

Modalités du THS de la ménopause

les schémas thérapeutiques, leur surveillance

Dr Geoffroy ROBIN, Dr Brigitte LETOMBE
Pôle de Gynécologie médico-chirurgicale
Hôpital Jeanne de Flandre



**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

Problématique de la Ménopause

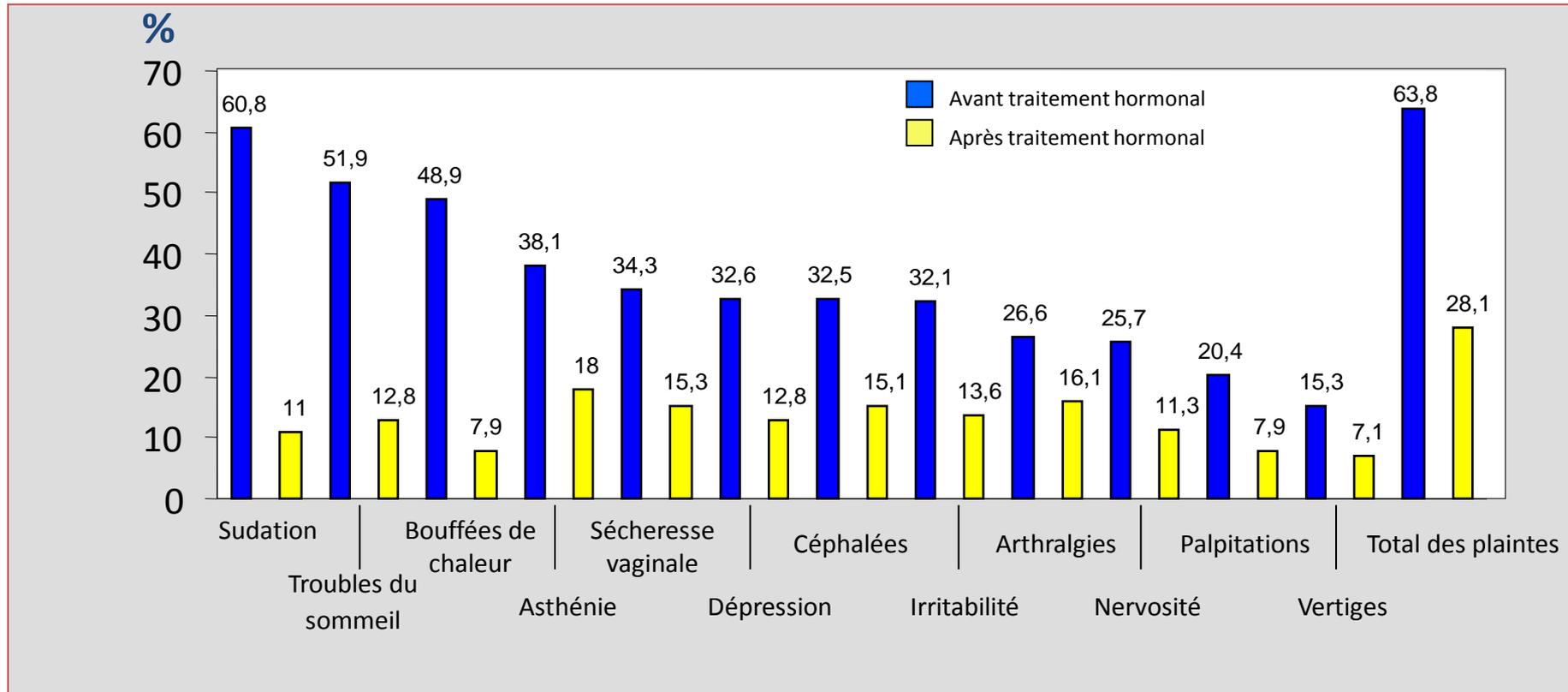
- Phénomène physiologique
- En France : 11 millions de ménopausées
 - *dont 6 millions ont plus de 65 ans*
- 75% des femmes présenteront des symptômes climatiques
 - *moins de 5 ans pour la moitié d'entre elles*
- Facteur de risque majeur d'ostéoporose

Le traitement hormonal de la ménopause (THM)

- L'objectif du THM =
 - *pallier les symptômes d'hypo-œstrogénie*
 - *amélioration de la qualité de vie des femmes ménopausées et de leur bien être*
 - *lutter contre l'ostéoporose*
 - *améliorer les troubles trophiques*
 - *améliorer le profil lipidique des patientes*
- Seul traitement ayant une action globale sur les modifications liées à la carence œstrogénique.

Pourquoi traiter la ménopause?

- Un traitement hormonal bien adapté conduit à la disparition ou la diminution de la plupart des troubles vasomoteurs et fonctionnels dont se plaignent les femmes à la ménopause → rôle des œstrogènes +++



Principe du traitement

Chez la femme
non hystérectomisée



Estrogènes

+

Progestatif

(protection de l'endomètre)

Chez la femme
hystérectomisée



Estrogènes seuls

Les acteurs des THM

LES TRAITEMENTS HORMONAUX

Les estrogènes

- **Estrogènes conjugués équins**

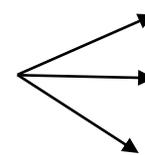
(pratique aux USA)



voie orale

- **17 β estradiol naturel**

(E2 : identique
à la molécule endogène)



voie nasale (Aerodiol®)

voie cutanée

voie orale

Les progestatifs

(voie orale)

- **Progestérone naturelle micronisée**

- **Progestatifs de synthèse**

(dérivés de la progestérone)

- **Progestatifs de synthèse**

(dérivés de la testostérone)

Dérivés pregnanes

dydrogestérone, chlormadinone,
médrogestone, MPA, cyprotérone

Dérivés 19-norpregnanes

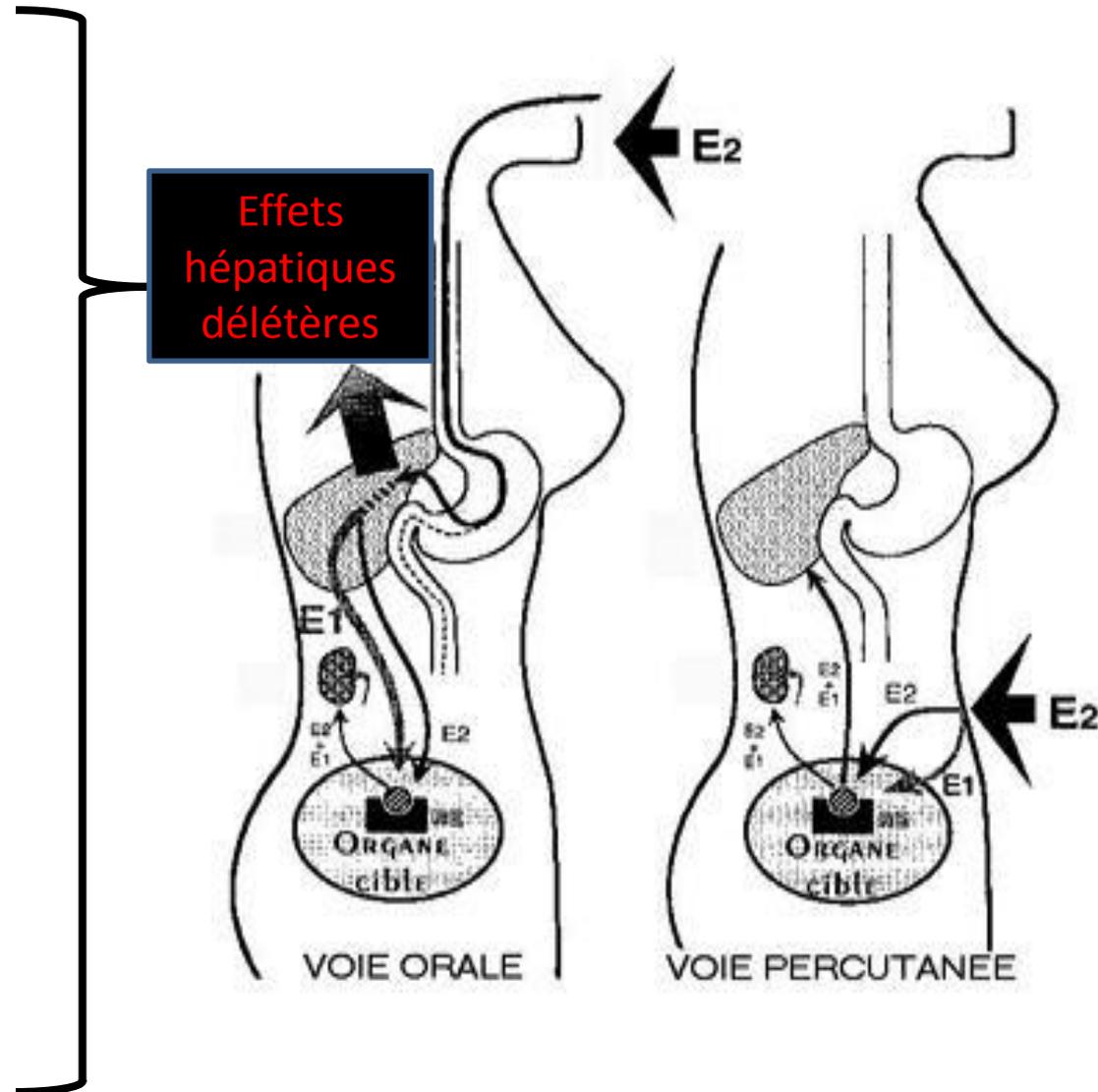
nomégestrol, promégestone

Le 17 β -oestradiol (E2)

- Œstrogène naturel
- Administration per os ou percutanée ou transnasale
- Effet de passage hépatique
 - *Élévation de la SHBG*
 - *Modification du métabolisme des lipoprotéines et des TG*
 - *Augmentation de la sécrétion d'angiotensinogène*
 - *Modification des facteurs de coagulation :*
 - \downarrow AT et protéine S et \uparrow certains facteurs procoagulants
 - ***Surtout si voie per os ... et atténué si voie percutanée***

Notion d'effet de premier passage hépatique des œstrogènes

- Modification métabolisme lipoprotéines
- ↑TG
- ↑angiotensinogène
- ↓AT et protéine S
- ↑ certains facteurs procoagulants
- ↑facteurs hyperglycémiants
- ↑ facteurs inflammatoires athérogènes
- ↑ SHBG



Administration	Spécialité	Dosage(s)	Posologie	Présentation
Per os	Estreva®	1,5mg	1/jour	28 cp
Per os	Estrofem®	1ou 2 mg	1/jour	28 cp
Per os	Oromone®	1ou 2 mg	1/jour	28 cp
Per os	Progynova®	1ou 2 mg	1/jour	20 ou 60 cp
Per os	Provames®	1ou 2 mg	1/jour	30 ou 25 cp
Percutanée	Estreva® gel	0,5 mg / pression	1 à 3 pressions/jour	gel
Percutanée	Oestrodose®	0,75 mg / dose	1 à 2 pressions/jour	flacon
Percutanée	Oestrogel®	1,5 mg /dose	1 pression/jour	gel
Percutanée	Delidose®	0,5 ou 1 mg /sachet	1 à 2 pressions/jour	sachet
Transcutanée	Oesclim®	25/37,5/50/75/100 mg	2 patch /semaine	patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00
Transcutanée	Vivelledot®	25/37,5/50/75/100 mg	2 patch /semaine	patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00
Transcutanée	Thais®	25/50/100 mg	2 patch /semaine	patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00
Transcutanée	Estraderm®	25/50/100 mg	2 patch /semaine	patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00
Transcutanée	Dermestril®	25/50/100 mg	2 patch /semaine	patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00
Transcutanée	Climara®	50 mg	1 patch/semaine	patch de 0,05 mg/24h00
Transcutanée	Dermestril Septem®	25/50/75 mg	1 patch/semaine	patch de 0,025 à 0,075 mg/24h00
Transcutanée	Femsept®	50/75/100 mg	1 patch/semaine	patch de 0,5 à 0,1 mg/24h00
Transcutanée	Thais Sept®	25/50/75 mg	1 patch/semaine	patch de 0,025 à 0,075 mg/24h00
Transcutanée	Estrapatch®	40/60/80 mg	1 patch/semaine	patch de 0,04 à 0,08 mg/24h00

THM : posologie des œstrogènes

Posologies habituellement considérées comme modérées ou moyennes.

Voie d'administration	Posologie modérée	Posologie moyenne
Orale : E2	1 mg	2 mg
Orale : œstrogènes conjugués	0,3 mg	0,625 mg
Transcutanée : timbres	25 ou 37,5 µg d'E2	50 µg d'E2
Percutanée : gels	1 mesure ou 2 pressions selon la spécialité utilisée	2 mesures ou 3 pressions
Nasale	1/2 pulsation = 150 µg d'E2	1 pulsation = 300 µg d'E2

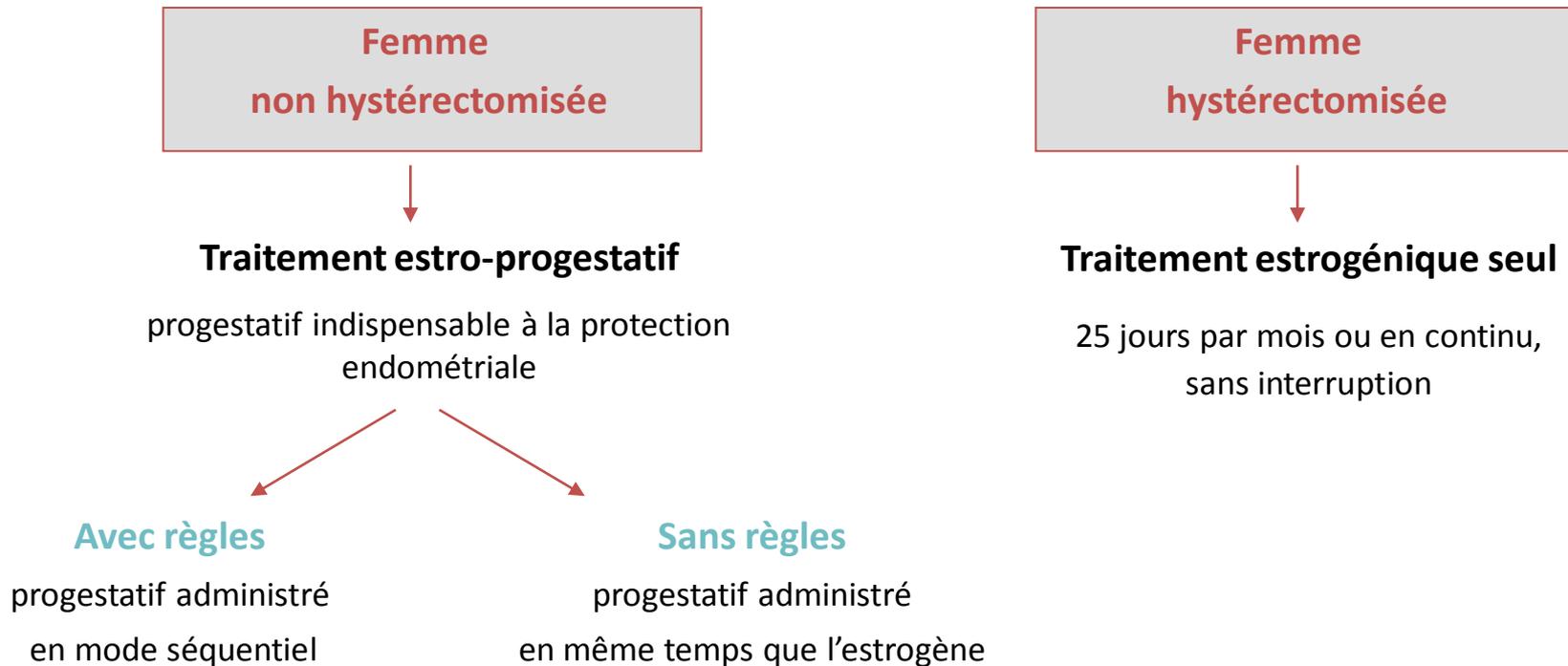
Rozenbaum EMC 2007

Administration	Classification	Spécialité	Dosage(s) en mg	Posologie	Présentation (cp)
Per os (+/-voie vaginale)	Progestérone	Estima Gé®	100 ou 200	1/jour	15/30/45/90
		Ménaelle®	100	1/jour	30
		Utrogestan® Progestan Gé®	100 ou 200	1/jour	30 ou 15
Per os	Dydrogestérone	Duphaston®	10	1 ou 2/j	10
Per os	Acétate de Chlormadinone	Lutéran®	2/5/10	1/jour	10 ou 12
Per os	Acétate de Cyprotérone	Androcur®	50	1/jour	20
Per os	Médrogestone	Colprone®	5	1/jour	20
Per os	Acétate de Médroxyprogestérone	Gestoral®	10	1/jour	14
Per os	Acétate de Nomégestrol	Lutényl®	3,75 ou 5	1/jour	14 ou 10
Per os	Promegestone	Surgéstone®	0,125/0,25/ 0,5	1/jour	10 ou 12

Schéma	Voie d'administration	Spécialité	Dosage(s)	Présentation
Séquentiel	Per os	Climaston® 1/10	1 mg d'E2 + 10 mg Dydrogestérone (14j)	28 cp sans arrêt
	Per os	Climaston® 2/10	2 mg d'E2 + 10 mg Dydrogestérone (14j)	28 cp
	Per os	Climène®	2 mg valérate E2 + 1 mg Acétate Cyprotérone (10j)	21 cp
	Per os	Divina®	2 mg valérate E2 + 10 mg Acétate Médroxyprogestérone (10j)	21 cp
	Per os	Trisequens®	1 ou 2 mg valérate E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone (10j)	28 cp sans arrêt
	Per os	Novofemme®	1 mg d'E2 + 1 mg d'Acétate de Noréthistérone	28 cp sans arrêt
	Per os	Naemis®	1,5 mg d'E2 + 3,75 mg Acétate Nomégestrol (14j)	24 cp
	Patch	Femsept combi®	1,5 mg d'E2 + 1,5 mg Lévonorgestrel	1 patch/semaine
Continu	Per os	Activelle®	2 mg d'E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone	28cp
	Per os	Climaston® 2/5	2 mg d'E2 + 5 mg Dydrogestérone (14j)	28 cp
	Per os	Kliogest®	2 mg d'E2 + 1 mg Acétate Noréthindrone	28 cp
	Per os	Angeliq®	1mg d'E2 + 2 mg Drospirénone	28 cp
	Per os	Duova®	1 ou 2 mg d'E2 + 2,5 ou 5 mg Acétate Médroxyprogestérone	28 cp
	Patch	Femseptevo®	1,5 mg d'E2 + 0,525 mg Lévonorgestrel	1 patch/semaine

Schémas thérapeutiques

En pratique (1)

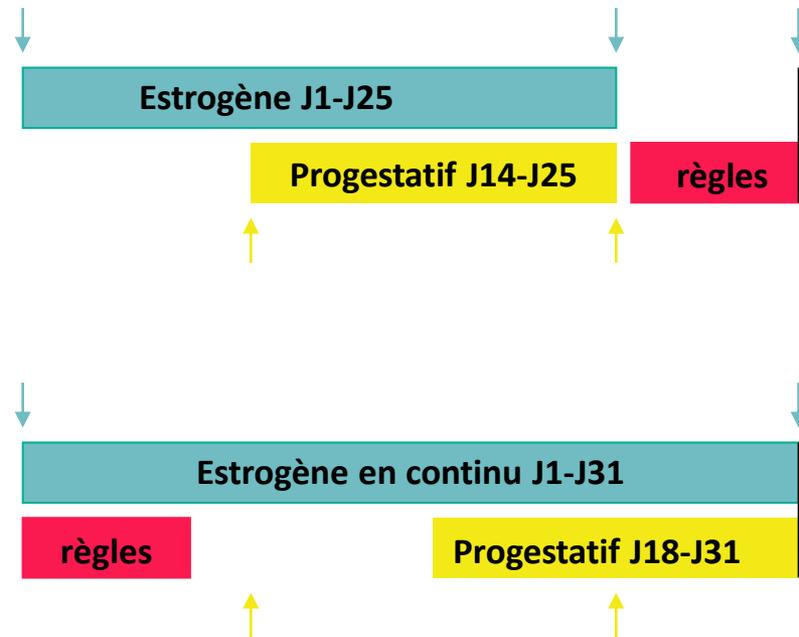


Schémas thérapeutiques

En pratique (2)

« Avec règles » Schémas séquentiels

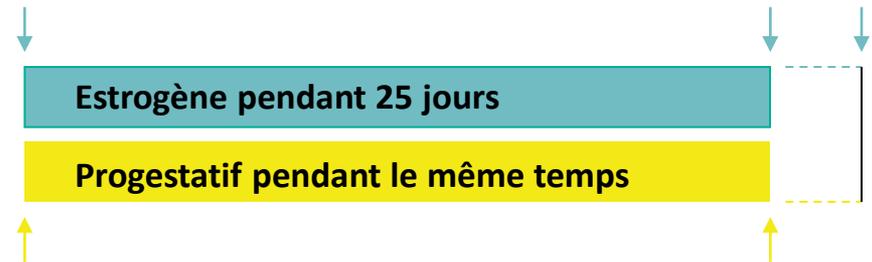
Fin de
mois



Commencer l'estrogène le 1^{er} jour de chaque mois.
Au mois 12 jours de progestatif si oestrogène discontinu
Au moins 14 jours de progestatif si œstrogène en continu

« Sans règles » Schémas continus

Fin de
mois



Commencer simultanément l'estrogène et le progestatif le 1^{er} jour de chaque mois.
Arrêter le traitement le 25^{ème} jour du mois (traitement interrompu 5 à 6 jours chaque mois).
Possibilité d'administrer les 2 hormones sans interruption.

Les contre-indications absolues au THM (AFSSAPS 2006)

- Cancer du sein connu ou suspecté (y compris ATCD)
- Autres tumeurs oestrogénodépendantes
- Hémorragies génitales sans diagnostic étiologique
- Accidents thrombo-emboliques artériels ou veineux récents (< 2 ans)
- Thrombophilie connue sans anticoagulation
- ATCD de TVP répétées
- Affections hépatiques en cours ou ATCD sans normalisation du bilan

Situations particulières (AFSSAPS 2006)

Balance bénéfice-risque à évaluer!

- Présence des FDR cardiovasculaires
 - *Tabagisme, HTA, diabète, dyslipidémie, obésité...*
- Migraines (surtout si aura associée)
- Mastopathies fibrokystiques
- Pathologies gynécologiques bénignes oestrogéno-dépendantes
 - *myomes, endométriose, hyperplasie endométriale atypique...*
- ATCD de certaines néoplasies « oestrogéno-sensibles »
 - *Adénocarcinome du col utérin, mélanomes...*
- Porphyrries et adénomes hépatiques

Problématique

- Controverses anglo-saxonnes vs des études

Le Monde.fr

Compte rendu

Ménopause : le traitement "à la française" serait sans risque

LE MONDE | 22.01.08 | 15h14

- Études françaises rassurantes notamment dans THM
- Œstrogènes naturels percutanés
- Œstrogènes naturels percutanés chez les femmes hystérectomisées

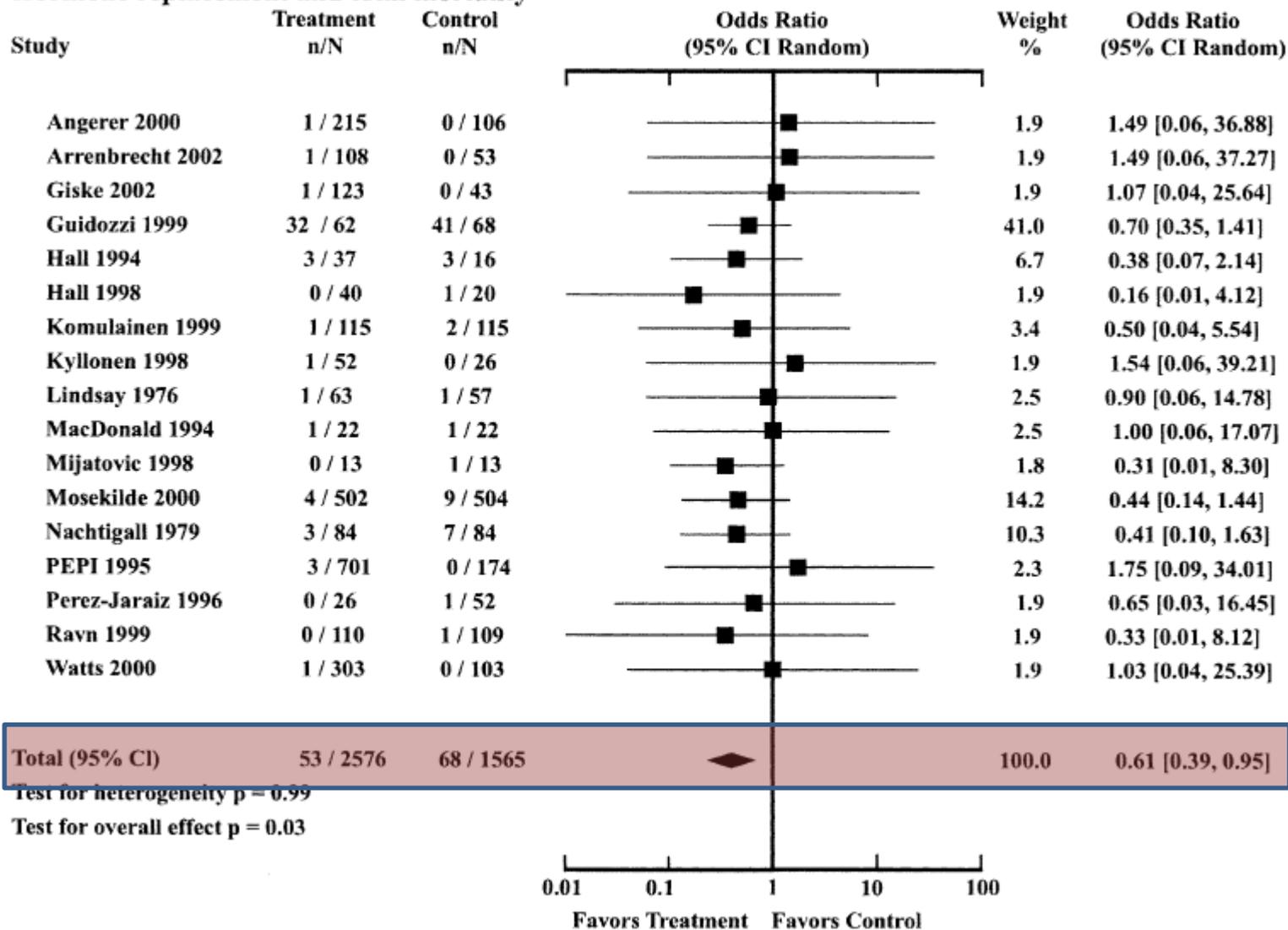
MERCREDI 23 JANVIER 2008 LIBÉRATION

L'ÉTUDE

Ménopause: le THS blanchi

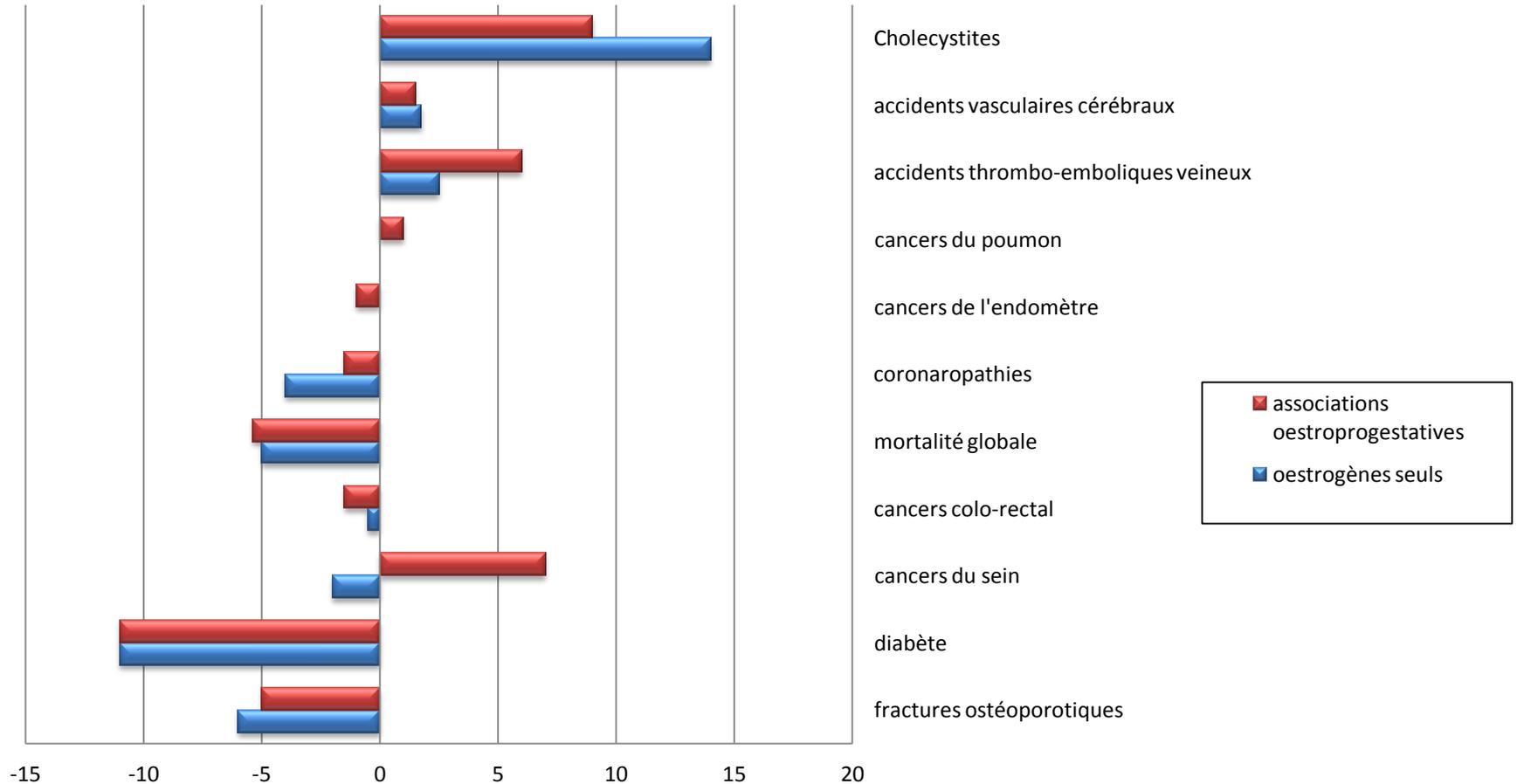
Le traitement de la ménopause «à la française» n'augmente pas le risque de cancer du sein chez les femmes suivies par un gynécologue, selon la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale, qui présentait hier une étude comparant les femmes ayant ou non recours au traitement hormonal de substitution (THS). Pas de surprise, a estimé l'étude, répondant à d'autres alarmantes études anglo-saxonnes selon lesquelles le THS tel qu'administré à bas dose augmente le risque.

Mean age < 60 years
Hormone replacement and total mortality



Balance « bénéfice-risque » du THM

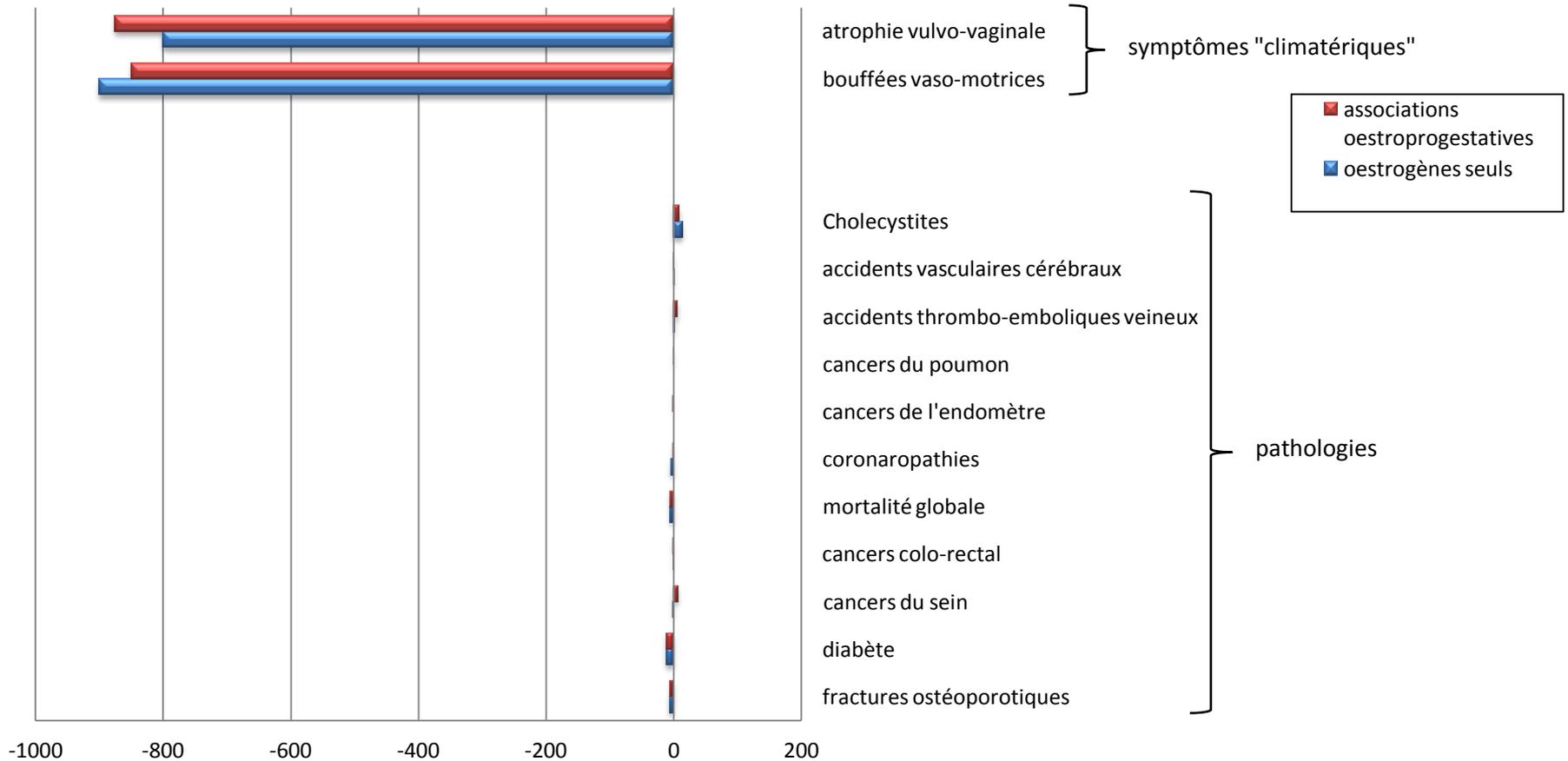
Nombre de femmes pour 1000 utilisatrices de THS pendant 5 ans



D'après Endocrine Society JCEM 2010

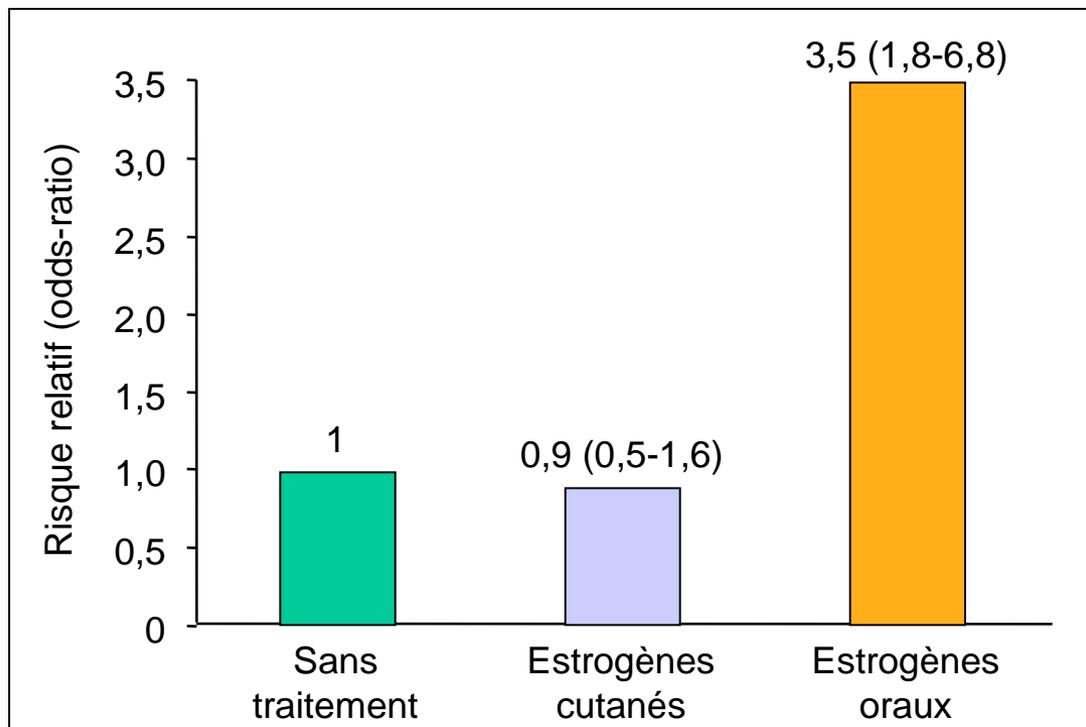
Balance « bénéfice-risque » du THM

Nombre de femmes pour 1000 utilisatrices de THS pendant 5 ans



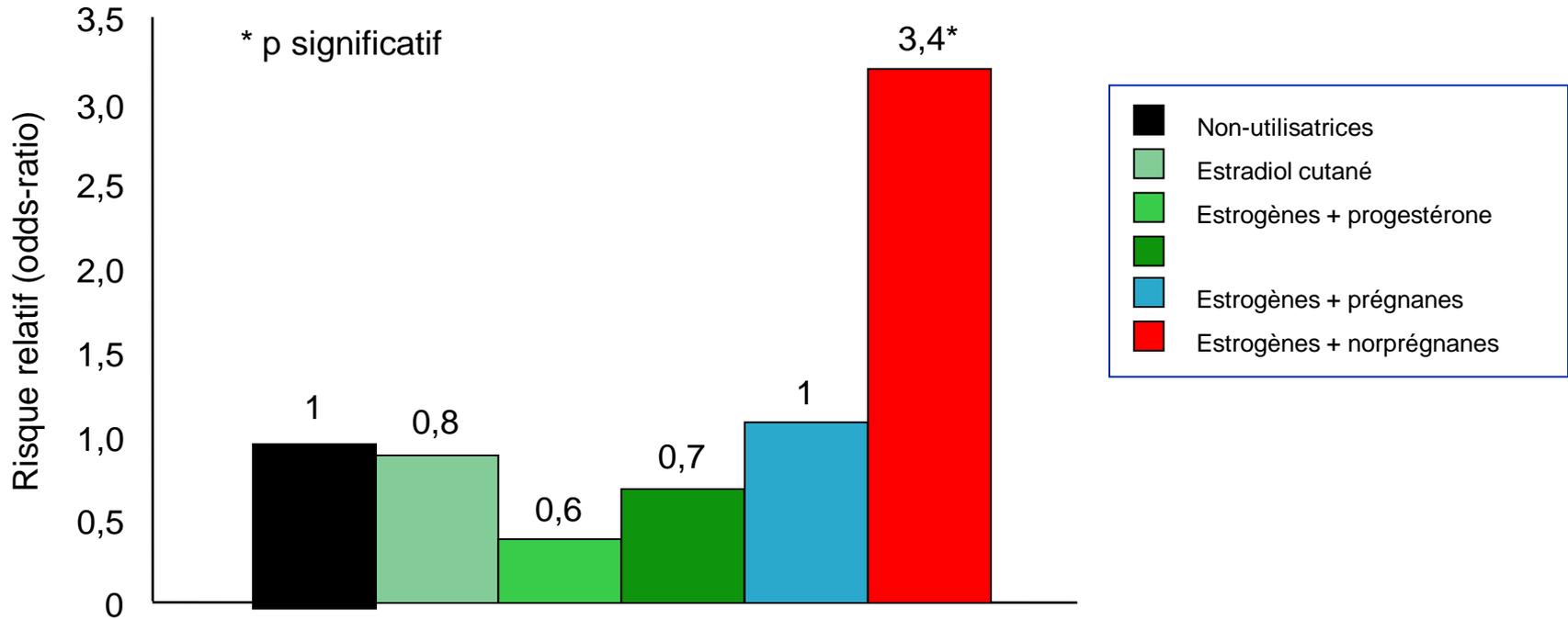
D'après Endocrine Society JCEM 2010

Résultats de l'étude ESTHER: Impact de la voie d'administration des estrogènes sur le risque thrombo-embolique veineux



- Augmentation significative du risque thrombo-embolique veineux (multiplié par 3,5) chez les utilisatrices d'estrogènes oraux comparé aux non-utilisatrices
- Pas d'augmentation du risque thrombo-embolique veineux avec les estrogènes trans-dermiques

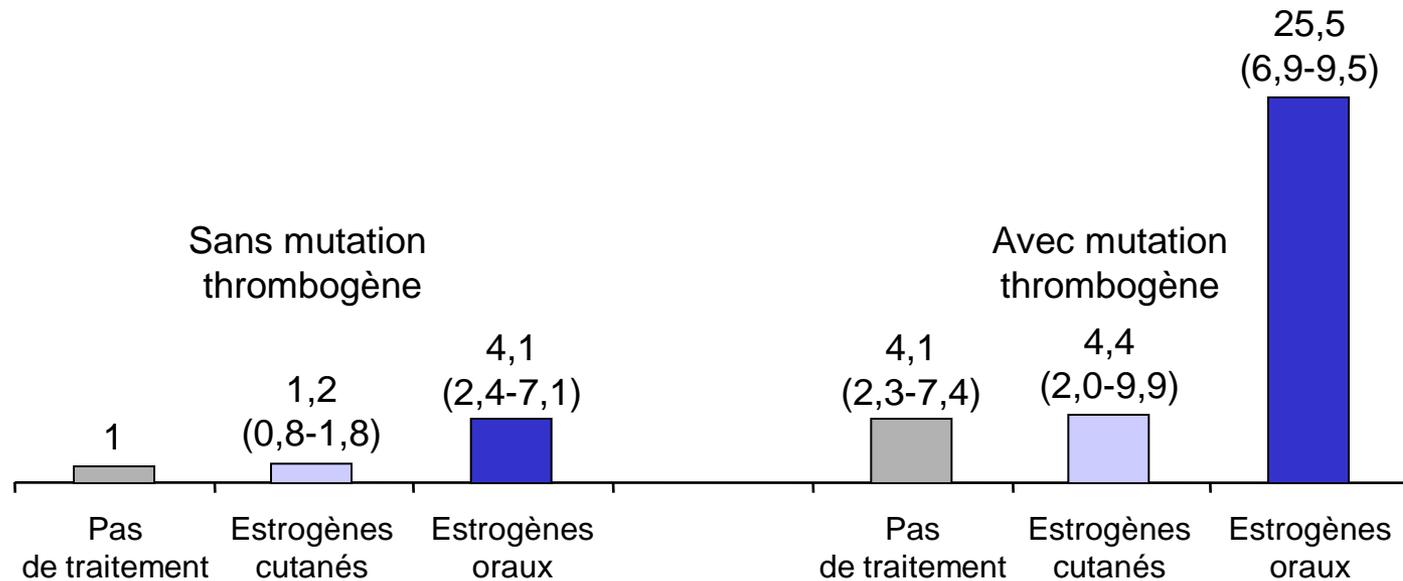
Risque thrombo-embolique veineux en fonction du progestatif associé aux estrogènes cutanés



→ Pas d'augmentation du risque TEV si association estrogènes cutanés + progestérone naturelle micronisée ou progestatifs de synthèse de type prégnane

→ Augmentation du risque si association avec les progestatifs de synthèse de type norprégnane

Risque thrombo-embolique-veineux en fonction de l'absence ou de la présence d'une anomalie de la coagulation

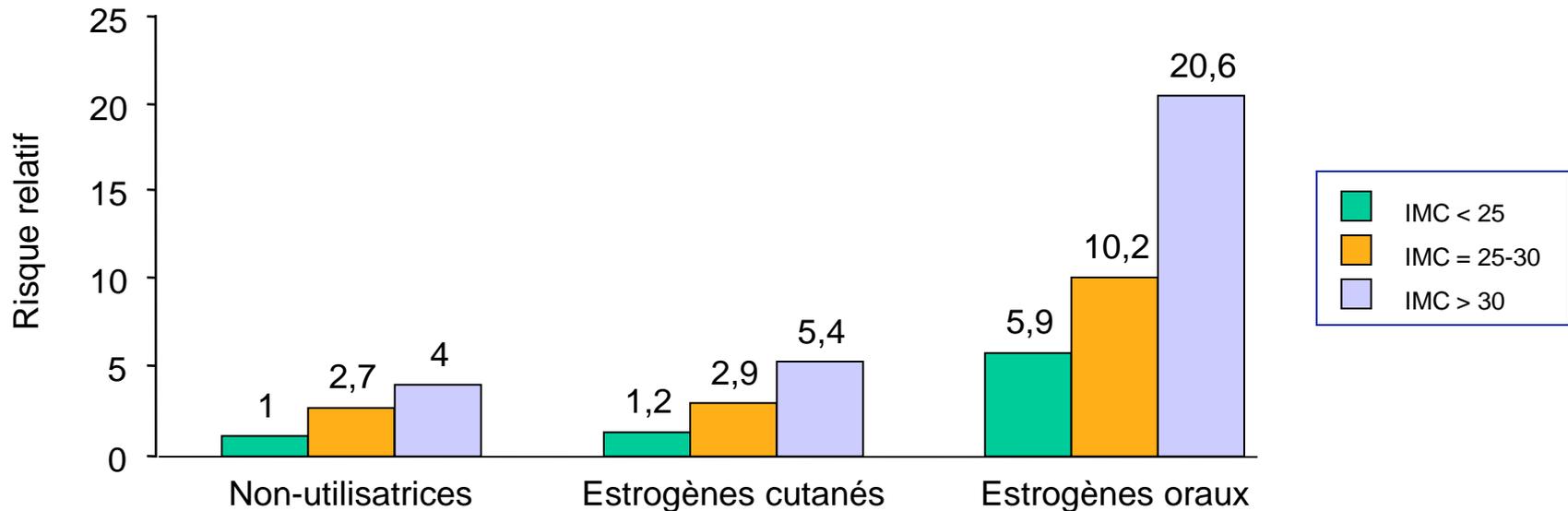


- Une anomalie de la coagulation augmente de risque relatif TEV
- Risque multiplié par 25 si utilisation d'estrogènes oraux chez une femme porteuse d'une anomalie de la coagulation



MAIS pas d'augmentation du risque sous estrogènes cutanés

Risque thrombo-embolique veineux et poids selon la voie d'administration des estrogènes



- Augmentation du risque TEV en cas de surpoids
- Risque multiplié par 20 si utilisation d'estrogènes oraux en cas de BMI > 30
- MAIS pas d'augmentation du risque TEV avec les estrogènes cutanés

Does hormone replacement therapy cause breast cancer? An application of causal principles to three studies

Samuel Shapiro,¹ Richard D T Farmer,² Alfred O Mueck,³ Helen Seaman,⁴ John C Stevenson⁵

Conclusions The evidence from the clinical trial suggests that unopposed estrogen does not increase the risk of breast cancer, and may even reduce it. The latter possibility, however, is based on statistically borderline evidence.

Conclusion HRT with estrogen plus progestogen may or may not increase the risk of breast cancer, but the WHI did not establish that it does.

THM et cancer du sein

- Etudes françaises plutôt rassurantes
 - *E3N, MISSION*
- Hormones = effet **promoteur** et non initiateur
- Autre aspect « pratique » : les seins sous THS sont plus « surveillés » :
 - *On dépiste plus de cancers*
 - *Mais dépistage plus précoce → meilleur pronostic*

Bilan pré-thérapeutique avant mise en route du THM

- Examen gynécologique complet
- Mise à jour des examens de dépistage
 - *FCU, mammographie +++*
- Exploration d'éventuelles méno- et/ou métrorragies
- Dépistage des FDR cardio-vasculaires
 - *Clinique, bilan glucido-lipidique...*

Instauration

- Information sur la balance bénéfices-risques individuelle
- Le plus rapidement possible
- Doses minimales à adapter secondairement aux symptômes climatériques
- Pas de durée maximale déterminée d'emblée

Modalités de surveillance

- Surveillance clinique au moins annuelle +++
 - *Recherche SF gynécologiques*
 - *Palpation mammaire*
- Rythme habituel des examens de dépistage
 - *Mammographie toute les deux ans*
- Bilan glucido-lipidique annuel
- DOM

Adaptation du traitement

- Mastodynies, gonflements abdominaux, prise de poids (rétention HS) → ↓ oestrogènes
- BVM, sécheresse vaginale, troubles du sommeil, humeur dépressive, asthénie → ↑ oestrogènes
- Métrorragies → échographie pelvienne + BE
 - *Si endomètre < 6 mm : risque de cancer quasi-nul, saignements par atrophie endométriale probable*
 - *Si endomètre > 6 mm : HSC + curetage*
 - si hyperplasie simple sans atypies: ↓ oestrogènes et/ou ↑ progest
 - Si hyperplasie complexe et/ou avec atypies : arrêt THM

Cas particulier de l'insuffisance ovarienne prématurée

- Anciennement appelée « ménopause précoce »
- Aménorrhée de plus de 4 mois chez une femme de moins de 40 ans et qui présentent des gonadotrophines élevées (FSH > 20 UI/L)
- Causes variées...mais le plus souvent idiopathiques
- THM à instaurer au plus vite et au moins jusqu'à 50 ans
 - *En l'absence de FDR particuliers : pas de préférence sur les voies d'administration des œstrogènes ou le type de progestatif*
 - *Doses d'œstrogènes « normales » (pas de faibles ou d'ultra-faibles doses)*
 - *Intérêt des THS « prêts à l'emploi » +++*
- Position de l'IMS (2011) :
« Il y a très peu de risques pour les jeunes femmes en bonne santé de prendre un THM et les bienfaits l'emportent sur les risques pour les femmes symptomatiques »



Conclusion :

les 4 messages clés

- Dédiabolisation du THM
- THM
 - Œstrogène percutané
 - Progestérone naturelle ou dydrogestérone
- Bilan pré-thérapeutique rigoureux
- Surveillance et adaptation
 - THM « sur mesure »
 - Réévaluation de la balance bénéfice-risque

FIN

Merci de votre attention