

# MÉNOPAUSE



# ANNÉES 1990...

## BEAUCOUP D'ENTHOUSIASME

Protection CardioVasc (RR 0,6)  
Amélioration Climatère  
Qualité de vie  
Protection des Os  
Protection Colon  
Alzheimer ?

Phlébite  
Embolie Pulmonaire  
Cancer du sein



Best evidence

Systematic review or meta-analysis of randomised controlled trials with consistent findings

High quality single randomised controlled trial

All or none study

Systematic review or meta-analysis of lower quality clinical trials or studies with inconsistent findings

Lower quality clinical trial or prospective cohort

Cohort study

Case-control study

Case series

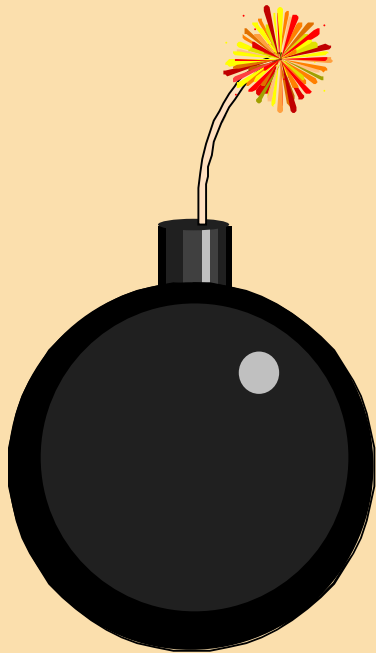
Case report

Weakest evidence

# LES BIAIS

- Mieux éduquées
- Niveau socio-économique
- Maigres
- Pas d'atcd Cardio-vasculaire
- Fument moins
- Plus d'alcool
- Meilleure observance

# ETUDE HERS : INTÉRÊT DU THS DANS LA PRÉVENTION SECONDAIRE DES CORONAROPATHIES ?



- 2763 femmes avec coronaropathies
- Comparaison E+P versus placebo
- Pas de diminution des IDM (RR 0,99)
- Amélioration profil lipidique (LDL -10 %)
- Augmentation MTEV

Hulley JAMA 1998

Polemique

# Cancer du sein : risques augmentés par le traitement de la ménopause

rer, comme l'a justement souli-

LE FIGARO

MEDECINE Si les femmes savaient !

# Cancer du sein et hormones

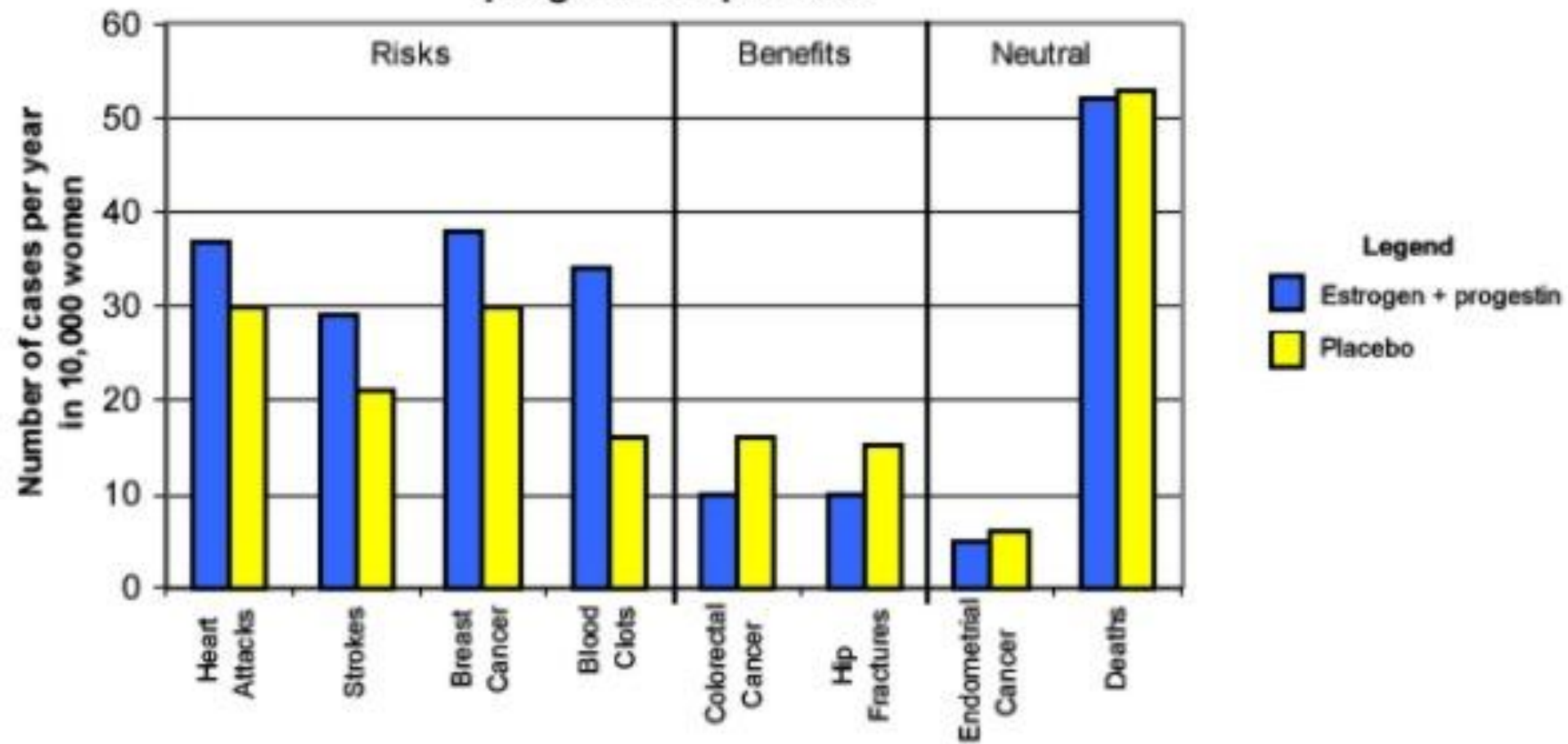
tements hormonaux de la ménopause augmentent le risque de

Le Monde

# ETUDE WHI

- 16808 femmes de 50 à 79 ans
- Comparaison
  - 8506 femmes 0,625 ECE + 2,5 mg MPA
  - 8102 placebo

## Disease rates for women on estrogen plus progestin or placebo



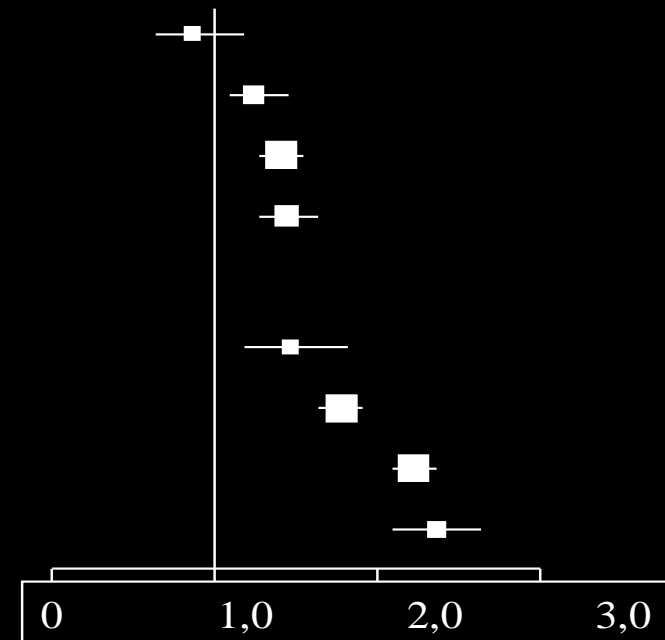
# VALIDITÉ DU WHI EN FRANCE ?

- 10 % avaient des symptômes climatériques
- Age moyen des femmes : 63 ans
- Délai ménopause -THS : 13 ans
- 70 % avaient un surpoids, 30 % obèses
- 35 % traitement antihypertenseur
- Posologie fixe d'oestrogènes conjugués p.o

# MILLION WOMEN STUDY LANCET 2003

## RR de cancer du sein invasif en fonction du type et de la durée du traitement

Type et durée de traitement	Cas/population	RR (I.C. à 95 %)
<b>Utilisat. Actuelles d'estrogènes seuls</b>		
< 1 an	25/4 452	0,81 (0,55-1,20)
1-4 ans	251/29 582	1,25 (1,10-1,41)
5-9 ans	416/47 310	1,32 (1,20-1,46)
≥ 10 ans	277/31 862	1,37 (1,22-1,54)
<b>Utilisat. Actuelles d'estrog. + ps</b>		
< 1 an	97/9 771	1,45 (1,19-1,78)
1-4 ans	582/49 240	1,74 (1,60-1,89)
5-9 ans	850/56 912	2,17 (2,03-2,33)
≥ 10 ans	362/23 673	2,31 (2,08-2,56)



# Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study

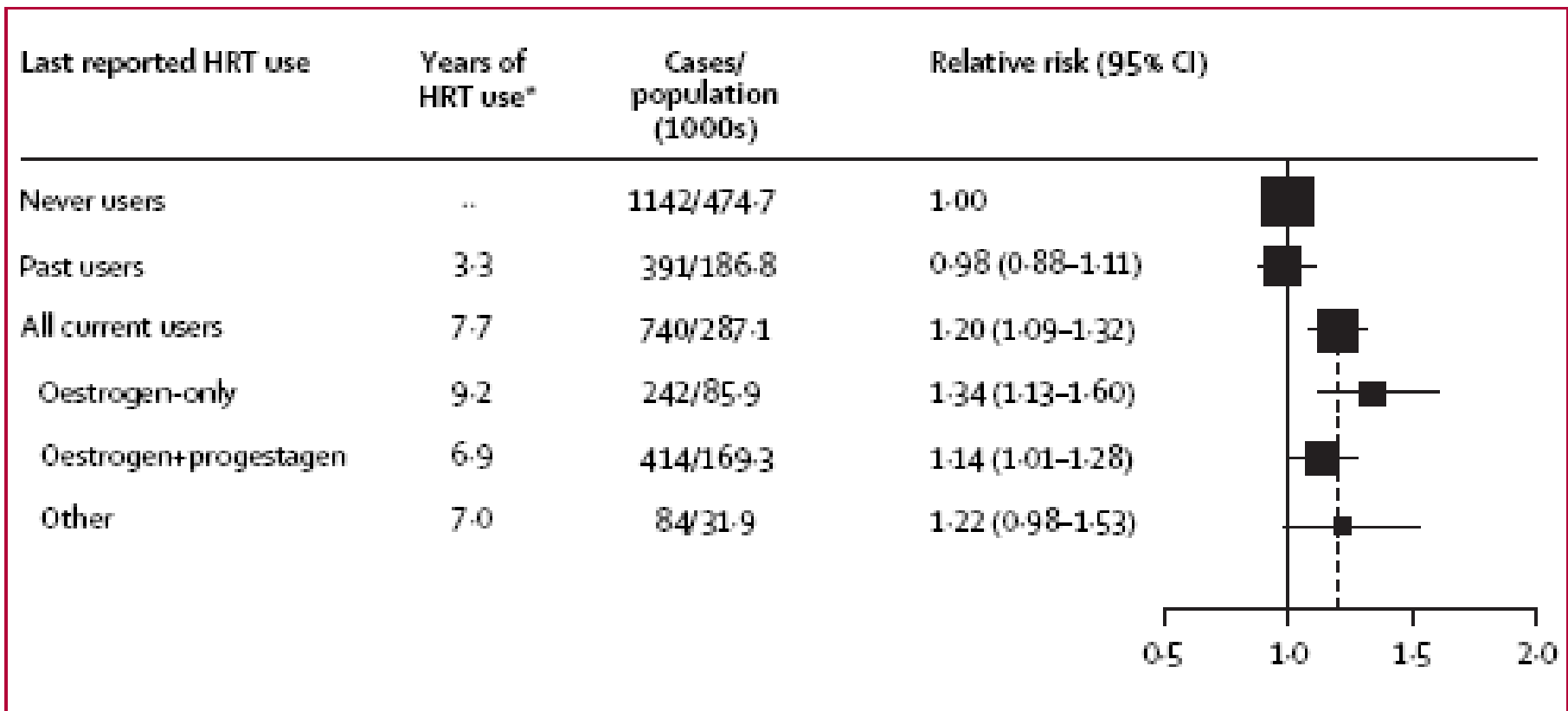
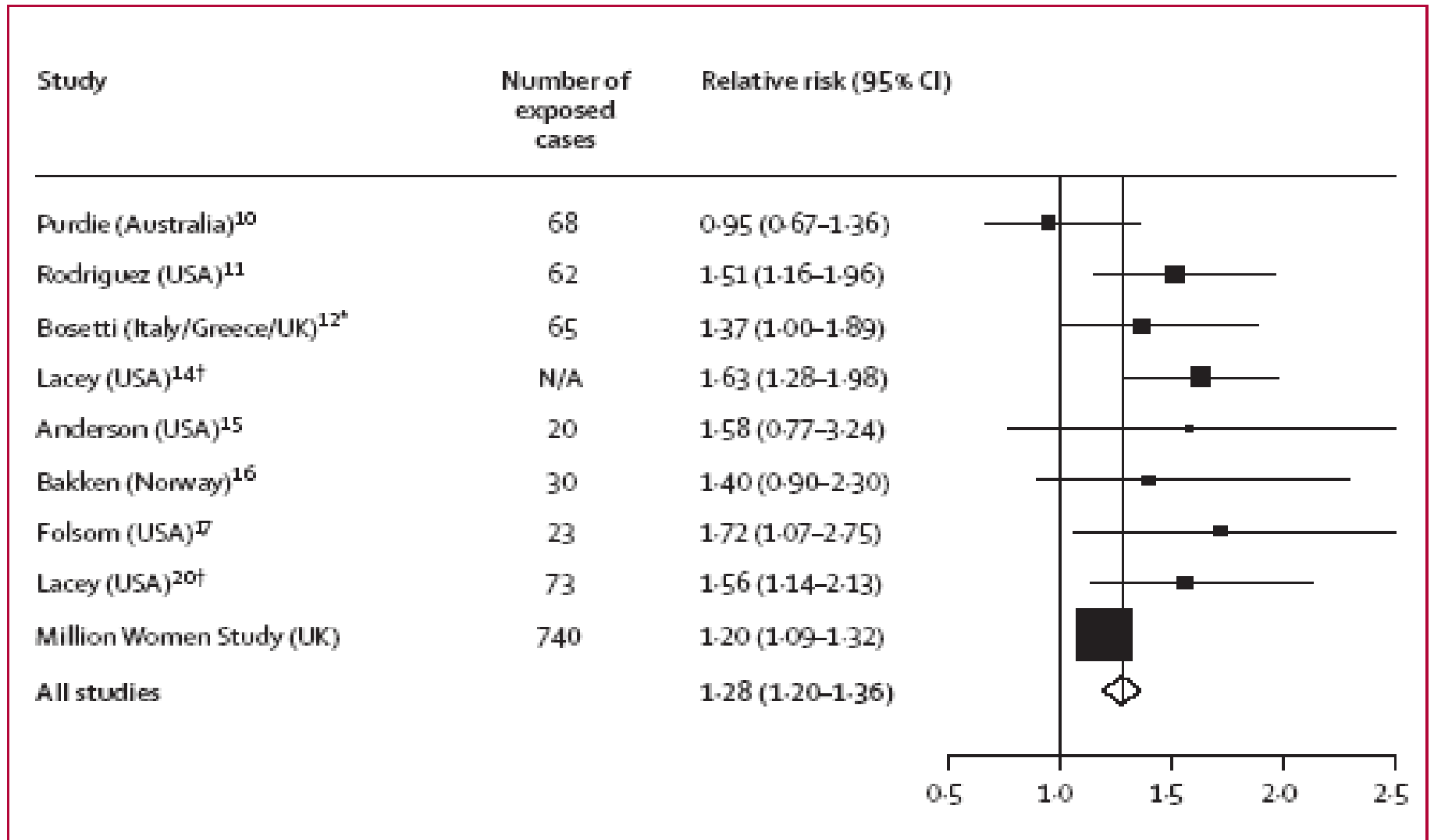
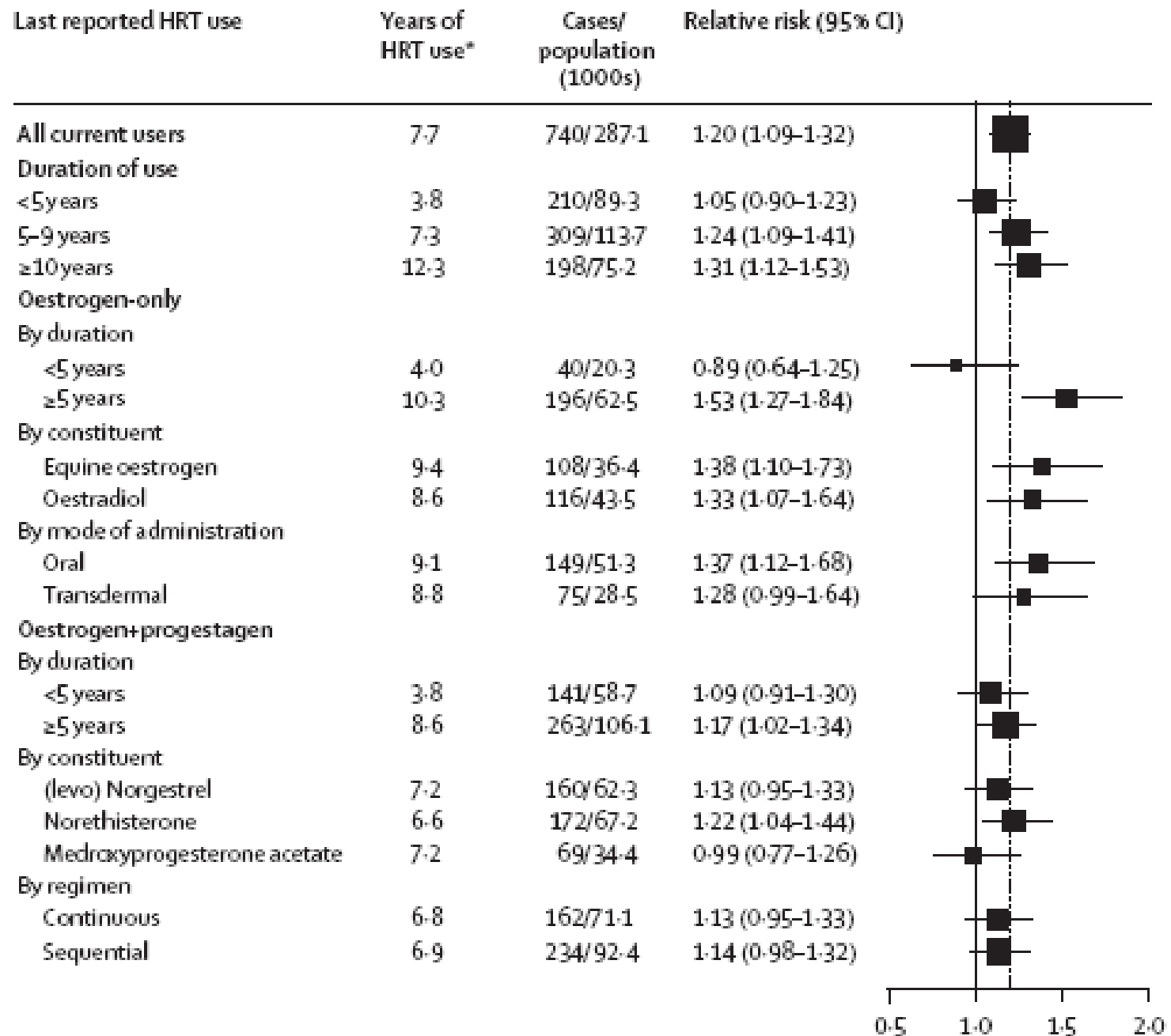


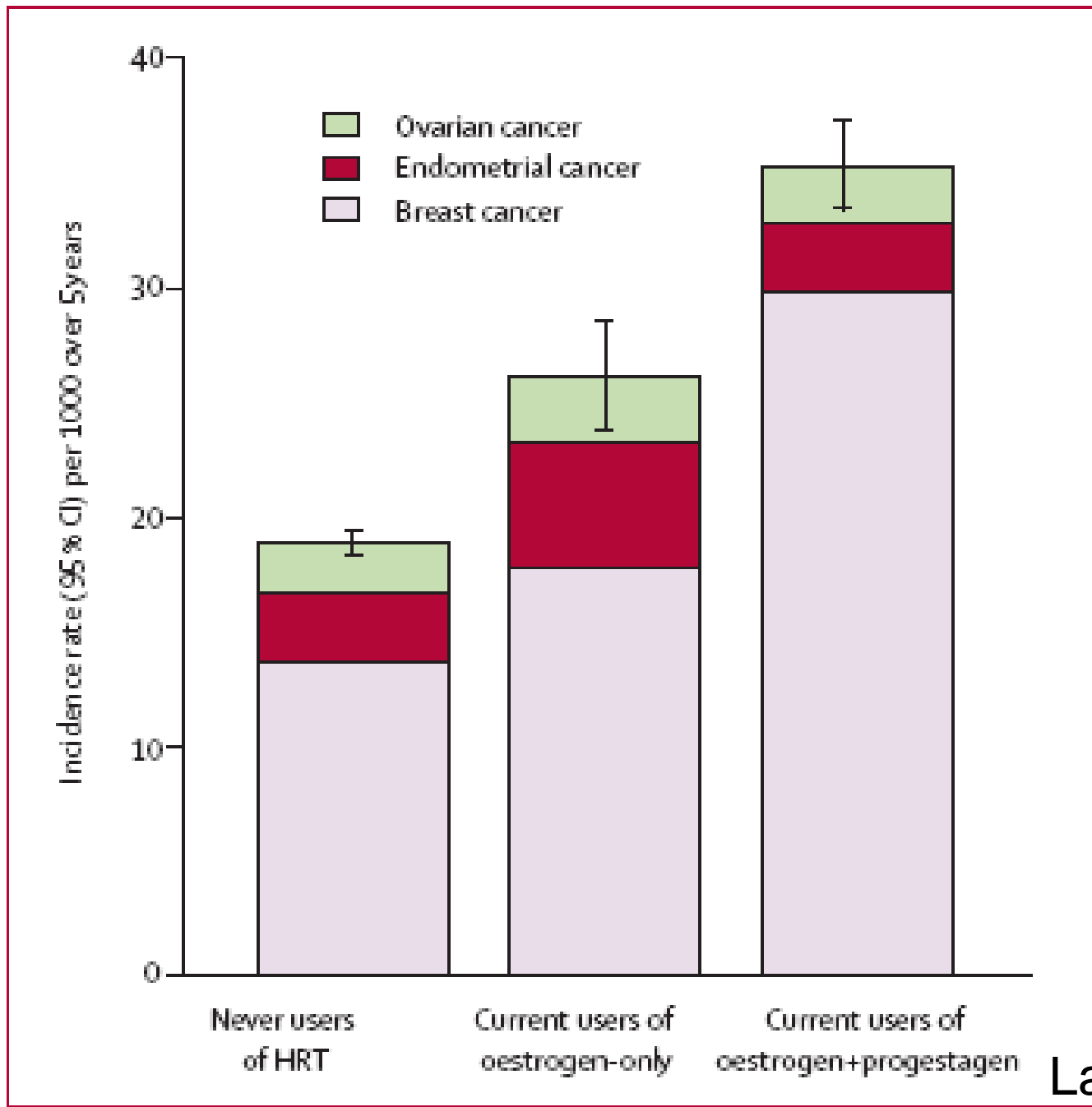
Figure 1: Relative risk of incident ovarian cancer, by use of HRT

# Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study



**Figure 7:** Meta-analysis of published results on the relative risk of ovarian cancer in current users of HRT compared with never users

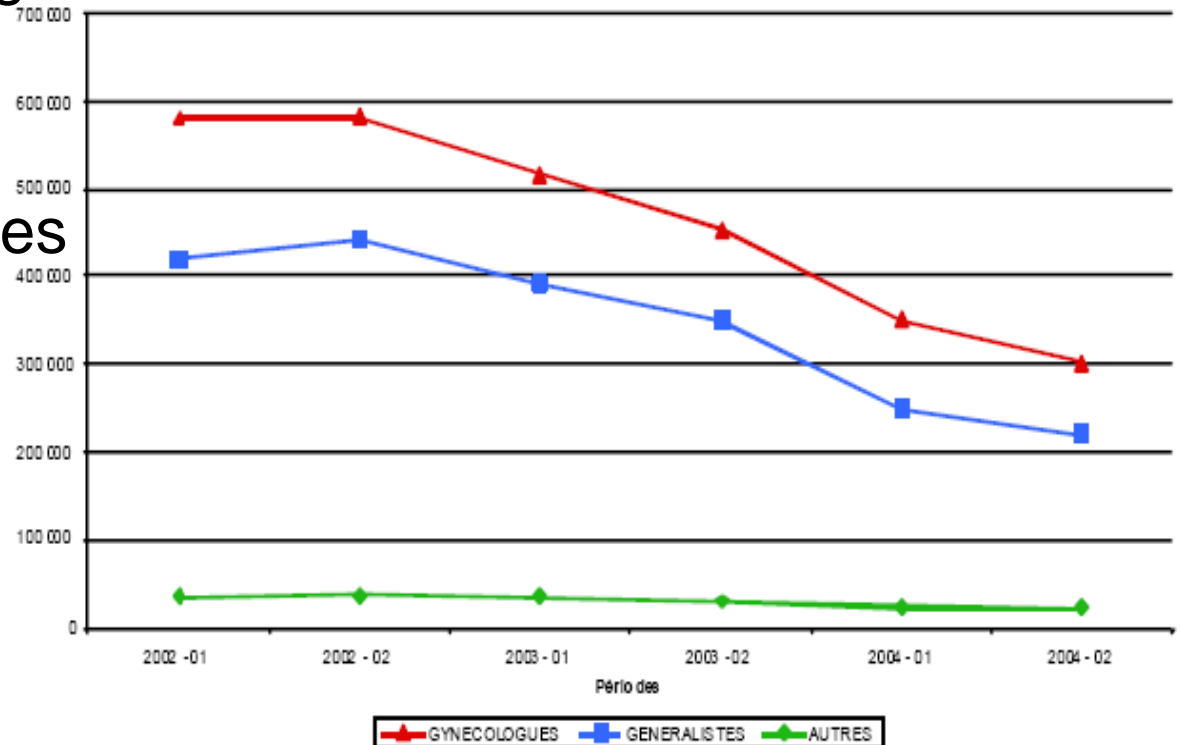




# CONSÉQUENCES DU WHI ET MWS

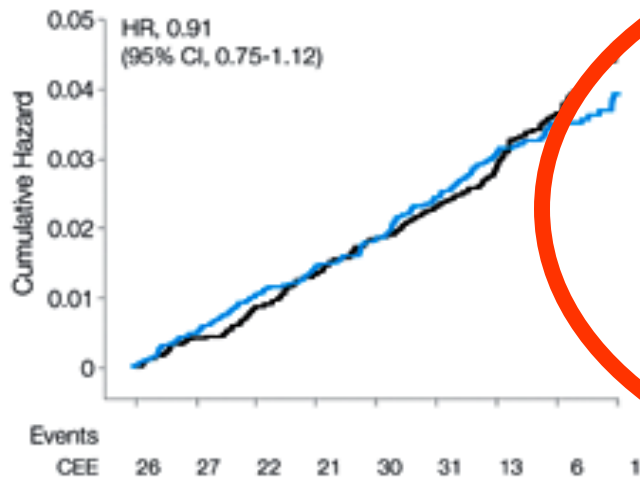
- THS toujours prescrit chez 35% des femmes âgées de 50-69 ans
- 2.5 million de femmes

Figure 7. Evolution par semestre et par type de prescripteurs du nombre de boîtes remboursées de THS – Données CANAM

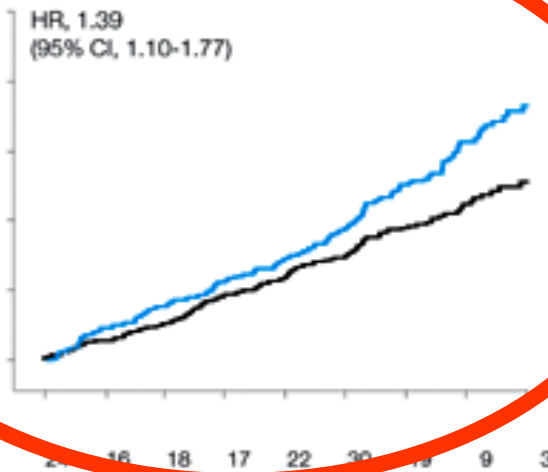


Gayet et al. *Maturitas* 2005

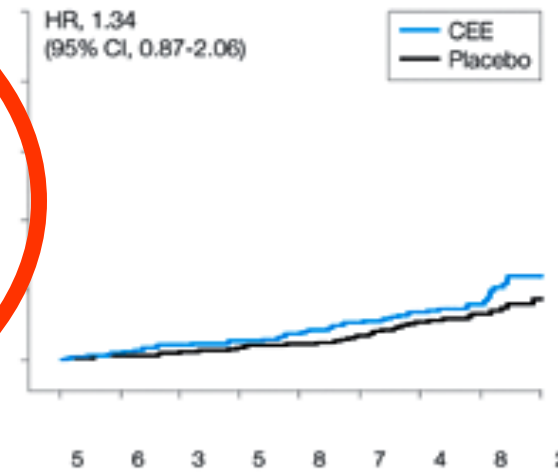
Coronary Heart Disease



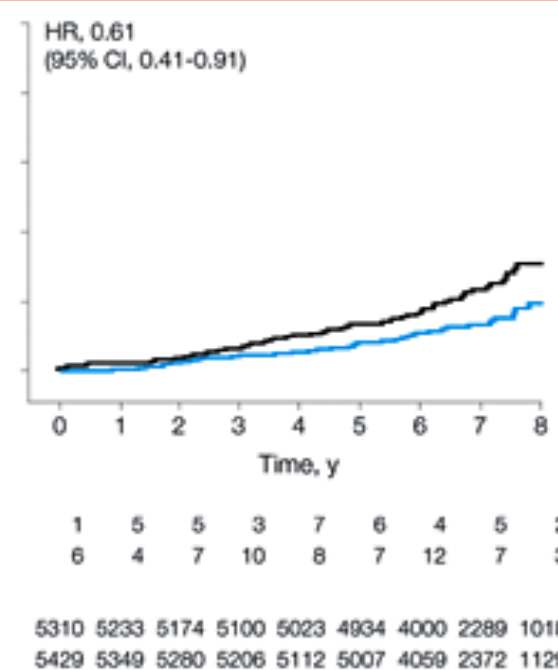
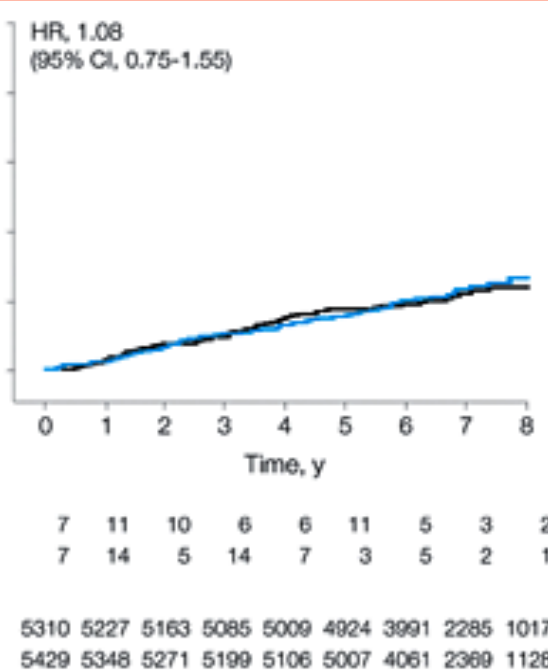
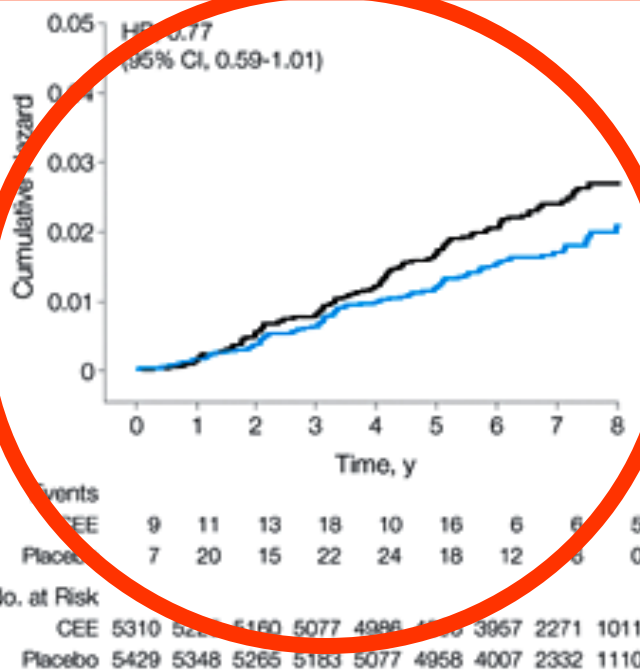
Stroke



Pulmonary Embolism



# WHI 2004 Bras Estrogène seul (femmes hystérectomisées)



# Etude E3N MGEN France 2005

## RR Cancer du Sein

- |                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| •E + Utrogestan (micronisée)<br>(ns) | 1   |
| •E + Duphaston (dydrogetrone)        | 1,3 |
| •E + P Synthèse                      | 1,8 |
| •                                    |     |

# ESTHER

Scarabin et al. Lancet 2005

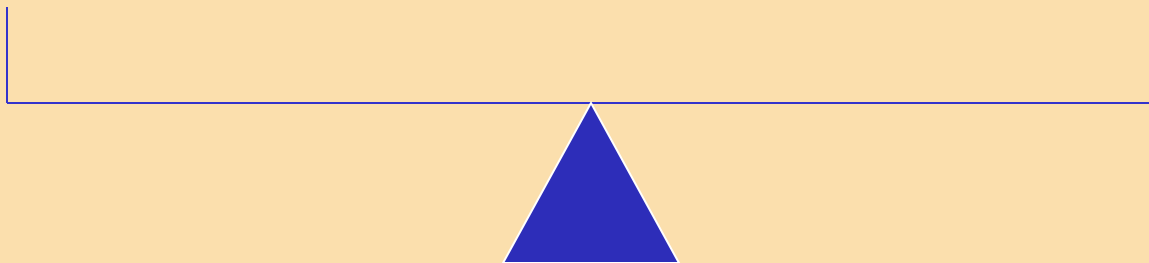
- Etude cas (155) – témoin (381)
- Risque de TVP
  - Estrogenes per os : OR x 3
  - Estrogènes percutanée : OR x 0,9 (ns)

# Bénéfices

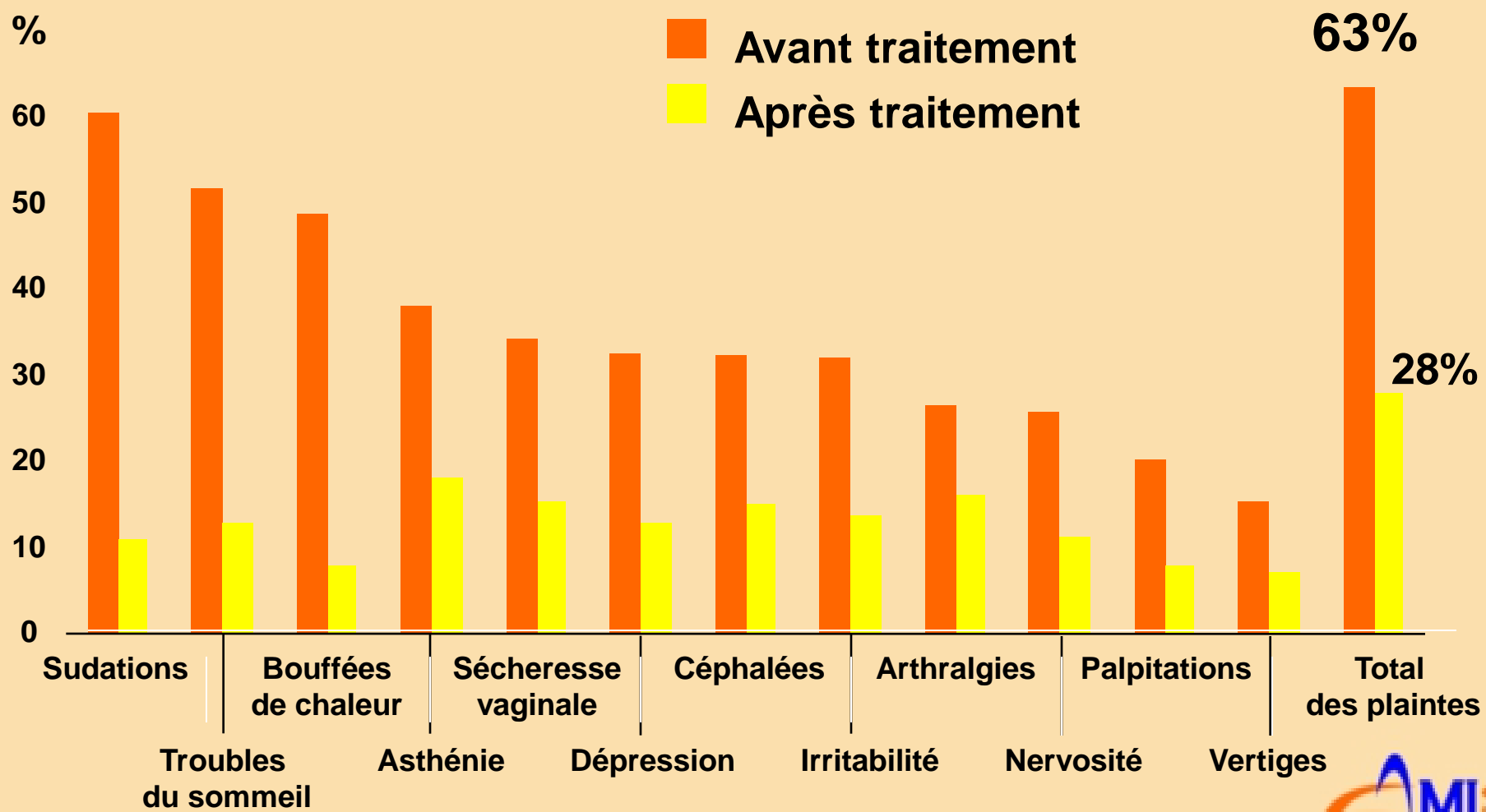
- Qualité de vie
- Os
- Colon

# Risques

- Cancer sein, ovaire
- Cardio-Vasculaire



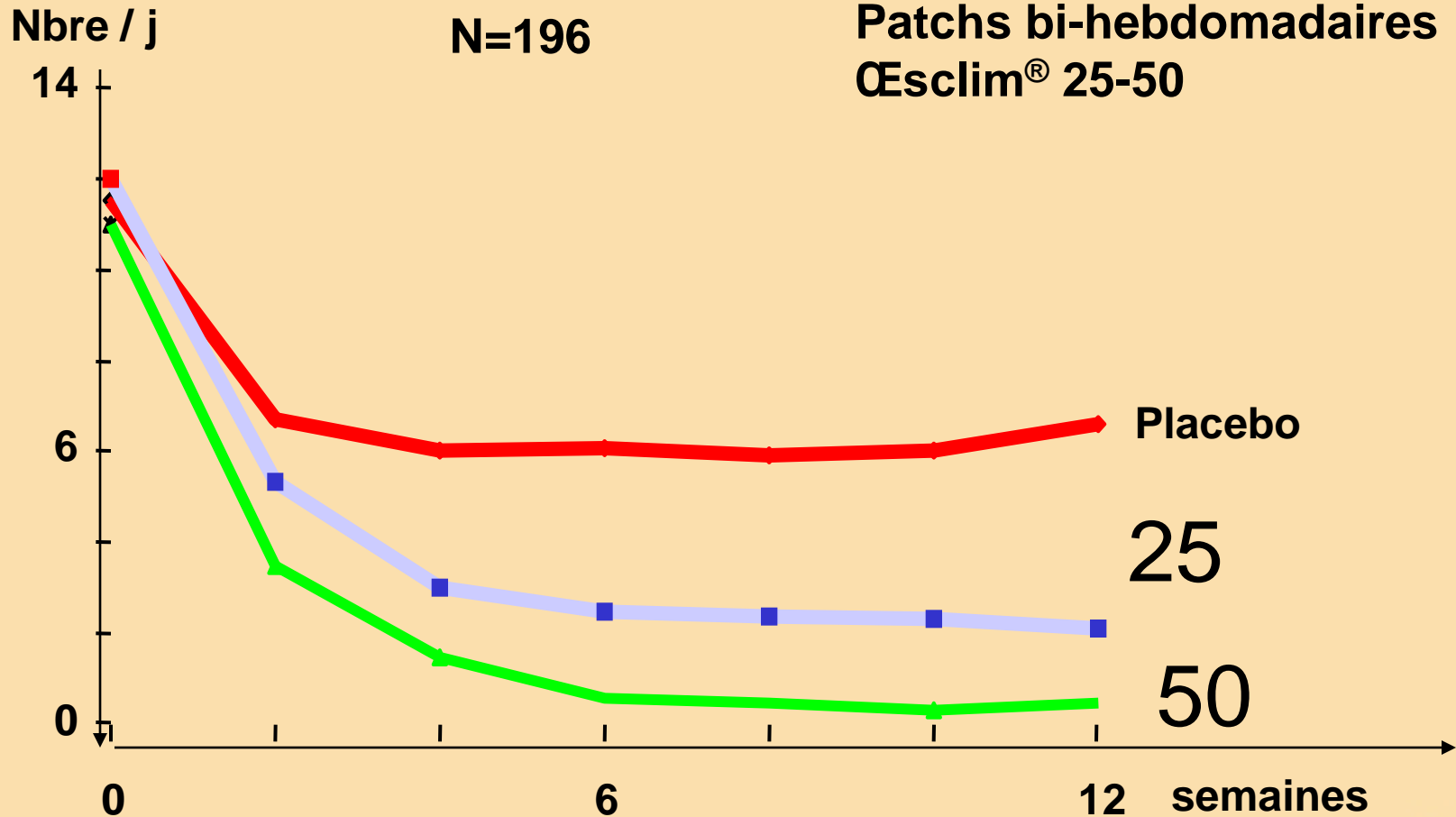
# Fréquence des symptômes liés à la ménopause avant et après une hormonothérapie substitutive



Wiklund *et al.*  
*Maturitas* 1992; 14: 211-22



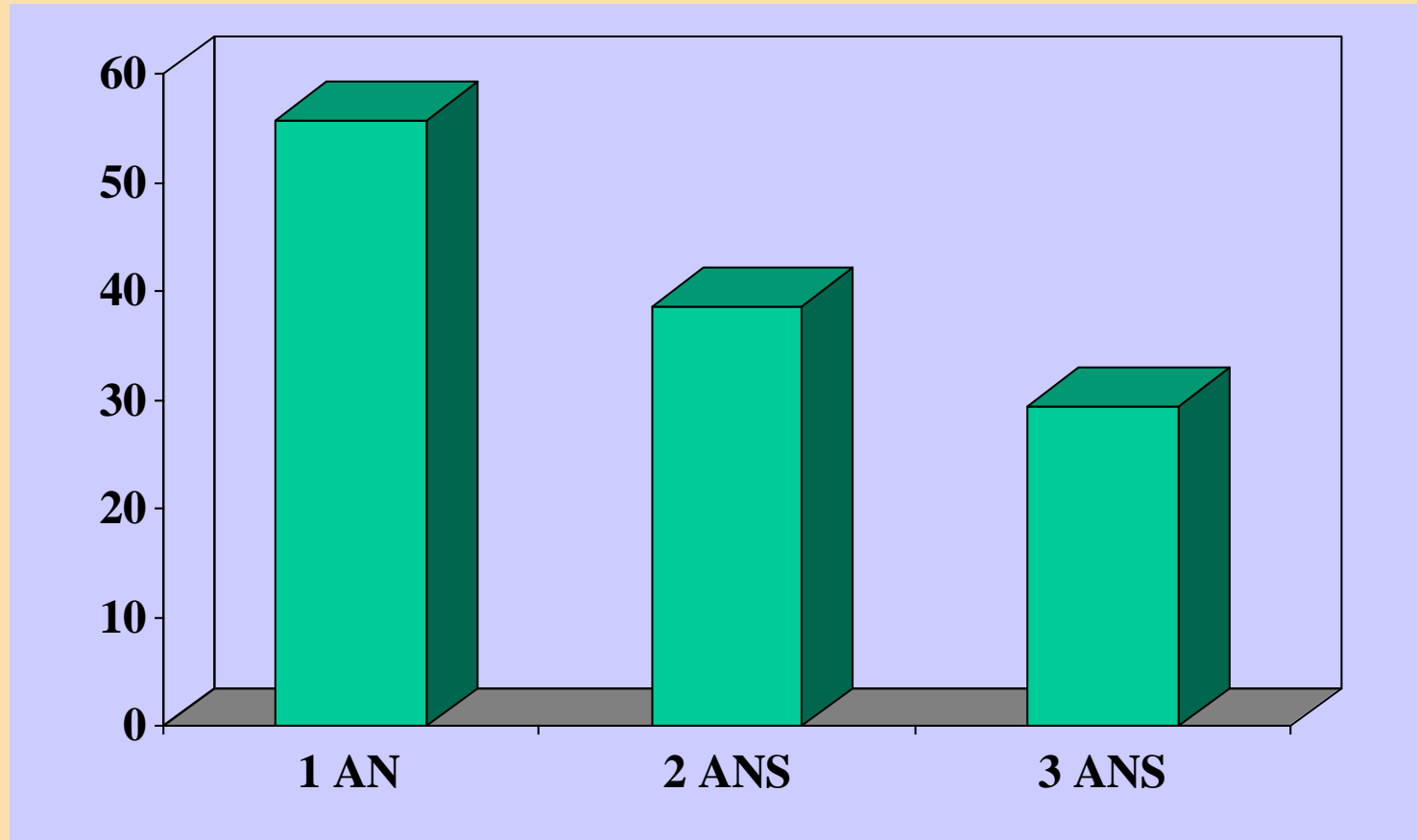
# AMÉLIORATION DES BOUFFÉES DE CHALEUR SUIVANT LA POSOLOGIE ESTROGÉNIQUE



# JUSQU'OU DESCENDRE LA DOSE ?

	Oral	Gel	Patch
Standard	2 mg	1,5 mg	1,5 $\mu$ g
Modéré	1	0,5 0,25	37,5 25

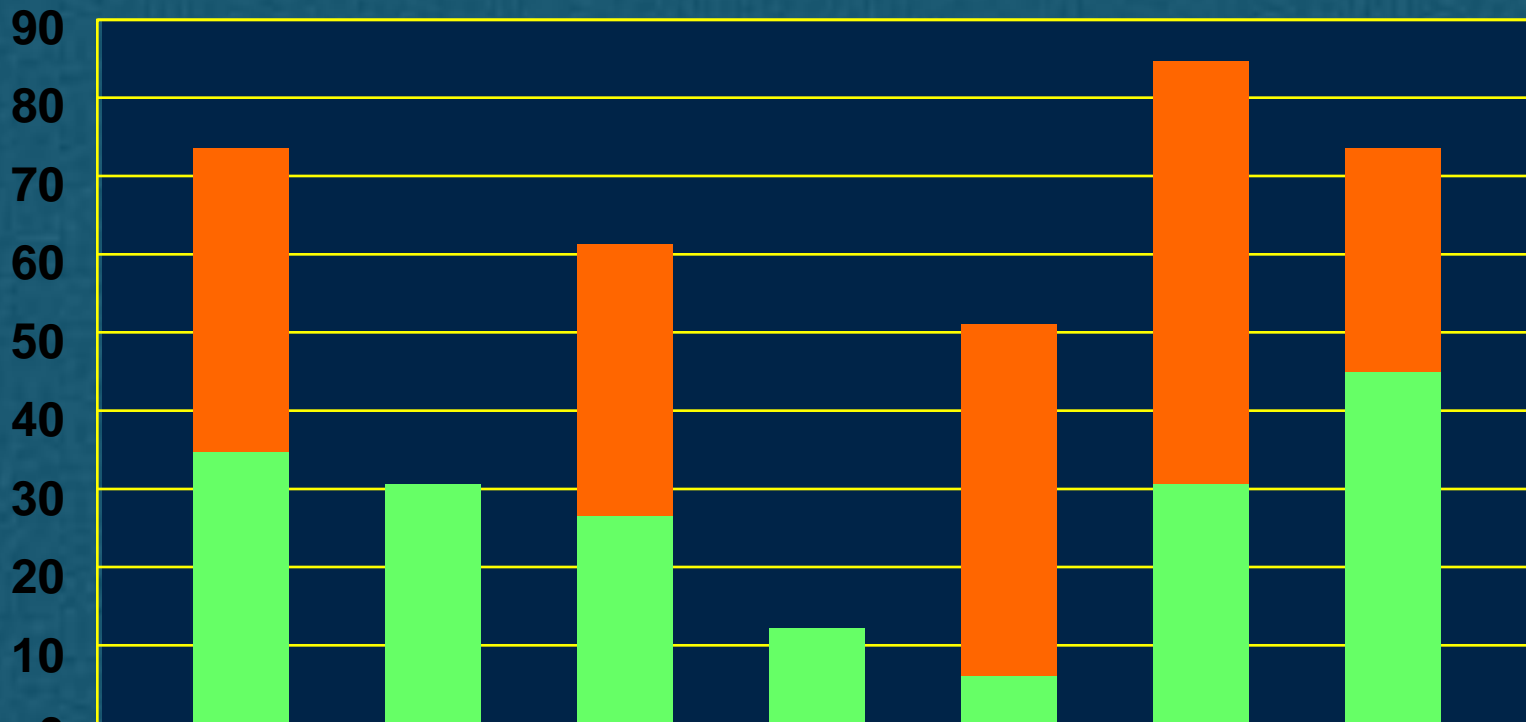
# EVOLUTION DES BOUFFÉES VASOMOTRICES GROUPE PLACEBO ÉTUDE PEPI



Greendale *et al.*

*Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-8

# FRÉQUENCE DES BOUFFÉES DE CHALEUR DANS LE MONDE



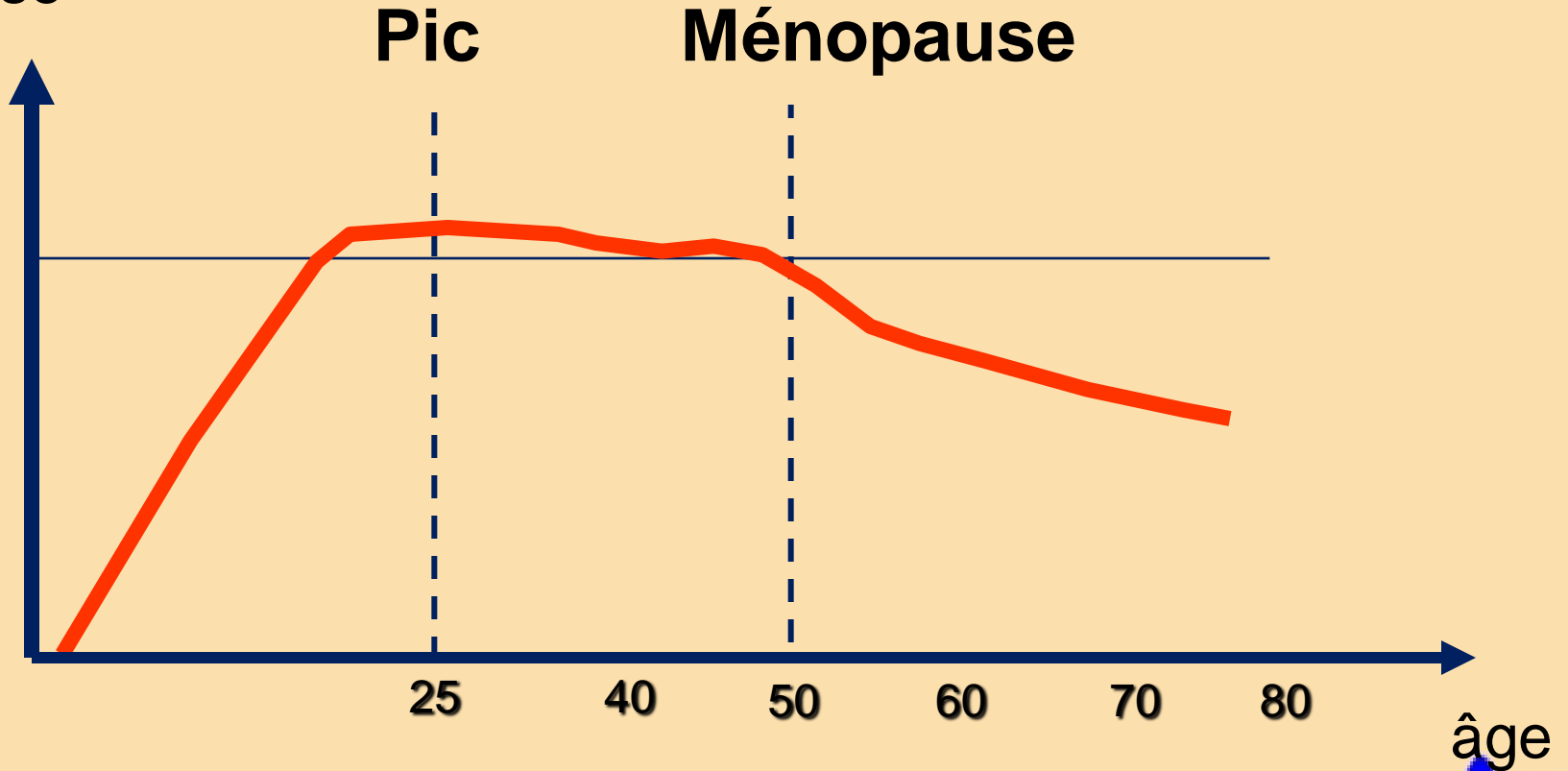
■ Estimation basse  
■ Estimation haute

Obermeyer

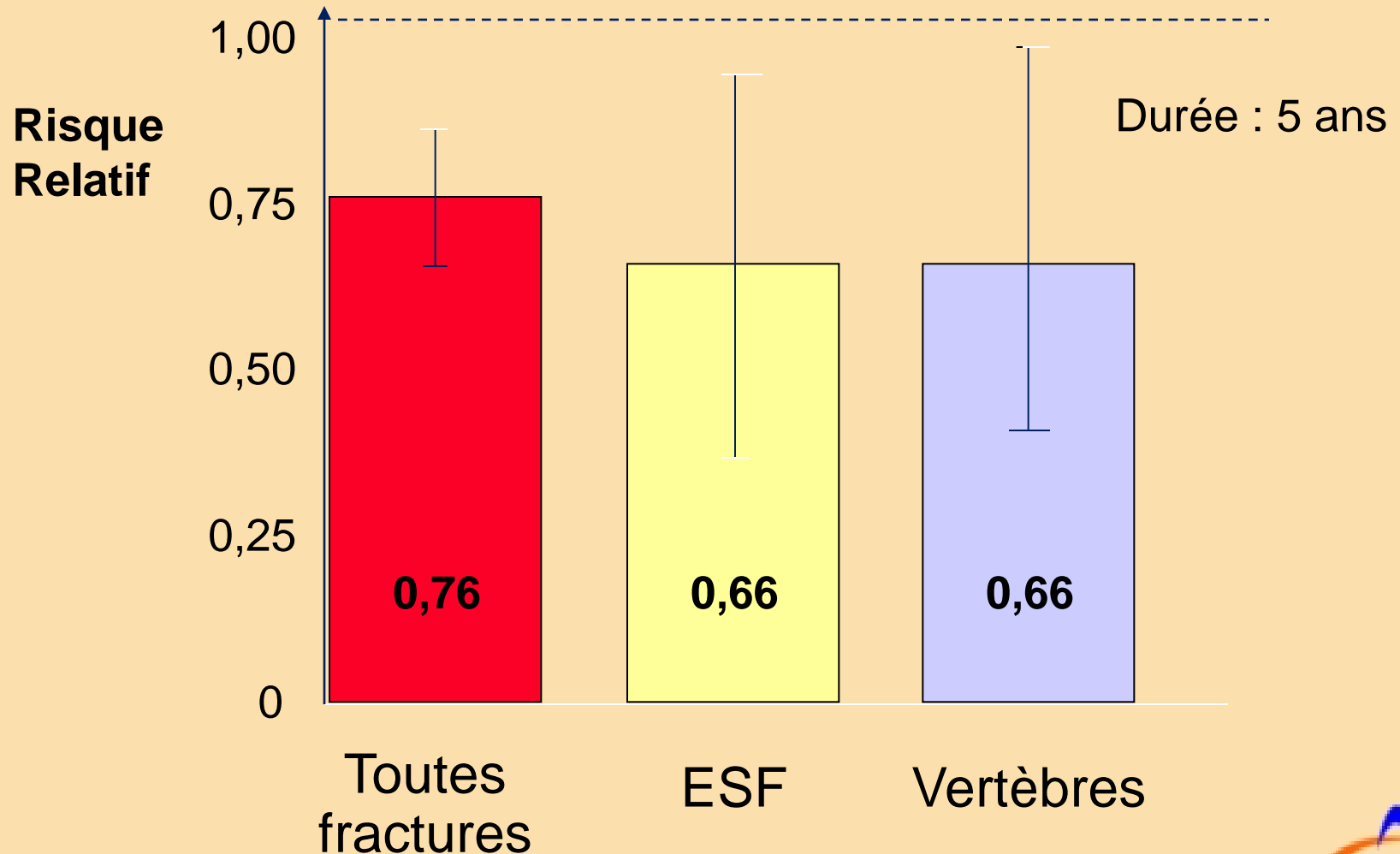
*Ménopause 2000; 7: 184-192*

# PROTECTION DU CAPITAL OSSEUX

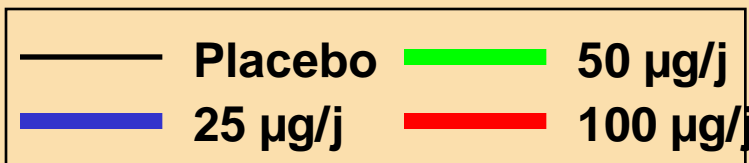
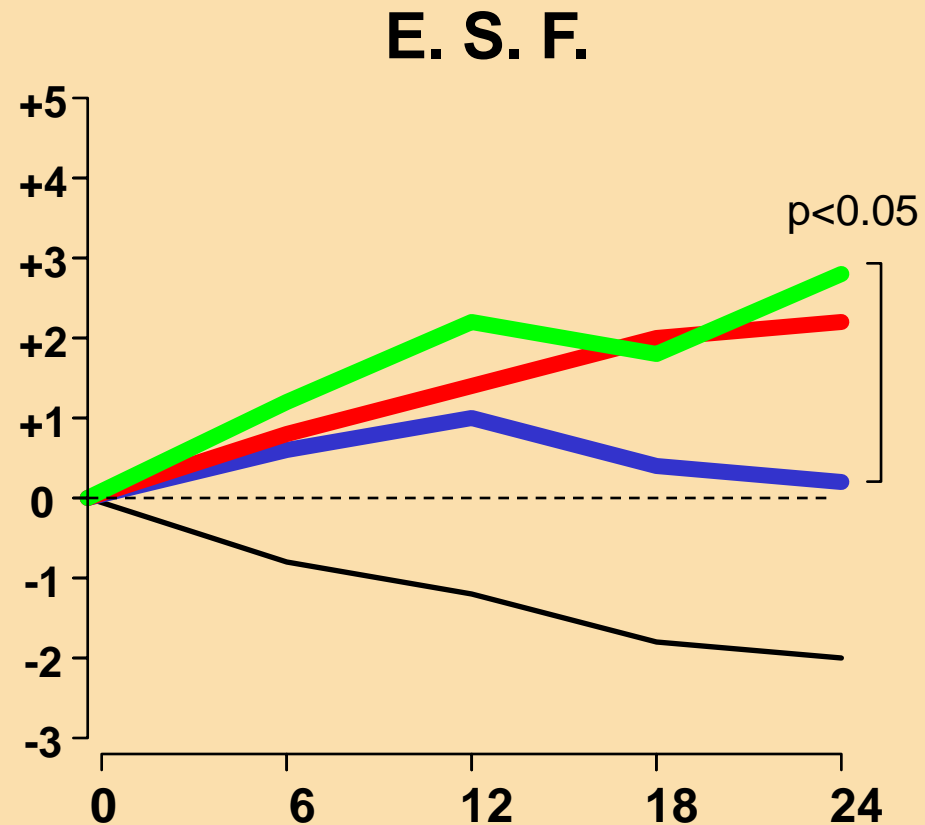
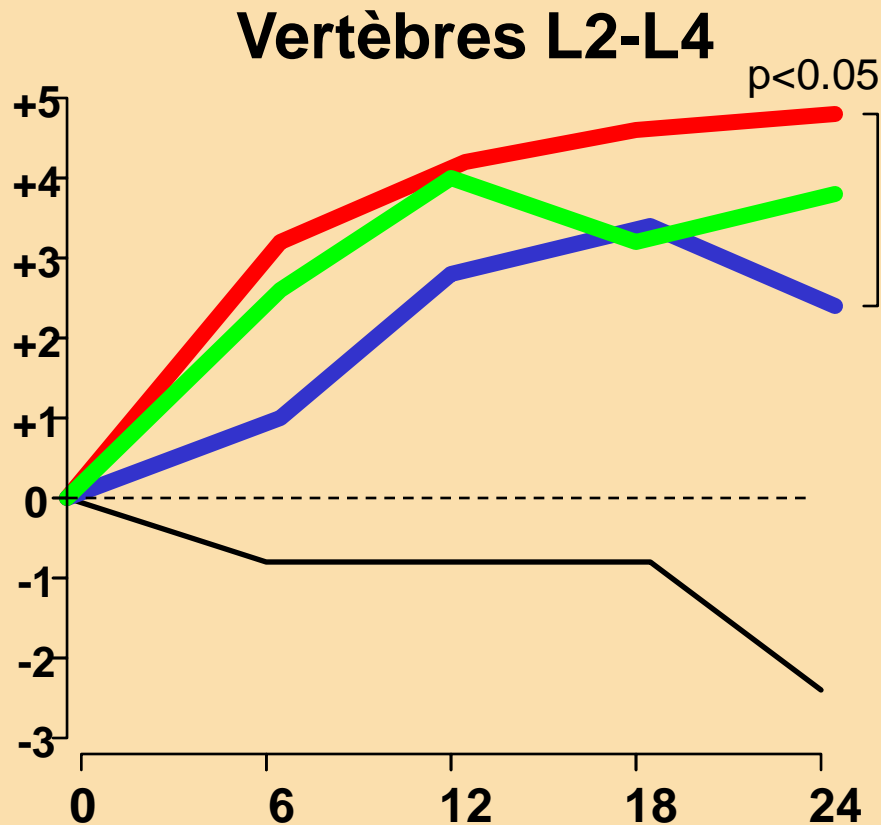
Masse osseuse



# EFFICACITÉ DU THS EN PRÉVENTION DU RISQUE FRACTURAIRE (WHI 2002)



# THS ET DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE EN DÉBUT DE MÉNOPAUSE : EFFET DOSE

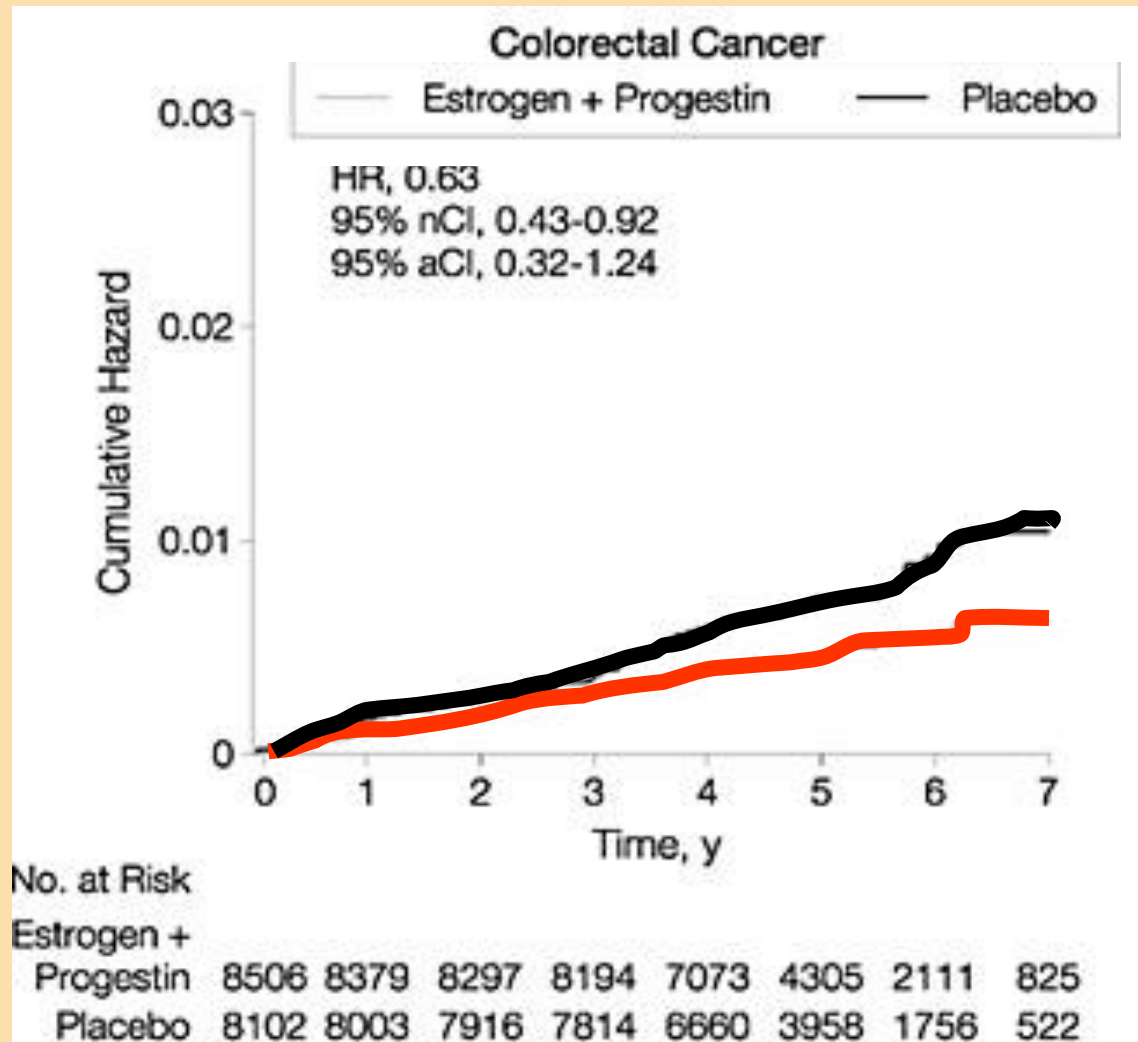


D'après Weiss SR,  
*Obstet Gynecol* 1999, 94: 330-336

# CANCER DU COLON

WHI 2002

•HR 0,63 [0,4-0,9]



# CANCER DU SEIN

- ECE + MPA

2002

- R x 1.3 [1-1,6]
- soit 7 cas/10.000
- TNM plus avancée

WHI

WHI

- ECE :

- R x 0,8 [0,62-1,04]

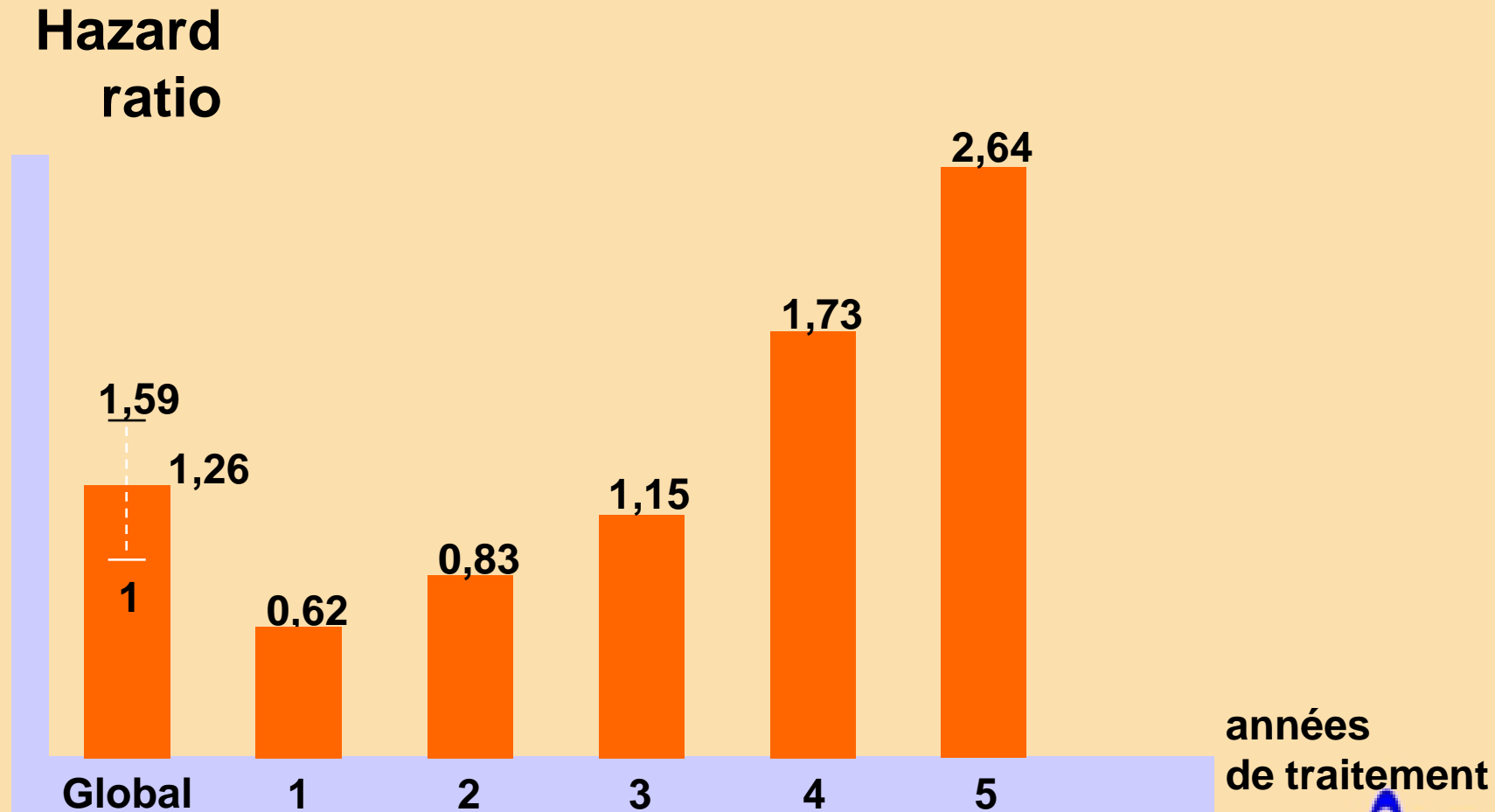
2006

WHI

# RISQUE DE CANCER DU SEIN

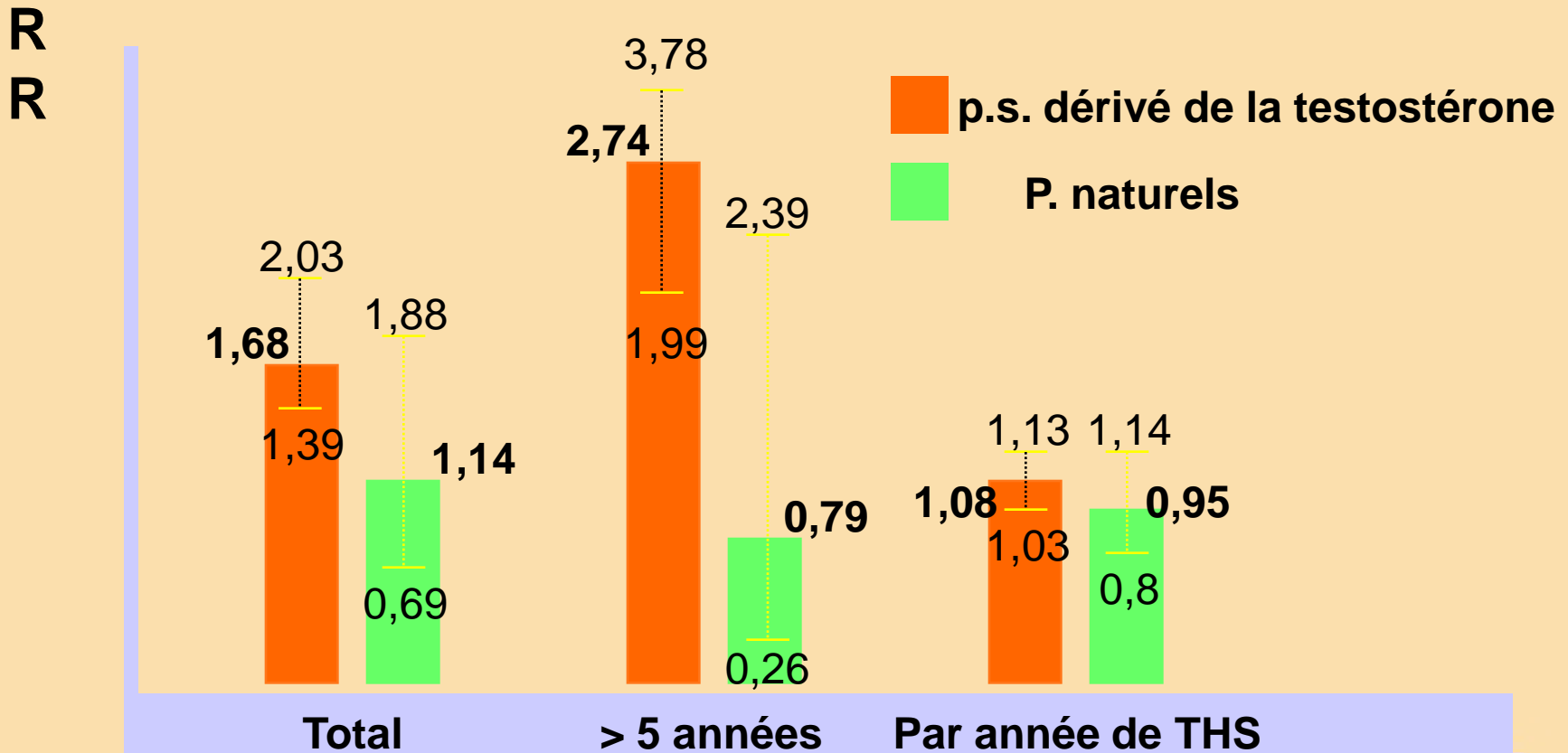
- Mutations BRCA R x 10
- Mastose x 4
- Atcd Fam Sœur, mère, fille x 3
- Gros kystes x 2
- Adénofibrome x 2
- Puberté précoce x 2
- Ménopause tardive x 2
- 1° grossesse tardive x 2
- Nulliparité x 2
- Pauciparité x 2
- THM x 1.3

# THS ESTRO-PROGESTATIF ET RISQUE DE CANCER DU SEIN (WHI)



# RR DE CANCER DU SEIN EN FONCTION DU PROGESTATIF UTILISÉ

Étude cas (3345)-témoins (3454)

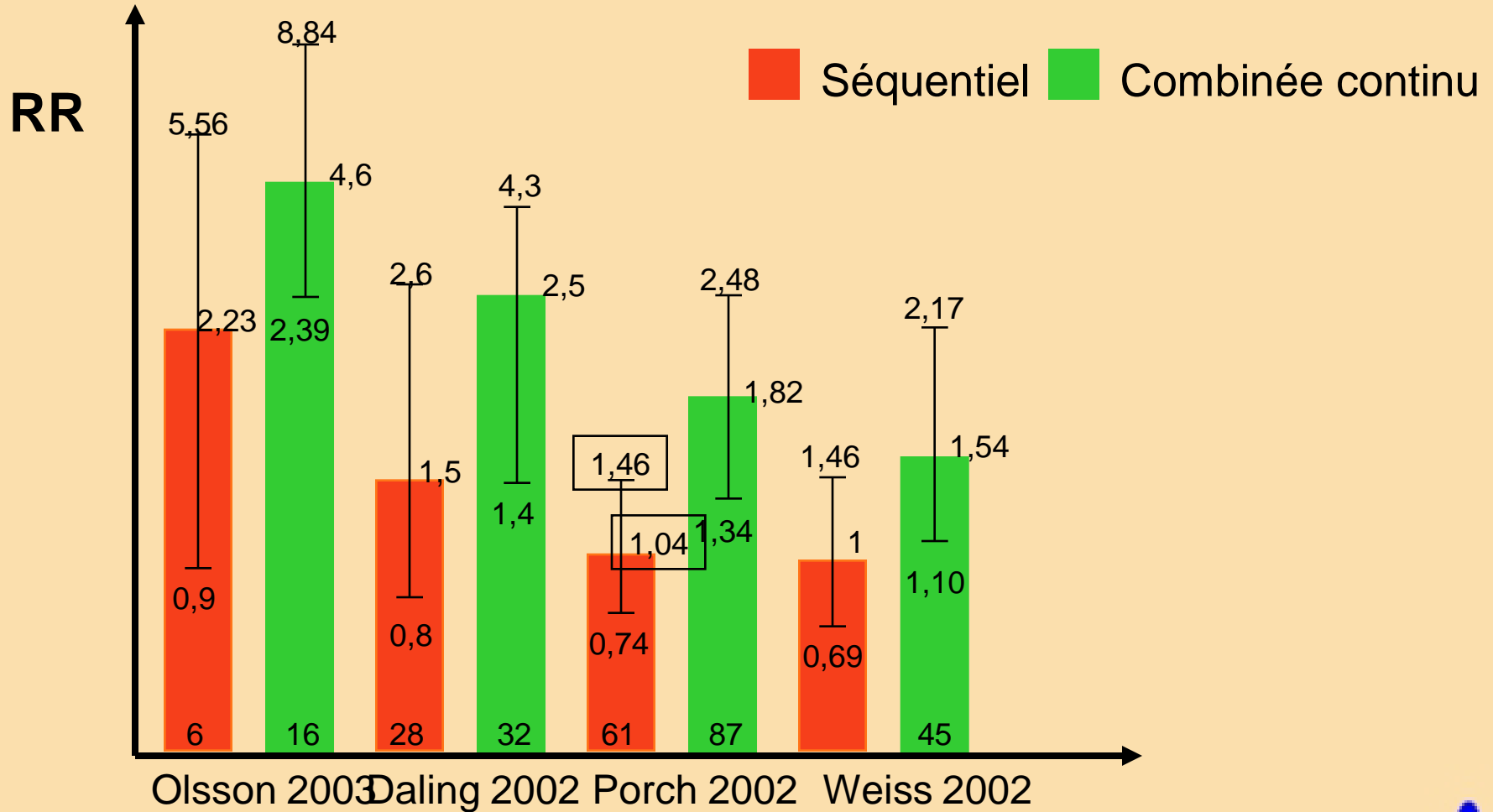


# ETUDE E3N MGEN FRANCE 2005

## RR Cancer du Sein

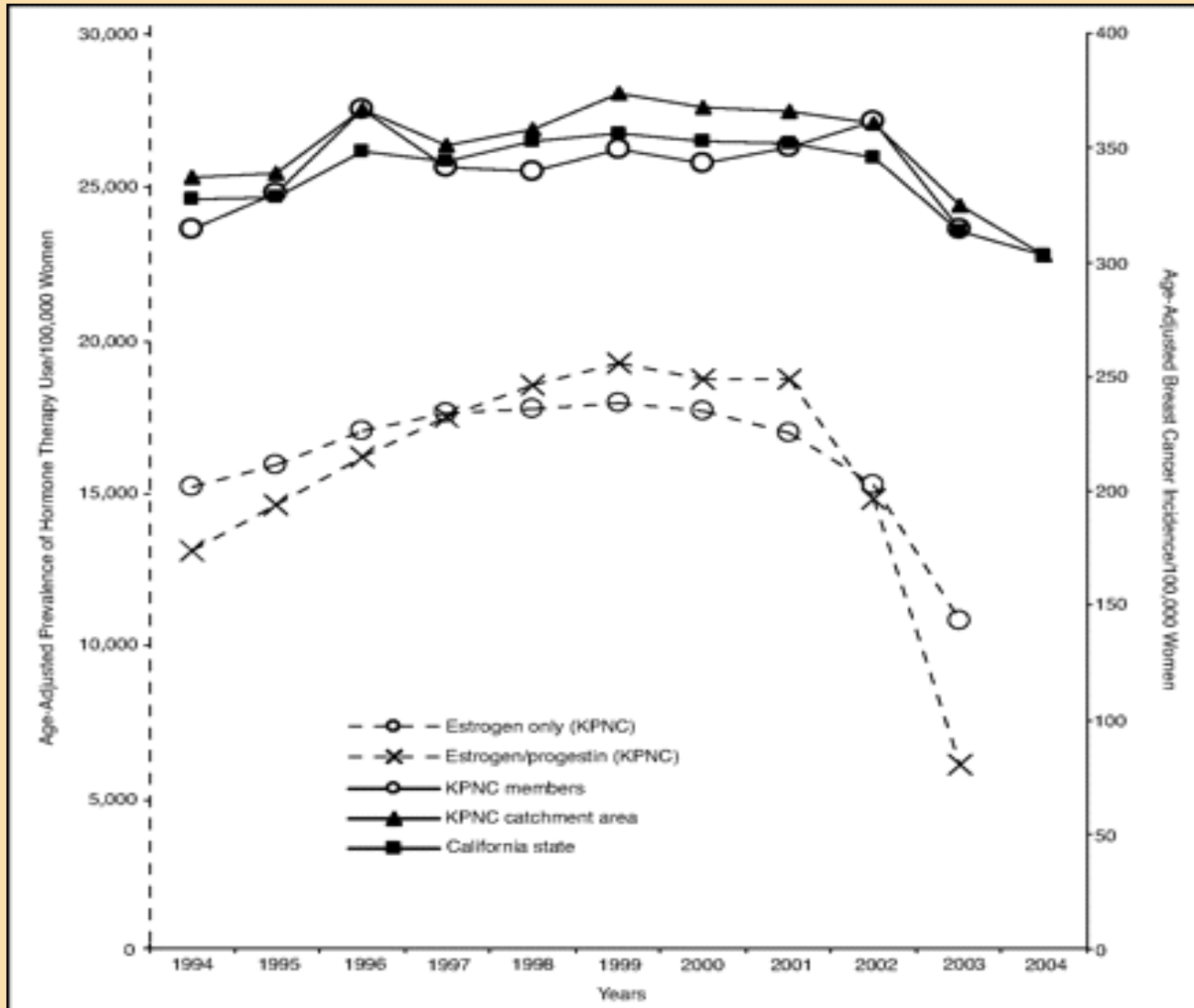
•E + Utrogestan (ns)	(micronisée)	1
•E + Duphaston	(dydrogetrone)	1,3
•E + P Synthèse		1,8

# RISQUE DE CANCER DU SEIN EN FONCTION DU SCHÉMA DE TRAITEMENT



# RÉDUCTION DE L'INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN EN 2003

Clarke et al. Clinical Oncol Nov 2006



# CORONAIRES

- ECE + MPA

- 188 vs 107
- RR 1,24 [1,02-1,68]
- Cas supplémentaires 6/10.000  
2002 & 2003

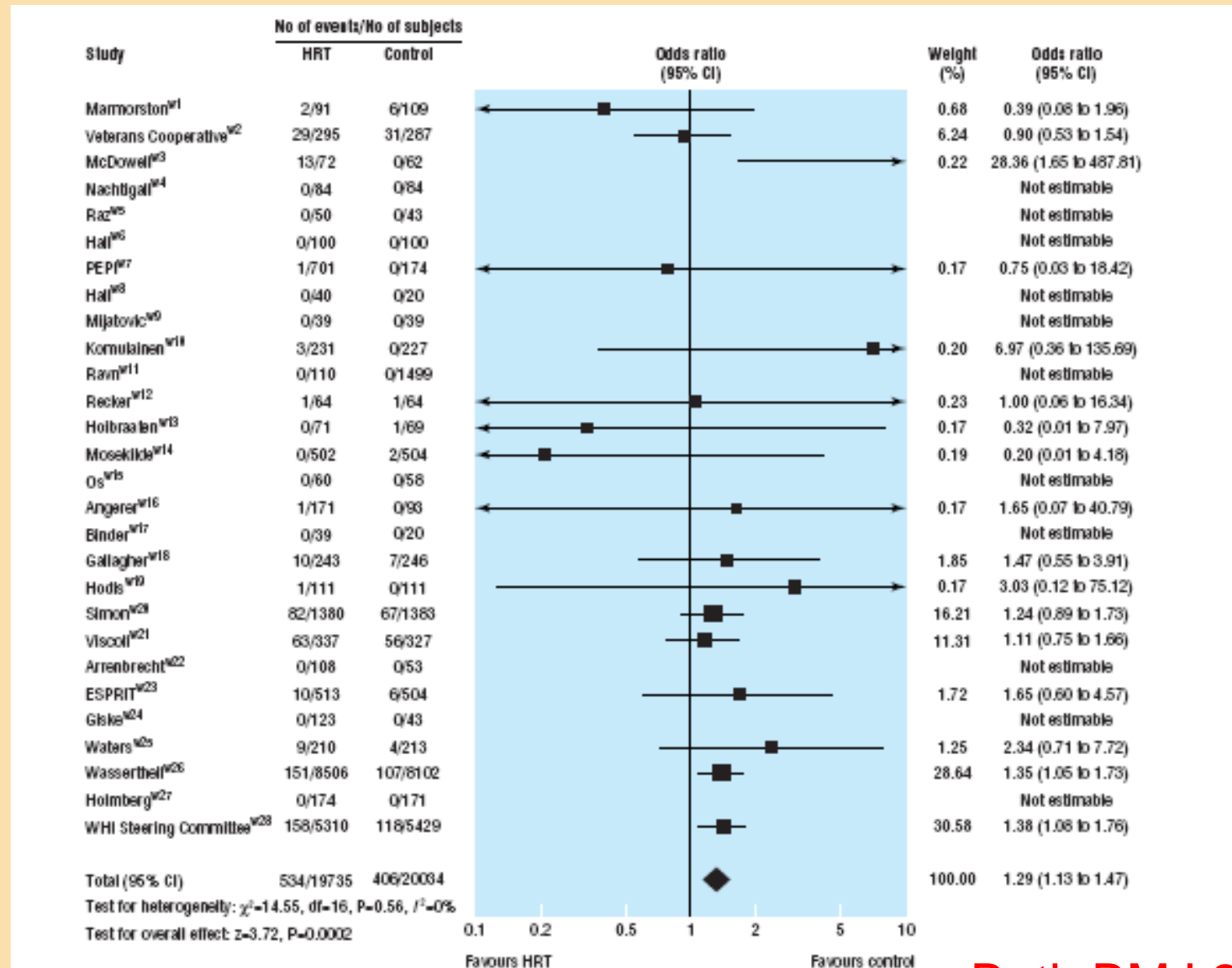
WHI

- ECE seuls

- 177 vs 199
- RR 0,9 [0,75-1,12]
- Femmes entre 50 et 59 ans : RR 0,63 [0,36-1,6]

2006

# Risque d'AVC (ischémique x 1,3)



a 2. Effects of hormone replacement therapy (HRT) on stroke events

## Accident thrombo-embolique veineux

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
<b>WHI-2002</b> (ECE + MPA) [1] RR : 2,11 (1,58-2,82)		<b>WHI-2004</b> (ECE seuls) [15] 101 versus 78 ; RR : 1,33 (0,99-1,79)
Études observationnelles		
	<b>Étude cas-témoin ESTHER - 2003</b> [20] Estrogènes oraux : RR : 3,5 (1,8-6,8) Estrogènes transdermiques : RR : 0,9 (0,5-1,6)	<b>Étude cas-témoin ESTHER - 2005</b> [21] - traitement estroprogestatif - estrogènes par voie orale : RR = 4,6 (2,6-8,0) - traitement oestroprogestatif - estrogènes par voie transdermique : • progestérone micronisée : RR = 0,6 (0,3-1,2) • dérivés pregnane : RR = 1,0 (0,6-1,8) • dérivés norpregnane : RR = 3,2 (1,7-5,9) - traitement estrogènes transdermiques seuls : RR = 0,9 (0,4-2,0)
		<b>Étude cas-témoin ESTHER - 2005</b> [22] Chez les femmes à haut risque de thrombose veineuse (mutation du facteur V de Leiden ou mutation G20210A du facteur II) : - estrogènes par voie orale : RR = 25.5 (6.9-95.0) - estrogènes par voie transdermique : RR = 4.4 (2.0-9.9)

## Démence

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
	WHI-2003 (ECE + MPA) [6] 40 (dont 20 Alzheimer) versus 21 (dont 12 Alzheimer) ; RR : 2,05 (1,21-3,48)	

## Cancer de l'endomètre

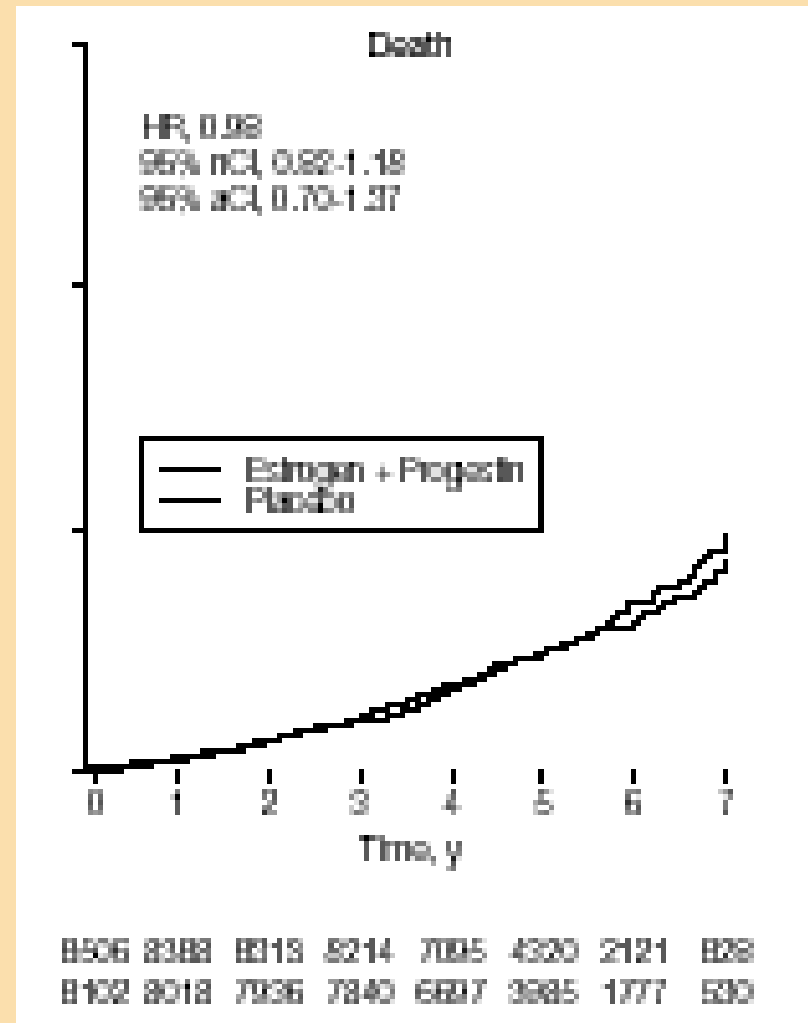
2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
<b>WHI-2002 (ECE + MPA) [1]</b> 22 versus 25 ; RR : 0,83 (0,47-1,47)	<b>WHI-2003 (ECE + MPA) [4]</b> 27 versus 31 ; RR : 0,81 (0,48-1,36) - NS	
Études observationnelles		
		<b>Million Women Study-2005 [23]</b> - traitement estroprogestatif continu – RR : 0,71 (0,56-0,90) - traitement estroprogestatif séquentiel – RR : 1,05 (0,91-1,22) - traitement oestrogènes seuls – RR : 1,45 (1,02-2,06) - tibolone – RR : 1,79 (1,43-2,25)

## Cancer de l'ovaire

2002	2003	2004 - 2005 - 2006
Études randomisées		
	WHI-2003 (ECE + MPA) [4] 20 versus 12 ; RR : 1,58 (0,77-3,24) - NS	

# WHI Surmortalité globale

- Non modifiée dans l'ensemble
- RR = 0,92 (0,74-1,14)



# Bénéfices

- Qualité de vie
- Os
- Colon

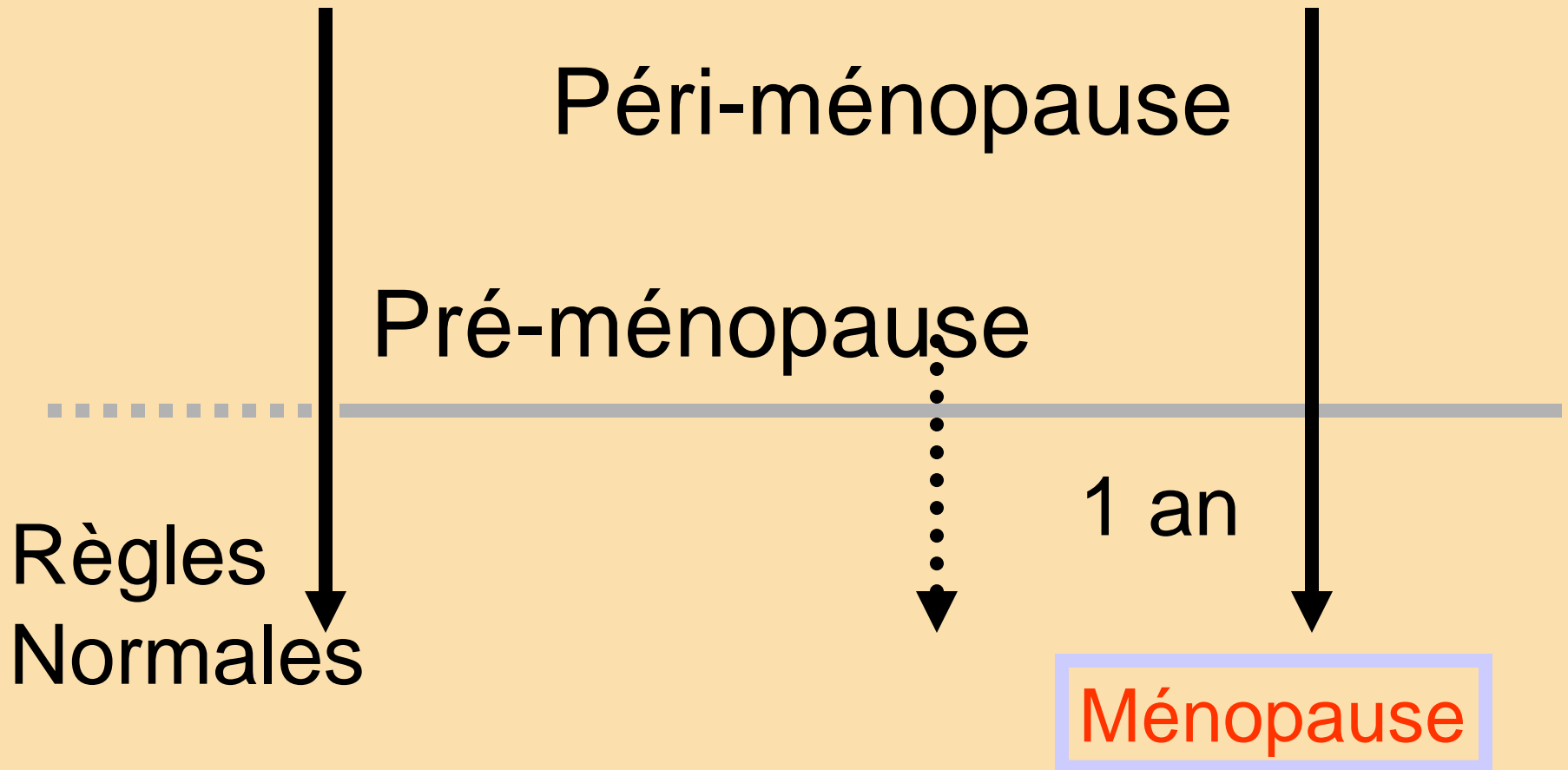
# Risques

- Cancer sein
- Cardio-  
Vasculaire



# LE THM EN PRATIQUE

# LE DIAGNOSTIC N'EST PAS TOUJOURS ÉVIDENT...



# TEST AU PROGESTATIF

10 jours de prise de progestatif



Règles si endomètre prolifératif

## En pratique

- Apparition des règles
  - Femmes en péri-ménopause
- Pas de règles
  - Femme ménopausée

# INDICATIONS DES DOSAGES HORMONAUX

- Femme hystérectomisée
- Sous pilule OP
- Femme jeune en amenorrhée

# INDICATION DU THM

Femme avec des troubles du climatère

- THS
- si la femme le souhaite
- après information claire
- dose minimale
- durée la plus courte
- évaluation risque/bénéfice annuelle
- bilan mammaire

# **CE QUI EST ACTUELLEMENT ÉTABLI**

**Femme en bonne santé**

- sans syndrome climatérique**
- Pas de THS**

**AFSSAPS 2006**

# CONTRE INDICATIONS

- Cancer du sein
- Tumeurs oestrogéno-dépendantes
- Hémorragie génitale
- Hyperplasie endométriale
- Atcd d'accident thrombo-embolique veineux idiopathique ou accident thrombo-embolique en évolution (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution (angor, infarctus du myocarde)
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques.
- Porphyrurie

# CI RELATIVES

- Léiomyome ou endométriose
- Antécédents ou présence de facteurs de risque thrombo-emboliques
- Hypertension artérielle
- Affections hépatiques (adénome hépatique)
- Diabète de type 2 avec ou sans atteinte vasculaire
- Lithiase biliaire
- Migraine ou céphalées importantes
- Lupus érythémateux
- Antécédents d'hyperplasie de l'endomètre
- Epilepsie
- Otospongiose

# THS CHEZ LES FEMMES À RISQUE

1 <sup>er</sup> auteur	R.R.	I.C. à 95 %
<b>Atcd familial de cancer du sein</b>		
Armstrong, 1988	1,25	0,83 - 1,88
Dupont et Page, 1991	1,4	0,28 - 2,7
Steinberg, 1991	3,4	2 - 6
Colditz, 1993	1,07	0,73 - 1,56
Coll. Gr. Fact. Breast Cancer, 1997	0,89	0,68 - 1,1
<b>Antécédant personnel de mastopathie bénigne</b>		
Dupont et Page, 1991	1,16	0,89 - 1,5
Steinberg, 1991	1,7	1,2 - 2,3
Colditz, 1993	1,1	0,86 - 1,43

# BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

- Poids, Taille, TA
- Seins
- Frottis
- Mammographie
- Echo pelvienne ?
- Bilan lipidique ?
- Ostéodensitométrie ?

# I. ESTROGENES SEULS

(toutes les spécialités contiennent de l'estradiol sauf PREMARIN ECE)

		Voie d'administration		
Orale		Transdermique		Nasale
Comprimés		Patchs	Gels	Solution
ESTREVA	CLIMARA 50 µg/24 h		DELIDOSE 0,5 mg/0,5 g - 1 mg/1 g	AERODIOL
ESTROFEM 1 mg	DERMESTRIL 25 - 50 - 100µg/24 h		ESTREVA 0,1 %	
ESTROFEM 2 mg	DERMESTRIL SEPTEM 25 - 50 - 75 µg/24 h		OESTRODOSE 0,06 % OESTROGEL 0,06 %	
OROMONE 1 mg	ESTRADERM TTS 25 µg/24 h			
OROMONE 2 mg	ESTRADERM TTS 50 et 100 µg/24 h			
PREMARIN 0,625 et 1,25 mg	ESTRADIOL G-GAM 37,5 - 50 - 75 - 100 µg/24 h			
PROGYNOVA 1 mg	ESTRAPATCH 40 - 60 - 80 µg/24 h			
PROGYNOVA 2 mg	EVAFILM 50 - 100 µg/24 h			
PROVAMES 1 mg	FEMSEPT 50 - 75 - 100 µg/24 h			
PROVAMES 2 mg	MENOREST 25 - 37,5 - 50 - 75 - 100µg/24 h			
	OESCLIM 25 - 37,5 - 50 - 75 µg/24 h			
	SYSTEN 50 µg/24 h			
	THAIS 25 - 50 - 100 µg/24 h			
	THAISSEPT 25 - 50 - 75 µg/24			

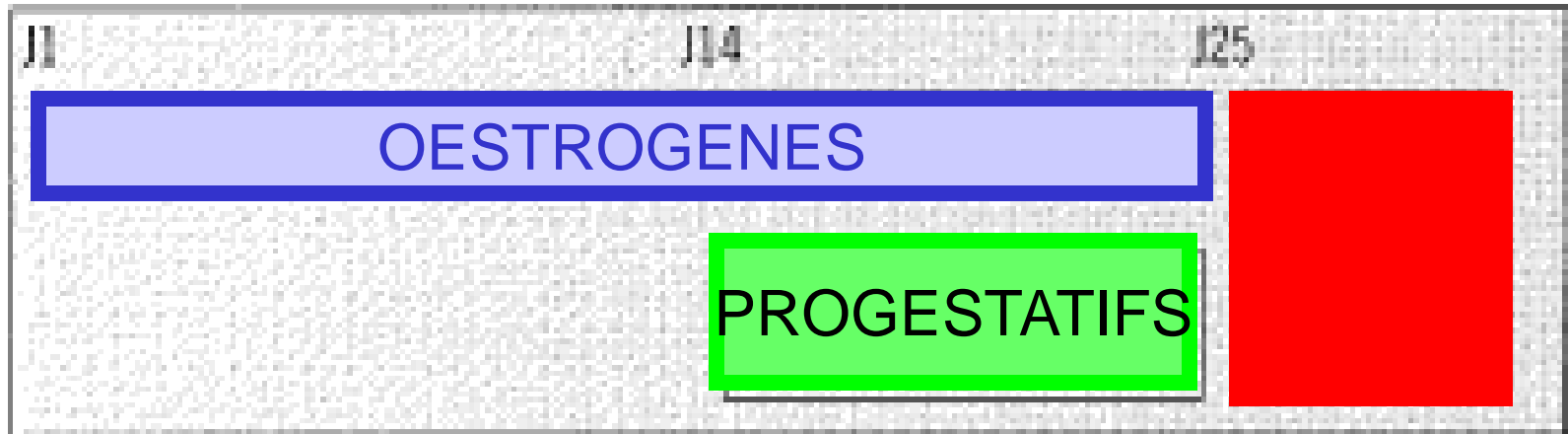
## II. PROGESTATIFS SEULS INDIQUES EN ASSOCIATION A UN ESTROGENE

Voie Orale	
Progestatif naturel	Progestatif non naturel
ESTIMA 100 et 200 mg	COLPRONE 5mg
EVAPAUSE 100 mg	DUPHASTON 10 mg
PROGESTERONE BIOGARAN 100 et 200 mg	GESTORAL 10 mg
UTROGESTAN 100 et 200mg	LUTENYL 5 mg
	LUTERAN 2 - 5 - 10mg
	NORLUTEN 5mg
	SURGESTONE 0,125 - 0,250 - 0,500mg

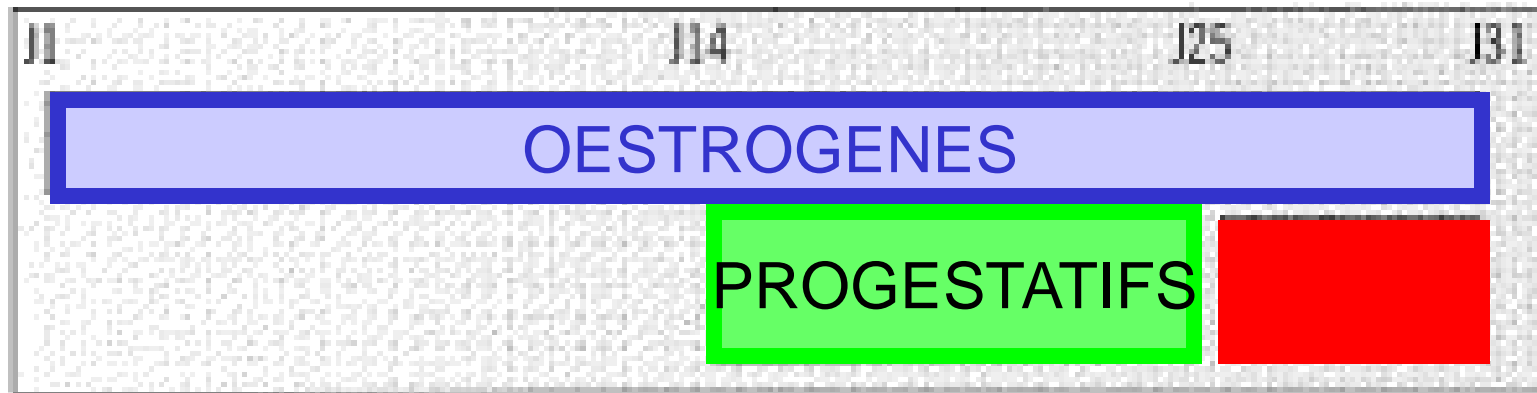
### III. ASSOCIATIONS ESTROGENES/PROGESTATIFS FIXES (toujours estradiol/progestatif synthétique)

	Cycliques	Continu séquentiel	Combiné continu
Voie orale	CLIMENE 2mg/ 1mg DIVINA 2mg/10mg NAEMIS	AVADENE 1mg/0,025mg et 2mg/0,05mg CLIMASTON 1mg/10mg et 2mg/ 10 mg SUCCESSIA 1mg/0,025mg et 2mg/0,05mg  TRISEQUENS	ACTIVELLE 1mg/0,5mg CLIMASTON 1mg/5mg CLIMODIENE 2mg/2mg DUOVA 1mg/2,5mg - 1mg/5mg - 2mg/5mg KLIOGEST 2mg/1mg
Voie transdermique		FEMSEPT COMBI 50µg/ 10µg/24 h	ESTALIS 50µg/250µg/24 h

# AVEC RÈGLES

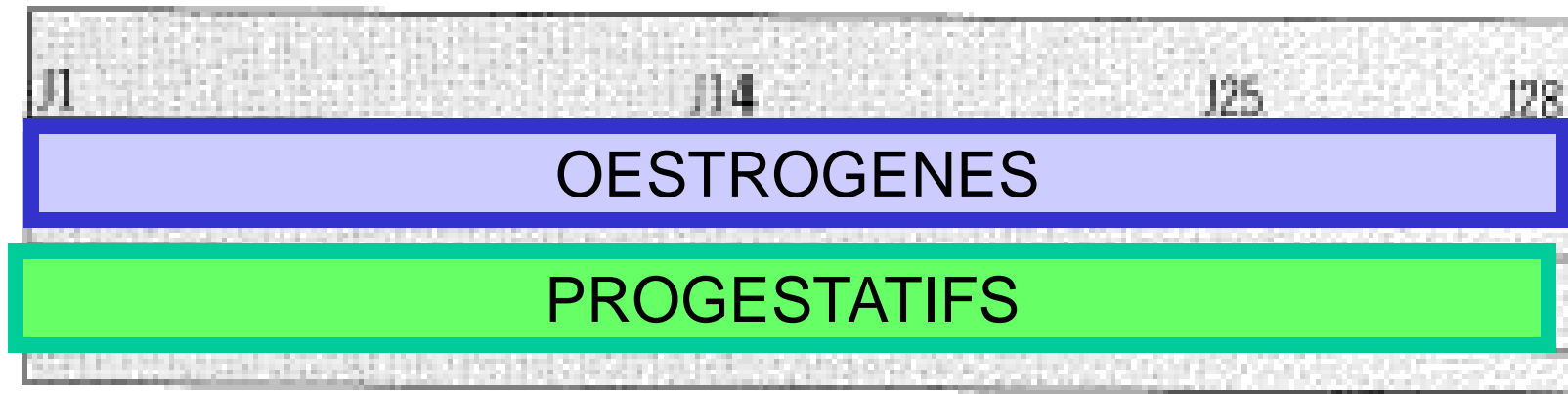


THS séquentiel discontinu (schéma avec règles)

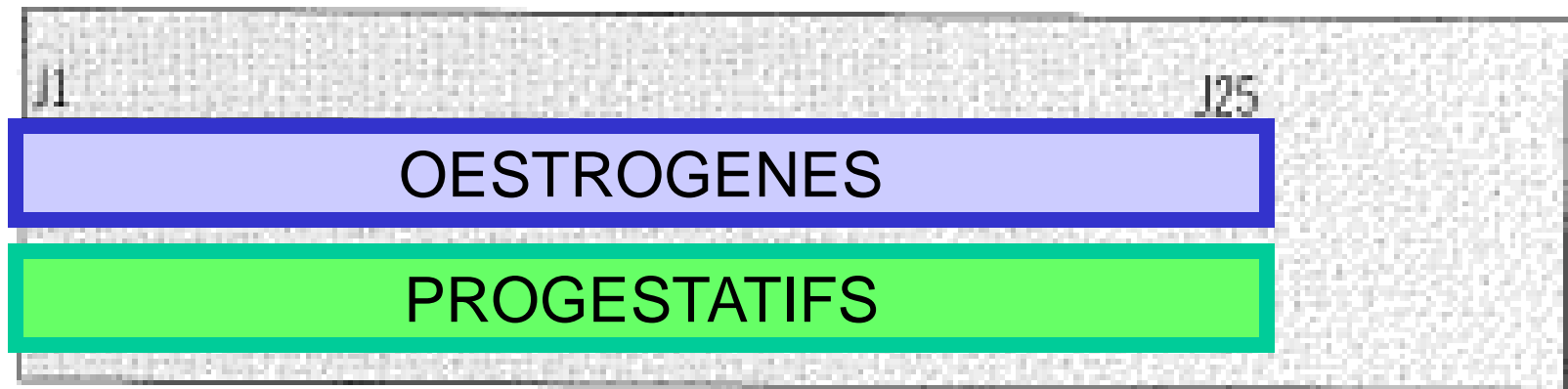


THS séquentiel

# SANS RÈGLES



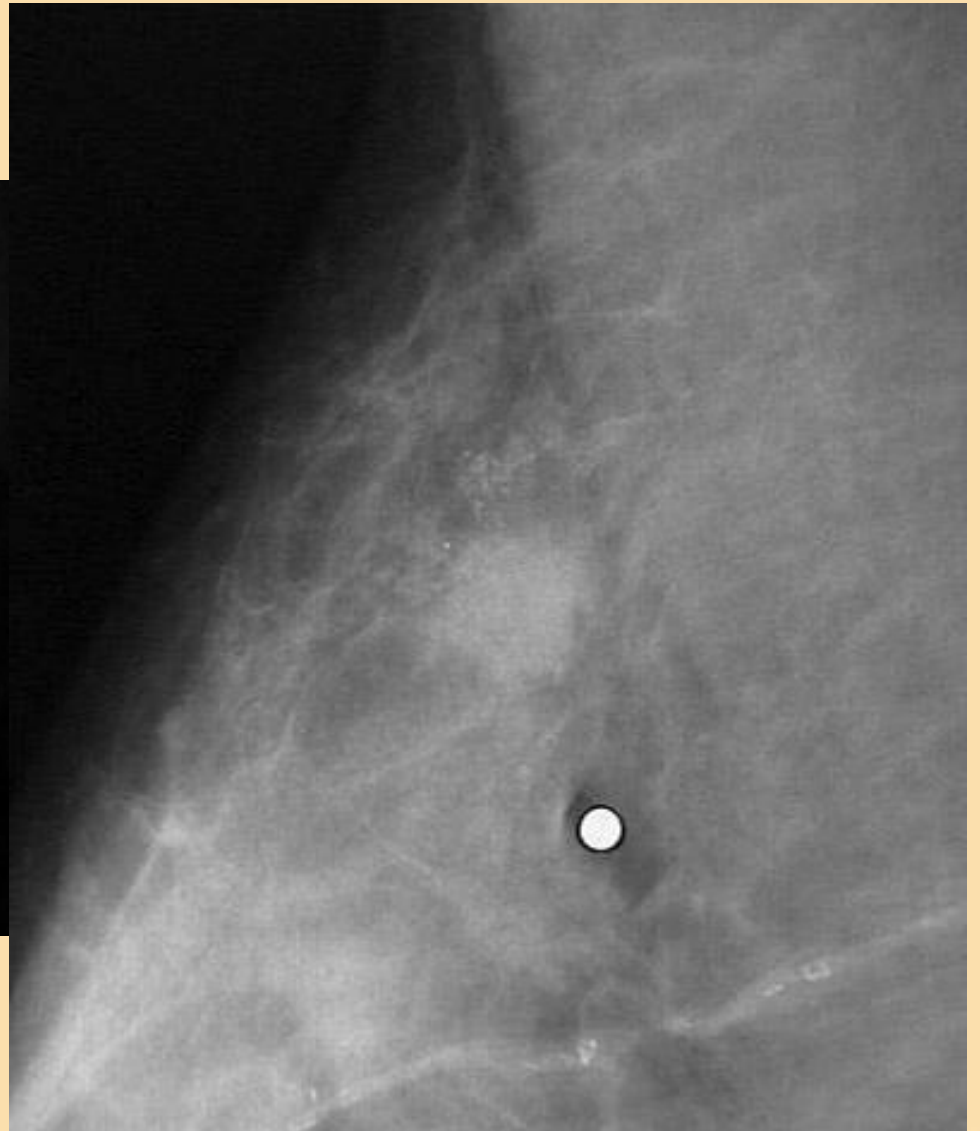
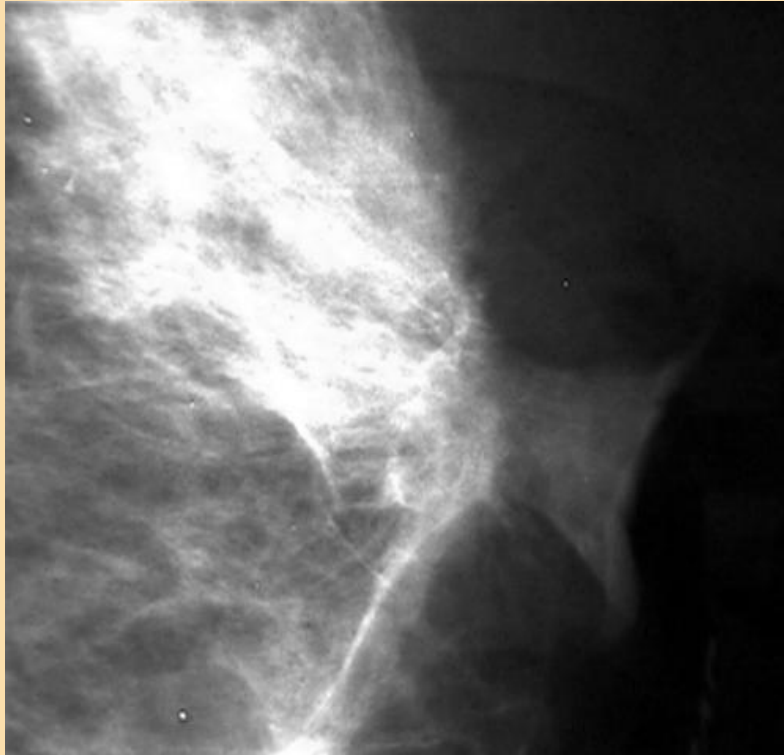
THS combiné continu



THS combiné discontinu

# SURVEILLANCE

- Examen clinique semestrielle
- FCV
- Mammographie
- Bilan lipidique
- Echo pelvienne
- Ostéodensitométrie



# ALTERNATIVES AU THS – RÈGLES GÉNÉRALES

- Eviter les situations déclenchant les BVM
  - Café, OH, aliments épicés, ventilation
- Tabac : baisse de la DMO
- Exercice physique
- Calcium, Vit D
- Eviter les sodas (phosphore)
- Traitements locaux vaginaux

# TRAITEMENTS NON HORMONAUX DES BVM

- Véralapide (Agréal®) 1 cp/jour
- Bêta-Alanine (Abufène®) 2-4 cp/jour
- Clonidine (Catapressan®)
- Alphamethyl- dopa (Aldomet®)
- Venlafaxine (Effexor®)

# TRAITEMENTS DE LA SÉCHERESSE VAGINALE

- Premicia®
- Sensilub®
- Taïdo®

# TRAITEMENTS HORMONAUX PAR VOIE VAGINALE

- Colpotrophine®      capsule vaginale
- Gydrelle®      crème vaginale
- Trophigil®      Lactobacilles, Estriol, P
- Trophicrème®      Estriol
- Physiogyne®      crème

# PUISSANCE BIOLOGIQUE RELATIVE DE CERTAINES ISOFLAVONES PAR RAPPORT À L'E2

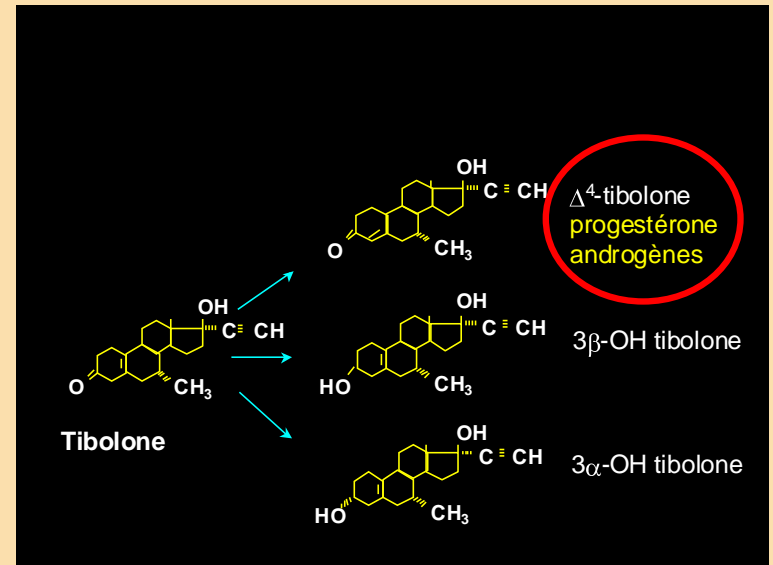
Composé	Puissance relative
Estradiol	100
Génistéine	0,084
Daidzéine	0,013
Equol	0,016

# La DHEA

- Androgène surrénalien partiellement métabolisé *in vivo* en estrogènes
- Aucun effet bénéfique démontré chez les femmes ménopausées sauf une stimulation de la libido après 70 ans
- Effet délétère sur le métabolisme des lipides : diminution du HDL cholestérol

# TIBOLONE (Livial®)

- Correction des BVM, libido, humeur
- Trophicité vaginale+++
- Amélioration DMO
- AVC+++ (Lift 2005)
- Diminution K sein ? (Liberate 2007)



# RALOXIFÈNE

Ruth et al. NEJM 2006

- Effet favorable sur :

Fractures vertèbres            OR 0,6

Sein                                OR 0,6

- Pas d'augmentation des événements coronaires

- AVC    OR 1,5

- TVP    OR 1,5

- Bouffées vaso-motrices