propositions | 0 |

Selon vous, une femme ménopausée est plutôt :

- | | |
|----------------------------|-----|
| 1)Déjà vieille | 7 |
| 2)Encore jeune | 146 |
- 5 médecins n'ont pas voulu répondre

Selon vous, le Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) représente plutôt :

- | | |
|---------------------------------|-----|
| 1)Un certain risque | 12 |
| 2)Un bienfait..... | 130 |
- 16 médecins ont coché les 2 réponses

En ce qui concerne la prise en charge de la ménopause par le médecin généraliste :

- | | |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| 1)Vous pensez que c'est son rôle de le faire | 155 |
| 2)Vous pensez que ce n'est pas son rôle de le faire | 3 |

Hierarchiser les 4 raisons suivantes de prescrire un THS

- | | |
|---------------------------------------------------|-----|
| 1)Prévention de l'ostéoporose | 104 |
| 2)Prévention cardiovasculaire | 15 |
| 3)Amélioration de la qualité de vie | 23 |
| 4)Suppression des bouffées de chaleur | 16 |

Hierarchiser les 4 raisons suivantes de ne pas prescrire un THS

- | | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 1)Faible augmentation du risque de cancer du sein | 82 |
| 2)Risque de prise de poids | 8 |
| 3)Respect des choses de la nature | 3 |
| 4)Mauvaise observance par les femmes | 26 |

32 médecins ne voient aucune raison de ne pas prescrire un THS.

À partir de la réponse à la première question de ce questionnaire, nous proposons de classer les médecins en 4 catégories, similaires à celles utilisées par l'AFEM pour classer les femmes :

• **Activiste** : la ménopause est une anomalie à laquelle il faut remédier.

Trois médecins sont dans cette catégorie. Pour eux, le THS est un bienfait.

• **Fataliste** : c'est une anomalie qu'il faut accepter, le THS représente un certain risque.

Un seul médecin est dans cette catégorie.

• **Progressiste** : c'est chose normale, mais on peut y remédier.

146 médecins sont dans cette catégorie. Le THS est plutôt un bienfait pour 121. 16 ne se prononcent pas.

• **Conservateur** : c'est chose normale, il faut l'accepter.

8 médecins sont dans cette catégorie. Le THS représente un certain risque. Pour 3/8 d'entre eux.

Il ne s'agit pas là de jugements de valeur, et cette enquête n'a ni la méthodologie, ni la représentativité pour faire foi. Elle ne veut apporter qu'un exemple de la faisabilité d'une enquête sur les représentations du médecin dans les domaines qui sont de son ressort.

RISQUE DE GROSSESSE ET CONTRACEPTION

Trois mois ont passé. Vous avez revu Hélène 2 ou 3 fois. Elle a pu s'exprimer un peu, mieux comprendre ce qui se passait en elle, et ce que représentait pour elle l'idée d'être ménopausée.

Elle a retrouvé un sommeil correct et une meilleure entente avec son mari.

« Il est gentil, on a refait l'amour. D'ailleurs, je n'ai pas eu mes règles. Est-ce que par hasard ?

Ce serait vraiment idiot, mais ça fait longtemps que j'ai mon stérilet ... au moins... 4 ans !

Vous croyez que je pourrais être enceinte Docteur ?... J'ai presque un mois de retard ! »



• Quel est le risque de survenue d'une grossesse à 50 ans ?

• Faut-il changer un stérilet posé à 45 ans ?

• Quelle contraception recommander pendant la périménopause ?

Quel est le risque de survenue d'une grossesse à 50 ans ?

Quel est, tout d'abord, le nombre de grossesse menées à terme par des femmes en période de pérимénopause ? D'après les chiffres de l'INSEE³², en 1997, 982 femmes âgées de 45 à 49 ans, et 26 femmes âgées de 50 à 54 ans ont accouché d'un enfant né vivant ou mort, sur un total de 72.6768 naissances, ce qui représente 1,3‰ des naissances.

On peut, d'après les chiffres indiqués, calculer un « taux de conception général », qui est l'ensemble des conceptions (somme des nés vivants + mort-nés + IVG) pour 10.000 femmes de la tranche d'âge.

Pour la tranche 45 -54 ans, ce taux est de 5,4. Ce taux décroît très vite passé 50 ans. À titre de comparaison, il est de 1533 dans la tranche de fécondité maximale entre 25 à 29 ans et de 132 dans la tranche 40-44 ans.

On peut, pour exprimer les choses simplement, en déduire que le risque qu'une première aménorrhée entre 45 et 50 ans signifie une grossesse serait inférieur à 1‰.

Combien d'IVG entre 40 et 50 ans ?

En 1996³³, sur un total de 152 632 IVG pratiquées, 9866 l'ont été à des femmes âgées de 40 à 44 ans, ce qui représentait 35 % des conceptions (somme des nés vivants + mort-nés + IVG) pour cette tranche d'âge, et 1.165 à des femmes de 45 ans et plus, soit 55 % des conceptions. Pour comparer, dans la tranche de fécondité maximale entre 25 à 29 ans, 33756 IVG ont été pratiquées, représentant 11 % des conceptions. Au-delà de 40 ans, le taux d'avortement est sensiblement le même que la femme soit mariée ou non. (Il est, entre 20 et 34 ans, 3 fois plus fort, au moins, chez les femmes non mariées).

Quelle contraception recommander pendant la pérимénopause ?

Contraception orale :

Si l'agence du médicament n'en conseille pas l'usage au-delà de 45 ans du fait des risques cardiovasculaires et métaboliques³⁴, la « pilule » n'en était pas moins utilisée en 1995 par 14,3 % des femmes de 45 à 49 et 21,2 % des femmes de 40 à 44 ans³⁵ et son utilisation dans la pérимénopause est acceptée par un consensus international, après évaluation du risque cardiovasculaire et mesure de la pression artérielle³⁶.

Avantages de la contraception orale combinée estroprogestative (c.o.c):

C'est une méthode simple. La régularisation du cycle menstruel avec diminution du flux menstruel prévient les anémies ferriprives. L'usage d'une c.o.c. à cet âge diminue la fréquence des interventions chirurgicales pour affections gynécologiques bénignes, celle des cancers de l'endomètre et de l'ovaire et permet le contrôle efficace des troubles vasomoteurs de la pérимénopause³⁷.

Inconvénients de la C.E.P. :

- une majoration du risque cardio-vasculaire (accidents coronariens et vasculaires cérébraux mortels et non mortels), augmentant rapidement avec l'âge. Selon une étude cas témoin récente réalisée à l'instigation de l'OMS³⁸ le risque annuel d'infarctus du myocarde lié à la c.o.c. est multiplié par 10 après 35 ans (de 0,003 ‰ avant 35 ans à 0,03 ‰ après 35 ans). Il est multiplié par 133 (0,4 ‰) en cas de tabagisme associé après 35 ans. (NP « probable ») Le risque d'AVC après 35 ans a été évalué à 0,08 ‰³⁹. Il est majoré par le tabagisme, mais moins que le risque coronarien.
- le risque de thrombose veineuse, estimé entre 0,1 et 0,15 ‰⁴⁰, mais qui n'est pas majoré par l'âge.

³² Beaumel C et al. La situation démographique en 1997. Mouvement de la population. INSEE ed.

³³ Beaumel C et al. La situation démographique en 1997. Mouvement de la population. INSEE ed.

³⁴ Fiches de transparence 1999. Agence du médicament.

³⁵ Toulemon L, Leridon H. « les pratiques contraceptives en France » La revue du praticien 1995 ; 45 : 2395-99.

³⁶ Hannaford PC, Webb AM. Evidence-guided prescribing of combined oral contraceptives : consensus statement. An International Workshop at Mottram Hall, Wilmslow, U.K., March, 1996.

³⁷ Kaunitz AM Oral contraceptive use in perimenopause. Am J Obstet Gynecol 2001 Aug ; 185(2 Suppl) : S32-7

³⁸ WHO collaborative study of cardio vascular disease and stéroïd hormone contraception « Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives : results of an international multicenter case-control study » The Lancet 1997 ; 349 : 1202-09.

³⁹ WHO collaborative study of cardio vascular disease and stéroïd hormone contraception . « haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives : results of an international multicenter case-control study » The Lancet 1996 ; 348 : 505-10.

⁴⁰ Douketis JD et al. « A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptive end hormone replacement therapy » arch intern Med 1997 ; 157 : 1522-30.

c.o.c. avec progestatifs de synthèse (p.s.) dits de 3^e génération

Il existe une polémique sur ces « pilules », tant en ce qui concerne le sur-risque de maladie thrombo-embolique (MTE) auquel elles exposeraient, que sur le bénéfice coronarien qui découlerait de leur utilisation^{41,42}. Rien ne permet actuellement de les recommander en première intention.

Les autres méthodes contraceptives :

7. Les DIU. Ils ne masqueront pas la ménopause, mais ne traiteront pas non plus les manifestations de la périménopause. Les DIU au cuivre, qui peuvent majorer les saignements, ne peuvent être raisonnablement proposés que si le cycle n'est pas déjà trop perturbé, et si la patiente n'a pas tendance aux métrorragies. La présence de fibrome est une contre-indication relative du fait du risque accru de ménorragies. Les DIU délivrant de la progestérone diminuent par contre l'abondance des saignements, au prix parfois de légers saignements inter-menstruels ou d'aménorrhée.
- La contraception par progestatifs seuls. On distingue la prise de micro et de macro doses.
 - * Les progestatifs microdosés en continu ne sont pas conseillés en périménopause par certains⁴³ car, outre leur moindre tolérance et efficacité, ils induiraient une hyper-estrogénie relative, mais il ne s'agit que d'un avis d'auteur.
 - * Les seuls p.s. macrodosés ayant une AMM en contraception sont des dérivés à action androgénique partielle, lynestrol et noréthistérone acétate⁴⁴, dont la tolérance n'est pas toujours bonne. Les p.s. pregnane et norpregnane sont cependant, lorsqu'il existe des signes d'hyperestrogénisme, recommandés par de nombreux auteurs^{45 46}.
 - * L'injection de progestatifs retards, médroxyprogestérone acétate (tous les 3 mois) et noréthistérone énanthate (tous les 2 mois), est une méthode très simple et efficace, parfois demandée par des femmes originaires du Maghreb ou d'autres pays en voie de développement, mais exposant à des effets métaboliques indésirables.
 - * L'implant d'étonogestrel n'a pas encore été évalué chez les femmes de plus de 40 ans.
- La ligature des trompes. C'est une demande relativement fréquente des femmes de cet âge. C'est une méthode de stérilisation et non de contraception. Elle devrait, en principe, être réservée aux femmes pour qui une nouvelle grossesse serait dangereuse.
- Les spermicides. Il est rare qu'une femme en découvre l'existence à cet âge. Du fait de la baisse de fertilité, ils peuvent présenter une sécurité suffisante en association avec un préservatif.

Faut-il changer un stérilet posé à 45 ans ?

Il est inutile de changer un stérilet posé à 45 ans, même au bout de 5 ans, car l'efficacité d'un DIU au cuivre se maintient au moins huit ans⁴⁷ ce qui en fait une contraception très sûre à cet âge où la fertilité est diminuée. (NP = accepté)

⁴¹ La rev. prescr. Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale orale. Rev Prescrire. 1998;18 (182):205-217.

⁴² Fiches de transparence 1999. Agence du médicament.

⁴³ Rozembaum H. la périménopause. ESKA Ed.135 p.

⁴⁴ Fiches de transparence 1999. Agence du médicament.

⁴⁵ Rozembaum H. la périménopause. ESKA Ed.135 p.

⁴⁶ Femmes, médecins et ménopauses.Ouvrage collectif. Berger-Levrault ed.

⁴⁷ Population council, " UNSFDA extends effective use of copper T380 from 6 to 8 years ". New release, 7 10 91.

Risque de grossesse et contraception

Alors, quelle contraception recommander à 45 ans ? (en dehors des méthodes « barrière »)

De ce qui précède, il ressort quelques règles de bon sens :

- S'enquérir des préférences et des choix de chaque femme et les prendre en compte.
- Ne pas prescrire de c.o.c. à une patiente fumeuse, hypertendue, présentant une hypercholestérolémie ou un diabète ou ayant déjà fait un accident cardio-vasculaire. (NP prouvé à probable)
- Ne pas prescrire de c.o.c. dosée à 50 µg ou plus d'e.e. (NP : probable)
- Ne pas prescrire à titre contraceptif des p.s. hors AMM, c'est-à-dire réserver les p.s. pregnane et norpregnane aux femmes présentant une indication à les prendre (NP : réglementaire)
- Poursuivre, sauf survenue d'une contre-indication, les c.o.c. en cours. (NP accepté)
- Laisser en place les DIU au cuivre posés depuis moins de 3 ans (NP accepté)

En cas de CI à la c.o.c., proposer un DIU au cuivre ou à la progestérone, ou une contraception par progestatifs prescrits 20 jours par mois lorsqu'il existe des ménométrorragies ou des signes d'hyper-estrogénie. (NP accepté)

En cas de signes d'hypo-estrogénie débutants chez une femme porteuse d'un DIU, débiter éventuellement une estrogénothérapie substitutive à faible dose. (NP accepté)

Quelle réponse faire à Hélène ?

Le risque que le retard de règle qu'elle a constaté soit lié à une grossesse est infime, mais il est très simple de la rassurer par un test de grossesse.

Il n'est pas nécessaire de changer son stérilet.

Mais n'aurait-elle pas des bouffées de chaleur associées à ce retard de règles, ce qui permettrait de le rattacher tout simplement aux manifestations périménopausiques ?

TRAITEMENT DE LA PÉRIMÉNOPAUSE

Hélène :

Eh bien si, Docteur, j'ai des bouffées de chaleur, je voulais d'ailleurs vous demander quelque chose pour ça... Ça me prend surtout la nuit, et ça me fait tout drôle. Au travail, c'est très gênant.



• Faut-il traiter la périménopause ?

Empty text box for the answer to the question: "Faut-il traiter la périménopause ?"

• Quels traitements peut-on proposer pour en pallier les troubles ?

Empty text box for the answer to the question: "Quels traitements peut-on proposer pour en pallier les troubles ?"

Faut-il traiter la périménopause^{48, 49} ?

Les manifestations de périménopause peuvent se limiter à un raccourcissement des cycles, aux dépens de la phase folliculaire, les femmes sont peu gênées, et aucun traitement n'est nécessaire.

Par contre, un certain nombre de femmes vont présenter des perturbations plus importantes du cycle : irrégularités, avec alternance de cycles courts et de cycles longs, modification d'abondance des règles, oligoménorrhée. Elles peuvent présenter aussi un syndrome prémenstruel, des mastodynies, ou bien sûr des troubles vasomoteurs.

Pour toutes ces femmes, un traitement pourra être utile.

Le problème est de trouver le bon équilibre thérapeutique, chez des femmes chez qui alternent, du fait des variations spontanées des sécrétions hormonales, hypo et hyper-estrogénie .

Comment différencier hypo et hyper estrogénie⁵⁰ ? (NP : accepté)

- Symptômes en faveur d'une hypo-estrogénie : bouffées de chaleur, suées nocturnes, asthénie, insomnie, sécheresse vaginale, sécheresse cutanée, aménorrhée.
- Symptômes en faveur d'une hyper-estrogénie : mastodynies, gonflement, prise de poids, règles trop abondantes, jambes lourdes.

Quels traitements prescrire, et dans quels cas ?

Trois schémas thérapeutiques sont proposés, progestatifs seuls en cures cycliques, schéma dits de freinage-substitution, cycles artificiels. La prise cyclique d'un progestatif sera souvent suffisante pour régulariser le cycle, mais insuffisante pour pallier les troubles vasomoteurs et une oligoménorrhée.

Les progestatifs⁵¹ seuls en cures cycliques :

Il existe schématiquement, selon les fiches de transparence, 3 classes de progestatifs :

- a) la progestérone naturelle et un dérivé proche (dyrogestérone), d'action progestative modérée, à administrer 10 J/mois à titre substitutif à partir du 16^e jour du cycle. Leur pouvoir progestatif et anti-estrogénique est souvent insuffisant à ce stade (en cas de manifestation importantes d'hyper-estrogénie NDLR) A noter qu'ils n'ont pas d'action contraceptive (NDLR).
- b) autres progestatifs de synthèse (p.s) dérivés de la progestérone ou de la 17OH progestérone (pregnane et norpregnane) Action progestative bonne, anti-estrogénique plus marquée sur l'endomètre que sur le sein, antigonadotrope limitée), administrés à titre substitutif 10J/cycle.
- c) les progestatifs « norstéroïdes », (dérivés de la norméthyltestostérone ; noyau estrane). Action progestative, anti-estrogénique et antigonadotrope marquée, administrés soit à titre substitutif (J16 à J25), soit à titre contraceptif (J5 à J25), en l'absence de contre-indications métaboliques ou cardio-vasculaires.

⁴⁸ D'après Rozembaum H. La périménopause. ESKA ed.

⁴⁹ D'après les fiches de transparence 1999. Agence du médicament.

⁵⁰ D'après Rozembaum H. La périménopause. ESKA ed.

⁵¹ Les différents produits disponibles sont détaillés page 74.

Le schéma freinage-substitution :

Imaginé pour remédier aux sautes d'humeur des ovaires en périménopause. Il débute par une prescription d'un prégnane ou norprégnane 20 jours par cycle pour inhiber sécrétions ovariennes et hypophysaires (et ovulation). Lorsque les manifestations d'hyper-estrogénie laissent la place aux signes d'hypo-estrogénie, on rajoute à la demande un estrogène naturel, en comprimé ou en gel percutané. D'abord pendant les 10 derniers jours de prise du p.s, puis en allongeant la séquence si besoin⁵². Ce schéma est contraceptif.

Le traitement hormonal substitutif d'emblée :

LE THS est parfois proposé d'emblée aux femmes en périménopause. C'est très efficace sur les signes d'hypo-estrogénie, mais la persistance et la variabilité des sécrétions ovariennes peuvent entraîner des épisodes de surcharge estrogénique. L'indication d'un tel traitement doit être bien pesée, pour des patientes motivées et éduquées au traitement. Il permet de gérer la période d'incertitude qui suit les premières aménorrhées. L'estradiol, prescrit 21 j/28, per os ou percutané, doit être débuté à 1/2 dose, puis modulé selon les symptômes ressentis. Le p.s sera prescrit 10 jours par mois. Ce traitement entraîne des règles. Il n'est pas contraceptif.

Y a-t-il une alternative aux traitements hormonaux⁵³ ?

Bien que d'efficacité marginale, il existe des médicaments exclusifs des bouffées de chaleur (BDC). Ce sont dans l'ordre :

- Un acide aminé, la β alanine, à la dose de 1 à 2, voire 3 cp/J, par périodes de 5 à 10 jours jusqu'à inhibition des BDC. Le traitement peut être prolongé pendant toute la durée des troubles vasomoteurs.
- Un neuroleptique, le véralipride, à la dose de 1 gélule/jour, par cures de 20 J. Le traitement doit être limité à quelques cures. Il est contre-indiqué par un adénome à prolactine ou un phéochromocytome.
- L'acupuncture a été étudiée, elle aurait un effet sur les BDC de certaines patientes⁵⁴.
- D'autres traitements ont été étudiés, en particulier chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. On peut citer des antidépresseurs IRS, en particulier Venlafaxine et Paroxétine, dont l'efficacité a été prouvée par des essais cliniques contrôlés, mais qui n'ont pas l'AMM pour cette indication.

⁵² Dewailly D. de la périménopause à la ménopause, intérêt d'un schéma classique en hormonologie, le freinage-substitution. Gynecol.Obstét.Pratique 1995 suppl au n° 73 : 7-11.

⁵³ D'après les fiches de transparence 1999. Agence du médicament.

⁵⁴ Wyon T et al. Effects of acupuncture on climateric vasomotor symptoms, quality of life, and urinary excretion of neuropeptides among postmenopausal women. Menopause. The journal of the North American Menopause Society, vol 1 : p 3-12.

Propositions pour le traitement de la périménopause^{55,56}

Il ne s'agit pas de recommandations, mais de la synthèse des propositions de 2 auteurs

(NP : accepté) :

- > Femmes asymptomatiques gardant des cycles réguliers : aucun traitement
- > Femmes alternant signes d'hyper et d'hypo-estrogénie : Schéma freinage substitution ou séquence progestative longue (15 à 20 J)
- > Femmes avec cycles irréguliers, avec ménométrorragies : progestatif de synthèse de J 15 à J 24 tant qu'il n'y a pas d'aménorrhée.
- > Femmes avec signes d'hypo-estrogénie : THS avec faibles doses d'estrogènes à moduler.
- > Femmes ayant un fibrome⁵⁷, des mastodynies ou une mastopathie bénigne : séquence progestative longue (15 à 20 J)
- > Ne pas poursuivre le traitement en cas d'échec ou d'effet paradoxal.

Que proposer à Hélène ?

Elle n'a que 3 semaines de retard de règles. Il est donc bien tôt pour mettre en place une des stratégies ci-dessus. On peut lui proposer de prendre un traitement symptomatique de courte durée, soit par β alanine, soit par véralipride, en la prévenant des effets indésirables possibles de ce médicament.

Il ne faudra pas oublier le test de grossesse quand même.

⁵⁵ D'après Rozembaum H. La périménopause. ESKA ed.

⁵⁶ D'après Hassoun D. Femmes, médecins et ménopauses. Ouvrage collectif. Berger-Levrault ed.

⁵⁷ voir page 90

AFFIRMER LA MÉNopause, ARRÊTER LA CONTRACEPTION



Trois mois plus tard, Hélène revient vous voir. Elle a été réglée peu de temps après vous avoir consulté, et ses bouffées de chaleur ont cessé. Du coup, elle n'a pas fait de test de grossesse, et n'a pas non plus pris le traitement prescrit. Mais elle a de nouveau un retard de règles de 3 semaines.

« Bon, Docteur, comment on fait pour savoir si c'est la bonne, cette fois. Vous n'avez pas une prise de sang ou un test quelconque à me faire passer ? Et puis vous m'avez dit que je pouvais garder mon stérilet, mais j'aimerais quand même savoir quand on devra le retirer si je suis ménopausée ».

- **Quels moyens utilisez-vous pour confirmer qu'une femme est passée de la périménopause à la ménopause ?**

- **Savez-vous comment s'installe l'aménorrhée définitive ?**

- **Quand recommanderiez-vous de retirer le DIU ?**

- **Question subsidiaire : Comment affirmer la ménopause chez une femme qui prend la pilule ?**

Comment confirmer qu'une femme est passée de la périménopause à la ménopause ?

Ou plutôt, pour se conformer à la terminologie anglo-américaine, comment faire pour confirmer qu'une femme est passée de l'état de périménopausée à celui de postménopausée ?

Selon la définition, il faut que la femme ait présenté une période d'aménorrhée d'un an. En fait, la réponse à cette question est très difficile, étant donné la variabilité de la façon dont s'installe l'aménorrhée définitive. De plus son intérêt est plutôt théorique, car les deux questions importantes pour les femmes sur le plan pratique sont :

À partir de quand ne risquent-elles plus d'être enceintes ?

À partir de quand commencer un éventuel traitement substitutif ?

Comment s'installe l'aménorrhée définitive ?

La ménopause, au sens de cessation des règles, s'installe rarement d'un seul coup. La probabilité qu'un premier épisode d'aménorrhée de 60 à 89 jours soit définitif varie en fonction de l'âge⁵⁸. Survenant entre 45 et 49 ans, il signifie la ménopause dans 6% des cas seulement, entre 50 et 52 ans dans 22 % des cas, et au-delà de 53 ans, dans 34 % des cas. Plus la ménopause est tardive, plus elle tend à s'installer d'un seul coup. Une aménorrhée de 6 à 7 mois signifie « ménopause » chez 45 % des femmes de 45 à 49 ans, 65 % de celles de 50 à 52 ans et 72 % de celles de plus de 53 ans. Mais les règles peuvent quand même revenir de façon sporadique après 12 mois d'arrêt chez 11 % des femmes de 45 à 49 ans, 7 % de celles de 50 à 52 ans et 5 % de celles de plus de 53 ans.

Peut-on se fier aux dosages hormonaux ?

Rannevik et al⁵⁹ ont étudié les variations du taux de FSH, LH, d'estrone (E1) et estradiol (E2) sur une cohorte de 160 femmes périménopausées pendant 14 ans. Ils ont mis en évidence un effet seuil très net de la ménopause, survenue en moyenne au bout de 6 ans, sur l'évolution des différents taux : élévation de la FSH et de LH, avec baisse du rapport LH/FSH, baisse des taux d'E1 et d'E2. Malheureusement, ces dosages ne sont pas utilisables en diagnostic à l'échelon individuel, du fait de la grande dispersion des résultats, et surtout de la grande variabilité intra-individuelle des taux selon les périodes des cycles.

C'est une boutade classique que de dire que selon ses résultats de dosages hormonaux, un femme peut être « postménopausée » le matin, « pré-ménopausée » le midi et « périménopausée » le soir.

⁵⁸ Wallace RB et al. Probability of ménopause with increasing duration of amenorrhea in middle-aged women. Am.J.Obstet.Gynecol. 1979 ; 135 : 1021-24.

⁵⁹ Rannevik G et al. A longitudinal study of the perimenopausal transition : altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. Maturitas 1995 ; 21 : 103-13.

Quelle est l'utilité du test au progestatif ?

Ce test consiste à prescrire à une femme périménopausée qui présente une aménorrhée récente un traitement progestatif, norstéroïde de préférence⁶⁰, 10 jours par mois, pendant au moins 3 mois consécutifs. L'absence répétée d'hémorragie de privation signifie l'existence d'une atrophie de l'endomètre et traduit un état d'hypo-estrogénie durable et signifie que l'on peut commencer un traitement estrogénique. Ce test ne permet pas d'affirmer qu'il n'y a absolument plus de risque de grossesse, mais permet de répondre à la question de quand débiter un THS.

Quand retirer un DIU ?

La contraception par DIU ne masque pas la ménopause, mais la question est de savoir quand le retirer. La règle est d'attendre un an d'aménorrhée, ce qui n'est réalisable que si la femme n'est pas trop gênée par ses manifestations climatiques et accepte d'en différer le traitement, ou si elle ne veut pas suivre de THS.

Quand et comment arrêter la pilule ?

Il y a la possibilité de faire des dosages de FSH et d'E2 au 7^e jour du cycle, un taux d'E2 < 20 pg/ml permettant, (sur une petite série de 25 femmes), d'affirmer dans 95% des cas la ménopause⁶¹, mais ce test reste discutable du fait de la variation spontanée des taux hormonaux. (NP : accepté)

En fait, quand une femme de 50 ans vous pose ce problème, l'important est de savoir quels sont ses craintes et ses désirs. Pour certaines, il est psychologiquement difficile d'arrêter une c.o.c. pour affronter la ménopause, pour d'autres, la crainte de la grossesse est le facteur déterminant de sa poursuite. À 50 ans, une femme sur 2 ne sera pas encore ménopausée, d'autant que la c.o.c. semble retarder, même si cet effet est modeste, l'âge médian de survenue de la ménopause⁶².

Finalement, si la contraception est bien supportée, et sa poursuite souhaitée, pourquoi ne pas attendre 2 ou 3 ans que la probabilité de ménopause soit très forte pour arrêter ?

⁶⁰ Fiches de transparence 1999. P 113.

⁶¹ Creinin M. Laboratory criteria for menopause in women using oral contraceptives. Fertil. Steril. 1995 ; 66 : 101-4.

⁶² Van Noord PAH et al. Age at natural menopause in a population-based screening cohort : the role of menarche, fecundity and life-style factors. Fertil. Steril. 1997 ; 88 : 95-102.

Affirmer la ménopause, arrêter la contraception

Histoire de se faire peur !

Peut-on observer des grossesses chez des femmes ménopausées ?

Une enquête de 1995 auprès de l'ensemble des gynécologues et obstétriciens français a dénombré 116 cas de grossesses chez des femmes dont la ménopause avait été diagnostiquée. 109 étaient en aménorrhée depuis au moins un an, et le délai entre la ménopause et la grossesse était en moyenne de 2 ans et demi. L'âge moyen de la grossesse était de 40 ans, et celui de la ménopause de 37 ans et demi.

Il s'agissait donc dans la grande majorité des cas de femmes ayant eu une ménopause précoce et sous THS.

Il s'agit d'observations exceptionnelles, mais elles doivent inciter à la vigilance en cas de disparition des règles provoquées par le THS chez les femmes ayant eu une ménopause précoce.

Que répondre à Hélène :

Voici un peu plus de six mois qu'elle est venue vous voir pour son vaccin. Depuis, elle a eu deux épisodes d'aménorrhée, dont le dernier dure depuis sept semaines. C'est bien court pour que l'on puisse affirmer quoi que ce soit. Elle ne se plaint pas vraiment de bouffées de chaleur, ni d'aucun autre symptôme de périménopause.

Il faut lui expliquer le peu d'utilité des dosages hormonaux et lui conseiller de garder son stérilet encore un an. Si elle désire une intervention thérapeutique, son cas est l'indication d'un test au progestatif de trois mois. (NP accepté)

⁶³ Jamin C et al. Grossesses après diagnostic de ménopause. Contracept. Fertil. Sex. 1995 ; 23 : 677-81.

LES CONSÉQUENCES DE LA MÉNOPAUSE SUR LA SANTÉ DES FEMMES

Hélène aujourd'hui est en veine de questions et voit que vous êtes davantage disponible.

« D'accord Docteur. Je vais peut-être le prendre, votre traitement. Mais j'ai bien l'impression que ça va se terminer bientôt. Ça s'est passé comme ça, d'un seul coup, pour ma mère.

Puisque vous avez un peu de temps aujourd'hui, est-ce que vous pouvez m'expliquer ce que ça va me faire, à moi, la ménopause ? »



Quelles sont les conséquences prouvées de la ménopause sur la santé des femmes ?

Peut-on prédire à Hélène son risque personnel lié à la ménopause ?

Quelles sont les conséquences prouvées de la ménopause sur la santé des femmes ?

Il faut distinguer entre les symptômes contemporains de la ménopause et ses conséquences à long terme.

Quels sont les symptômes contemporains de la ménopause ?

Bien que liés à la carence estrogénique, ces symptômes ne sont pas spécifiques, car ce sont en fait les mêmes que ceux dont peuvent se plaindre les femmes dès la périménopause.

Le plus évocateur d'entre eux est la bouffée vasomotrice, alias « bouffée de chaleur » (bdc). 67 % des Françaises ménopausées en sont affectées (AFEM 1993⁶⁴). La bdc typique évolue en 3 phases : une sensation de chaleur débutant à la face, se propageant au thorax et aux épaules, suivie d'une phase d'hypersudation et de palpitations par accélération du rythme cardiaque, enfin d'une phase de résolution avec tremblements et frissons. C'est le contraire d'un accès de fièvre, ou le frisson précède la sensation de chaleur. Par contre, rien, sinon le contexte, ne permet de discerner une bdc ménopausique d'une bdc d'origine anxieuse. (Leur existence n'est pas corrélée avec les taux circulants d'estradiol, LH ni FSH, mais avec celui d'un neuropeptide, le Calcitonin gene related peptide (CGRP) Les bdc s'installent rapidement après l'arrêt des règles, mais sont souvent notées avant. La période pendant laquelle les femmes en souffrent est de 6 mois à 5 ans, mais elles peuvent dans un petit nombre de cas persister jusqu'à 15 ans après l'arrêt des règles.⁶⁵ Leur survenue est plus fréquente chez les femmes avec une histoire maternelle de BDC et chez les fumeuses⁶⁶

Les troubles uro-génitaux

Orifice vaginal, vagin, vessie et urètre ont la même origine embryologique et sont affectés de la même façon par la carence estrogénique de la ménopause.

- Le premier symptôme du vieillissement urogénital, signalé ou non, est souvent la baisse de la lubrification vaginale au moment de l'excitation sexuelle. Elle est signalée parfois dès la périménopause. Elle peut entraîner une dyspareunie et favoriser des saignements post-coïtaux⁶⁷.
- Les symptômes urinaires sont l'incontinence à l'effort, l'impériosité urinaire, la pollakiurie, la nycturie et la dysurie. Leur fréquence est mal connue, et on considère qu'elle est sous estimée⁶⁸ Toutefois, la relation n'est pas si simple que ça à établir puisque Holte⁶⁹ ne retrouve pas de différence significative entre « avant » et « après la ménopause » pour le symptôme pollakiurie (10 % contre 17 %) Il faudra toujours rechercher une pathologie avant de rattacher un trouble urinaire à la carence estrogénique.

Des troubles de la libido peuvent être constatés. En dehors des problèmes liés à la sécheresse vaginale, rappelons que la diminution du désir et de l'excitation sexuelle semblent plus liés à la durée de la vie maritale, à une opération récente ou des difficultés d'ordre socio-psychologiques qu'à la modification du statut ménopausique.

Les troubles de l'humeur : il a été longtemps admis que la ménopause était un facteur de dépression en soi, mais cette notion est controversée, et ne paraît pas, en tout état de cause, prouvée⁷⁰. Les femmes qui font un état dépressif à la ménopause sont plus volontiers celles qui ont des antécédents de dépression⁷¹. Les états dépressifs survenant chez la femme après 40 ans sont moins graves, et moins souvent bipolaires que ceux qui surviennent avant 40 ans⁷². Par contre, une insomnie est volontiers liée aux BDC ; elle est améliorée par leur traitement.⁷³

⁶⁴ Lopes P, Riga V. Les aspects cliniques de la ménopause. In Femmes, Médecins et ménopause. Berger-Levrault ed. 186 p.

⁶⁵ Bachmann GA Vasomotor flushes in menopausal women. Am J Obstet Gynecol 1999 Mar ; 180(3 Pt 2) : S312-6.

⁶⁶ Staropoli CA. Predictors of menopausal hot flashes. J Womens Health 1998 Nov ; 7(9) : 1149-55.

⁶⁷ Bachman G. Urogenital ageing : an old problem newly recognised. Maturitas 1995 ; 22 (suppl) : 1-5.

⁶⁸ Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. Journal de la SOGC 1998 ; 20 : 72 p.

⁶⁹ Holte A. Influence of natural menopause on health complaints : a prospective study of healthy Norwegian women. An. Intern. Med. 1992 ; 117 : 1016-37.

⁷⁰ Nicol-Smith L. Causality, menopause, and depression : a critical review of the literature. BMJ 1996 Nov 16 ; 313(7067) : 1229-32.

⁷¹ Avis NE, Mc Kinlay SM. A longitudinal study of women's attitude towards menopause : results from the MWHs study. Maturitas 1991 ; 13 : 65-79.

Les conséquences de la ménopause sur la santé des femmes

L'état de la peau. La carence en estrogène réduit le contenu en collagène et l'épaisseur de la peau, dont le plissement augmente et l'élasticité diminue⁷⁴.

La prise de poids. Autre phénomène que médecins et patientes associent volontiers à la ménopause, mais qui n'est qu'un effet d'optique et qui ne paraît pas lié. (Voir page 26)

Quelles sont les conséquences à long terme de la ménopause.

La conséquence la mieux établie, et celle qui fonde la justification du THS est l'ostéoporose. « L'ostéoporose maladie » entraîne des fractures spontanées ou secondaires à un traumatisme minime du fait d'une fragilité osseuse anormale, principalement des tassements vertébraux (TV) et des fractures du col du fémur (FCF) et du poignet. Pour une nord américaine « normale » de 50 ans, le risque de subir une fracture ostéoporotique dans les années qu'il lui reste à vivre ont été estimés à 17,5 % pour la hanche, 15,6 % pour les vertèbres, 16 % pour l'avant-bras et presque 40% pour l'ensemble du corps⁷⁵. Il s'agit d'un très important problème de santé publique. On estime que 1 million de femmes souffriraient en France d'un TV, et que le nombre de FCF est appelé à quadrupler d'ici 2040⁷⁶.

Deux éléments déterminent pour chaque femme le risque individuel d'être atteinte d'ostéoporose. Ce sont le capital osseux acquis à la puberté, symbolisé par le « pic de masse osseuse », et la rapidité de la perte de masse osseuse qui suit la ménopause.

Les maladies cardio-vasculaires (MCV). Le risque CV de la femme postménopausée* est nettement supérieur à celui de la femme préménopausée. Son risque coronarien rattrape vers 60, 70ans celui de l'homme, dont il était auparavant 4 fois plus faible, tandis que le rapport entre les taux de mortalité cardio-vasculaire des hommes et des femmes passe de 8 à 40 ans, à 3,5 à 70 ans, et devient de 1 à 85 ans⁷⁷. Ce phénomène est lié au vieillissement bien sûr, il faut bien qu'on meure un jour, mais aussi à la disparition de la protection conférée par les estrogènes aux femmes préménopausées. Ce surcroît de risque concerne tout particulièrement les femmes castrées chirurgicalement. La ménopause ne semble, par contre, pas influencer la survenue d'une HTA⁷⁸.

La maladie d'Alzheimer (MA) : « plusieurs études épidémiologiques récentes ont suggéré la possibilité que l'insuffisance estrogénique puisse contribuer au développement d'une MA ». ⁷⁹ Mais les femmes vieillissent en plus grand nombre, et plus longtemps que les hommes, et il n'est pas facile de distinguer les effets du vieillissement de ceux de la carence en estrogènes.

⁷² Benazzi F. Female depression before and after menopause. *Psychother Psychosom* 2000 Sep-Oct ; 69(5) : 280-3.

⁷³ Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. *Journal de la SOGC* 1998 ; 20 : 72 p.

⁷⁴ Maheux R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogen on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 ; 92 : 256-9.

⁷⁵ Melton LJ et al. How many women have osteoporosis ? *J Bone Miner Res* 1992 ; 7 : 1005-10.

⁷⁶ Lopes P et Riga V. In *Femmes, Médecins et Ménopause*. Ed Berger-Levrault 1999. 186 p.

⁷⁷ Lopes P , Riga V. Les aspects cliniques de la ménopause. In *Femmes, Médecins et ménopause*. Berger-Levrault ed. 186 p.

⁷⁸ Lopes P , Riga V. Les aspects cliniques de la ménopause. In *Femmes, Médecins et ménopause*. Berger-Levrault ed. 186 p.

⁷⁹ Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. *Journal de la SOGC* 1998 ; 20 : 72 p.

Les conséquences de la ménopause sur la santé des femmes

Peut-on prédire à Hélène son risque personnel lié à la ménopause ?

En vue d'une aide à la décision de traiter, la prédiction des risques cardio-vasculaire et de fracture de hanche chez une femme de 50 ans, de race blanche, a fait l'objet d'une modélisation en 1995*.

Le RCV a été établi d'après les données de la cohorte de Framingham.

Le risque de fracture de hanche a été établi d'après une autre cohorte américaine, celle du Study of Osteoporotic Fracture Research Group.

Les valeurs données pour chaque facteur de risque sont additionnables, et permettent d'évaluer le « poids » global du risque pour la décision de traiter. Elle ne doivent cependant pas être considérées comme un « risque relatif » stricto sensu. S'agissant par ailleurs de données issues d'études de cohortes, et d'extrapolations, leur valeur prédictive reste faible.

* Col NF et al. Patient specific decision about HRT in post menopausal women. JAMA. 1997 ; 277 :1140-47

Facteurs de risque cardio-vasculaire

PAS en mm Hg	Poids du risque	HDL Chol / chol total
100	0,0	0,5
120	0,17	0,25
140	0,31	0,16
160	0,43	0,125
180	0,54	0,10
		HVG à l'ECG
		Atcd de diabète
		Tabagisme

Facteurs de risque de fracture de hanche

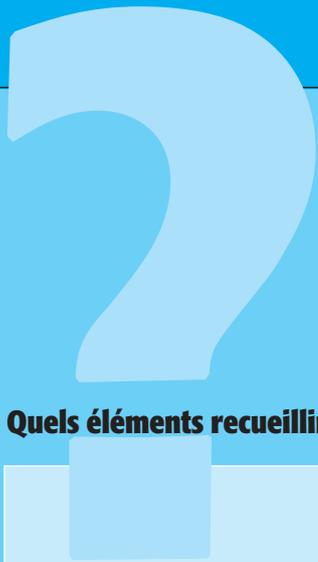
Facteur de risque	Poids du risque	Taille à 25 ans > 165. Par chaque " 6 cm " en plus
Fracture de hanche chez la mère	1	État de santé ressenti comme bon
Antécédents d'hyperthyroïdie	1	État de santé ressenti comme mauvais
Usage courant de BZD de longue durée d'action	1	Perte de poids par rapport au poids à 25 ans de 20 à 40 %
Pas plus de 4 h de station debout par jour	1	Perte de poids par rapport au poids à 25 ans de 41 à 60 %
Inaptitude à se relever d'une chaise	1	Perte de densité osseuse au calcaneum
Pouls au repos > 80 bpm	1	

L'application de ces données à Hélène est plutôt rassurante. Elle ne semble pas avoir de sur-risque particulier ni sur le plan cardio-vasculaire, ni sur celui de fracture de hanche.

QUEL BILAN DE SANTÉ POUR UNE FEMME DE 50 ANS ?

Hélène :

« Et puis, pendant qu'on y est, Docteur, j'aimerais bien faire aussi un bilan de santé. Ça fait au moins dix ans que je n'ai pas eu de bilan, et à mon âge, c'est sûrement utile. »



Quels éléments recueillir, quels examens pratiquer et quels conseils donner à Hélène ?

Empty rectangular box for the answer.

Quels éléments recueillir, quels examens pratiquer et quels conseils donner à Hélène ?

Pour les autres problèmes de santé, liés ou non à la ménopause, que peut-on conseiller à Hélène ?

Référons-nous ici à la pratique de l'examen médical périodique tel qu'il est défini par les canadiens, et qui est dans son esprit, et dans son contexte, bien différent des bilans de santé périodiques tels qu'ils sont pratiqués en France.

Il s'agit en effet de définir les gestes à pratiquer et les examens complémentaires à demander dont l'utilité soit **prouvée en termes de prévention**, à l'âge et dans le contexte de chaque patient.

Le guide canadien de médecine préventive⁸⁰ détaille de façon exhaustive tout ce qu'il serait bon de faire, et de ne pas faire, pour Hélène.

N'oublions pas qu'il s'agit ici de l'examen d'une personne en bonne santé et sans plaintes exprimées.

Pour simplifier, disons que l'entrevue doit permettre de détailler les antécédents personnels et familiaux de la patiente, ses vaccinations, ses habitudes tabagiques, alcooliques et alimentaires.

Les gestes d'examen clinique dont l'utilité est bien prouvée se résument de façon étonnante à peu de choses : mesure du poids et de la taille, avec calcul de l'IMC, mesure de la pression artérielle, examen des seins.

Les seuls examens complémentaires recommandés en l'absence d'antécédent particulier sont la mammographie, le frottis cervico-vaginal, le dosage de la cholestérolémie. L'entrevue doit de terminer par un conseil personnalisé, recommandant selon les besoins : la mise à jour des vaccins, les conseils anti-tabac, le conseil alimentaire, les conseils de protection solaire. La détection d'un problème d'alcoolisme donnera un tour particulier à la consultation, que nous n'abordons pas ici.

Au cours de l'entretien, il faudra lui faciliter l'expression de ce qui motive sa démarche actuelle, de ses craintes pour sa santé, de ses représentations de la ménopause et des traitements. Ceci, qui est vrai pour Hélène, l'est en fait pour toutes les patientes, certaines s'exprimant plus volontiers que d'autres.

Il y faut du temps, mais l'entretien peut être étalé sur 2 ou 3 consultations. L'enjeu est la satisfaction du patient, et l'observance des prescriptions, car il est établi que la qualité de l'accueil et de la façon dont l'entrevue est menée influence le contenu de la consultation, mais aussi ce que le patient en retiendra et ce qu'il fera de nos conseils⁸¹.

Le tout pour 20€. Il est bien évident que ce travail, que chacun d'entre nous trouvera essentiel, ne pourra se faire en une seule fois, mais devra être étalé sur plusieurs consultations, ainsi que nous avons pour l'instant procédé avec Hélène, suivant l'importance des problèmes, la demande de la patiente, et la qualité de la relation établie.

⁸⁰ Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. Guide canadien de médecine préventive. Ottawa : Groupe communication Canada 1994. 1136 p.

⁸¹ Lussier MT, Richard C. Sachez mener l'entrevue et inciter vos patients à suivre vos recommandations. L'omnipraticien 1998 ; 2 (3) : 30-32 et 2 (6) : 27-29.

LES BÉNÉFICES À ATTENDRE DU THS

Hélène,

« Tout ce que vous venez de me dire sur la ménopause n'est pas très rassurant. Est-ce que le traitement hormonal pourrait m'éviter tout ça. Est-ce que vous pouvez m'expliquer un peu ? »

Posons-nous les questions des utilités du THS, et du bénéfice que les femmes peuvent en retirer.

• Le THS est-il actif sur les bouffées de chaleur ?

• Le THS est-il actif sur les troubles uro-génitaux ?

• Quelle est l'action du THS sur l'humeur ?

• Quelle est l'action du THS sur la peau ?

• Le THS prévient-il l'ostéoporose ?

• Le THS diminue-t-il le risque cardio-vasculaire ?

• Le THS prévient-il la maladie d'Alzheimer ?

• Le THS prévient-il la cataracte ?

1. Le THS est-il actif sur les bouffées de chaleur ?

Dès 1975, plusieurs essais randomisés contre placebo utilisant des estrogènes conjugués équins^{82,83} ont démontré l'efficacité du THS à prévenir les BDC. Cet effet a été confirmé par des études plus récentes utilisant des estrogènes transdermiques, qui ont de plus démontré que le THS améliorait de façon très significative la qualité de vie des femmes qui le suivent⁸⁴ du moins sur les points liés à la santé et au bien-être. (NP prouvé) Il est à noter que, dans toutes ces études, les femmes sous placebo ont été améliorées, quoique significativement moins, et de façon moins durable que par les produits actifs.

2. Le THS est-il actif sur les troubles uro-génitaux ?

- « L'atrophie vaginale », cliniquement manifestée par de la dyspareunie, des pertes, du prurit, de la pollakiurie, ou attestée cytologiquement est améliorée par le traitement estrogénique local ou systémique, d'après une méta-analyse de 1998⁸⁵. (NP prouvé)
- Les estrogènes intra-vaginaux entraînent une réduction importante des infections urinaires récidivantes chez la femme ménopausée par rapport au placebo⁸⁶ (0,5 cas contre 5,9 cas par années-malades). (NP prouvé)
- Les preuves cliniques de l'efficacité des estrogènes sur l'incontinence urinaire à l'effort (IUE) sont faibles. Une méta-analyse de 1994⁸⁷ conclut à une amélioration subjective de l'IUE, mais sans modification quantitative des fuites. En ce qui concerne l'incontinence impérieuse, aucun rôle bénéfique n'a pu pour l'instant être attribué au THS par les études contrôlées⁸⁸.
Des données complémentaires de l'étude HERS⁸⁹ (voir ce terme page 54) montrent, qu'en fait, le THS aggrave l'incontinence urinaire. Ces données ne sont pas expliquées.
- Les estrogènes peuvent avoir un rôle adjuvant dans le traitement d'un prolapsus, en améliorant la tolérance d'un pessaire ou en permettant la cicatrisation de lésions vaginales avant intervention chirurgicale, mais ce n'est pas prouvé⁹⁰
- Les troubles de la fonction sexuelle. Une étude de 1993,⁹¹ en double aveugle, timbre contre placebo, a permis de préciser les aspects de la sexualité qui peuvent être améliorés par le THS. Ainsi fréquence de l'activité sexuelle, fantasmes, degré de plaisir, lubrification vaginale et douleurs pendant les rapports étaient positivement influencés dans le groupe traité comparativement au groupe placebo. Les items non modifiés étaient la fréquence des orgasmes et le désir sexuel (NP prouvé). Cette étude a aussi démontré que l'amélioration de la santé sexuelle entraînait une amélioration de la qualité de vie tout court.

3. Quelle est l'action du THS sur l'humeur ?

Nous avons vu que les liens entre ménopause et dépression n'étaient pas établis, et pour le moins controversés. Il n'en demeure pas moins que le THS peut avoir un effet bénéfique sur des troubles de l'humeur mineurs, ne serait-ce qu'en diminuant l'inconfort lié aux troubles climatériques, l'insomnie due aux bdc nocturnes, et en améliorant la qualité de vie. Les psychiatres considèrent cependant qu'il faut traiter les « épisodes dépressifs majeurs », selon la terminologie psychiatrique, survenant à la ménopause, par un traitement antidépresseur approprié⁹².

Cependant, un essai thérapeutique récent⁹³, contre placebo, vient de démontrer, sur 50 patientes seulement, mais de façon incontestable, l'effet antidépresseur d'une dose transdermique quotidienne de 100 µg de 17 β estradiol. Cet effet est obtenu au bout de 12 semaines. Bien qu'il s'agisse de la dose maximale de 17 β estradiol habituellement recommandée dans le traitement de la ménopause, la tolérance clinique a été bonne. (NP = prouvé)

⁸² Campbell S et al. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. Clin Obstet Gynaecol 1977 Apr ; 4(1) : 31-47

⁸³ Coope et al. Effects of natural oestrogen replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. Br Med J 1975 ; 4 : 139-143

⁸⁴ Wiklund I et al. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy : a double-blind placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1993 Mar ; 168(3 Pt 1) : 824-30

⁸⁵ Cardozo L et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women : second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998 Oct ; 92(4 Pt 2) : 722-7

⁸⁶ Raz et al. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N engl J Med 1993 ; 329 : 753-6.

⁸⁷ Fantl JA et al. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women : a meta-analysis. First report of the Hormone and urogenital therapy Committee. Obstet gynecol 1994 ; 83 : 12-18

⁸⁸ Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose. Journal de la SOGC 1998 ; 20 : 72 p.

⁸⁹ Grady D et al, for the HERS research group. Postmenopausal hormones and incontinence : the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol 2001 (January) ; 97 : 116-120

⁹⁰ Cardozo L et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women : second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998 Oct ; 92(4 Pt 2) : 722-7

⁹¹ Nathorst-Boos J et al. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand 1993 Nov ; 72(8) : 656-60

⁹² Ringa V. In Femmes, Médecins et Ménopause. Ed Berger-Levrault 1999. 186 p.

4. Quelle est l'action du THS sur la peau ?

Une étude a montré que les estrogènes per os augmentaient le taux de collagène cutané et l'épaisseur de la peau⁹⁴, une autre, que les fines rides faciales pouvaient être améliorées par une crème topique à l'estrogène⁹⁵. Mais, il n'a pas été prouvé d'action réparatrice du traitement sur les fibres élastiques de la peau. Il est possible que ces avantages cosmétiques soient des éléments qui puissent améliorer l'adhésion et l'observance du THS. (NP probable)

5. Le THS prévient-il l'ostéoporose ?

C'est une des données centrales du problème. Voyons les preuves dont nous disposons.

Les données de nombreuses études d'observation depuis 1970^{96,97} et d'au moins un essai clinique⁹⁸ contre placebo* (mais de faible ampleur et de courte durée), démontrent que les estrogènes diminuent le risque de fracture du col du fémur d'environ 30 % et celui de tassement vertébral de 50 % (NP prouvé). Les estrogènes sont de ce fait considérés comme la clé de voûte des traitements de l'ostéoporose post-ménopausique.

Selon une étude de cohorte de 9.000 femmes âgées de 65 ans et plus⁹⁹, le traitement est plus efficace quand il est commencé dans les années qui suivent immédiatement la ménopause, et doit être poursuivi indéfiniment pour que le bénéfice se maintienne ; 10 ans après l'arrêt du THS, la densité osseuse et le taux de fracture redeviennent semblables à ceux des femmes qui n'ont jamais été traitées¹⁰⁰.

Les études d'observation sont toutes entachées d'un biais lié au fait que les femmes qui suivent un THS ne sont pas comparables à celles qui ne le suivent pas. Ce biais n'existe pas dans l'étude d'intervention citée. Sa faible durée (1 an) ne permet pas cependant de déterminer la durée optimale du traitement.

Selon une méta-analyse récente¹⁰¹, le THS réduit bien le risque de fractures non vertébrales, mais uniquement chez les femmes de moins de 60 ans. Cette méta-analyse n'est pas irréprochable, car elle souffre de la qualité très diverse des études qu'elle regroupe, mais elle appelle un complément d'information sur l'efficacité du THS chez les femmes à risque fracturaire élevé.

6. Le THS diminue-t-il le risque cardio-vasculaire ?

Il s'agit là aussi d'un des éléments centraux du débat, étant donné l'importance que prend, avec le vieillissement, la pathologie cardio-vasculaire chez la femme.

De nombreuses études d'observation ou cas-témoin ont montré une efficacité du THS à prévenir les maladies cardio-vasculaires, que ce soit en prévention primaire, ou en prévention secondaire chez des femmes ayant déjà eu un événement cardio-vasculaire et une méta-analyse¹⁰² concluait en 1991 à une diminution du risque de 44%. Le biais évoqué ci-dessus devait jouer un rôle car la première étude prospective randomisée, en double aveugle, avec 0,625 mg par jour d'estrogène conjugué équin et 2,5 mg/J de medroxyprogestérone contre placebo, l'étude « HERS »¹⁰³, est venue contredire le bénéfice cardio-vasculaire escompté en prévention secondaire. Le critère principal de jugement en était l'incidence d'infarctus du myocarde non fatal et la mortalité coronarienne. Cette étude a inclus 2.763 patientes et a duré 5 ans. Aucune différence significative n'a pu être globalement démontrée sur la durée de l'étude, mais après 1 an, le risque d'événement cardio-vasculaire était plus élevé dans le groupe traité que dans le groupe témoin, pour devenir par contre plus faible après 4 ans de THS.

On doit cependant en conclure que le traitement à l'étude n'est pas un traitement à instaurer en première intention pour prévenir une récurrence de maladie cardio-vasculaire, mais que les traitements déjà initiés peuvent être poursuivis.

⁹³ de Novaes Soares C et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2001 (June) ; 58 : 529-34.

⁹⁴ Maheux R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogen on skin thickness. Br J Obstet Gynaecol 1985 ; 92 : 256-9.

⁹⁵ Creidi P et al. Effect of a conjugated estrogen (Premarin) cream on aging facial skin : a comparative study with a placebo cream. Maturitas 1994 ; 1ç : 211-23.

⁹⁶ Grady D et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992 Dec 15 ; 117(12) : 1016-37

⁹⁷ Osteoporosis : review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment , and cost-effectiveness analysis : status report. Osteoporosis Int. 1998 ; 8 (suppl 4) : S1-S88

⁹⁸ Lufkin EG et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992 Jul 1 ; 117(1) : 1-9

⁹⁹ Cauley JA et al. Estrogen replacement therapy and fractures in elder women. Ann Int Med 1992 ; 117 : 1016-37.

¹⁰⁰ Schneider DL et al. Timing of post menopausal estrogen for optimal bone mineral density. The rancho Bernardo study. JAMA 1997 ; 277 : 543-7.

¹⁰¹ Torgerson DJ et al. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. JAMA 2001 (June 13) ; 285 : 2891-97

¹⁰² Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease : a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991 Jan ; 20(1) : 47-63

¹⁰³ Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronart heart disease in postmenopausal women : the heart and estrogen/progestin replacemnt study (HERS). JAMA 1998 ; 280 : 605-13.

Les bénéfices à attendre du traitement hormonal substitutif.

Des études complémentaires sont nécessaires, en prévention secondaire, pour clarifier la situation, d'autant qu'il est possible que les résultats soient différents avec d'autres produits que ceux étudiés.

Depuis la publication de ces résultats, deux données contradictoires sont venues enrichir le débat :

- Tout d'abord une « alerte » en provenance d'une autre grande étude prospective, en prévention primaire cette fois ci, la Women's Health initiative (WHI)¹⁰⁴ qui est en cours aux Etats Unis, et qui porte sur le risque cardiovasculaire, le bénéfice osseux, les risques de cancer du sein et de l'endomètre et la mortalité totale. Bien que les résultats de cette étude ne soient pas attendus avant 2005, le Conseil de surveillance de la sécurité des données de l'étude a produit un communiqué de presse, au début de l'année 2000, indiquant que, au cours des deux premières années de l'essai, il y avait eu une légère augmentation des taux d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'accidents thrombo-emboliques chez les femmes prenant les hormones. Ces incidents (qui se sont produits chez moins de 1 % des femmes recevant un traitement actif) n'ont pas été jugés assez nombreux pour justifier l'interruption de l'étude et cet important essai continue.
- Enfin le dernier rapport de la Nurses Health Study,¹⁰⁵ semble bien confirmer l'accroissement du risque cardiovasculaire dans les 2 premières années de traitement, (RR 1,25) mais sa forte décroissance à long terme (RR 0,68) par rapport aux non utilisatrices.

7. Le THS prévient-il la cataracte ?

Il s'agit de données récemment publiées qui proviennent du suivi de la cohorte de Framingham¹⁰⁶. Le suivi d'un traitement estrogénique 10 ans ou plus réduirait l'incidence de la cataracte nucléaire (OR : 0,4 95 % CI 0,2 – 1,01) et subcapsulaire (OR 0,3, 95 % CI 0,1-1,10). Ces résultats sont à la limite de la significativité.

8. Le THS prévient-il la maladie d'Alzheimer (MA) ?

Des études cas témoin¹⁰⁷, des études prospectives de cohorte¹⁰⁸ suggèrent un effet protecteur des estrogènes vis-à-vis de la MA, et demandent donc, nous avons maintenant compris pourquoi, à être contrôlées par des études prospectives randomisées. Des résultats préliminaires laissaient aussi présager un effet thérapeutique sur la MA, mais ils ont été infirmés par 2 essais cliniques contrôlés infructueux^{109,110}.

¹⁰⁴ The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials* 1998 ; 19 : 61-109.

¹⁰⁵ Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 2001 (July) ; 135 : 1-8.

¹⁰⁶ Wozzala K et al. Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities : the Framingham studies. *Arch Intern Med* 2001 (June 11) ; 161 : 1448-1454.

¹⁰⁷ Paganini-Hill A et al. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996 Oct 28 ; 156(19) : 2213-7

¹⁰⁸ Kawas C et al A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997 Jun ; 48(6) : 1517-21

¹⁰⁹ Ruth A et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 283 : 1007-1015

¹¹⁰ Henderson VW, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women : randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000 Jan 25 ; 54(2) : 295-301

QUELQUES NOTIONS D'ANALYSE CRITIQUE

Avant de poursuivre, revenons sur quelques données de base de l'analyse critique, car il y a de quoi se perdre. Avez-vous bien compris ce qu'étaient les « méta-analyses », « études d'intervention », les « suivi de cohorte », les « études cas-témoins », que nous citons ici à loisir, et qui semblent se contredire joyeusement les unes les autres ? Avez-vous compris la différence de qualité des preuves qu'elles apportaient ?

Nous citons des méta-analyses, des études de cohortes, des études cas-témoin et des études prospectives contrôlées. Quelle en est la signification et quelle qualité de preuve en retire-t-on.

1. La méta-analyse tout d'abord. C'est une technique qui permet d'augmenter la puissance des études disponibles en regroupant leurs résultats grâce à des artifices statistiques. Elles permettent parfois d'obtenir des conclusions qui ne pouvaient ressortir des études prises séparément. Les méta-analyses jouissent d'un grand prestige dans le monde médical, pourtant, leur qualité intrinsèque, d'une part souffre de la non-prise en compte des études non publiées (pour résultats non conformes aux attentes), d'autre part ne peut être supérieure à celle des études dont elle est la compilation. Une somme de présomptions, même bien faite, ne sera jamais qu'une présomption. La qualité de la preuve qui en découle est donc variable. Dans l'échelle de valeur que nous avons adoptée, elle varie de « **probable** » à « **prouvé** ».
2. L'étude de cohorte suppose un suivi prospectif d'un grand nombre de patients, généralement issus de la population générale, entre lesquels on établit a posteriori des groupes de comparaisons, variables suivant les phénomènes étudiés. Elles nécessitent une lourde logistique et beaucoup de discipline, et sont une spécialité anglo-saxonne, une des plus connues étant celle de Framingham aux USA. Concernant par définition un grand nombre de gens, elles ont beaucoup de puissance statistique, mais souffrant de l'absence d'insu, et entachées de biais de recrutement, elles ne peuvent non plus apporter plus que des présomptions. Nous qualifions ici leurs conclusions de « **probable** »
3. Les études cas-témoins consistent à appairer de façon rétrospective des sujets malades à des sujets indemnes pour retrouver des indices dans les données disponibles. Ces études sont très efficaces en épidémiologie pour orienter les recherches, mais n'apportent pas non plus de preuve. Nous qualifions ici les données qui en sont issues de « **probable** »
4. **Seuls les essais d'intervention prospectifs et randomisés**, du moins ceux dont la méthodologie est irréprochable, et dont les critères de jugement sont réellement pertinents, peuvent nous fournir les preuves dont nous avons besoin. C'est le cas de la Women's Health Initiative, débutée en 1995, qui compare, en double insu, des femmes non traitées à des femmes traitées par estrogènes conjugués équins et medroxyprogestérone (les femmes hystérectomisées recevant seulement des estrogènes), au niveau des événements cardiovasculaires, du bénéfice osseux, des cancers de l'endomètre et du sein et de la mortalité globale. Les résultats n'en seront connus qu'en 2005. On pourra alors parler de résultat « **prouvé** », mais comme pour tout essai de ce type, la preuve n'en sera vraiment valable que pour la population concernée et les médicaments étudiés. C'est-à-dire que d'autres essais de même ampleur et de même qualité seront nécessaires pour les autres produits.

LES RISQUES LIÉS AU THS

Nous venons de voir les bénéfices du THS. Quels sont maintenant les différents problèmes, voire les pathologies, qui peuvent lui être liés, et quelle est la qualité des preuves dont nous disposons pour en juger ?



• **Le THS fait-il grossir ?**

• **Le THS fait-il mal aux seins, est-il responsable de métrorragies ?**

• **Le THS favorise-t-il l'hypertension, le diabète ?**

• **Le THS favorise-t-il les thromboses veineuses profondes ?**

• **Le THS favorise-t-il l'apparition d'un cancer de l'endomètre ?**

• **Le THS favorise-t-il l'apparition d'un cancer du sein ?**

• **Les risques sont-ils les mêmes pour tous les produits et toutes les voies d'administration ?**

Le THS fait-il grossir ?

Nous avons vu que la prise de poids est liée à l'âge, et qu'elle n'est pas influencée par la ménopause. Mais le THS peut-il faire grossir, par une ou l'autre de ses composantes ?

Les auteurs d'une revue systématique récente¹¹¹ ont cherché à savoir si le THS, estrogénique seul ou estro-progestatif avait ou non une influence sur le poids et la répartition des graisses corporelles.

La conclusion des auteurs est que : « la preuve existe qu'il n'y a pas d'effet des estrogènes seuls ou combinés sur le poids corporel, montrant que ces traitements n'ajoutent pas de gain de poids supplémentaire à celui normalement observé à la ménopause ». Deux essais d'intervention^{112,113} d'une durée d'un an, comparant en ouvert un groupe de femmes sous THS et un groupe sans THS montrent par ailleurs que le THS prévient l'évolution vers une répartition androïde des graisses qui survient chez les femmes après la ménopause, celle qui leur empâte la taille. (NP Prouvé.)

Le THS fait-il mal aux seins, est-il responsable de métrorragies ?

Ces problèmes ne sont pas liés au THS en lui-même, mais généralement à des problèmes de dosage, de susceptibilité individuelle ou à une pathologie intercurrente.

Le THS favorise-t-il l'hypertension, le diabète ?

L'étude PEPI¹¹⁴ a répondu à ces questions par la négative en 1995, du moins en ce qui concerne les traitements étudiés qui étaient de l'estrogène conjugué équin, à la dose de 0,625 mg/J, seul, ou associé à de l'acétate de médroxyprogestérone, ou de la progestérone micronisée, versus placebo. Pendant les 3 ans de l'étude, en moyenne, la pression artérielle des patientes incluses a monté progressivement, et leur tolérance glucidique a diminué, mais de façon comparable dans les différents groupes. (NP prouvé) dans cette étude Il n'y a cependant pas été possible d'obtenir des données sur la morbi-mortalité cardiovasculaire ni sur la mortalité totale. Nous reviendrons sur ces problèmes page 86.

Le THS favorise-t-il la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV)?

Une revue systématique¹¹⁵ de 1999 conclut à une multiplication par 2,1 du risque (risque relatif RR) de MTEV chez les utilisatrices de THS par rapport aux non utilisatrices, et ce dans la première année du traitement. (NP probable)

Ce risque serait moindre en cas de traitement percutané, mais cette hypothèse demande à être confirmée. La même publication indique un RR d'embolie pulmonaire de 2.1 pour les utilisatrices du THS. Rappelons que l'étude HERS a retrouvé, chez des utilisatrices âgées et coronariennes un RR de complication thrombo-embolique de 2,9 par rapport au groupe placebo. (NP prouvé)

Nous verrons page 87 comment prendre en charge une femme ayant des antécédents de MTEV ou une thrombophilie reconnue.

¹¹¹ Norman RJ et al. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women : weight and body fat distribution. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; (2) : CD001018

¹¹² Reubinoff BE et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women : a prospective study. Fertil Steril 1995 Nov ; 64(5) : 963-8

¹¹³ Gambacciani M et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1997 Feb ; 82(2) : 414-7

¹¹⁴ The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or Estrogen/Progestatin regimen on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestatin Intervention (PEPI) trial. JAMA 1995 ; 273 : 199-208.

¹¹⁵ Oger E, Scarabin PY Assessment of the risk for venous thromboembolism among users of hormone replacement therapy. Drugs Aging 1999 Jan ; 14(1) : 55-61

Le THS favorise-t-il l'apparition d'un cancer de l'endomètre ?

Si l'effet carcinogène des estrogènes utilisés seuls est reconnu de longue date, il était admis que l'adjonction de progestatifs (THS combiné), que ce soit de façon séquentielle ou continue, annule ce risque, voire confère une protection contre le cancer endométrial. Les auteurs d'une méta-analyse¹¹⁶ calculaient en 1995 une diminution du risque de 60% (risque relatif de 0,4) pour les femmes traitées par rapport aux non traitées. Cet optimisme se trouve contredit depuis 1997 par une étude cas-témoins¹¹⁷ retrouvant, un risque relatif de cancer après 5 ans d'utilisation, de 2,5 pour les traitements dont la séquence progestative est de 10 à 21 jours, de 3,7 pour des séquences progestatives de moins de 10 jours, et de 4 pour des traitements estrogéniques seuls. Ces risques étant définis par rapport à des femmes non-utilisatrices de THS. Une autre étude cas-témoins¹¹⁸ est venue abonder dans ce sens depuis, tandis que le suivi d'une cohorte de suédoises tendrait à nouveau à prouver le contraire¹¹⁹.

Méta-analyse contre cas-témoin, nous restons dans le flou, et la preuve reste à venir.

Le THS favorise-t-il l'apparition d'un cancer du sein ?

C'est un des grands débats du moment dans le monde de la santé, depuis que le Lancet a publié en 1997 les conclusions d'une méta-analyse¹²⁰, regroupant les données issues d'une cinquantaine d'articles, et concernant plus de 50.000 femmes atteintes d'un cancer du sein et 100.000 témoins. En voici le résultat :

« Parmi les utilisatrices actuelles du THS ou celles qui ont cessé l'utilisation depuis 1 à 4 ans, le risque relatif (RR) de Cancer du sein (CdS) diagnostiqué augmente d'un facteur 1,023 (95 % IC 1,011-1,036 ; 2p = 0,0002) pour chaque année d'utilisation ; le RR était de 1,35 (1,21-1,19 ; 2p = 0,00001) pour les femmes qui avaient utilisé le THS pendant 5 années ou plus (la durée moyenne d'utilisation dans ce groupe est de 11 ans). Cette augmentation est comparable avec l'effet sur le CdS de la ménopause différée puisque parmi les non-utilisatrices de THS le RR de CdS augmente d'un facteur 1,028 (95 % IC 1,021-1,034) pour chaque année d'âge en plus à la ménopause. Cinq années ou plus après l'arrêt de l'utilisation du THS, il n'y avait pas d'augmentation significative de CdS globalement ou en relation avec la durée d'utilisation »

¹¹⁶ Grady D et al. « HRT and endometrial cancer risk : a meta-analysis », *obstet.Gynecol.* 1995 ; 85 : 304-13

¹¹⁷ Beresford SA et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997 ; 349(9050) : 458-61

¹¹⁸ Pike MC, Ross RK Progestins and menopause : epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. *Steroids* 2000 ; 65(10-11) : 659-64

¹¹⁹ Persson I et al. « Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. » *Cancer Causes Control* 1999 Aug ; 10(4) : 253-60

¹²⁰ 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997 Oct 11 ; 350 (9084) : 1047-59.

Interprétation : Le risque d'avoir un CdS diagnostiqué augmente chez les femmes utilisant le THS et augmente avec la durée d'utilisation. Il n'y a aucun risque si le THS a été suivi moins de 5 ans. Cet effet est réduit après l'arrêt d'utilisation du THS et a largement, si ce n'est totalement, disparu après environ 5 ans.

Pour 1000 femmes suivant un THS, le nombre de cancers diagnostiqués en plus serait de 2 pour 5 ans d'utilisation, 6 pour une utilisation pendant 10 ans, et 12 pour une utilisation pendant 15 ans

À noter qu'il s'agit d'un sur-risque de diagnostic de cancer du sein, ce qui n'est pas la donnée déterminante.

Il faudrait savoir s'il y a surmortalité et surmorbidité par cancer du sein, ce qui n'est pas possible d'affirmer par cette méta-analyse. Ce serait plutôt le contraire pour la mortalité d'après des données provenant du suivi de la cohorte de la « Nurses Health Study »¹²¹, qui montre que la longévité des femmes traitées serait supérieure à celle des femmes non traitées.

Depuis, une autre étude^{122,123}, est venue jeter un doute de plus, cette fois sur le danger lié à l'association de progestatifs dans les THS combinés, qui, déjà accusés par certains de favoriser le cancer de l'endomètre, entraînerait aussi un sur risque supplémentaire de cancer du sein chez leurs utilisatrices, par rapport aux estrogènes utilisés seuls.

Ces données vont à l'encontre des croyances du corps médical et sont très perturbantes pour les prescripteurs. Sont-elles pour autant à même de remettre en cause le bien fondé des THS que nous proposons à nos patientes ? De fait, elles doivent être considérées avec beaucoup de circonspection, car si les études citées sont de qualité, aucune pour autant n'est probante, et en matière scientifique, des présomptions ou des indices, pour multiples qu'ils soient, ne feront jamais une preuve incontestable.

Actuellement, pour des raisons méthodologiques, il n'est pas possible de répondre à cette question dérangeante du risque de cancer, endométrial ou du sein, lié au THS, associant ou non des progestatifs aux estrogènes.

Cela rend d'autant plus criant la nécessité d'études prospectives contrôlées, comme la Women's Health Initiative qui est en cours aux USA.

On voit que d'une façon générale, les preuves sur lesquelles nous avons, depuis des lustres, fondé nos stratégies, sont bien minces. On peut s'étonner que médecins et pouvoirs publics aient mis si longtemps à prendre conscience de la nécessité de réaliser ces études contrôlées, alors qu'il s'agit de traitements destinés à des millions de femmes a priori en bonne santé.

¹²¹ Grodstein F et al. « Post-menopausal hormone therapy and mortality ». NEJM 1997 ; 336 : 1769-75

¹²² Ross RK et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk : estrogen versus estrogen plus progestin . J Natl Cancer Inst 2000 Feb 16 ; 92(4) : 328-32

¹²³ Pike MC, Ross RK Progestins and menopause : epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. Steroids 2000 Oct-Nov ; 65(10-11) : 659-64

OSTÉOPOROSE, PRÉDICTION DU RISQUE INDIVIDUEL

Hélène

« Avant de me traiter, est ce qu'on ne pourrait pas essayer de savoir si j'ai de l'ostéoporose ?

J'ai entendu dire, et j'ai lu, qu'on pouvait faire des examens pour ça. Et puis pourquoi vous ne me faites pas une densité osseuse ? J'ai des tas d'amies à qui leur docteur en a demandé une ! »



• **Peut-on préjuger du risque d'ostéoporose cliniquement ?**

• **Quels examens peuvent être utiles au diagnostic de l'ostéoporose ?**

• **L'ostéodensitométrie permet-elle de dépister les femmes à risque d'ostéoporose au moment de la ménopause ?**

• **Dans quels cas est-il utile de demander une ostéodensitométrie ?**

• **Comment interprétez-vous les résultats d'une ostéodensitométrie ?**

Peut-on préjuger du risque d'ostéoporose cliniquement ?

Les Canadiens ont listé un certain nombre de facteurs de risques, plus ou moins modifiables¹²⁴ par une intervention préventive ou curative. Ils figurent dans le tableau ci-dessous.

Modifiables		Non modifiables	
L'usage actuel du tabac	Glucocorticoïdes (prednisone > 7,5 mg / j pendant > 3 mois ou hypercortisolisme endogène)	Une mauvaise santé / fragilité	La démence accompagnée d'un risque accru de chutes
Faible poids corporel (< 57,8 kg)	La consommation excessive d'alcool	Antécédents de fracture après l'âge de 40 ans	Une mauvaise santé générale
Carence oestrogénique attribuable à :	La consommation excessive de café	Âge avancé	
- Une ménopause précoce (45 ans)	Des troubles de la vue	Des antécédents de fracture de la hanche, du poignet ou vertébrale chez un parent au premier degré	
- Une ovariectomie bilatérale	Des chutes fréquentes	Femme blanche ou asiatique	
- Une aménorrhée préménopausique prolongée	Un manque d'activité physique	Le fait d'être une femme	
Faible apport en calcium			

Même combinés entre eux, la valeur prédictive de ces signes reste médiocre. Ils ne permettent d'identifier que 30 % des femmes ayant une faible masse osseuse au moment de la ménopause

Quels examens peuvent être utiles au diagnostic de l'ostéoporose ?

Le dosage de la calcémie et de la calciurie, les radiographies de squelette ne sont utiles que lorsqu'il a déjà eu une fracture de fragilité, pour éliminer une ostéopathie fragilisante dans le diagnostic de l'ostéoporose. Dans ce cas, il est recommandé de demander aussi une numération globulaire, un dosage de phosphatase alcaline, de créatinine et une électrophorèse des protéines sérique, **mais tous ces examens n'ont aucun intérêt ici** (SOGC).

Le dosage des marqueurs de la formation osseuse (phosphatase alcaline osseuse, ostéocalcine) et de ceux de la résorption osseuse, (pyridoline libre et déoxypryridoline libre, C-télopeptides du collagène de type 1 alias CTX et N-télopeptides du collagène de type 1, alias NTX) n'est pas davantage recommandé par la SOGC car « des taux de marqueurs élevés ne peuvent pas être utilisés pour identifier les patientes devant suivre un traitement et, au niveau individuel, ils ne sont pas utiles pour la surveillance de la réponse à la thérapie. »

L'ostéodensitométrie permet-elle de dépister les femmes à risque d'ostéoporose au moment de la ménopause ?

• Sur le plan épidémiologique, donc collectif, la corrélation entre la diminution de la DMO et l'augmentation du risque fracturaire est bonne, à tel point que l'OMS en a fait la base de sa définition de l'ostéoporose.

¹²⁴ http://www.sogc.org/SOGCnet/sogc_docs/common/guide/library_f.shtml. Consulté en ligne le 29 12 2001

Ostéoporose, prédiction du risque individuel

- Sur un plan individuel par contre, celui qui intéresse le praticien et la patiente, pour des raisons de sensibilité et de reproductibilité du test, la valeur prédictive du test n'est pas bonne, la marge d'incertitude de l'examen étant proche de la perte de densité annuelle moyenne d'une femme à la ménopause.
- Le nombre de densitométries osseuses qu'il faudrait réaliser chez des femmes blanches de 50 à 59 ans pour éviter, par un traitement approprié, une fracture vertébrale ou de hanche, a été estimé à 750, lors d'une conférence de consensus organisée en 2001 aux États-unis par le National Institute of Health (NIH)¹²⁵.

Quelles sont les situations justifiant la prescription d'une densitométrie osseuse ? (Accepté)

- Chez toute femme ayant des facteurs de risque d'ostéoporose, l'ostéodensitométrie est indiquée, pour confirmer le risque fracturaire et documenter le suivi de la patiente.
- Chez une femme sans facteur de risque, décidée à suivre un THS, l'ostéodensitométrie est inutile.
- Chez une femme sans facteur de risque, décidée à ne pas suivre un THS, l'ostéodensitométrie est inutile.
- Chez une femme sans facteur de risque, indécise quant au THS, l'ostéodensitométrie peut constituer une aide à la décision. Mais sa réalisation, et son résultat n'influencent pas nécessairement de façon positive l'observance du THS.^{126,127}.
- Chez une femme avec une fracture supposée de fragilité, la densitométrie est indiquée pour confirmer la fragilité osseuse, établir un point de repère et permettre ensuite le monitoring des progrès de la maladie ou des résultats du traitement.

En résumé donc, l'ostéodensitométrie est peu utile à l'âge de la ménopause, celui où elle est volontiers réclamée par les patientes. Elle retrouve par contre une bonne valeur discriminante à distance de la ménopause, quand on envisage un traitement tardif de la ménopause, ou dans le bilan d'une fracture. En France, elle n'est toujours pas, dans l'état actuel de la nomenclature, remboursée par l'assurance maladie.

¹²⁵ Osteoporosis Prevention, Diagnosis and therapy. JAMA 2001 ; 285 : 785-95.

¹²⁶ Ryan PJ et al. Compliance with hormone replacement therapy (HRT) after screening for post-menopausal osteoporosis. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1992 ; 99 : 325-8.

¹²⁷ Rubin SM et al. Results of bone densitometry affect women's decision taking measures to prevent fractures. Ann. Intern. Med. 1992 ; 116 : 990-5.

Ostéoporose, prédiction du risque individuel

Comment interpréter les résultats d'une densitométrie osseuse ?

Un groupe d'étude de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé des directives pour l'interprétation des mesures de DMO effectuées au niveau de la colonne lombaire et du col fémoral chez les femmes adultes¹²⁸ (tableau ci-dessous)

Pour les femmes de plus de 65 ans, la détection de l'ostéopénie indique que le risque de fracture est deux fois plus grand ; l'ostéoporose multiplie ce risque par 4 ou 5 et l'ostéoporose aiguë, par 20.

Problèmes d'interprétation de l'ostéodensitométrie¹²⁹

Dans 20 à 25 pour cent des cas, il existe une corrélation imparfaite entre les mesures obtenues au niveau de la colonne lombaire et celles du col du fémur. Quand on observe des désaccords entre les deux, on doit utiliser la valeur la plus basse pour le diagnostic.

Habituellement, la DMO de la colonne lombaire peut se mesurer avec plus de précision et on peut y détecter les transformations post-ménopausiques plus facilement qu'ailleurs.

Chez les femmes âgées, les transformations dégénératives de la colonne lombaire peuvent élever la DMO rachidienne. Pour cette raison, le col du fémur peut être le meilleur endroit pour évaluer la DMO pour les femmes de plus de 65 ans.

Même si leur taux d'erreur de fidélité n'est que d'environ 1 pour cent, les mesures de DMO sérieuses exigent un suivi à un intervalle minimal de 1,5 à 2 ans de façon à détecter une perte osseuse de 2 à 3 pour cent (la perte annuelle moyenne pour une femme normale au moment de la ménopause).

Directives de l'organisation Mondiale de la santé (OMS) pour l'interprétation des mesures de la DMO ^{43,44}		
Score T de la DMO* Ecart-type	Changement de risque de fracture	Catégorie de l'OMS
-1	-	Normal
-1 à -2,5	4 X plus	Ostéopénie
< -2,5	8 X plus	Ostéoporose
Avec une ou plusieurs fractures de fragilité, avec ou sans une faible DMO	20 X plus	Ostéoporose grave

* les résultats (score T) sont comparés à la moyenne pour le groupe-témoin de jeunes femmes adultes normales
Tiré d'un rapport du Groupe d'étude de l'OMS. WHO Tech Rep Ser 1994 ; 843 : 1-129

¹²⁸ Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-41.

¹²⁸ Conférence de consensus canadienne sur la ménopause et l'ostéoporose. Journal SOGC. 1998 ; 20 ; 13 et 14.

OSTÉOPOROSE, ALIMENTATION ET SPORT

Hélène

« L'ostéoporose, c'est quand même plutôt une histoire de Mamie ça ! Vous ne croyez pas ?

Si je commence à me traiter, jusqu'à quel âge faudra-t-il que je le fasse ?

Et puis on m'a dit que si je voulais vraiment éviter l'ostéoporose, il faudrait surtout que je prenne aussi du calcium, et que je fasse du sport. Vous ne m'avez pas encore parlé de ça. »



• **Quelle est selon vous la durée optimale d'un THS ?**

• **La supplémentation vitamino-calcique est-elle nécessaire pour prévenir les fractures liées à l'ostéoporose ?**

• **Comment assurer des apports suffisants en calcium ?**

• **L'exercice physique permet-il de prévenir les fractures liées à l'ostéoporose ?**

Quelle est selon vous la durée optimale d'un THS ?

Pour l'instant, ce que nous pouvons dire c'est que, en matière d'ostéoporose :

1. D'après l'expertise collective de l'INSERM, un traitement doit durer au minimum 5 à 7 ans pour entraîner une diminution significative du risque fracturaire à 70 ans¹³⁰. (NP Prouvé)
2. 10 ans après l'arrêt du THS, la densité osseuse et le taux de fracture redeviendront semblables à ceux des femmes qui n'ont jamais été traitées¹³¹. (NP prouvé)
3. Au-delà de 75 ans l'effet bénéfique du traitement est remis en question par certains auteurs, qui ne retrouvent pas de protection conférée par le THS vis-à-vis des fractures du col du fémur, même chez les femmes traitées longtemps¹³². (NP probable)

En pratique, il faudrait donc traiter toutes les femmes, ne présentant pas de contre-indication, dès la ménopause confirmée, et jusqu'à 10 ans avant leur mort, mais peut-être pas au-delà de 75 ans. (Ces 2 âges coïncidant pour l'instant du fait de l'espérance de vie moyenne des femmes)

Mais pour répondre complètement à cette question, nous avons besoin de données complémentaires sur les autres bénéfices qu'on peut attendre du THS, mais aussi sur les risques qui pourraient découler de son maintien à long terme.

En pratique, on peut dire pour l'instant qu'il n'y a pas lieu d'arrêter un THS avant l'âge de 75 ans, tant que la patiente y reste compliant.

Que faire au-delà, quand une patiente de plus de 75 ans désire le continuer ? Le cas n'est pour l'instant pas fréquent.

La supplémentation vitamino-calcique est-elle nécessaire pour prévenir les fractures liées à l'ostéoporose ?

Pour les femmes qui ne désirent pas, ou ne peuvent pas suivre un THS, **il est établi que le calcium, associé à la vitamine D, est efficace, même à un âge avancé.**

Chez des sujets de plus de 65 ans vivant à domicile, l'association calcium 1200 mg/j + vitamine D 800 UI/j entraîne une réduction de la perte osseuse au niveau du col fémoral et au niveau vertébral ainsi qu'une réduction de l'incidence des fractures autres que vertébrales.¹³³ (Prouvé)

Cette association reste efficace pour prévenir les fractures même après 80 ans comme en témoigne une étude publiée en 1996¹³⁴. Cette étude a été réalisée chez des sujets placés en institution. (Prouvé)

Ces preuves ont été apportées chez des personnes âgées de plus de 65 ans.

¹³⁰ Expertise collective INSERM. Ostéoporose, stratégie de prévention et de traitement. 1996.

¹³¹ Schneider DL et al. Timing of post menopausal estrogen for optimal bone mineral density. The rancho Bernardo study. JAMA 1997 ; 277 : 543-7.

¹³² Maxim P et al. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. Osteoporosis Int 1995 ; 5 : 23-9.

¹³³ Dawson-Hughes B et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997 Sep 4 ; 337(10) : 670-6

¹³⁴ Chapuy M.C et al. Effets biologiques d'une supplémentation combinée calcium-vitamine D 3 chez des sujets âgés, institutionnalisés en hypovitaminose D. Rev Rhum 1996 ; 63 (2) : 147-51.

Que sait-on pour les femmes de 50 ans ?

Il n'y a pas d'études d'intervention évaluant l'intérêt d'une supplémentation vitamino-calcique à l'âge de la ménopause, mais on sait que, alors que les apports recommandés journaliers sont de 1200 mg/j (Accepté) la consommation moyenne de calcium des Françaises de 50 ans et plus est de 700 à 800 mg/j, et qu'un tiers d'entre elles en consomment moins de 500 mg/j.

Le Programme National Nutrition-Santé (PNNS) promulgué en Janvier 2001 par le ministère de l'emploi et de la solidarité a, parmi ses objectifs prioritaires, l'objectif d'augmenter la consommation de calcium, et de vitamine D, afin de « réduire de 25 % le nombre des personnes ayant des apports calciques en dessous des Apports Nutritionnels Conseillés, tout en réduisant de 25 % la prévalence des déficiences en vitamine D. »

Comment assurer des apports suffisants en calcium ?

La façon la plus simple, la plus naturelle, et la plus agréable d'assurer les besoins calciques est de veiller à ce que l'alimentation apporte le nécessaire. (Accepté)

Ni les produits laitiers, ni les eaux minérales calciques n'ont fait l'objet d'études d'intervention contrôlées, mais il paraît raisonnable de leur extrapoler les résultats des études utilisant des sels de calcium.

Des auteurs japonais¹³⁵ ont vérifié que le risque fracturaire calculé par ostéodensitométrie était moindre chez les femmes ayant, et/ou ayant eu dans l'enfance, une consommation de lait en suffisance.

Les produits laitiers ont l'avantage d'être riches en protéines animales de bonne qualité nutritionnelle, dont le rôle préventif des fractures de hanche est soutenu par une étude prospective de cohorte dont les résultats ont été récemment publiés¹³⁶.

Le lait et les produits laitiers sont les aliments les plus riches en calcium, sous une forme particulièrement bien assimilables, mais le calcium se trouve aussi dans d'autres aliments et boissons.

En pratique que manger pour avoir des apports calciques suffisants ?

Une alimentation normale et variée, un apport hydrique d'au moins 1 litre 1/2 par jour avec l'eau de son choix et un produit laitier à chaque repas assurent des apports suffisants de calcium. (Accepté)

Si une femme n'aime pas boire du lait, elle peut en manger, sous forme de yaourts ou autres produits ultra frais, et/ou de fromage, ou bien encore incorporé dans des plats cuisinés.

La dose journalière de calcium à ne pas dépasser serait selon le dernier consensus de la SOGC de 2500 mg/j

Que conseiller à Hélène ?

Après avoir évalué ses apports calciques actuels, il faut, s'ils sont insuffisants, lui proposer de les optimiser en tenant compte de ses goûts et de ses habitudes de vie. Il faut de la même façon lui conseiller une activité physique adaptée.

¹³⁵ Higashi A et al. Cross sectional study of the relationship between bone density to diet and life style using ultrasound bone densitometry]. Nippon Koshu Eisei Zasshi 1996 Oct ; 43(10) : 882-93

¹³⁶ Munger RG et al. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1999 Jan ; 69(1) : 147-52

À titre d'exemple, il faudrait consommer, pour obtenir apport de 300 mg de calcium, soit le quart des apports recommandés journaliers

> 1/4 de litre de lait	> 1 chou vert
> 30 g d'Emmental	> 10 petits suisses
> 45 g de Roquefort	> 1 kg d'oranges
> 2 yaourts	> 6 œufs
> 1/4 de camembert	> 1,5 l de Vittel
> 0,6 l de Contrexéville	> 4 l d'Evian
> 3 à 4 sardines à l'huile (avec l'arête)	> 30 l de Volvic
> 300 g d'épinards	> 250 g de Nutela

L'exercice physique permet-il de prévenir les fractures liées à l'ostéoporose ?

C'est un truisme de dire que l'exercice physique est bon pour la santé. Mais c'est aussi une évidence que l'exercice accroît le nombre de situations à risque de chute ou de traumatisme. Il est donc habituellement recommandé de pratiquer avec modération, des activités physiques peu traumatisantes, adaptées à l'âge et aux possibilités motrices de chaque femme. (Accepté)

Des Américains ont vérifié, chez des femmes ménopausées depuis au moins 5 ans, que des exercices de musculation pratiqués pendant 45 mn, 2 fois par semaine, pendant un an, sous contrôle d'un moniteur, entraînaient un accroissement de la densité osseuse et de la masse musculaire¹³⁷. Ces séances ont été globalement bien supportées.

Le consensus du NIH insiste particulièrement sur cet aspect de la prévention¹³⁸.

Que conseiller à Hélène ?

Après avoir évalué ses apports calciques actuels, il faut, s'ils sont insuffisants, lui proposer de les optimiser en tenant compte de ses goûts et de ses habitudes de vie. Il faut de la même façon lui conseiller une activité physique adaptée.

¹³⁷ Nelson ME et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *Jama* 1994 ; 272 : 1909-14.

¹³⁸ Osteoporosis Prevention, Diagnosis and therapy. *JAMA* 2001 ; 285 : 785-95.

PRESCRIPTION DU THS

Hélène

« Bon, Docteur, quand il faut y aller, faut y aller !
Quel traitement allez-vous me prescrire ? Je veux
quelque chose de bien, qui ne me fasse pas mal aux
seins, qui ne me fasse pas grossir et qui ne me prenne
pas la tête. Du "sur mesure" quoi. »

Quels sont les traitements disponibles en France?

Quel type de traitement, quels produits utilisez-vous habituellement ?

Comment instaurer unTHS?

Rédigez ci-dessous l'ordonnance d'Hélène.

Quels sont les THS disponibles en France ?

Les dénominations, les dosages, les présentations et les prix sont ceux du Vidal 2002. Le coût est celui d'une dose quotidienne du produit concerné. Cela ne suffit pas à établir une comparaison stricte entre les traitements, étant donné les différentes modalités de prescription des estrogènes et des progestatifs, mais permet de se faire une idée du coût de son ordonnance. Certains produits ne sont pas remboursés (NR)

LES ESTROGENES

Produits	Dosages	Présentation	Prix TTC	CTJ *
ESTROGENES PAR VOIE PERCUTANÉE : Gels		* CTJ :coût total journalier		
DELIDOSE	0,5 ou 1 mg/sachet-dose	Boîte de 28 sachets	3,13/4,83	0,11/0,17
ESTREVA 0,1 %	0,5 mg / pression de 0,5 7	tube de 50 g, pompe doseuse	5,66	0,17
OESTRODOSE	0,75 mg / pression de 1,25 g	flacon de 80 g, pompe doseuse	5,88	0,18
OESTROGEL	1,5 mg / mesure de 2,5 g	tube de 80 g ,réglette-mesure	3,43	0,11
ESTROGENE PAR VOIE TRANSDERMIQUE : Patchs				
CLIMARA	50 mg/24h	Patch hebdomadaire	7,53	0,27
DERMESTRIL	25, 50 et 100 mg/24h	Patch bi-hebdomadaire	7,53	0,27
DEMESTRIL SEPTEM	25, 50 et 75 mg/24h	Patch hebdomadaire	7,53	0,27
ESTRADERM TTS	25, 50 et 100 mg/24h	Patch bi-hebdomadaire	7,56-9,91	0,27-0,34
FEMSEPT	25, 50 et 100 mg/24h	Patch hebdomadaire	7,53	0,27
MENOREST	25, 50 et 100 mg/24h	Patch bi-hebdomadaire	7,53	0,27
OESCLIM	25, 50 et 100 mg/24h	Patch bi-hebdomadaire	7,53	0,27
SYSTEM	50 mg/24h	Patch bi-hebdomadaire	NR	-
THAÏS	25, 50 et 100 mg/24h	Patch bi-hebdomadaire	7,53	0,27
THAÏS SEPT	25, 50 et 75 mg/24h	Patch hebdomadaire	7,53	0,27
ESTROGENE PAR VOIE ORALE : comprimés				
Estradiol micronisé				
ESTREVA	Comprimés à 1,5 mg	Boîte de 28	2,33	0,08
ESTROFEM	Comprimés à 1 à 2 mg	Boîte de 28	NR	-
OROMONE	Comprimés à 2 mg	Boîte de 28	2,33	0,08
PROVAMES	Comprimés à 2 mg	Boîte de 25	2,33	0,08
Estradiol valérate micronisé				
PROGYNOVA	Comprimés à 1 et 2mg	Boîte de 20 et 60	NR	-
Estrogènes conjugués équins				
PREMARIN	Comprimés à 0,625 et 1,25 mg	Patch hebdomadaire	NR	-
Estriol				
PHYSIOGINE	Comprimés à 1 mg	Boîte de 30	NR	-

LES PROGESTATIFS

Produits	Dosages	Présentation	Prix TTC	CTJ *
PROGESTÉRONNE NATURELLE ET SON ISOMÈRE				
Progesterone micronisée				
ESTIMA	Capsules à 100 mg	Boîte de 30	5,61	0,19
UTROGESTAN	Capsules à 100/200 mg	Boîte de 30/15	7,03	0,23
Dydrogestérone				
DUPHASTON	Comprimés à 10 mg	Boîte de 10	3,61	0,36
PROGESTATIFS DE SYNTHÈSES				
Chlormadinone acétate				
LUTERAN	Comprimés à 2 et 5 mg	Boîte de 10	1,48 - 3,43	0,15 - 034
Médrogestone				
COLPRONE	Comprimés à 5 mg	Boîte de 20	4,41	0,22
Médroxyprogestérone				
GESTORAL	Comprimés à 10 mg	Boîte de 14	3,87	0,28
Nomégestrol acétate				
LUTENYL	Comprimés à 5 mg	Boîte de 10	5,92	0,59
Promégestone				
SURGESTONE	Comprimés à 0,125, 0,25/0,5 mg	Boîte de 10/12	3,29 - 19,58	0,33 - 0,88
ORGAMETRIL	Comprimés à 5 mg	Boîte de 30	2,68	0,09
Noréthistérone				
PRIMOLUT -NOR	Comprimés à 10 mg	Boîte de 30	2,7	0,09
Tibolone *				
LIVIAL	Comprimés à 2,5 mg	Boîte de 28	NR	-

LES TRAITEMENTS ASSOCIES ESTRO-PROGESTATIF

Produits	Principe actif	Présentation	Prix TTC	CTJ *
TRAITEMENT DISCONTINU (21/28 J)				
CLIMENE	Estradiol valérate et Cyprotérone acétate	Boîte de 21 cp	7,97	0,28
DIVINA	Estradiol valérate + Médroxyprogestérone	Boîte de 21 cp	7,97	0,28
TRAITEMENT CONTINU (28/28 J)				
ACTIVELLE	Estradiol + Noréthistérone acétate	Boîte de 28 cp	7,97	0,28
KLIOGEST	Estradiol + Noréthistérone acétate	Boîte de 28 cp	7,97	0,28
TRISEQUENS	Estradiol + Noréthistérone acétate	Boîte de 28 cp	7,97	0,28
CLIMASTON 2/10	Estradiol 2 mg + Dydrogestérone 10 mg	Boîte de 28 cp	7,61	0,27
CLIMASTON 1/10	Estradiol 1 mg + Dydrogestérone 10 mg	Boîte de 28 cp	7,53	0,27
CLIMASTON 1/5	Estradiol 1 mg + Dydrogestérone 5 mg	Boîte de 28 cp	7,56-9,91	0,27-0,34

Comment instaurer le THS d'Hélène ?

Les éléments de la décision :

Certains éléments seront à valider avec la patiente et pourront conduire à choisir un certain type de THS plutôt qu'un autre. Il faudra rechercher si la femme a subi ou non une hystérectomie, en effet :
Si la femme a conservé son utérus, un traitement combiné, estro-progestatif est nécessaire.

Si elle a eu une hystérectomie, un traitement estrogénique seul est suffisant.

Nous savons qu'Hélène n'a pas subi d'hystérectomie. Elle nous a fait part de son désir d'avoir un traitement "sur mesure", mais ne nous a pas précisé si elle désire continuer à être réglée ou non, ni si elle désire un traitement par voie orale ou cutanée

Si elle souhaite avoir des règles (ce qu'on lui conseillera dans une première phase - **Accepté**), le traitement devra être administré de façon cyclique ou séquentielle.

Si elle ne veut plus être réglée, le traitement sera proposé en continu.

En l'absence de contre-indication, elle peut choisir pour son THS la voie d'administration qu'elle préfère.

Si elle désire un traitement par voie cutanée, qui limiterait le risque thrombo-embolique veineux (NP probable), elle aura le choix entre la voie percutanée (le gel) et la voie transdermique (les timbres).

Si elle désire un traitement per os, elle aura le choix entre un traitement "à la carte" ou un traitement par associations fixes estro-progestatives.

Ordonnance pour un traitement avec règles :

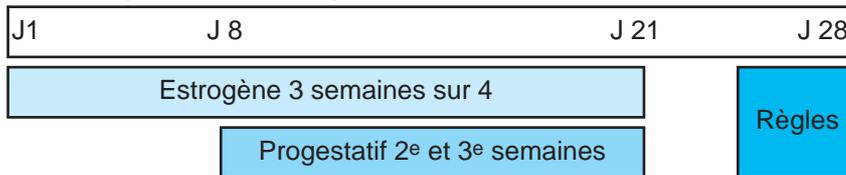
Les traitements avec règles sont des traitements séquentiels ; après une phase estrogénique pure, une deuxième phase estro-progestative entraîne une modification de l'endomètre qui devient généralement sécrétoire.

À l'arrêt du progestatif, les hémorragies de privation surviennent.

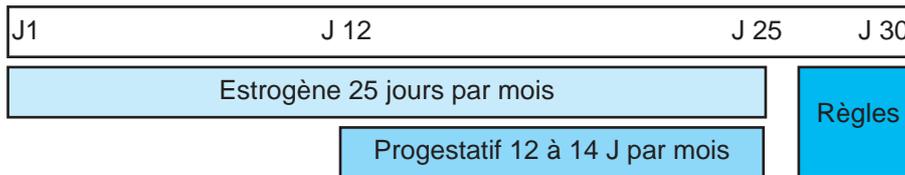
Ce type de schéma est habituellement conseillé en début de ménopause (139) (**Accepté**).

3 formules sont possibles :

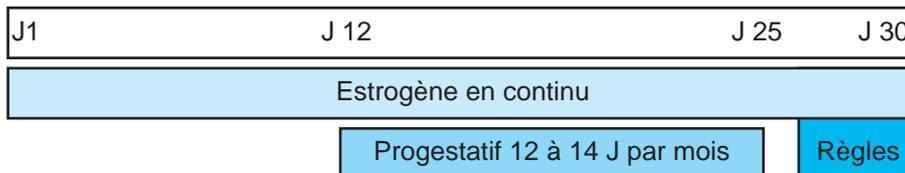
- Première possibilité : estrogène 3 semaines sur 4



- Deuxième possibilité : estrogène 25 jours par mois



- Troisième possibilité : estrogène en continu



¹³⁹ Consensus Canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. Ferreira E et al. Pharmacothérapie. J Obstet Gynaecol Can 2001;23(11): 1124-33.

Ordonnance pour un traitement sans règles :

Ils associent œstrogènes et progestatif administrés tous les jours en combiné. Il faut diviser par deux la dose du progestatif.

. L'administration de cette combinaison pouvant être discontinuée 25 jours par mois ou bien continue, « non stop ».

Le « non stop » est habituellement recommandé à distance de la ménopause (140) (**Accepté**).

Le schéma discontinu est souvent mieux toléré par les femmes (moins de signes d'hyperestrogénie).

Il entraîne généralement l'installation d'une aménorrhée ou des saignements de privation particulièrement réduits.

Deux formules sont donc possibles :

- Première possibilité : traitement combiné discontinu

J1	J 25	J 30/31
Estrogène 25 jours par mois		Aménorrhée probable
Progestatif à demi-dose 25 J par mois		

- Deuxième possibilité : traitement combiné continu

J1	J 30/31
Estrogène en continu	
Progestatif à demi-dose en continu	

140 Consensus Canadien sur la ménopause et l'ostéoporose. Ferreira E et al. Pharmacothérapie. J Obstet Gynaecol Can 2001;23(11): 1124-33.

AMÉLIORER L'OBSERVANCE, ADAPTER UN THS

Un an a passé. Vous revoyez, pour un certificat, Hélène, qui ne vous avait pas consulté depuis.

« Oh non Docteur, je ne vous ai pas laissé tombé, mais je n'ai pas continué votre traitement.

Je n'ai pour ainsi dire plus de bouffées de chaleur, et tout va bien. Alors, pourquoi m'embêter ? »

Pourquoi s'embêter effectivement ?

- À votre avis combien de femmes prennent encore leur THS au bout d'un an ?

- Pourquoi vous, vous être embêté(e)s à donner toutes ces explications à Hélène ?

Comment, selon vous, peut-on améliorer l'observance d'un THS ?

- Le THS entraîne-t-il un suivi différent pour les femmes qui le prennent ?

À votre avis combien de femmes prennent encore leur THS au bout d'un an ?

Les données dont nous disposons sont d'origine nord américaine. Elles montrent une mauvaise observance en moyenne du THS, puisque, selon les sources^{141,142,143} celle-ci est de 40 à 60 % au bout d'un an, pour tomber à 20 % environ après 3 ou 4 ans. Ça prêche à réfléchir quand on sait que la compliance aux autres traitements au long cours (antihypertenseurs, hypocholestérolémiants par ex.) est en moyenne de 75 %. Ces données ont justifié l'établissement par la NAMS de recommandations sur la façon d'améliorer l'observance des traitements¹⁴⁴.

Cette observance peut cependant être bien meilleure dans certains groupes de femmes. Celles qui ont participé aux essais thérapeutiques par exemple : 90 % des femmes enrôlées dans PEPI, qu'elles aient fait partie du groupe traitement ou du groupe placebo, suivaient un THS 1 à 4 ans après l'arrêt de l'étude.

Les femmes médecins ont aussi une observance bien meilleure : dans une étude de 1996, 70 % des femmes médecins généralistes britanniques sous THS l'étaient depuis plus de 5 ans, et 60 % depuis plus de 10 ans¹⁴⁵.

Dans le suivi post PEPI, les facteurs prédictifs d'une mauvaise observance étaient un âge plus élevé à l'initiation du traitement, un bas niveau d'éducation, et l'appartenance à une race « non caucasienne ». (NP prouvé) Ces données ne peuvent pas être extrapolées sans quelques réserves à la France, mais il est probable que les chiffres ne soient pas très différents chez nous, avec le correctif d'un système de santé moins inégalitaire. Une enquête de l'association française pour l'étude de la ménopause (AFEM) réalisée en partenariat avec TOP SANTÉ¹⁴⁶ donne une durée de suivi du THS inférieure à 2 ans dans 45 % des cas, de 3 à 5 ans dans 22 % des cas, et supérieures à 5 ans dans 33 % des cas

Pourquoi vous être embêté(e)s à donner toutes ces explications à Hélène ?

C'est vrai qu'après tout le temps consacré à éclairer le choix d'Hélène, et à la conseiller, son abandon du traitement a de quoi décourager. Il faut croire que ses réticences ont été les plus fortes, pour des raisons qui nous échappent ici, parce que nous avons fait auprès d'elle tout ce qui est reconnu comme améliorant l'observance de la plupart des femmes, et qui est recommandé par la NAMS (NP accepté)

- * Impliquer la femme dans la prise de décision.
- * Donner des explications claires et personnalisées sur les risques et bénéfices du THS.
- * Discuter de ses préférences sur la façon de commencer le traitement, et tenir compte de ces préférences pour adapter le traitement et améliorer l'observance.
- * Fournir une information que la femme puisse comprendre.
- * Aider la femme à systématiser sa prise de traitement.
- * L'associer au suivi.

¹⁴¹ Pilon D. et al. Younger age, lower doses, continuous-combined regimens associated with better persistence of ERT/HRT. *Obstet Gynecol* 2001 (Jan) ; 97 : 97-100.

¹⁴² Ettinger B et al. Continuation of postmenopausal hormone replacement therapy : comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Menopause* 1996 ; 3 : 185-9

¹⁴³ Berman RS et al.. Compliance of women in taking estrogen replacement therapy. *J Womens Health* 1996 ; 5 : 213-20.

¹⁴⁴ Achieving Long-Term Continuance of Menopausal ERT/HRT : Consensus Opinion of The North American Menopause Society *Menopause* 1998 ; 5 : 69-76

¹⁴⁵ Isaac AJ et al. Utilization of HRT by women doctors. *Br med.J.* 1995 ; 311 : 1399-401.

¹⁴⁶ <http://www.menopauseafem.com/public/index.html>

Comment améliorer la tolérance d'un THS ?

Tout d'abord, faut-il de nouveau agir auprès d'Hélène pour qu'elle reprenne son THS ?

Sans doute, puisque nous pensions que ce traitement lui était utile. Il faudra avant tout chercher à comprendre ce qui a pu la conduire à arrêter, les causes les plus fréquentes étant, selon l'enquête de l'AFEM : la prise de poids, les gonflements, le « J'en avais assez », la peur du cancer, l'arrêt des troubles. Peut-on proposer un aménagement du THS pour essayer d'améliorer l'observance ?

- > Passer d'un traitement continu à un traitement cyclique ?
- > D'un traitement par crème à un traitement par patch ?
- > D'un traitement percutané à un traitement oral ?

Les données là-dessus sont contradictoires, tantôt en faveur des uns, tantôt en faveur des autres. Ce qui est établi par l'expérience est que la tolérance au traitement est une variable individuelle et imprévisible

- > Prescrire de plus faibles doses d'estrogènes ? Il existe un débat là-dessus qui n'est pas clos¹⁴⁷. Rappelons que les doses recommandées l'ont été pour leur efficacité sur l'os, mais sur des critères intermédiaires densitométriques¹⁴⁸. Seuls des essais d'intervention de longue durée à différentes doses permettront de répondre.

Les doses standards qui ont été définies (NP prouvé) sont de :

- > 0,625 mg/j pour les estrogènes conjugués équinés
- > 2 mg/j pour le 17 β estradiol par voie orale
- > 1,5 mg/j pour le 17 β estradiol par voie percutanée (gels)
- > 50 μ g/j pour le 17 β estradiol par voie transcutanée (patch).

Les préparations estrogéniques disponibles permettent cependant d'adapter ces doses à la tolérance individuelle des femmes.

- > Il faut les augmenter en cas de persistance de signes d'hypo-estrogénie,
- > Il faut les diminuer en cas d'apparition de signes d'hyper-estrogénie.

> En faveur d'une hypo-estrogénie :

- Bouffées de chaleur.
- Asthénie.
- Tendance dépressive.
- Sécheresse vaginale

> En faveur d'une hyper-estrogénie :

- Mastodynies.
- Oedèmes.
- Prise de poids.
- Irritabilité

¹⁴⁷ Les minidoses pour le THS ont-elles le même avenir que les minidoses en contraception ? Débat. Gyn. Obs 1997 ; 367 : 23-25

¹⁴⁸ Trémollières F, Ribot C. THS pour la prévention de l'ostéoporose. évolution des schémas thérapeutiques. Presse Med 1999 ; 28 : 1188-94.

En ce qui concerne le progestatif

Il n'y a pas d'élément qui fasse préférer a priori tel progestatif à un autre chez une femme donnée, ce qui ne veut pas dire qu'ils soient équivalents.

Il peut être nécessaire d'adapter les doses, ou de changer de progestatif pour améliorer la tolérance et l'observance (NP : accepté) :

> En cas de mastodynies persistantes

> En cas de règles trop abondantes, préférer un progestatif atrophiant (progestérone micronisée ou acétate de chlormadinone), ou prolonger la séquence progestative.

> Si les règles surviennent avant la fin du traitement, rallonger la séquence progestative.

> En cas de métrorragies persistantes, il faut arrêter le traitement et entreprendre des explorations endométriales si les métrorragies continuent après cet arrêt.

Le THS entraîne-t-il un suivi différent pour les femmes qui le prennent ?

Le suivi clinique et para-clinique d'une femme qui prend un THS n'est pas différent de celui d'une femme qui n'en prend pas. Aucun examen spécifique n'est utile.

Pour faciliter l'observance, la SOGC nous dit que « Le calendrier normal de suivi devrait comprendre, au minimum, une visite dans les premiers trois à six mois après le commencement de la thérapie, puis, des visites annuelles. »

En France, aucun traitement de contraception ne pouvant être délivré pour une période de plus de 6 mois, le rythme des consultations de renouvellement sera semestriel.

Pour faciliter l'observance, il faut savoir écouter les utilisatrices et se conformer à leurs desiderata, tant qu'ils restent raisonnables, et compatibles avec l'objectif du traitement, même si leur rationalité nous échappe parfois.

LES ALTERNATIVES AU THS

Il est un problème que nous n'avons pas abordé avec Hélène, c'est celui des traitements qui pourraient constituer une alternative au THS dans le traitement de la ménopause.

• Connaissez-vous de tels traitements ?

• Si oui, lesquels ?

• Les utilisez vous parfois ?

• Que savez-vous de leur efficacité ?

• Savez-vous dans quels cas ils seraient indiqués ?

En dehors du THS, un certain nombre de substances sont « indiquées », ou simplement « proposées » pour le traitement symptomatique de la ménopause et/ou la prévention de l'ostéoporose.

On peut les classer en 4 catégories :

- **Les médicaments non hormonaux actifs sur les troubles vasomoteurs,**
- **Les thérapies non conventionnelles,**
- **Les substances hormonales ou apparentées,**
- **Les biphosphonates.**

Nous allons passer en revue ce que nous savons de leur efficacité et leurs indications précises.

Les médicaments non hormonaux actifs sur les troubles vasomoteurs

Nous en avons déjà parlé à propos du traitement de la périménopause. (Voir page 39).

Les thérapies non conventionnelles :

Le recours à ces thérapies est loin d'être marginal, surtout en Amérique du Nord. Une enquête de 1997¹⁴⁸ montre que 80 % des femmes interrogées avaient eu recours à des interventions autres que le THS. 70 % d'entre elles recouraient aux suppléments vitaminiques, 58 % aux suppléments de calcium, et 27 % aux « herbes médicinales ». Nous n'en sommes pas là en France, mais les modes, même si elles sont amorties par nos particularités culturelles, finissent toujours par traverser l'Atlantique. Il est donc souhaitable que nous, médecins français, sachions répondre aux questions éventuelles de nos patientes sur ces produits.

Quels sont les produits proposés, et quelle est la qualité de leur évaluation ?

Les herbes médicinales.

Quelques produits ont fait l'objet d'études contrôlées.

- **L'actée en grappe**, (*cimifuga racemosa*) produit traditionnel de la pharmacopée amérindienne sous le nom de black cohosh : ou une méta-analyse de 1998¹⁴⁹ conclut à une amélioration significative des bouffées de chaleur et de la sécheresse vaginale mais un essai clinique récent versus placebo n'a pas confirmé cette action¹⁵⁰. En France, il est disponible sous forme de teinture-mère, à prescrire à raison de 10 à 15 gouttes 3 fois par jour.
- **Le dong quai**. C'est une racine utilisée traditionnellement par les herboristes chinois. Un essai clinique contrôlé¹⁵¹ ne lui a retrouvé aucune activité.
- **Le ginseng**. Bien que ce soit la plante la plus utilisée de la pharmacopée chinoise, elle n'a fait l'objet que de bien peu d'études contrôlées. Un essai clinique contrôlé récent⁽¹³⁾, portant sur la qualité de vie des femmes ménopausées, démontre cependant une amélioration de cette dernière par l'extrait utilisé, mais sans action sur les symptômes climatiques.
- **L'huile d'onagre**. Un essai clinique contrôlé¹⁵² ne lui a retrouvé aucune efficacité sur les symptômes ménopausiques.

Les antioxydants

Ce sont les vitamines C et E, le sélénium, les flavonoïdes et le bêta-carotène. Ces substances, supposées protéger contre les effets des radicaux libres, sont créditées d'un effet protecteur contre le cancer et les maladies cardiovasculaires, mais cet effet n'a pu être démontré pour l'instant par des essais cliniques contrôlés convaincants (SOGC 2001). Souhaitons que l'étude SUVIMAX nous apporte des éclaircissements à ce propos.

Nous rappelons qu'en France, les spécialités remboursées contenant de la vitamine E n'ont d'AMM que dans le cadre des hyperlipidémies (NP : accepté) ou des carences en vitamine E.

¹⁴⁸ Conférence de consensus canadienne sur la ménopause et l'ostéoporose. Journal SOGC. 1998 ; 20 ; 13 et 14

¹⁴⁹ Lieberman S A review of the effectiveness of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) for the symptoms of menopause. J Womens Health 1998 Jun ; 7(5) : 525-9

¹⁵⁰ Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. J Clin Oncol 2001 (May) ; 19 : 2739-2745.

¹⁵¹ Hirata JD et al. Does Dong Quai have estrogenic effects in post menopausal women. A double blind, placebo controlled trial. Fertil Steril 1997 ; 68 (6) : 981-6

¹⁵² Chenoy R et al. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. BMJ 1994 Feb 19 ; 308(6927) : 501-3

La Vitamine B 6 : L'efficacité de la vitamine B 6 pour le traitement des symptômes prémenstruel et les troubles périménopausiques demeure controversée. Il faut bien faire attention à la quantité totale de vitamine B 6 qu'une femme absorbe de diverses sources puisque des doses de plus de 100 mg par jour peuvent être neurotoxiques. (SOGC 2001)

Les substances hormonales ou apparentées

Les phyto-estrogènes :

Les phyto-estrogènes sont à la frontière des thérapies non conventionnelles. Ce sont les substances à la mode. Les spécialités qui en contiennent font l'objet d'une promotion importante dans la presse féminine, avec le statut de complément alimentaire. Que devons-nous en savoir ?

- Ce sont des composés non stéroïdiens, présents dans de nombreux végétaux, ayant des similarités de structure avec les estrogènes. Les deux groupes principaux sont les isoflavones et les lignanes. Les concentrations les plus élevées d'isoflavones se trouvent dans les fèves de soja, celles de lignanes dans la graine de lin. Ces substances ont une affinité pour les récepteurs aux estrogènes, auxquels elles se lient en exerçant un faible effet estrogénique. L'idée de les utiliser en médecine vient de la constatation de la faible incidence des BDC chez les femmes japonaises, au régime traditionnellement très riche en phyto-estrogènes. Des études ont donc été menées afin d'évaluer leurs effets sur les symptômes ménopausiques, ainsi que sur les risques cardiovasculaires et ostéoporotique.
- La NAMS a fait en 2000 la synthèse des connaissances sur les phyto-estrogènes¹⁵³ que nous résumerons en disant que les effets les plus convaincants sont ceux qui ont été observés sur les taux de lipides. Les résultats des études sur les BDC sont contradictoires, et il n'existe pas non plus de données adéquates en ce qui concerne les effets sur le cancer du sein et les autres cancers féminins, la masse osseuse et la sécheresse vaginale.

La conclusion du consensus est la suivante : « Bien que les effets observés sur la santé humaine ne puissent pas être clairement attribués aux isoflavones seules, il est clair que les aliments ou compléments alimentaires qui en contiennent ont quelque effet physiologique. Les cliniciens peuvent souhaiter recommander que les femmes ménopausées consomment les aliments entiers qui contiennent des isoflavones, particulièrement pour leur bénéfice cardio-vasculaire ; cependant, il faut garder certaines réserves vis-à-vis de cette recommandation. D'autres essais cliniques sont nécessaires pour que l'on puisse faire une recommandation spécifique d'augmenter la consommation d'aliments ou de compléments alimentaires riches en isoflavones. »

- **Ceci étant dit, comment prescrire des phyto-estrogènes si vous en prenez la décision ?**

Il est possible de consommer du tofu, du lait ou des yaourts de soja¹⁵⁴, du miso, de la farine de soja ou d'incorporer des graines de lin dans les pâtisseries et le pain, à condition d'en faire. Les doses usuelles sont de 40 à 60 g de protéines de soja ou de graines de lin.

L'utilisation d'une préparation pharmaceutique peut être plus facile. Les doses utilisées sont de l'ordre de 30 à 50 mg par jour d'isoflavones ou de lignanes. Les prix observés en pharmacie sont de l'ordre de 15 € (100 francs) pour un traitement d'un mois par des gélules d'isoflavones.

¹⁵³ The Role of Isoflavones in Menopausal Health : Consensus Opinion of The North American Menopause Society Menopause 2000 ; 7 : 215–229.© 2000.

¹⁵⁴ Attention, ces produits sont, sauf ajout volontaire, dépourvus de calcium malgré leur appellation

Les « modulateurs des récepteurs sélectifs aux estrogènes »

Alias SERM en anglais. Ce sont des molécules qui exercent un effet à la fois antagoniste et agoniste des estrogènes suivant les tissus cibles. Le tamoxifène, chef de file de cette famille, est utilisé dans le cancer du sein avec récepteurs aux estrogènes pour son effet anti-estrogénique mammaire. Il développe, en revanche, un effet estrogénique protecteur au niveau osseux, mais son effet préventif à ce niveau n'est pas clairement établi. De plus, son utilisation multiplie par 3 le risque thrombo-embolique et de cancer endométrial¹⁵⁵, ce qui limite son utilisation à 5 ans en cancérologie, chez la femme non hystérectomisée. Il n'a pas, de ce fait, d'indication en prévention de l'ostéoporose. D'autres SERM ont été développés, pour pallier cet effet délétère endométrial, tout en conservant l'effet anti-tumoral mammaire et en améliorant l'efficacité osseuse du tamoxifène.

Parmi ces molécules, le raloxifène est le seul à disposer actuellement d'une AMM en France.

Ses effets protecteurs osseux et mammaires sont bien étayés. Les résultats de l'essai MORE, qui a duré 3 ans, montrent, versus placebo, une réduction du risque de fracture vertébrale de 30 % par la prise de 60mg/j de raloxifène, et de 50 % par la prise de 120 mg/j ; il demeure sans effet démontré, par contre, sur le risque de fracture de hanche¹⁵⁶.

Sur le plan mammaire, le raloxifène entraîne une réduction du risque de cancer de 76 % (90 % pour les cancers avec récepteurs aux estrogènes, 12 % NS pour les autres) au bout de 3 ans. Il n'entraîne pas d'augmentation du risque de cancer endométrial, mais, comme les estrogènes, multiplie par 3 le risque de maladie thrombo-embolique¹⁵⁷.

En revanche, il est dépourvu de tout effet symptomatique sur les signes de carence estrogénique, augmente l'anxiété¹⁵⁸ et les bouffées de chaleur.

Ce médicament est remboursé à 65 % par la Sécurité sociale, pour les femmes qui ont un antécédent de tassement vertébral. Le coût annuel de traitement est d'environ 427 € (2800 F).

La tibolone

Il s'agit d'un progestatif de synthèse ayant par 2 de ses métabolites une action estrogénique, ce qui lui confère une action sur les troubles climatiques¹⁵⁹ et une action favorable sur la densité osseuse¹⁶⁰. Il garde les contre indications des THS. Son indication est : la « Correction des symptômes liés à la ménopause : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, dyspareunie, incontinence urinaire), troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie) ». « L'expérience du traitement chez les femmes au-delà de 65 ans est limitée. La tibolone n'est pas à ce jour remboursée par la Sécurité Sociale.

¹⁵⁵ Cuzick J. Future possibilities in the prevention of breast cancer : Breast cancer prevention trials. *Breast Cancer Res* 2000 ; 2 (4) : 258-263.

¹⁵⁶ Ettinger B. et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999 Dec 8 ; 282 (22) : 2124.

¹⁵⁷ Cummings S.R. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women : results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999 Dec 8 ; 282 (22) : 2124.

¹⁵⁸ Strickler R. et al. Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women : a placebo-controlled randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000 Sep ; 96 (3) : 359-65.

¹⁵⁹ Argyroudis EM. Tibolone in the treatment of psychosomatic symptoms in menopause. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997 ; 24(3) : 167-8

¹⁶⁰ Gallagher JC et al. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women : results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* ; 86(10) : 4717-26

Les biphosphonates

Les acides étidronique, alendronique et risédronique ont une AMM dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose en France.

L'acide étidronique

- Il n'a d'indication officielle que dans le traitement curatif de l'ostéoporose avec au moins un tassement vertébral. Les essais cliniques contrôlés n'ont porté que sur des critères densitométriques. C'est dans l'ostéoporose cortisonique que ses effets favorables ont été le mieux établis. Dans une étude cas-témoin de très grande ampleur réalisée, à partir d'une base de données de médecine générale, sa prescription produit une réduction de 20 % des fractures non vertébrales et de 34 % des fractures de hanche (NP : probable).
- L'acide étidronique doit être prescrit par cures cycliques de 14 jours, à la dose de 400 mg. Un apport calcique de 1 g/j doit être assuré entre ces cures. La durée de prescription initialement recommandée était de 3 ans, mais les données actuelles démontrent son efficacité thérapeutique sur une période de 7 ans. Les effets secondaires sont comparables à ceux du placebo. Le médicament est remboursé à 65 % par la Sécurité Sociale pour un coût annuel de traitement d'environ 85,37 € (560 francs).

L'acide alendronique.

- En prévention primaire des fractures, chez la femme « à risque élevé d'ostéoporose » (mais n'ayant pas d'antécédent fracturaire établi) et en prévention de l'ostéoporose post cortisonique, il a une AMM à la dose de 5 mg/j. Il n'est cependant pas, à cette date, remboursé à ce dosage, ni dans ces indications, par la Sécurité sociale.

L'action préventive de la perte osseuse d'une dose de 5 mg d'alendronate a été bien démontrée au niveau des sites vertébraux, fémoraux et du corps entier par des essais ayant pour critère principal d'évaluation la densitométrie^{161,162}. Par contre, malgré un grand essai de bonne méthodologie¹⁶³, il n'y a pas été démontré de réduction de l'incidence globale des fractures, bien que l'incidence des fractures vertébrales ait été significativement moindre sous traitement que sous placebo.

- En prévention secondaire, c'est-à-dire chez les patientes ayant un antécédent fracturaire établi, il a une AMM, quel que soit le site de la fracture, à la dose de 10 mg/j. Un essai d'intervention contrôlé¹⁶⁴, mené à la dose de 5 mg pendant 2 ans, puis 10 mg pendant 1 an, versus placebo, permet de conclure à (Prouvé) :
 - Une réduction de l'incidence des fractures vertébrale radiologiques (8% versus 15% , P = 0, 001)
 - Une réduction de l'incidence des fractures vertébrales douloureuses (2,3 % versus 5 %, P < 0,001)
 - Une réduction limite de l'incidence des fractures de hanche (1,1 % versus 2,2 %, p = 0,047)
 - Une réduction de l'incidence des fractures du poignet (2,2 % versus 4,1 %, p = 0,013)
- Des résultats complémentaires de l'étude FIT montrent qu'en prévention primaire à la dose de 5 mg pendant 2 ans, puis 10 mg pendant 2 ans, chez des femmes présentant une ostéoporose (T score < -2,5) la réduction de l'incidence des fractures de tous sites est identique à celle démontrée au bout de 3 ans chez les femmes ayant un antécédent de fracture vertébrale. (prouvé).
- Le médicament doit être absorbé avec précaution, immédiatement après le lever, à jeun, avec une eau peu minéralisée, et au moins 1/2 heure avant de consommer quelque aliment ou boisson que ce soit, autre que de l'eau (c'est le cas aussi pour le dosage à 5 mg). La thérapie doit se poursuivre au moins 3 ans. Des essais sont en cours pour en déterminer la durée optimale. Dans cette indication, le traitement est remboursé à 65 %. Le coût annuel de traitement est d'environ 427 € (2800 F).

¹⁶¹ Chesnut CH et al. Alendronate treatment of the post menopausal osteoporotic woman : effect of multiple dosages on bone mass and bone remodelling. Am J Med 1995 ; 99 : 144-52

¹⁶² Hosking D et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women uneder 60 years of age. N Engl J Med 1998 ; 338 : (8) 485-92

¹⁶³ Cummings Sr et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fracture. JAMA 1998 ; 280 (24) : 2077-82

¹⁶⁴ Black DM et al. . Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996 Dec 7 ; 348 (9041) : 1535-41

L'acide risédronique.

> Ses indications sont le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fracture vertébrale, la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose, le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées nécessitant une corticothérapie prolongée (>3mois), par voie générale, à des doses $\geq 7,5$ mg d'équivalent prednisone par jour. Il est remboursé à 65 % dans ce dernier cas, ou lorsqu'il existe au moins une fracture ostéoporotique. Les précautions pour l'absorption sont les mêmes que pour l'alendronate, et les coûts de traitements sont identiques.

> En prévention primaire des fractures, chez la femme à risque élevé d'ostéoporose (mais n'ayant pas d'antécédent fracturaire établi), il a une AMM à la dose de 5 mg/j. Il n'est pas remboursé dans cette indication par la Sécurité Sociale. Pas plus que l'alendronate, il n'a prouvé d'activité antifracturaire en prévention primaire, malgré une activité favorable sur la DMO dès 6 mois de traitement.^{165,166.}

• En prévention de l'ostéoporose post-cortisonique, l'effet est incertain en termes de fractures chez la femme comme chez l'homme^{167,168.} Le seul effet bénéfique démontré est une augmentation de DMO chez la femme ménopausée. (Accepté)

• En prévention secondaire, c'est-à-dire chez les patientes ayant un antécédent de TV établi, l'acide risédronique a réduit, au bout de 3 ans, l'incidence des nouvelles fractures vertébrales (prouvé) :

18,1 % versus 29 % pour le placebo ($p < 0,001$) dans un essai¹⁶⁹, et 11,3 % versus 16,3 % ($p = 0,003$) dans un autre¹⁷⁰.

Par contre le risque de fracture non vertébrale n'est pas modifié.

En prévention de la fracture de hanche un grand essai a été conduit chez des femmes âgées de plus de 70 ans pour évaluer la prévention de la fracture de hanche¹⁷¹. Il n'a été concluant que chez les femmes de 70 à 79 ans, ayant une DMO fortement abaissée (au moins 3 DS) et un antécédent de TV. Pour ces femmes, l'incidence sur 2 ans des fractures du col du fémur passe de 5,7 % sous placebo à 2,3 % sous traitement ($p = 0,003$) (prouvé).

• Il est remboursé à 65% lorsqu'il existe au moins une fracture ostéoporotique. Les précautions pour l'absorption sont les mêmes que pour l'alendronate, mais il peut être pris à différents moments de la journée. Le coût annuel de traitement est d'environ 427 € (2800 F).

¹⁶⁵ Mortensen L et al. Risedronate increases bone mass in a early post menopausal population : two years of treatment plus one year of follow-up. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 396-402.

¹⁶⁶ Fogelman I et al. Risedronate reverses bone loss in post menopausal women with low bone mass : results from a multinational, double blind, placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 (5) : 1895-900.

¹⁶⁷ Cohen S et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. Arthritis Rheum. 1999 ; 42 (11) : 2309-18.

¹⁶⁸ Reid DM et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women : an randomized trial. J Bone Miner Res 2000 ; 15 : 1006-13.

¹⁶⁹ Reginster JY et al. Randomized trial of the effect of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2000 ; 11 : 83-91

¹⁷⁰ Harris St et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999 ; 282 (14) : 1344-52.

¹⁷¹ McClung MR et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001 Feb 1 ; 344(5) : 333-340

PRESCRIRE DANS DES CAS PARTICULIERS

Hélène ne posait pas de problème. Elle était en bonne santé et n'avait aucun antécédent personnel ou familial. Elle ne fumait pas et avait une bonne hygiène de vie. Nous allons voir que ce n'est pas toujours le cas avec Claire, Eugénia, Noëlle et Sophie, pour qui vous allez devoir quand même prendre une décision.

Claire, 51 ans « Docteur, ça fait 6 mois que je n'ai pas vu mes règles. Je ne suis pas enceinte, oh non, ça je ne risque pas. J'ai des bouffées de chaleur, j'en ai marre, et puis je ne veux pas m'abîmer trop vite. Par contre, je fume comme un pompier, et j'ai déjà fait du cholestérol. Pourtant je suis maigre comme un clou et je ne prends jamais de laitages. Vous savez que ma mère vient de faire un infarctus et qu'elle a de l'ostéoporose. Non, je ne peux pas m'arrêter de fumer, c'est plus fort que moi, et puis je n'en ai pas envie. Je voudrais que vous me traitiez ma ménopause ».

Votre décision :

Eugénia, 49 ans : « Ça y est Docteur, je ne vois plus. Il faut me donner un traitement parce que j'ai des bouffées de chaleur. Et pas trop compliqué, parce que j'ai déjà les médicaments pour le diabète et pour la tension ».

Votre décision :

Noëlle, 48 ans : « Vous savez docteur j'hésite. On vient de trouver un cancer du sein à ma sœur aînée. Elle a à peine 60 ans. J'ai peur pour moi. Pourtant je voudrais bien un traitement efficace par ce que je suis très gênée. Et puis il y a ma mère qui vient de se tasser coup sur coup 2 vertèbres. Le docteur qui la suit a dit qu'il fallait que je me méfie de ça. Que pouvez-vous me donner ? »

Votre décision :

Sophie, 50 ans : Elle vient vous voir pour renouveler le THS qu'elle prend depuis 6 mois, et vous voyez, en reprenant son dossier, qu'elle a fait une phlébite, il y a 15 ans, après la naissance de son troisième enfant.

Votre décision :

Claire. Nous ne connaissons ni l'intensité de son tabagisme, ni les résultats de son bilan lipidique, mais il est évident qu'elle est affectée d'un risque cardiovasculaire important, avec peut-être des facteurs familiaux puisque sa mère vient d'avoir un infarctus. Nous supposons qu'elle n'a pas d'HTA ni d'autre problème.

Nous savons aussi qu'elle est maigre, qu'elle ne consomme pas de laitages, que sa mère, en plus d'un infarctus, a de l'ostéoporose. Elle présente donc plusieurs facteurs de risque de fragilité osseuse (5 en tout) et 3 facteurs de risque cardiovasculaire (RCV).

Pour parachever son évaluation pré-thérapeutique, il faut demander une densitométrie osseuse, une mammographie et un bilan lipidique avec calcul du LDL cholestérol.

Qu'avons-nous appris précédemment (page 57 et suivantes) pour guider notre prescription ?

- > Que le risque d'ostéoporose est une forte incitation à prescrire un THS (NP* : prouvé).
- > Que le tabagisme serait plutôt une indication qu'une contre-indication au THS (NP : probable).
- > Que la réduction du RCV par le THS reste probable en prévention primaire, ce qui est le cas de Claire. (NP : probable).
- > Que donner des conseils alimentaires est fortement recommandé, ainsi qu'un conseil antitabac (rec. A selon les Canadiens).
- > Que la voie cutanée serait préférable dans ce cas (NP accepté).
- > Ajoutons que, selon les fiches de transparence, on utilisera « préférentiellement la progestérone orale ou les dérivés de la progestérone et de la 170 H progestérone qui ont un pouvoir progestatif suffisant chez ces femmes dont l'imprégnation estrogénique doit rester modérée et qui sont généralement dénués d'effets métaboliques et vasculaires ». Ce qui revient à ne pas recommander les norstéroïdes.

Il est donc possible de prescrire à Claire le THS de votre choix, en privilégiant cependant la voie cutanée, en évitant les progestatifs norstéroïdes, et en lui délivrant un conseil minimal anti-tabac ainsi qu'un conseil alimentaire. (NP : Accepté)

Eugénia. Vous la traitez déjà pour HTA et DNID. Nous supposons qu'elle est observante de son traitement, bien équilibrée, et qu'elle n'a pas d'atteinte « d'organe cible ».

On ne nous dit rien d'autre d'elle. Nous supposerons donc qu'elle n'a pas d'autres problèmes ni facteurs de risque, en particulier sur les plans carcinologique et ostéoporotique.

Il n'est pas nécessaire de demander une densitométrie, mais ce peut être l'occasion de redemander un bilan de son diabète et de son HTA, de vérifier son fond d'œil et de proposer une mammographie.

Qu'avons-nous appris précédemment pour guider notre prescription ?

- > Que ni l'HTA ni le DNID ne sont des contre-indications à prescrire un THS (NP : probable). (P. 58)
- > Que la réduction du RCV par le THS reste probable en prévention primaire (NP : probable) (P 54), ce qui reste le cas d'Eugénia, malgré son HTA et son DNID qui ne sont en fait que des facteurs de RCV, et non des maladies en elles-mêmes.

- > Qu'en matière de DNID, la NAMS¹⁷² conseille de prescrire de préférence des préparations d'estrogènes transdermiques, ou des doses faibles d'estrogène oral, de la progestérone plutôt que de la médroxyprogestérone, ou un progestatif non androgénique (NP : accepté). Ce qui rejoint les recommandations de l'AFSSAPS pour l'HTA.

Il est donc possible de prescrire à Eugénia le THS de votre choix, en privilégiant cependant la voie cutanée et la progestérone. (NP : Accepté)

Noëlle, 51 ans : Sa sœur a eu un cancer du sein à 60 ans. Nous savons qu'elle est gênée par des troubles climatiques. Nous n'avons aucun élément pour apprécier son état osseux. Il faudra rechercher soigneusement les facteurs de risque d'ostéoporose qui justifieraient une densitométrie, les facteurs de RCV, bien examiner ses seins et lui faire une mammographie si elle n'en a pas eu récemment. Supposons que tout soit normal. Sur quels éléments allons-nous fonder notre décision ?

- > En ce qui concerne le risque de cancer du sein, nous avons vu qu'il est impossible de statuer actuellement sur la réalité du léger sur-risque de diagnostic cancer du sein observé sous THS. La réponse n'existe pas plus pour les femmes à risque familial de cancer du sein (NP : probable).
- > Bien que les antécédents soient toujours source d'une grande inquiétude, la plupart des cancers du sein génétiques n'ont pas de récepteurs aux estrogènes. (In NAMS consensus. Decision tree)
- > Nous savons que le fait d'encourir un risque de cancer, si faible soit-il, suffit à annuler, dans les représentations des gens, les bénéfices qu'ils peuvent tirer d'un traitement quelconque, et risque de nuire à l'observance.
- > Nous savons que le risque de cancer est surtout avéré pour les traitements d'une durée supérieure à 10 ans et que d'ici 5 ans, les résultats de l'étude WHI permettront de lever les doutes au moins sur les traitements étudiés.
- > Selon les fiches de transparences « la présomption d'un risque « cellulaire accru », à partir des antécédents personnels ou familiaux, peut faire recourir aux norstéroïdes », « en l'absence de contre-indications métaboliques ou cardio-vasculaires » (NP : accepté).

On peut donc proposer à Noëlle de commencer un THS pour réduire ses symptômes climatiques, sous couvert d'une surveillance mammaire, en utilisant, si sa tolérance le permet, un progestatif norstéroïde associé à l'estrogène de votre choix. Dans 5 ans, il sera possible de reconsidérer la question au vu des résultats des études d'intervention. Si ses craintes restent trop fortes, on peut lui expliquer les solutions alternatives possibles, en sachant qu'aucune ne répond pleinement à sa demande. (NP Accepté)

¹⁷² Effects of menopause and estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in women with diabetes mellitus : consensus opinion of The North American Menopause Society. Menopause 2000 Mar-Apr ; 7(2) : 87-95

Sophie : Vous n'aviez pas pris en compte ses antécédents de phlébite. Ce n'est pas bien, mais ça arrive. Cela doit-il changer votre prescription ? Faut-il rechercher une thrombophilie ?

De façon générale, que savons-nous du risque de MTE lié au THS ?

- Dans le Vidal, les résumés des caractéristiques des produits (RCP indiquent qu'un antécédent personnel thromboembolique veineux récent et documenté constitue une contre-indication absolue à la prescription d'une estrogénothérapie orale, mais n'est qu'une contre-indication relative à une estrogénothérapie cutanée. (NP accepté). Il y est précisé par ailleurs qu'il n'y a pas de consensus sur le rôle possible des varices veineuses dans les maladies thromboemboliques veineuses
- > Nous avons vu page 58 que les méta-analyses d'études cas-témoins, de même que l'étude HERS, montrent un risque de MTE relatif majoré sous THS d'un facteur 2 à 3. Ce risque disparaît à l'arrêt du traitement (NP : prouvé)
- > En ce qui concerne la recherche de thrombophilie, 2 numéros de Bibliomed, le journal du centre de documentation de l'UnaformeC^{173,174} ont fait le point sur ce problème. Les auteurs recommandent la recherche de thrombophilie en cas d'antécédents de MTE avant de commencer un THS, par assimilation avec ce qui est préconisé pour la contraception orale¹⁷⁵ (NP : accepté).
- > Si on prévoit une immobilisation prolongée à la suite d'une intervention chirurgicale programmée, particulièrement dans la chirurgie abdominale ou orthopédique des membres inférieurs, il y aurait lieu d'arrêter temporairement le traitement, par mesure de prudence, 4 semaines à l'avance. (extrait RCP Vidal)
- > À noter que les SERM (tamoxifène, raloxifène) exposent à un risque de MTE identique à celui des estrogènes et que la RCP de la tibolone mentionne les mêmes précautions d'emploi que pour l'estrogénothérapie par voie cutanée.

En pratique : (NP Accepté)

Il faut faire chez Sophie une recherche de thrombophilie. Le bilan comprendra hémogramme, temps de Quick, TCA, dosage de l'antithrombine, des protéines C et S, de la RPCA par des tests fonctionnels, recherche d'anticoagulants circulants. Les anomalies de ce premier bilan requièrent une consultation hématologique spécialisée.

> En l'absence de thrombophilie démontrée, il est possible de prescrire un THS en utilisant la voie cutanée, en association avec de la progestérone. Il faut prévenir la patiente du sur-risque de MTE, pour qu'elle puisse arrêter son THS en cas de situation potentiellement thrombogène.

> En cas de thrombophilie avérée, il est sans doute préférable d'éviter le THS.

¹⁷³ Collectif. Anomalies de l'hémostase et maladie thromboembolique veineuse. Quand faire un bilan de thrombophilie ? Bibliomed 2000 ; 192

¹⁷⁴ Collectif. Thromboses veineuses, thrombophilie, et problèmes hormonaux féminins.. Bibliomed 2000 ; 196

¹⁷⁵ Levesque H, Courtois H. Estrogénothérapie et maladie thromboembolique veineuse. Rev Med Int. 1997 ; 18 (supp 6) : 620s-625s

AUTRES CAS PARTICULIERS



Des antécédents de migraines doivent-ils influencer la prescription d'un THS ?

Des antécédents de fibrome doivent-ils influencer la prescription d'un THS ?

Peut-on prescrire un THS à une femme de 60 ans ou plus qui n'en a jamais bénéficié ?

Des antécédents de migraines doivent-ils influencer la prescription d'un THS ?

Les migraines sont réputées régresser après la ménopause, bien que, chez celles qui avaient des migraines cataméniales, leur incidence puisse au contraire augmenter¹⁷⁶ du fait de la carence estrogénique.

Par ailleurs, chez les femmes prédisposées, les variations du taux d'estradiol liées au THS, à la hausse comme à la baisse, peuvent provoquer des migraines. On considère que les migraineuses relèveraient plus d'un THS continu que cyclique. (SOCG 2001) (NP accepté) De même l'estrogène transdermique, permettant un apport équilibré, provoquerait moins de migraines. (SOCG 2001) (NP accepté)

Des antécédents de fibrome doivent-ils influencer la prescription d'un THS ?

Les fibromes utérins ne constituent pas une contre-indication au THS. Toutefois, dans le cas d'une femme qu'on sait atteinte d'un fibrome, il faut procéder avec prudence. Quoique l'estrogène et les progestatifs puissent, tous deux, influencer la croissance de fibromes, les doses normalement employées dans les THS ne sont généralement pas suffisantes pour en stimuler le développement. Cependant, toute croissance rapide et tout saignement anormal d'un fibrome sous-muqueux doivent être examinés et il faut envisager la possibilité d'une intervention chirurgicale. (SOCG 2001) (NP accepté)

Peut-on prescrire un THS à une femme de 60 ans ou plus qui n'en a jamais bénéficié ?

Il existe plusieurs situations dans lesquelles le problème peut se poser.

- Une demande spontanée de la femme. Cette éventualité n'est plus si rare.
- À l'occasion d'une fracture de fragilité, pour éviter une récurrence. Le THS est indiqué dans ce cas ainsi que l'étidronate et l'alendronate, en complément de l'optimisation des apports vitamino-calciques.
- Devant la découverte d'une ostéopénie. Si, à la cinquantaine, l'ostéodensitométrie ne présente pas d'intérêt chez une femme sans facteurs de risque de fragilité osseuse, à la soixantaine, il en est autrement, car l'examen permet alors de prédire un « risque fracturaire. » individuel. Ceci permet de déterminer une stratégie préventive personnalisée, comportant des mesures de réduction du risque de chute, une optimisation des apports naturels de calcium et vitamine D, voire une complémentation, et la recommandation d'exercices physiques adaptés et prudents.

LE THS est indiqué dans ce cas, contrairement aux biphosphonates que leur AMM réserve aux femmes ayant eu une fracture.

- En cas de troubles génito-urinaires liés à la carence estrogénique.
- En cas de découverte d'un facteur de risque cardiovasculaire tel que HTA, dyslipidémie, diabète débutant. Si la preuve n'en est pas établie, il y a, nous l'avons vu (page 54) des raisons de penser que le THS puisse diminuer le RCV de ces patientes. (NP = accepté). Il n'y a pas de toutes façons de contre-indications à le prescrire. (cf. supra). Par contre, en cas de survenue d'une pathologie coronarienne, il n'y a pas, dans l'état actuel des connaissances (étude HERS), d'indication à la prescrire. Nous verrons page 92 ce qu'il faut faire quand un problème vasculaire survient sous THS.

« Pour minimiser les mastodynies et d'autres effets indésirables de l'oestrogène, il est recommandé de commencer la thérapie avec la plus petite dose possible d'oestrogène, prise quotidiennement ou tous les deux jours. On augmente ensuite lentement la dose jusqu'à ce qu'on atteigne la dose efficace minimale ». (SOCG 2001)

¹⁷⁶ 6. Neri I, Graneela F, Nappi R. Characteristics of headache at menopause : a clinico-epidemiologic study. Maturitas 1993 ; 17 : 31-7.

- Et si au fil des ans, une de nos patientes présentait une des complications suivantes, que faudrait-il faire ?



Un AVC

De l'angine de poitrine

Une phlébite

Un cancer de l'endomètre

Un cancer du sein

Une fracture ostéoporotique

En cas de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) chez une femme traitée, la recommandation de la SOGC est de suspendre le THS pendant la période d'immobilité liée à la maladie, du fait du risque thrombo-embolique veineux (TEV) puis de le reprendre une fois que la femme a retrouvé sa mobilité. (NP accepté).

Un traitement anticoagulant n'est pas en soi une contre-indication au THS.

Nous n'avons pas retrouvé de recommandation sur ce qu'il faut faire en cas de manifestations cliniques de maladie coronarienne. On peut extraire de la recommandation de la SOGC qu'il ne faut pas en prescrire dans l'année qui suit un infarctus du myocarde (IDM), mais ce n'est pas argumenté.

En l'absence d'IDM, on peut peut-être extrapoler la recommandation concernant les AVC. Ce n'est pas en contradiction avec les résultats de HERS, qui n'a démontré que l'inutilité d'initier un THS en prévention secondaire chez une femme ayant fait un accident cardio-vasculaire. Il faudra mieux prendre conseil auprès du cardiologue, et réévaluer avec la patiente le bénéfice qu'elle attend du THS. Dans ces deux derniers cas, il faudra associer un traitement préventif des récives, en particulier un traitement antiagrégant

En cas de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux, superficiel ou profond, il faut interrompre le traitement durant la phase aiguë de la thrombose. Ensuite¹⁷⁷, il faut faire un bilan de l'hémostase et un bilan doppler. S'il existe une anomalie de l'hémostase le THS est contre-indiqué. S'il existe uniquement des séquelles de TVP avec obstruction ou avalvulation, il existe une contre-indication relative, car les séquelles de phlébite sont des conditions idéales de récives. Si les séquelles sont très modérées et qu'il n'y a aucune anomalie de l'hémostase, le 17 β estradiol par voie cutanée est possible dans la mesure où l'indication du traitement apporte chez la patiente un bénéfice évident, sinon l'abstention est de rigueur. (NP accepté)

En cas de survenue d'un cancer du sein, le THS doit être interrompu. La reprise ultérieure du THS est contre-indiquée en dehors de protocoles de recherche. (NP Accepté). Si la tumeur comporte des récepteurs estrogéniques, un traitement par tamoxifène sera indiqué.

En cas de survenue d'un cancer de l'endomètre, il convient d'arrêter le THS pendant toute la période d'alitement liée au traitement, mais selon l'American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion¹⁷⁸, on peut proposer un traitement estrogénique aux femmes présentant un faible risque de récive. (NP accepté)

En cas de survenue d'une fracture ostéoporotique

Une étude¹⁷⁹ a démontré que l'addition de 10 mg d'acide alendronique, chez des femmes dont la DMO restait basse (T score < 2 au rachis lombaire et < 1,5 au fémur) malgré le suivi d'un THS en moyenne depuis 9 ans, permettait une amélioration significative à 12 mois de la DMO. Il s'agit de critères intermédiaires de jugement, mais ces résultats sont en faveur d'une utilité de cette association, chez les mauvaises répondeuses au THS.

¹⁷⁷ <http://www.gyneweb.fr/Sources/congres/jta/97/4veine.htm> consulté le 30 08 2001.

¹⁷⁸ ACOG Committee Opinion. (n° 126) Estrogen replacement therapy and endometrial cancer. Washington DC. American College of Obstetricians and Gynecologists 1993.

¹⁷⁹ Lindsay R et al. Addition of alendronate to ongoing HRT in the treatment of osteoporosis : a randomized, controlled clinical trial. J clin Endocrinol Metab, 1999, 84 (9) : 3076-81.

À l'issue de la formation, les médecins doivent être capables de :

Objectifs de savoir, savoir être ou savoir-faire.

- **Affirmer qu'une femme est ménopausée.**
- **Identifier les troubles relevant de la périménopause (les dits et les non dits).**
- **Traiter les troubles de la périménopause.**
- **Préparer ses patientes à la ménopause.**
- **Identifier les croyances de la femme sur la ménopause.**
- **Identifier ses croyances sur la ménopause.**
- **Citer les traitements disponibles (indications et contre-indications).**
- **Prescrire un THS, avec ou sans règles.**
- **Prescrire les examens utiles à la décision de traiter et au suivi des femmes.**
- **Éclairer le choix des patientes (bénéfices/risques).**
- **Partager la décision avec les patientes en prenant en compte leurs croyances, leurs hésitations ou leur refus.**
- **Identifier les freins à l'observance.**
- **Adapter les traitements à la tolérance de chaque patiente.**
- **Adapter le traitement aux pathologies existantes ou incidentes.**
- **Citer les cas où un avis spécialisé est nécessaire.**
- **Proposer un traitement tardif.**

Réponses au pré-test

1. La « périménopause » englobe la période d'un an qui suit l'arrêt des règles.
C'est vrai Voir page 18
2. Plus de dix millions de Françaises sont concernées par les problèmes liés à la ménopause
C'est vrai Voir page 14
3. Il est possible d'affirmer à une femme qu'elle est ménopausée par un test sanguin
C'est faux Voir page 42
4. La ménopause est responsable d'une prise de poids spécifique
C'est faux Voir page 26
5. Le traitement hormonal substitutif (THS) est le traitement préventif de référence de l'ostéoporose post-ménopausique
C'est vrai Voir page 53
6. Près d'une française sur 2 arrête son THS au bout de 2 ans
C'est vrai Voir page 76
7. La durée pendant laquelle il est recommandé de suivre un THS est de 5 ans
C'est faux Voir page 66
8. Des apports vitamino-calciques appropriés permettent de prévenir les fractures ostéoporotiques
C'est vrai Voir page 66
9. Certains biphosphonates ont une AMM en prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique
C'est vrai Voir page 83
10. Certains SERM ont une AMM en prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique
C'est vrai Voir page 82

2 Septembre 2002. Vous reprenez le collier après quelques semaines de vacances bien méritées.

Hélène, la patiente de 51 ans que vous suivez depuis 2 ans dans cet ouvrage, et à qui vous avez prescrit depuis 1 an un traitement hormonal substitutif (THS), après l'avoir patiemment éclairée sur les bénéfices et les risques qui en découlaient, est parmi les premières personnes à vous consulter.

Très inquiète, elle vous montre un article de journal qui, sous le titre « Traitement hormonal de la ménopause : 25% de cancer du sein en plus ! », résume en quelques lignes les résultats d'une grande étude américaine brutalement interrompue pour cette raison.

Docteur, vous avez vu ! Qu'est-ce qu'on fait pour moi ?

Avant de partir en vacances vous avez effectivement appris que l'étude Women's Health Initiative (WHI), la plus grande étude prospective jamais réalisée sur le THS, avait été prématurément interrompue. Cette étude comparait, en double insu, chez des femmes non hystérectomisées, le devenir de femmes non traitées à celui de femmes traitées par estrogènes conjugués équinés (ECE) combinés à de l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), au niveau des événements cardiovasculaires, des fractures, des cancers du sein et du colon, et de la mortalité globale. Prévue pour durer jusqu'en 2005, elle a été arrêtée fin Mai 2002, du fait de la survenue d'un nombre plus important de cancers du sein chez les femmes traitées.

Pouvez-vous en donner ici les résultats ?

Ces résultats doivent-ils, selon vous, être relativisés en fonction de la population et du traitement étudiés ?

Quelles conclusions en tirer pour votre pratique ? Que répondre à Hélène ?

La Women's Health Initiative¹ est bien plus qu'une simple étude sur le THS. Elle a été initiée en 1993 par le National Health Institute pour évaluer différentes stratégies de prévention des maladies cardiovasculaires (MCV), du cancer du sein (CdS), du cancer colo-rectal (CCR), et des fractures chez les femmes post-ménopausées. 160 000 américaines, âgées de 50 à 79 ans, ont été enrôlées dans différents essais : régimes pauvres en graisses, supplémentation en calcium et vitamine D, et 2 essais, complémentaires, sur le THS : ECE seuls chez les femmes hystérectomisées, ECE associé au MPA chez les femmes ayant conservé leur utérus. C'est ce dernier qui a été interrompu. Il concernait 16 608 femmes.

Les résultats rapportés dans le JAMA² sont les suivants :

Le 31 mai 2002, le conseil de surveillance de WHI a recommandé d'arrêter l'essai ECE +MPA versus placebo après une durée moyenne de 5,2 ans, parce que le taux de cancers invasifs du sein avait dépassé le seuil d'arrêt initialement prévu et que l'indice global de bénéfice/risque est apparu défavorable.

D'après l'ensemble des événements indésirables graves rapportés au 30 avril, les risques relatifs estimés liés au traitement (IC 95%) ont été les suivants : Maladies coronariennes, 1.29 (1.02-1.63) avec 286 cas; CdS invasif, 1.26 (1.00-1.59) avec 290 cas; AVC, 1.41 (1.07-1.85) avec 212 cas; Embolie pulmonaire, 2.13 (1.39-3.25) avec 101 cas; CCR, 0.63 (0.43-0.92) avec 112 cas; cancer endometrial, 0.83 (0.47-1.47) avec 47 cas; fracture de hanche, 0.66 (0.45-0.98) avec 106 cas; mortalité due à d'autres causes, 0.92 (0.74-1.14) avec 331 cas. En risques combinés cela donne 1.22 (1.09-1.36) pour l'ensemble des MCV (artérielle et veineuse), 1.03 (0.90-1.17) pour l'ensemble des cancers, 0.76 (0.69-0.85) pour l'ensemble des fractures, 0.98 (0.82-1.18) pour la mortalité totale, et 1.15 (1.03-1.28) pour l'indice global de bénéfice/risque. Le surcroît de risque absolu pour 10 000 femmes par an attribuable à ECE + MPA a été de 7 événements coronariens, 8 AVC, 8 EP, et 8 CdS invasifs, alors que la réduction de risque absolu pour 10 000 femmes par an a été de 6 CCR et de 5 fractures de hanche. L'excès de risque absolu correspondant à l'indice global a été de 19 pour 10 000 femmes par an.

Comment comprendre ces résultats à l'échelle d'un médecin ?

Disons que pour 100 femmes de 50 à 79 ans qu'il traite par ECE + MPA, un médecin américain moyen « verrait » chaque année « 0,38 nouveau cas » de CdS et « 0,37 nouveau cas » de maladie coronarienne, alors qu'en l'absence de THS ce chiffre ne serait que de 0,30 pour l'une ou l'autre maladie.

Par contre, le risque de nouveau CCR ou de nouvelle fracture est abaissé par le THS, respectivement de 0,15 à 0,10 et de 1,91 à 1,47.

Le risque global de mortalité est identique dans les 2 groupes, de l'ordre de 0,50 décès par an.

Le surcroît de risque lié au THS est, pour ces 100 femmes, de 0,19 « événements graves » par an.

Conclusion (NP = Prouvé) :

Le THS combiné par ECE + MPA accroît le risque de CdS, dans des proportions comparables à celles qu'avait montré la méta-analyse d'Oxford³ et qui faisait déjà l'objet d'une mention légale dans la notice des traitements. Il accroît le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, ce qui était aussi connu, mais aussi, ce qui était controversé, le risque de maladie cardiovasculaire, même en l'absence d'antécédents. Cette étude vient clore la controverse. Le bénéfice des études d'observation était dû à un biais de recrutement, les malades de ces études ayant été traitées en raison de leur faible risque. L'étude confirme par contre l'effet préventif du traitement sur les fractures, et ce, dès la première année de traitement en ce qui concerne le col fémur, et nous fait découvrir un effet préventif sur le cancer colo-rectal.

¹ The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observation study. Control Clin Trials. 1998 ; 19 : 61-109.

² Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002 Jul 17 ; 288(3) : 321-33

³ 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet. 1997 Oct 11 ; 350(9084) : 1047-59

Ces résultats doivent-ils être relativisés ?

1. Il est toujours délicat d'extrapoler des données nord-américaines à la population française. Les femmes enrôlées dans cette étude se caractérisaient par exemple par un très fort pourcentage d'obèses : 35 % avaient un IMC entre 25 et 29 (n kg pour 1,60 m) et 34 % un IMC supérieur à 30 (n kg pour 1,60 m). La proportion de fumeuses était aussi très forte : une femme sur 2 était fumeuse ou ancienne fumeuse. 35% environ étaient hypertendues. Cependant, les analyses en sous-groupe n'ont montré aucune incidence de ces différents facteurs sur les résultats lié au THS. L'âge des patientes n'a pas non plus joué, bien que les 2/3 d'entre-elles aient eu plus de 60 ans, et 1/5 plus de 70 ans.
2. La décision d'interrompre l'étude a été prise parce que, en tout, 751 événements graves étaient survenus dans le groupe THS, contre 623 dans le groupe placebo. (ce qui correspond au surcroît de risque de 0,19 événements graves pour 100 femmes et par an, cité précédemment)
 - Il n'a pas été tenu compte d'autres bénéfices prouvés du THS, comme le soulagement des bouffées de chaleur, les effets cutané-muqueux, l'amélioration de la qualité de vie. Ces données ont été recueillies mais ne seront publiées que secondairement.
 - Par ailleurs, la durée moyenne des traitements, prévue pour être de 8,5 ans, était au moment de l'arrêt de 5,2 ans, ce qui a peut-être minoré le bénéfice osseux, puisque l'on pense qu'il faut un délai de 7 ans pour observer les effets préventifs du THS sur les fractures⁴ (NP = probable). Cette durée n'aura sans doute pas permis non plus d'évaluer l'effet du THS sur l'incidence des démences type Alzheimer (DTA). Ces réponses seront fournies par l'autre bras de l'étude, (ECE seul chez les femmes hystérectomisées) qui se poursuivra jusqu'en 2005 comme prévu. Elles pourraient changer le « vécu global » des résultats, sachant que les DTA font largement aussi peur aux femmes que le risque de cancer du sein.
3. Surtout, il manque, en termes de santé publique, une donnée fondamentale, celle de la mortalité induite ou évitée à terme par le THS. Nous savons juste que la mortalité globale pendant l'étude a été identique dans les 2 groupes. Mais quid de la mortalité liée aux CdS et aux CCR, quid de celle induite par les MCV ?
4. La principale raison de « relativiser » ces résultats tient aux produits utilisés, différents de ceux utilisés en France.
 - Les ECE sont peu prescrits chez nous, ou l'on privilégie les estrogènes naturels et la voie d'administration cutanée.
 - Le MPA est un progestatif peu utilisé en France. Or, c'est ce produit, ou du moins son association aux ECE, qui semble avoir été le facteur déterminant du sur-risque, qui n'a pas été constaté à cette date chez les femmes hystérectomisées, traitées par ECE seul. Pour elles, l'étude continuera jusqu'à son terme.

Ainsi, selon les investigateurs de l'étude WHI :

« les résultats obtenus avec ECE + MPA ne s'appliquent pas forcément aux autres THS. Il reste possible que l'association d'estradiol transcutané et de progestérone, qui mime de façon très proche la physiologie et le métabolisme des hormones endogènes, conduise à une balance « bénéfique/risque » différente ». Mais ceci est une hypothèse qu'aucune étude clinique randomisée n'a pour l'instant confirmée. En l'absence de cette confirmation, il paraît raisonnable de faire jouer le principe de précaution.

⁴ Expertise collective INSERM. Ostéoporose, stratégie de prévention et de traitement. 1996

Quelles conclusions tirer pour notre pratique de cette étude ?

L'Afssaps⁵ a publié un communiqué à la suite de la publication du JAMA. Les conclusions en sont :

- Toute prescription de THS dans les indications autorisées doit être précédée d'un interrogatoire et d'un bilan biologique et clinique pour rechercher les contre-indications (CI) et les facteurs de risque.
 - L'intérêt d'un renouvellement du THS doit être évalué régulièrement par le médecin traitant.
1. En ce qui concerne le premier point, WHI ne nous apporte en fait rien de nouveau. Les femmes présentant une CI a priori en avaient été exclues, et nous avons vu qu'aucun sous-groupe à risque particulier ne s'en était dégagé.
 2. Selon quels critères réévaluer l'indication du THS ? L'Afssaps ne le dit pas mais il paraît raisonnable de tirer de WHI les conclusions suivantes :
 - Les THS à base de ECE + MPA devraient être arrêtés. Leur remplacement par un autre THS doit être discuté au cas par cas, suivant les conditions propres à chaque femme et ses souhaits après actualisation de l'information sur les avantages et les inconvénients de ce traitement.
 - Si la crainte de la femme de développer un CdS ou une MCV est prédominante, arrêt du THS, ou non initiation si ce traitement n'a pas été débuté.
 - Si sa motivation relève essentiellement de la qualité de vie, notamment en raison de bouffées de chaleur invalidantes, remplacement par un THS utilisant du 17 β estradiol, plutôt par voie cutanée, pour éviter les effets cardio-vasculaires supposés néfastes du premier passage hépatique, et un progestatif différent du MPA, avec réévaluation régulière de sa motivation.
 - Idem si cette femme a un risque personnel élevé de CCR, mais le rapport bénéfice/risque est à évaluer.
 - Idem si cette femme est à risque d'ostéoporose, en sachant qu'il existe des traitements alternatifs :
 - Le raloxifène, qui n'accroît pas le risque de CdS, mais dont le risque de MCV n'est pas connu clairement,
 - l'alendronate et le risédronate, dénués d'effets hormonaux.Aucun de ces traitements n'est actuellement remboursé dans cette indication, en l'absence d'antécédent fracturaire.
 3. Faut-il augmenter la fréquence des mammographies de surveillance ? Dans WHI les patientes étaient surveillées annuellement par mammographie, mais les données manquent pour recommander une telle attitude.
 4. Faut-il prescrire plus largement des statines et de l'aspirine à nos patientes à risque de MCV ? L'étude HPS⁶ va dans ce sens en ce qui concerne la simvastatine pour les femmes ayant des antécédents CV et/ou diabétiques, mais aucune des données de WHI ne permet d'en recommander la co-prescription dans le but de diminuer le risque de MCV lié au THS.

Que répondre à Hélène ?

Sa motivation personnelle paraissait relever surtout de la qualité de vie, et de la lutte contre le vieillissement. Dans ces conditions, il paraît possible de la rassurer en lui présentant la réalité du risque, et de continuer à lui prescrire son THS, sous réserve d'une réévaluation de ses souhaits et de ses facteurs de risque liés à ce traitement à chaque renouvellement semestriel.

⁵ Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause. Afssaps communiqué de presse du 12/07/02. <http://www.afssaps.sante.fr>

⁶ MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002 Jul 6;360(9326):7-22



Siège : 83 boulevard Voltaire, 75011 PARIS
Adresse postale : BP 469, 75527 PARIS CEDEX 11
Tél : 01 47 00 90 86
Fax : 01 47 00 92 04
e-mail : unaformec@wanadoo.fr
web : <http://www.unaformec.org>