

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

THÈSE N°

LA PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE EN MEDECINE GENERALE EN LIMOUSIN

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 Septembre 2014

Par

Delphine JUPIN - DE SOUZA

Née le 22/04/1987, à Lyon

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Daniel BUCHON.....Président
M. le Professeur Yves AUBARD..... Juge
Mme le Professeur Associé Nathalie DUMOITIER Juge
M. le Docteur Dominique MENARD..... Juge

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la REDACTION des DEDICACES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENERELOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service

CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MOHTY Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service

MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION Responsable de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
----------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BOURTHOMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Héléne	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA-BALDINI Anne-Sophie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

MOUNIER Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE

PROFESSEURS ASSOCIES

BUISSON Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
-------------------------	---

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES

BARRAUD Olivier	Maître de Conférences associé des Universités BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
------------------------	--

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Jean-Marie	Professeur des Universités Emérite
VIDAL Elisabeth	Professeur des Universités Emérite

Le 09 septembre 2013

Remerciements

A Monsieur le Professeur Daniel BUCHON : merci de me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Dominique MENARD : merci pour la direction de ce travail de thèse et pour la participation à ma soutenance. Vos conseils avisés et votre disponibilité m'ont permis d'accomplir ce travail.

A Monsieur le Professeur Yves AUBARD et Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER : merci pour l'intérêt porté à mon travail et la participation à ma soutenance.

A Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX : merci pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans la réalisation des analyses statistiques et pour votre disponibilité.

A tous mes professeurs et maîtres de stage : merci pour votre patience, vos enseignements et le partage de vos expériences qui m'ont permis d'évoluer durant ces trois années d'internat.

A tous les patients que j'ai pu rencontrer durant ma formation : merci pour votre confiance et l'expérience que vous m'avez permis d'acquérir.

A Didier : merci pour ta patience et ton soutien tout au long de ce travail de thèse, et pour ton amour et ta présence à mes côtés chaque jour.

A notre futur petit-garçon, encore « en construction », qui m'a déjà donné tant de motivation pour la rédaction de ce travail de thèse.

A ma famille, parents, grands-parents, sœur et beau-frère : merci pour votre soutien. Merci tout particulièrement à ma mère pour sa participation à l'envoi des questionnaires (et pour cette journée entière à fermer des enveloppes et coller des timbres avec une grande efficacité) et la relecture de cette thèse.

A mes amis : merci pour votre présence et les bons moments passés avec vous.

Liste des abréviations

INSEE:

Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

THS:

Traitement hormonal substitutif

HAS:

Haute Autorité de Santé

FSH:

Follicle-stimulating hormone ou hormone folliculo-stimulante

LH:

Luteinizing hormone ou hormone lutéinisante

MMSE:

Mini Mental State Examination

ANSM:

Agence Nationale de Sécurité des Medicaments et des produits de santé

AMM:

Autorisation de mise sur le marché

ANAES:

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ORS:

Observatoire Régional de Santé

PLAN

Remerciements.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	14

Première partie : La théorie

1. Définition : qu'est-ce que la ménopause.....	17
2. Physiopathologie de la ménopause.....	17
3. Diagnostic de la ménopause	19
3.1. Les signes cliniques de la ménopause	19
3.1.1. L'aménorrhée.....	19
3.1.2. Le syndrome climatérique.....	19
3.1.2.1. Les bouffées de chaleur et les sueurs	19
3.1.2.2. La sécheresse vaginale et les troubles des organes génitaux.....	20
3.1.2.3. Les troubles urinaires.....	21
3.1.2.4. Les troubles neuropsychiques	21
3.1.2.5. La prise de poids	21
3.1.2.6. La modification de la peau et des phanères	21
3.2. Les examens complémentaires	23
3.2.1. Le test au progestatif	23
3.2.2. Les dosages hormonaux	24
4. Les conséquences de la ménopause.....	25
4.1. Les conséquences à court terme.....	25
4.2. Les conséquences à long terme.....	25
4.2.1. L'ostéoporose post-ménopausique.....	26
4.2.2. Le risque cardiovasculaire	27
4.2.3. Le système nerveux central.....	28

5. Les traitements de la ménopause	29
5.1. Le traitement hormonal substitutif	29
5.1.1. Définition	29
5.1.2. Les indications du THS	29
5.1.2.1. Le syndrome climatérique	30
5.1.2.2. L'ostéoporose	30
5.1.3. Les contre-indications	31
5.1.4. Les effets bénéfiques du THS	32
5.1.4.1. Amélioration du syndrome climatérique	32
5.1.4.2. Efficacité dans la prévention de la perte osseuse	32
5.1.4.3. Protection contre le cancer colorectal	33
5.1.4.4. Rôle sur la qualité de vie	33
5.1.4.5. Rôle sur les troubles cognitifs	34
5.1.5. Les risques du THS	34
5.1.5.1. Risque de cancer du sein	34
5.1.5.2. Risque thromboembolique veineux	35
5.1.5.3. Risque cardiovasculaire	35
5.1.5.4. Risque cérébro-vasculaire	36
5.1.5.5. Risque de cancer de l'endomètre et des ovaires	36
5.1.5.6. Incontinence urinaire	37
5.1.5.7. Lithiase biliaire	37
5.1.6. Le bilan pré-thérapeutique	39
5.1.6.1. Interrogatoire et examen clinique	39
5.1.6.2. Examens complémentaires	39
5.1.7. Les modalités du THS	40
5.1.7.1. Les œstrogènes	40
5.1.7.2. Les progestatifs	40
5.1.7.3. Les différents schémas thérapeutiques	43
5.1.7.3.1. Les schémas séquentiels (dits « avec règles »)	43
5.1.7.3.2. Les schémas combinés (dits « sans règles »)	44
5.1.8. La surveillance	45
5.2. Les alternatives au THS	46
5.2.1. Les alternatives pour la prise en charge du syndrome climatérique	46
5.2.1.1. La Tibolone	46
5.2.1.2. La Béta-alanine	47
5.2.1.3. Les œstrogènes par voie vaginale	47
5.2.1.4. Les phyto-œstrogènes	47
5.2.1.5. La DHEA	48
5.2.2. Les alternatives pour la prise en charge de l'ostéoporose	48
6. Rappel sur les grandes études scientifiques	49
6.1. L'étude de la Women's Health Initiative (WHI)	49
6.2. La Million Women Study (MWS)	50
6.3. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)	52
6.4. L'étude ESTHER	53
6.5. L'étude E3N	53

Deuxième partie : L'étude

1. Matériel et méthode	56
1.1. Population de l'étude	56
1.2. Objectifs de l'étude	58
1.3. Recueil des données	58
1.4. Analyse des données	59
1.5. Méthode de recherche bibliographique.....	60
1.6. Analyse statistique.....	60
2. Résultats	61
2.1. Population d'étude	61
2.2. Diagnostic de la ménopause	63
2.3. Traitement hormonal substitutif.....	65
2.3.1. Indications.....	65
2.3.2. Bilan pré-thérapeutique	66
2.3.3. Modalités de prescription	68
2.3.4. Suivi du traitement.....	71
2.3.5. Freins à la prescription du THS	73
2.4. Alternatives proposées au THS	75
3. Discussion	76
3.1. Comparaison de la population d'étude à la population de référence	76
3.2. Comparaison des résultats de l'étude aux recommandations	77
3.2.1. Diagnostic de la ménopause.....	77
3.2.2. Traitement hormonal substitutif.....	78
3.2.2.1. Indications.....	78
3.2.2.2. Bilan pré-thérapeutique.....	79
3.2.2.3. Modalités de prescription	79
3.2.2.4. Suivi du traitement	80
3.2.3. Alternatives au THS	81
3.3. Conclusions sur les principaux résultats de l'étude	82
3.3.1. Conclusions sur l'objectif principal de l'étude.....	82
3.3.2. Conclusions sur les objectifs secondaires de l'étude.....	83
3.4. Limites de l'étude.....	84
Conclusion	86
Références bibliographiques	87
Table des matières	91

Table des annexes.....	94
Table des illustrations.....	98
Table des tableaux	99
Serment d'Hippocrate	100

Introduction

On estime à environ 10 millions le nombre de femmes ménopausées en France et chaque année, 300 000 à 500 000 femmes atteignent l'âge de la ménopause.

L'âge moyen de la ménopause se situe autour de 50 ans. Une étude de 2001 estimait que 7% des femmes de 40 à 44 ans étaient ménopausées. Ce pourcentage augmente ensuite progressivement pour atteindre 33% entre 45 et 49 ans, 83% entre 50 et 54 ans, et quasiment 100% au-delà de 60 ans. [1]

En France, lors du recensement de l'INSEE de 2010, 12 708 851 femmes avaient plus de 50 ans, représentant un peu plus de 38% de la population féminine et environ 19% de la population totale.

La prise en charge de la ménopause constitue donc un problème de santé publique, en particulier dans la région du Limousin qui comporte une population plus âgée que la moyenne nationale. En Limousin, on dénombrait 180 295 femmes de plus de 50 ans en 2010 d'après le recensement de l'INSEE, soit un peu plus de 46% de la population féminine du Limousin, et environ 24% de la population totale de la région.

L'arrivée de la ménopause peut s'accompagner de symptômes plus ou moins invalidants pour la femme regroupés sous le nom de « syndrome climatérique », pouvant être le motif de consultation en médecine générale. Etant donné les données démographiques décrites précédemment, il s'agit d'un motif fréquent de consultation.

Plusieurs traitements sont ainsi proposés pour atténuer ces symptômes, avec en chef de file le THS (traitement hormonal substitutif), utilisé pour pallier le déficit hormonal de la ménopause et ainsi réduire ce syndrome climatérique. Ce traitement était très largement prescrit avant le début des années 2000.

Cependant, les études parues depuis une dizaine d'années et notamment la *Women's health initiative (WHI)*, étude américaine parue en 2002, ont révélé de nombreux effets indésirables non connus du THS, notamment une augmentation du risque de cancer du sein, du risque thromboembolique et cardiovasculaire. Largement relayées par les médias, ces révélations ont bouleversé les pratiques médicales. D'autres études sur le sujet ont suivi afin d'établir avec plus de précisions ces risques dans une population plus représentative de la population cible.

Ces nouvelles études qui remettaient en question le rapport bénéfice/risque du traitement hormonal substitutif ont conduit à la révision des recommandations par la HAS en 2004. Celles-ci maintenaient le THS uniquement comme traitement des troubles climatiques invalidants.

Au cours de mes stages auprès de praticiens en médecine générale, j'ai pu constater une certaine réticence des médecins à prescrire un THS, alors même qu'ils l'avaient largement proposé et prescrit auparavant, d'où une certaine impuissance face aux demandes des patientes souffrant de troubles du climatère. Il m'a donc paru évident que ces révélations concernant le THS et les recommandations de la HAS qui en ont découlé ont fortement modifié les pratiques des médecins généralistes. Cependant, aucune étude n'a évalué les pratiques sur ce sujet depuis 2004.

Il m'a donc paru intéressant de faire le point sur les pratiques des médecins généralistes concernant la prise en charge de la ménopause à l'heure actuelle, afin de savoir dans quelles conditions le THS est encore prescrit en médecine générale et quelles alternatives sont proposées aux patientes.

Le but de mon étude est donc d'évaluer la prise en charge proposée par les médecins généralistes du Limousin à une femme consultant pour des troubles climatiques et de comparer leurs pratiques aux recommandations.

Première partie : La théorie

1. Définition : qu'est-ce que la ménopause ?

La ménopause est un phénomène naturel défini comme **un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne** (définition OMS 1996).

Il s'agit avant tout d'une définition rétrospective basée sur une période d'aménorrhée, c'est-à-dire de disparition des règles, de 12 mois consécutifs, sans cause pathologique évidente. [2]

Elle survient généralement aux alentours de 50 à 52 ans en France.

D'un point de vue étymologique, le terme ménopause vient du grec « meno », les règles et « pause » signifiant arrêt. [3]

2. Physiopathologie de la ménopause

Les mécanismes régulateurs de la fonction génitale féminine font intervenir l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

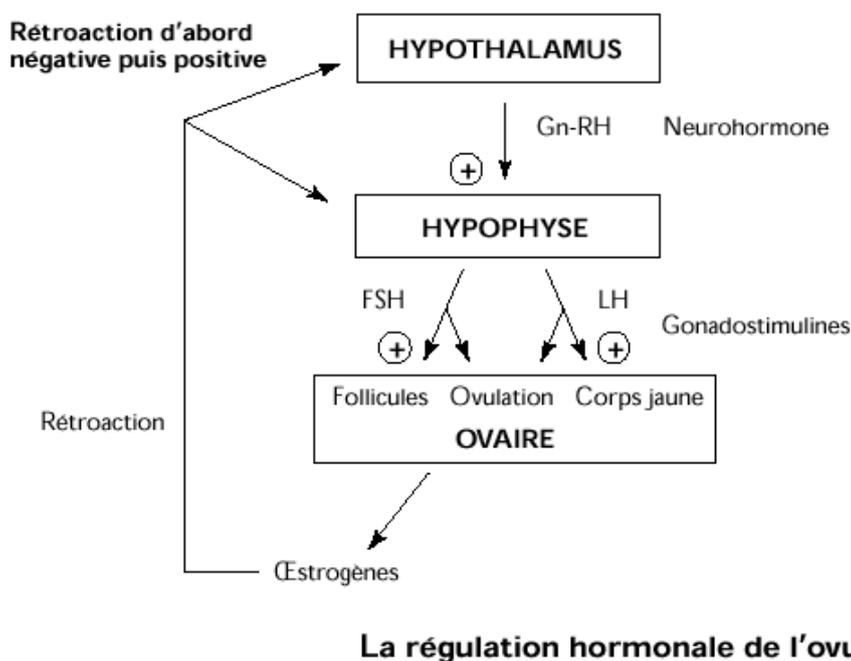


Figure 1 : Le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

L'origine exacte du dérèglement de la fonction ovulatoire conduisant à la ménopause n'est pas connue à l'heure actuelle.

Généralement la ménopause ne s'installe pas brutalement. Elle est le plus souvent précédée d'une période de perturbation du cycle pouvant durer plusieurs mois voire des années.

Cette phase, appelée péri-ménopause, est liée à des perturbations hormonales en rapport avec l'épuisement progressif du capital folliculaire ovarien. Les ovaires deviennent par périodes réfractaires aux gonadotrophines secrétées par l'hypophyse (FSH et LH) d'où une perturbation du cycle menstruel. De plus, la raréfaction des follicules entraîne une baisse de l'inhibine b circulante, qui possède une action inhibitrice sur la FSH et de façon moindre sur la LH. Ceci a pour conséquence une augmentation des taux de FSH et donc un raccourcissement de la phase folliculaire par maturation accélérée des follicules. Les cycles, d'abord ponctués d'une ovulation mais avec une phase lutéale très inadéquate, perdent progressivement leur caractère ovulatoire. Cette insuffisance lutéale par altération du corps jaune entraîne une baisse de la sécrétion de progestérone. Tout ceci aboutit à un état d'hyperoestrogénie relative responsable des symptômes : règles irrégulières lorsque le taux d'œstrogène baisse, aggravation d'un syndrome prémenstruel. [4]

Puis les phénomènes observés au cours de la péri-ménopause s'aggravent et l'épuisement de la réserve folliculaire ovarienne entraîne l'arrêt du fonctionnement ovarien. C'est la définition de la ménopause. Ceci a pour conséquence un effondrement du taux de 17β -œstradiol, avec une augmentation réactionnelle du taux de gonadotrophines (d'abord la FSH puis la LH). Cependant, les ovaires ne sont pas complètement au repos et le stroma ovarien conserve sa capacité à synthétiser des androgènes, même si la principale source d'androgènes reste la corticosurrénale. Le seul œstrogène dont la synthèse persiste à la ménopause est l'œstrone, provenant de l'aromatation périphérique des androgènes surrénaliens au niveau des tissus graisseux. [5]

3. Diagnostic de la ménopause

3.1. Les signes cliniques de la ménopause

Le diagnostic de la ménopause est avant tout un diagnostic clinique réalisé devant des signes d'appel associant une aménorrhée survenant vers l'âge de 50 ans associée à des signes climatiques.

3.1.1. L'aménorrhée

Le terme d'aménorrhée signifie l'absence de règles ou menstruations. Dans le cas de la ménopause, elle est définitive.

Elle est évocatrice de ménopause lorsqu'elle survient vers l'âge de 50 ans. Avant 40 ans, on parlera de ménopause précoce et après 55 ans de ménopause tardive.

En pratique, il est nécessaire d'attendre 12 mois d'aménorrhée pour pouvoir parler de ménopause.

3.1.2. Le syndrome climactérique

La carence œstrogénique explique le syndrome climactérique, qui peut parfois altérer significativement la qualité de vie.

3.1.2.1. Les bouffées de chaleur et les sueurs

Elles touchent plus d'une femme sur deux à la ménopause et sont parfois très invalidantes. Elles sont d'intensité variable, et se traduisent par une sensation de chaleur intense, brutale et transitoire, associée à une rougeur de la face et du tronc, et se terminent par des sueurs froides parfois suffisamment importantes pour obliger la patiente à se changer. Elles peuvent se produire à

toute heure de la journée et participent aux troubles du sommeil lorsqu'elles sont nocturnes.

Lorsqu'elles sont intenses ou fréquentes, elles constituent parfois un véritable handicap sur le plan social et professionnel. Elles peuvent persister pendant plusieurs années.

Sur le plan physiologique, elles seraient dues à une modification du métabolisme des amines cérébrales secondaire à la carence œstrogénique, mais le mécanisme n'est pas encore bien connu à l'heure actuelle.

3.1.2.2. La sécheresse vaginale et les troubles des organes génitaux

La réduction de l'imprégnation œstrogénique est responsable d'une modification des structures dont la trophicité était assurée totalement ou en partie par cette hormone, en particulier au niveau du tractus génital. Ces modifications peuvent perturber la sexualité de la femme.

La vulve et le vagin s'atrophient, les grandes et les petites lèvres s'amincissent et se dépigmentent, l'orifice vulvaire et la lumière vaginale se rétrécissent et la muqueuse vaginale devient sèche et fragile. Ces modifications peuvent être responsables de dyspareunie.

La flore de protection vaginale (flore de Döderlein) s'appauvrit d'où une plus grande sensibilité aux infections.

Le col utérin s'atrophie également et l'orifice cervical tend à se fermer, rendant parfois plus difficile la réalisation du frottis cervical au niveau de la zone de jonction.

Le volume de l'utérus diminue, et avec lui les fibromes dont il est éventuellement le siège.

On peut également constater une involution adipeuse des seins, ainsi qu'une diminution de la taille et de la pigmentation des mamelons.

3.1.2.3. Les troubles urinaires

Les infections urinaires deviennent plus fréquentes, favorisées par l'atrophie de la muqueuse et la modification de la flore vaginale.

Une incontinence urinaire d'effort parfois associée à un trouble de la statique pelvienne (prolapsus) peut se révéler durant cette période.

3.1.2.4. Les troubles neuropsychiques

Il s'agit de troubles de l'humeur (irritabilité, tristesse, anxiété, parfois véritable dépression), d'une insomnie, de pertes de mémoire, de modifications de la libido parfois responsables de troubles sexuels.

Ces symptômes ne sont pas toujours en rapport avec la privation œstrogénique et peuvent parfois être liés au vécu psychologique de la ménopause.

3.1.2.5. La prise de poids

Cette période s'accompagne souvent d'une prise de poids avec modification de la répartition de la masse corporelle de type androïde (accumulation de graisse au niveau de la taille).

La masse grasse augmente tandis que la masse maigre diminue.

3.1.2.6. La modification de la peau et des phanères

Au niveau de la peau, la carence œstrogénique est responsable d'un amincissement cutané et d'une perte d'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques et du collagène. Concernant ce phénomène, les rôles respectifs de la carence hormonale et du vieillissement sont mal précisés.

Les cheveux deviennent cassants.

La pilosité a tendance à diminuer dans les zones dépendantes des œstrogènes (région axillaire et pubienne). A l'inverse, il peut apparaître une pilosité de type androgénique (au niveau des lèvres supérieures et des joues). [2]

FREQUENCE DES SYMPTOMES EN RAPPORT AVEC LA MENOPAUSE SUR UN ECHANTILLON DE 293 FEMMES AGEES DE 45 A 55 ANS DANS LE MASSACHUSETTS	
SYMPTOMES	%
Bouffées de chaleur	57
Sudations nocturnes	35
Palpitations	29
Douleurs thoraciques	11
Essoufflements	24
Céphalées	58
Vertiges	24
Troubles du sommeil	60
Fatigue	45
Engourdissement	45
Douleurs articulaires	54
Augmentation de poids	22
Troubles digestifs	24
Incontinence urinaire	23
Sécheresse vaginale	27
Trouble de la libido	29
Douleurs aux rapports sexuels	11
Problèmes émotionnels	35
Anxiété	38
Nervosité	32
Dépression	32
Modification de l'humeur	44
Impatience	49
Difficulté à se concentrer	38
Perte de mémoire	46
Autres	6

D'après Makhlouf Obermeyer, Ménopause 2004 ; 11 : 456-65

Figure 2 : Fréquence des symptômes décrits en rapport avec la ménopause, exemple d'une étude américaine.

3.2. Les examens complémentaires

La prescription d'examens complémentaires est le plus souvent inutile. En effet, le diagnostic de ménopause est essentiellement clinique. Cependant, ils peuvent être utiles dans certaines situations particulières pour confirmer le diagnostic de ménopause :

- S'il existe des difficultés pour diagnostiquer l'aménorrhée, par exemple en cas d'hystérectomie
- En cas de tableau incomplet ou survenant à un âge inhabituel
- Si la femme est symptomatique et qu'un traitement hormonal est envisagé sans attendre un an d'aménorrhée.

Les principaux examens aidant au diagnostic de ménopause sont le test au progestatif et les dosages hormonaux.

3.2.1. Le test au progestatif

Il est intéressant essentiellement pour s'assurer de l'arrêt des sécrétions œstrogéniques sans attendre systématiquement un an d'aménorrhée, surtout si l'on envisage un traitement hormonal en raison de symptômes invalidants.

Ce test permet d'évaluer l'existence ou non d'une imprégnation œstrogénique. En effet, les œstrogènes font proliférer la muqueuse endométriale, et la progestérone n'a une action que sur un endomètre déjà sous influence œstrogénique.

Il consiste à administrer un traitement par progestatif dix jours par mois, durant trois mois consécutifs.

L'absence d'hémorragie de privation (test au progestatif négatif) signe dans ce contexte la carence œstrogénique et confirme donc la ménopause. S'il est positif (présence d'une hémorragie de privation), la patiente est encore en phase de péri-ménopause. [5]

3.2.2. Les dosages hormonaux

Les dosages hormonaux étant fréquemment utilisés comme aide au diagnostic de la ménopause, la HAS a diffusé un document en janvier 2005, afin de faire le point sur l'intérêt des dosages hormonaux chez les femmes de plus de 45 ans. [6]

Il apparaît que le dosage de LH n'a pas d'intérêt et n'est donc jamais recommandé.

Le dosage de FSH, quant à lui, n'est pas recommandé pour le diagnostic de ménopause en pratique courante, ni pour décider d'un traitement hormonal substitutif. En effet, la clinique et le test au progestatif doivent être privilégiés.

Par ailleurs, le dosage de FSH pour décider de l'arrêt de la contraception orale œstro-progestative (dosage classiquement réalisé la veille de la reprise de la pilule), n'est pas considéré comme utile. En effet, l'augmentation de FSH attendue après l'arrêt de la contraception œstro-progestative n'est pas toujours observée, de sorte que les dosages ne sont pas fiables pour affirmer le diagnostic de ménopause. L'incertitude du diagnostic de ménopause dans ce cas peut être inquiétante pour certaines femmes qui craignent la survenue d'une grossesse à l'arrêt de leur contraception. La stratégie proposée par la HAS dans ce cas est l'interruption de la contraception orale, le remplacement par un autre moyen de contraception non hormonal (dispositif intra-utérin au cuivre ou méthode mécanique) et le suivi clinique.

Le dosage de FSH doit être réservé à certaines situations cliniques comme l'hystérectomie, et doit dans ce cas être couplé au dosage de l'œstradiol. Dans ce cas, la ménopause sera fortement suspectée devant un taux de FSH élevé, supérieur à 20 mUI/ml, associé à une œstradiolémie basse inférieure à 20 pg/ml. Dans la réalité, les taux de FSH de ménopause confirmée sont souvent supérieurs à 80 mUI/ml.

Cependant, il existe une grande variabilité des dosages et les résultats sont parfois paradoxaux pendant la péri-ménopause, en rapport avec l'extrême variabilité du fonctionnement ovarien pendant cette période.

C'est pourquoi on peut être amené à répéter ces dosages, par exemple à 3 mois d'intervalle.

Avant 45 ans, le dosage sera systématique pour ne pas méconnaître une autre étiologie de l'aménorrhée.

4. Les conséquences de la ménopause

4.1. Les conséquences à court terme

Elles sont dominées par les troubles constituant le syndrome climatérique précédemment décrit : manifestations vaso-motrices (bouffées de chaleur, sueurs) qui sont souvent au premier plan, sécheresse vaginale, troubles neuropsychiques (troubles du sommeil et de l'humeur), modification de la peau et des phanères, prise de poids.

La durée de ces symptômes après le début de la ménopause est très variable d'une femme à l'autre, mais le plus souvent les bouffées de chaleur s'atténuent après quelques années.

4.2. Les conséquences à long terme

Les conséquences pathologiques de la ménopause sont liées à la carence hormonale et notamment œstrogénique à laquelle se surajoute le phénomène normal du vieillissement.

Les principales conséquences à long terme de cette carence hormonale sont représentées par l'augmentation du risque d'ostéoporose et de maladies cardiovasculaires. Le rôle de la ménopause sur le système nerveux central et en particulier dans la survenue de démences n'est pas encore clairement établi.

4.2.1. L'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une diminution de la densité osseuse, associée à des altérations de la micro-architecture de l'os, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture (définition de l'OMS).

A la ménopause, la carence œstrogénique entraîne une accélération du processus physiologique de déminéralisation osseuse par modification de l'activité de remodelage osseux. On constate une accélération de l'activité de résorption osseuse ostéoclastique, une diminution de l'activité ostéoblastique, mais aussi une diminution de l'absorption intestinale de calcium. Ce phénomène touche d'abord l'os trabéculaire (vertèbres, poignets) puis secondairement l'os cortical (os longs). Il en résulte une augmentation du risque de fracture du poignet, du col fémoral et de fracture-tassement vertébral. [5]

Le risque ostéoporotique est fonction de la rapidité de la perte osseuse post-ménopausique, mais aussi du capital osseux de chaque femme. Ces deux éléments sont dépendants de facteurs génétiques et de facteurs comportementaux. La HAS, dans ses recommandations de 2006, reconnaît comme facteurs de risque d'ostéoporose : l'âge, le sexe féminin, la génétique (antécédents familiaux d'ostéoporose), l'inactivité physique, la carence vitamino-calcique, le tabagisme, l'alcoolisme, un faible indice de masse corporelle, la ménopause et des pathologies ou traitements inducteurs d'ostéoporose.

L'ostéodensitométrie est l'examen de référence pour diagnostiquer l'ostéoporose (T-Score < -2.5) et évaluer le risque fracturaire. Cet examen n'est cependant pas recommandé chez toutes les femmes ménopausées. Les indications de l'ostéodensitométrie chez la femme ménopausée sont résumées dans le tableau 1. [7] [8]

De même, il n'est pas recommandé de réaliser une ostéodensitométrie de contrôle chez une femme ménopausée avec indication de THS.

Indication de l'ostéodensitométrie chez la femme ménopausée
Fracture vertébrale ou fracture périphérique sans caractère traumatique ou pathologique évident
Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré
Indice de masse corporelle inférieur à 19kg/m ²
Ménopause survenue avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause
Antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose supérieure ou égale à 7,5mg/jour (équivalent prednisone)
Antécédent documenté de pathologie potentiellement inductrice d'ostéoporose (hypogonadisme prolongé, hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive)

Tableau 1 : Indications de l'ostéodensitométrie chez la femme ménopausée (y compris sous traitement hormonal de la ménopause utilisé à des doses inférieures à celles recommandées pour la protection osseuse)

4.2.2. Le risque cardiovasculaire

L'incidence des accidents cardiovasculaires augmente chez les femmes après la ménopause, et la fréquence des coronaropathies va rejoindre celle des hommes.

Concernant ce phénomène, le rôle respectif de l'âge et de la carence œstrogénique est controversé, mais la carence en œstrogènes semble bien jouer un rôle. En effet on a constaté qu'une ovariectomie chez une femme jeune est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Cependant cette carence n'explique pas tout car la substitution par des œstrogènes ne corrige pas cet excès de risque dans les études.

L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations, résumées dans le tableau 2 :

- Des perturbations métaboliques au niveau des lipides et des glucides, et des modifications de la répartition de la masse grasse et de l'hémostase.
- Des altérations de la structure et de la réactivité de la paroi vasculaire, avec une diminution de la vaso-réactivité artérielle et une progression de l'athérosclérose.
- Des altérations de la dynamique cardiaque. [8]

Métabolisme des lipides et lipoprotéines	-Augmentation du cholestérol total et LDL (et à un degré moindre du VLDL et de l'apolipoprotéine B) -Diminution du cholestérol HDL -Augmentation des triglycérides -Augmentation de l'oxydation des LDL
Métabolisme des hydrates de carbone	Développement d'une résistance à l'insuline
Composition corporelle	Redistribution abdominale des masses adipeuses
Modifications de l'hémostase	-Augmentation du fibrinogène -Augmentation du facteur VII -Augmentation du PAI-1 (inhibiteur de l'activateur du plasminogène)
Facteurs vasculaires	-Tendance à une augmentation de la pression artérielle systolique -Augmentation de la rigidité artérielle -Développement de l'athérosclérose

Tableau 2 : Principales modifications métaboliques et vasculaires consécutives à l'installation de la ménopause.

4.2.3. Le système nerveux central

Certains troubles neuropsychiques du syndrome climatérique tels que les troubles de l'humeur, du sommeil ou la baisse de la libido semblent liés à l'effet de la carence oestrogénique sur le système nerveux central.

La possibilité d'une dégradation des fonctions cognitives liée à la carence oestrogénique à la ménopause a été évoquée, portant notamment sur les capacités de mémorisation, les performances verbales et le raisonnement

abstrait. Cette carence pourrait représenter un facteur impliqué dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de preuve liant la carence œstrogénique à des troubles cognitifs. [8]

5. Les traitements de la ménopause

Le principal objectif des différents traitements de la ménopause est la diminution des troubles fonctionnels dont se plaignent les femmes à la ménopause. Le traitement hormonal substitutif (THS) fait partie, dans cette indication, des traitements de référence, mais il existe d'autres alternatives qui peuvent soulager ces symptômes.

5.1. Le traitement hormonal substitutif

5.1.1. Définition

Le traitement hormonal de la ménopause (THM), aussi appelé traitement hormonal substitutif (THS), consiste à administrer des œstrogènes dans le but de contrebalancer les effets de la carence œstrogénique survenant à la ménopause.

Il est nécessaire d'y associer un traitement progestatif chez la femme non-hystérectomisée pour contrecarrer l'effet prolifératif des œstrogènes sur la muqueuse utérine.

5.1.2. Les indications du THS

A l'heure actuelle, le traitement hormonal substitutif ne garde que peu d'indications.

L'indication majeure est la présence d'un syndrome climatérique invalidant. Par ailleurs, le THS garde une indication dans la prise en charge de l'ostéoporose, mais ne constitue pas un traitement de première intention.

5.1.2.1. Le syndrome climatérique

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont recommandés comme traitement de première intention chez les femmes présentant des troubles du climatère invalidants, et ce quel que soit le statut de la patiente vis-à-vis de l'ostéoporose. Ces troubles constituent l'indication majeure du THS, mais la prescription est subordonnée à son acceptation par la patiente après délivrance d'une information objective sur les bénéfices et les risques d'un tel traitement. [7]

Cependant, cette notion de sévérité mentionnée dans les recommandations est mal définie. En pratique, la commission qui a participé à l'élaboration des recommandations suggère de considérer que cette indication correspond à des troubles suffisamment gênants, ou perçus comme tels, qui amènent une femme à demander un traitement médicamenteux et à en accepter la prescription après information et discussion sur le rapport bénéfice/risque.

5.1.2.2. L'ostéoporose

Il n'est pas recommandé de prescrire de façon systématique un THS à une femme ménopausée dans le seul but de préservation du capital osseux ou de prévention des fractures. En effet, aucune étude ne démontre l'efficacité à long terme du THS après arrêt du traitement sur la prévention des fractures.

La réalisation d'une ostéodensitométrie n'est indiquée chez la femme ménopausée qu'en cas de facteurs de risque associés (tableau 1).

Si celle-ci est indiquée, les recommandations dépendent du résultat :

- En cas de densité minérale osseuse normale (T-Score > -1), il n'est pas recommandé de prescrire un traitement, quel qu'il soit. Une simple action préventive basée sur des règles hygiéno-diététiques peut être mise en place.
- En cas d'ostéopénie (T-Score compris entre -1 et $-2,5$), il est possible mais non nécessaire d'envisager un traitement, en fonction des facteurs de risque fracturaire associés. Si l'on envisage un traitement, les biphosphonates ou le raloxifène seront prescrits en première intention. Le THS ne sera utilisé qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à ces deux traitements. La supplémentation vitamino-calcique peut également être envisagée en première intention.
- En cas d'ostéoporose avérée (T-Score $< -2,5$), les biphosphonates et le raloxifène sont indiqués en première intention. Le THS sera indiqué en cas d'intolérance à ces deux traitements. [7]

5.1.3. Les contre-indications

D'après le VIDAL 2014, les contre-indications du THS, qui sont en fait les contre-indications aux œstrogènes, sont les suivantes :

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédent de cancer du sein
- Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées, par exemple le cancer de l'endomètre
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Hyperplasie endométriale non traitée
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux idiopathique ou accident thromboembolique veineux en évolution (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)

- Anomalies thrombophiliques connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine)
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (par exemple infarctus du myocarde, angor)
- Affection hépatique aigüe ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques
- Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients
- Porphyrurie.

Par ailleurs, le traitement devra être immédiatement arrêté en cas de survenue d'un des signes suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la pression artérielle
- Céphalées de type migraines inhabituelles.

5.1.4. Les effets bénéfiques du THS

5.1.4.1. Amélioration du syndrome climatérique

L'efficacité du THS sur les troubles du climatère a été prouvée par de nombreuses études. Ainsi, les dernières recommandations de la HAS concluent à une amélioration des bouffées de chaleur, des sudations nocturnes et de la sécheresse vaginale (niveau de preuve 1). [7]

5.1.4.2. Efficacité dans la prévention de la perte osseuse

En prévention primaire du risque fracturaire (vertèbre, poignet, hanche) chez la femme ménopausée, le THS est le seul traitement dont l'effet est démontré (niveau de preuve 1).

Le THS a montré un effet bénéfique sur la perte osseuse post-ménopausique mesurée par ostéodensitométrie. Cette augmentation

de densité minérale osseuse est particulièrement nette la première année (niveau de preuve 1) puis tend vers un plateau. Elle est dose-dépendante et existe avec tous les schémas thérapeutiques. A l'arrêt du THS, la perte osseuse s'accélère.

Cependant, les études ne permettent pas d'évaluer s'il existe un gain de densité minérale osseuse au-delà de 5 ans. Il semble que l'effet protecteur anti-fracturaire persiste moins de 5 ans après arrêt du THS (niveau de preuve 2). [7]

5.1.4.3. Protection contre le cancer colorectal

Le THS œstro-progestatif a un effet protecteur vis-à-vis du cancer colorectal, semblant plus marqué pour le cancer du colon (niveau de preuve 1), mais cet effet reste discuté pour les œstrogènes seuls.

Cependant, les cancers du colon chez les utilisatrices de THS semblent de stade plus avancé (niveau de preuve 1). [7]

5.1.4.4. Rôle sur la qualité de vie

L'étude WHI n'a pas montré d'effet du THS sur la qualité de vie, hormis une petite réduction statistiquement significative des troubles du sommeil. [9]

L'étude HERS, quant à elle, a évalué quatre dimensions de la qualité de vie : l'activité physique, l'énergie/ fatigue, la santé mentale et les symptômes dépressifs. Les résultats montrent une diminution significative des scores et donc un effet négatif dans tous les domaines sauf pour les symptômes dépressifs. D'autre part, ces effets semblent liés à l'existence ou non de symptômes de la ménopause, et notamment les bouffées de chaleur, avec une amélioration des scores de santé mentale et symptômes dépressifs en présence de bouffées de chaleur. [10]

Il est donc difficile de conclure que le THS améliore la qualité de vie, surtout en l'absence de troubles du sommeil ou de bouffées de chaleur.

5.1.4.5. Rôle sur les troubles cognitifs

La prévention des troubles cognitifs a longtemps été un objectif revendiqué du THS.

Cependant, les études (notamment l'étude WHI) ont montré une absence de bénéfice sur les fonctions cognitives chez les femmes de plus de 65 ans, voire même un effet délétère (résultat du MMSE significativement plus faible dans le groupe traité, $p=0.04$). [11]

5.1.5. Les risques du THS

5.1.5.1. Risque de cancer du sein

Il existe un sur-risque de cancer du sein chez les patientes utilisant un THS œstro-progestatif (niveau de preuve 1), quels que soient la voie d'administration ou le schéma thérapeutique. Ce sur-risque augmente avec la durée de traitement (niveau de preuve 2). Il est formellement démontré au-delà de 5 ans d'utilisation, et retombe à une valeur proche des non-utilisatrices dans les 5 ans qui suivent l'arrêt du traitement.

Le THS œstro-progestatif augmente le risque relatif de 1,3 à 2 pour des durées d'utilisation supérieures à 5 ans, soit 4 à 6 cas supplémentaires pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans.

Les études ne permettent pas de conclure si un traitement par œstrogène seul majore le risque de cancer du sein (niveau de preuve 1).

Certaines données suggèrent que ce risque varie en fonction du type de progestatif utilisé (niveau de preuve 4).

Dans l'étude WHI, ce sur-risque est associé au diagnostic de stades plus avancés chez les utilisatrices de THS, notamment au niveau de la taille (niveau de preuve 1). Il peut exister sous THS une augmentation de densité mammaire chez 5 à 25% des femmes pouvant gêner la lecture des mammographies et être responsable de ce retard au diagnostic.

Par ailleurs, certaines études observationnelles indiquent que les tumeurs pourraient présenter des caractéristiques biologiques et histo-pronostiques plus favorables chez les utilisatrices de THS, notamment en termes de moindre fréquence de grade III (niveau de preuve 2). Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans l'étude WHI. [7]

5.1.5.2. Risque thromboembolique veineux

Il existe une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire) chez les utilisatrices de THS œstro-progestatif, ce qui ne semble pas exister avec les œstrogènes par voie transdermique (niveau de preuve 3). Ce dernier point demande à être confirmé par d'autres études.

Cependant, ce sur-risque ne justifie pas de ne pas prescrire ou d'interrompre un THS qui aurait par ailleurs un bénéfice élevé dans une population à faible risque thromboembolique veineux, mais doit inciter à ne pas prescrire de THS dans une population à haut-risque. [7]

5.1.5.3. Risque cardiovasculaire

On a longtemps pensé que le THS avait un rôle protecteur sur le système cardiovasculaire. Les études plus récentes ont montré que le THS, qu'il soit œstro-progestatif ou par œstrogènes seuls,

n'exerçait pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne, chez les femmes avec ou sans antécédent cardiovasculaire.

Il existe en réalité une augmentation du risque coronarien sous THS œstro-progestatif, indépendamment de la durée de traitement.

Cependant, chez les femmes à bas risque cardiovasculaire, ce sur-risque ne justifie pas de ne pas prescrire un THS qui aurait par ailleurs un bénéfice élevé d'autre nature. [7]

5.1.5.4. Risque cérébro-vasculaire

Le THS œstro-progestatif ou par œstrogènes seuls augmente le risque cérébro-vasculaire, indépendamment de la durée de traitement. Il s'agit d'une augmentation du risque des accidents vasculaires cérébraux ischémiques mais non des accidents hémorragiques. Il pourrait être augmenté de 30% d'après certaines études.

Cependant, chez les femmes à bas risque cérébro-vasculaire, ce sur-risque ne justifie pas de ne pas prescrire un THS qui aurait par ailleurs un bénéfice élevé d'autre nature. [7]

5.1.5.5. Risque de cancer de l'endomètre et des ovaires

Le THS par œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre (niveau de preuve 1). C'est pourquoi il est associé à un progestatif. Cette association diminue le sur-risque en cas d'administration séquentielle et l'annule en cas de traitement continu (niveau de preuve 1).

Concernant le risque de cancer de l'ovaire, les études sont discordantes et ne permettent pas de conclure. Il n'y a donc pas de donnée pour interdire un THS après un traitement de cancer de l'ovaire ou de tumeur dite « borderline » (tumeur ayant des

caractéristiques histopathologiques intermédiaires entre les tumeurs bénignes et malignes). [7]

5.1.5.6. Incontinence urinaire

L'étude WHI s'est intéressée à cette question, en évaluant l'incidence de l'incontinence urinaire à un an chez les femmes qui en étaient indemnes, et la sévérité de l'incontinence urinaire à un an pour les femmes qui en étaient atteintes. Les résultats ont mis en évidence une augmentation du risque d'apparition d'incontinence urinaire, ainsi qu'une aggravation de cette incontinence pour les femmes qui en souffraient déjà. [12]

5.1.5.7. Lithiase biliaire

Le risque de lithiase biliaire serait augmenté par l'utilisation d'un THS.

L'étude E3N a permis de constater une augmentation du risque de cholécystectomie chez les femmes exposées à un THS, avec un risque relatif de 1,10 [1,01-1,20]. [13]

Effets potentiels ou avérés des traitements en fonction du type de THS

Hypothèses : 30% de femmes exposées dont : 80% d'oestroprogestatifs 20% d'oestrogènes seuls	Nombre de cas attendu en l'absence de THS (pour 100 000 femmes/an)	Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) <i>Oestroprogestatifs</i>	Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) <i>Oestrogènes seuls</i>
Cancers* :			
Cancer du sein	268 [251 ; 283]	+64 [3 ; 136]	0
Cancer de l'endomètre	23 [23 ; 24]	0	(+42) [31 ; 57] [§]
Cancer du côlon	57 [53 ; 60]	-22 [-35 ; -7]	0
Effets cardio-vasculaires :			
Infarctus du myocarde**	69 [65 ; 73]	+17 [0 ; 35]	0
Accident vasculaire cérébral**	83 [75 ; 90]	+26 [2 ; 51]	+32 [9 ; 58]
Maladie thrombo-embolique veineuse***	159 [138 ; 180]	+177 [104 ; 251]	+52 [-2 ; 109]
Effets sur les fractures*** :			
Fracture du col [†]	36 [33 ; 38]	-12 [-20 ; -1]	-14 [-23 ; -3]
Tassement des vertèbres	108 [98 ; 115]	-38 [-62 ; -8]	-41 [-67 ; -7]
Fracture des poignets [†]	480 [459 ; 500]	-139 [-205 ; -69]	-139 [-205 ; -69]

[§] Non justifié en cas d'hystérectomie : à pondérer. * Estimations à partir des registres du cancer français (151) ; ** Estimations à partir de l'étude MONICA (93) ; *** Estimations à partir des études WHI.

[†]Extrapolation à partir des données complètes de la WHI, non significatif pour la classe d'âge 50 à 60 ans. Les risques retenus sont ceux correspondant à l'ensemble des femmes de la WHI.

Figure 3 : Effets potentiels ou avérés des traitements en fonction du type de THS, document tiré des recommandations de l'Afssaps de 2004.

5.1.6. Le bilan pré-thérapeutique

5.1.6.1. Interrogatoire et examen clinique

Après avoir confirmé la réalité de la ménopause et évalué la sévérité du syndrome climatérique, l'interrogatoire doit recueillir les antécédents personnels et familiaux de la patiente à la recherche de contre-indications au THS, et faire préciser l'existence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire.

Conformément à la loi du 4 mars 2002, la patiente doit également recevoir une information claire sur les bénéfices et les risques d'un tel traitement. [7]

L'examen clinique, quant à lui, comporte une mesure du poids et de la pression artérielle, une palpation des seins et un examen gynécologique, avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal si celui-ci date de plus de 3 ans ou s'il existe une modification d'aspect du col.

5.1.6.2. Examens complémentaires

Certains examens complémentaires sont indispensables avant la prescription d'un THS.

Un bilan biologique doit être demandé, comprenant un dosage de la glycémie et une exploration des anomalies lipidiques (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides).

Il est également nécessaire de demander une mammographie bilatérale et comparative. Pour la plupart des professionnels, une mammographie datant de moins de 1 an est exigée. [14]

En l'absence de doute sur une pathologie endocavitaire, l'échographie utéro-ovarienne ne doit pas être réalisée. En effet, aucune étude n'a démontré le bien fondé de sa réalisation systématique.

Concernant l'ostéodensitométrie, nous avons vu précédemment qu'elle ne doit pas être systématique chez les femmes ménopausées avant prescription d'un THS. Les indications sont résumées dans le tableau 1. [15]

5.1.7. Les modalités du THS

5.1.7.1. Les œstrogènes

En France, l'œstrogène naturel est le traitement de référence, représenté par le 17- β -œstradiol.

Il peut être administré par voie orale ou par voie locale transdermique (patch) ou percutanée (gel). Certaines études montrent que l'utilisation par voie transdermique limiterait l'augmentation des VLDL, des triglycérides et des facteurs de la coagulation en évitant le premier passage hépatique, et diminuerait le risque thromboembolique veineux (niveau de preuve 3). [16]

La dose quotidienne de 17- β -œstradiol permettant une prévention de l'ostéoporose est de 1 à 2 mg/jour per os, ou 50 à 100 μ g/24h par voie transdermique.

En cas d'hystérectomie, il peut être administré seul, mais doit être associé à un progestatif dans le cas contraire.

Les œstrogènes conjugués équins sont les plus utilisés aux Etats-Unis et donc ceux utilisés dans les grandes études épidémiologiques. [2]

5.1.7.2. Les progestatifs

Leur association aux œstrogènes est indispensable chez les femmes non hystérectomisées, afin de prévenir le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre.

Les produits habituellement utilisés en France sont la progestérone naturelle et les progestatifs de synthèse comprenant les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone, les pregnanes et les norpregnanes.

Les progestatifs dérivés de la 19-Nortestostérone doivent être évités en raison de leur effet androgénique délétère sur les paramètres métaboliques (profil lipidique athérogène). [2]

Œstradiol par voie orale	Œstradiol par voie locale	
Comprimés	Dispositifs transdermiques	Gels
ESTRADIOL 1-2mg ESTREVA 1.5mg ESTROFEM 1-2mg OROMONE 1-2mg PROGYNOVA 1-2mg PROVAMES 1-2mg	CLIMARA 50µg/24h DERMESTRIL 25-50-100µg/24h DERMESTRIL SEPTEM 25-50-100µg/24h ESTRADERM TTS 25µg/24h ESTRAPATCH 40-60-80µg/24h FEMSEPT 50-75-100µg/24h OESCLIM 25-37.5-50µg/24h THAIS 25-50-100µg/24h THAIS SEPT 25-50-75µg/24h VIVELLEDOT 25-37.5-50-75-100µg/24h	DELIDOSE 0.5-1mg ESTREVA 0.1% OESTRODOSE 0.06% OESROGEL 0.06%

Tableau 3 : Spécialités d'œstrogènes indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (d'après VIDAL RECOS 2012, p.1325)

Progestérone naturelle	MENAELLE 100mg PROGESTERONE 100-200mg UTROGESTAN 100-200mg	
Progestatif de synthèse	CHLORMADINONE	CHLORMADINONE 2-5-10mg LUTERAN 2-5-10mg
	DYDROGESTERONE	DUPHASTON 10mg
	MEDROGESTONE	COLPRONE 5mg
	NOMEGESTROL	LUTENYL 3.75-5mg NOMEGESTROL 5mg
	PROMEGESTONE	SURGESTONE 0.125-0.25-0.5mg

Tableau 4 : Spécialités de progestatifs indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (d'après VIDAL RECOS 2012, p.1326)

Œstradiol + Cyprotérone	CLIMENE comprimé
Œstradiol + DiénoGEST	CLIMODIENE 2/2mg comprimé
Œstradiol + Drospirénone	ANGELIQ 1/2mg comprimé
Œstradiol + Dydrogestérone	CLIMASTON 1/5-1/10-2/10mg comprimé
Œstradiol + Gestodène	AVADENE 1/0.025mg comprimé
Œstradiol + Lévonorgestrel	FEMSEPTCOMBI 50/10-50/7µg/24H
Œstradiol + Médroxyprogestérone	DIVINA comprimé DUOVA 1/2.5-1/5-2/5mg
Œstradiol + Nomégestrol	NAEMIS comprimé
Œstradiol + Noréthistérone	ACTIVELLE comprimé KLIOGEST comprimé NOVOFEMME comprimé TRISEQUENS comprimé

Tableau 5 : Associations œstro-progestatives fixes indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (d'après VIDAL RECOS 2012, p.1327)

5.1.7.3. Les différents schémas thérapeutiques

Les œstrogènes peuvent être utilisés soit de façon discontinue, généralement 25 jours par mois, soit de façon continue. En prévention de l'hyperplasie endométriale, le progestatif doit y être associé au moins 12 jours par cycle de traitement.

Selon le mode d'administration du progestatif, on détermine deux grands types de schémas : le schéma séquentiel dit « avec règles » et le schéma combiné dit « sans règles ».

Le choix du traitement dépend donc de la préférence de la patiente.

5.1.7.3.1. Les schémas séquentiels (dits « avec règles »)

Le traitement œstrogénique est généralement donné de façon discontinue, 25 jours par mois, et associé à un progestatif les 12 derniers jours du traitement au minimum. C'est le schéma séquentiel discontinu. Une hémorragie de privation survient généralement dans les 2 à 3 jours qui suivent l'arrêt des traitements le 25^{ème} jour.



Figure 4 : Exemple de traitement hormonal substitutif en schéma séquentiel discontinu

Le traitement œstrogénique peut également être donné en continu, associé à un progestatif pendant au moins 12 jours (généralement du 13 au 25^{ème} jour). C'est le schéma séquentiel continu. La survenue d'une hémorragie de privation après l'arrêt du progestatif est alors moins constante. [17]



Figure 5 : Exemple de traitement hormonal substitutif en schéma séquentiel continu

5.1.7.3.2. Les schémas combinés (dits « sans règles »)

L'œstrogène est alors associé au progestatif. Ils sont administrés ensemble, soit 25 jours par mois dans le schéma combiné discontinu, soit sans interruption dans le schéma combiné continu.

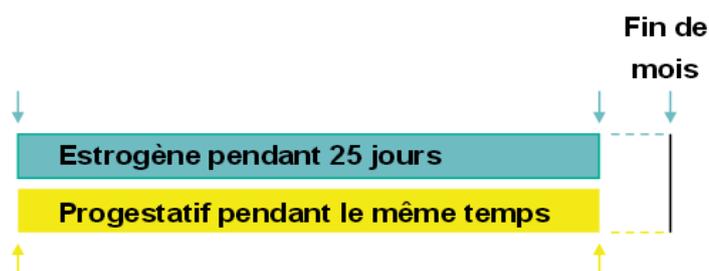


Figure 6 : Traitement hormonal substitutif en schéma combiné discontinu.

Dans le schéma discontinu, l'interruption du traitement n'est généralement pas associée à la survenue d'hémorragie de privation, mais des spotting peuvent parfois être observés avec ce type de schéma.

Dans ces schémas, la posologie du progestatif est réduite de moitié par rapport à la dose utilisée dans les traitements séquentiels. [17]

5.1.8. La surveillance

Le suivi de la femme ménopausée sous THS ne devrait pas différer de celui de la femme ménopausée ne prenant pas de traitement.

Les patientes doivent bénéficier d'un examen clinique régulier. La première consultation doit avoir lieu quelques mois après l'introduction du traitement, pour en évaluer la tolérance et l'efficacité.

Au cours de ces consultations, il faut rechercher la dose minimale efficace d'œstrogènes. Un sous-dosage se traduit par la réapparition des troubles du syndrome climatérique, et un surdosage au contraire se traduit par l'apparition de tensions et douleurs mammaires ou mastodynies, ou une prise de poids avec gonflement. La posologie doit donc être adaptée en fonction de la clinique.

Il faut également rechercher la présence de facteurs de risque cardiovasculaire par l'interrogatoire (recherche d'un tabagisme), l'examen clinique (mesure du poids, de la tension artérielle) et un bilan biologique régulier (cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, glycémie à jeun). La présence de facteur de risque modéré et isolé ne constitue pas une contre-indication majeure et permanente à la prescription d'un THS, mais pour les femmes sous THS, comme pour l'ensemble de la population, une prise en charge efficace de ces facteurs de risque est recommandée.

Sur le plan gynécologique, le suivi doit être le même que celui de toute femme ménopausée, avec une palpation des seins, la réalisation d'un frottis cervico-vaginal tous les 3 ans jusqu'à 65 ans, et l'incitation à participer au dépistage organisé du cancer du sein (mammographie tous les 2 ans de 50 à 74 ans). L'augmentation de densité mammaire peut cependant gêner le diagnostic et pourrait faire envisager une stratégie de surveillance adaptée (échographie complémentaire ou raccourcissement

de l'intervalle des mammographies), mais ces protocoles sont à évaluer. L'échographie utéro-ovarienne ne sera demandée qu'en cas de métrorragies.

Il n'est pas recommandé de réaliser d'ostéodensitométrie de contrôle chez la femme ménopausée chez laquelle le THS est indiqué, prescrit à dose efficace et bien suivi. [7]

D'après les recommandations, il apparaît opportun de vérifier la nécessité de poursuivre le traitement une fois par an, à l'aide d'une fenêtre thérapeutique (accord professionnel). Pour cela, on peut réduire la dose d'œstrogènes administrée ou suspendre le traitement pendant quelques semaines. La réapparition des troubles et la volonté de la patiente de poursuivre le traitement pourront amener à le reprendre. [7]

Dans tous les cas, la prescription du THS devrait être limitée à 5 ans.

5.2. Les alternatives au THS

5.2.1. Les alternatives pour la prise en charge du syndrome climatérique

5.2.1.1. La tibolone

Il s'agit d'un traitement hormonal non-substitutif dérivé stéroïdien de la 19-nortestostérone, commercialisé sous le nom de LIVIAL®, qui possède à la fois des propriétés de type œstrogénique, progestatif et androgénique faible. Il améliore les troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes), les troubles trophiques génito-urinaires (sécheresse vaginale, dyspareunie, incontinence urinaire), les troubles psychiques (troubles du sommeil et de l'humeur) ainsi que la densité minérale osseuse même s'il n'a pas l'AMM dans ce

cadre. Etant donné son effet sur le profil lipidique et pro-thrombotique, ainsi que l'augmentation du risque de cancer du sein et de l'endomètre, les contre-indications sont les mêmes que celles du THS. Il est généralement bien toléré. Ce traitement n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie. [5]

5.2.1.2. La béta-alanine

Il s'agit d'un acide aminé qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique comme inhibiteur non-hormonal des bouffées de chaleur, commercialisé sous le nom d'ABUFENE®. Son efficacité est très modérée mais il est bien toléré. Il n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie. [17]

5.2.1.3. Les œstrogènes par voie vaginale

Les traitements locaux par voie vaginale peuvent être utiles lorsque le déficit œstrogénique se manifeste par des symptômes liés à l'atrophie vulvo-vaginale, et notamment les dyspareunies. L'œstriol et le promestriène sont les principes actifs pouvant être administrés par voie vaginale, en ovule ou en crème. [17]

5.2.1.4. Les phyto-œstrogènes

Il s'agit de médicaments dérivés de nutriments d'origine végétale, ayant une action par similitude structurale avec l'œstradiol. Il existe 3 sous-groupes (isoflavones, lignanes, coumestane), dérivant surtout du soja, mais aussi des lentilles, des pois ou de la luzerne. Ils seraient efficaces sur les bouffées de chaleur, mais posent le problème de la sécurité d'emploi en l'absence d'études fiables. [5]

L'ANAES rappelle d'ailleurs en 2004 que « si les phyto-œstrogènes peuvent être efficaces sur les bouffées de chaleur, ils possèdent

probablement les mêmes effets indésirables que les œstrogènes. Les risques de ces produits ne sont donc pas évalués ni contrôlés et leur consommation ne répond pas aux exigences de la sécurité sanitaire des médicaments ». [7]

5.2.1.5. La DHEA

La DHEA (Dehydroépiandrostérone) est un précurseur d'hormones masculines (testostérone), et à moindre degré féminines (œstradiol) auquel on prête depuis longtemps une action anti-vieillessement. Mais les preuves de son efficacité sont insuffisantes et elle pourrait présenter des risques (stimulation de la croissance des cancers hormono-dépendants, augmentation du risque cardiovasculaire). Pour toutes ces raisons, d'après l'ANSM, il ne peut être conseillé de prescrire la DHEA dans le cadre de la lutte contre les effets du vieillissement ou chez la femme ménopausée. [18]

5.2.2. Les alternatives pour la prise en charge de l'ostéoporose

Outre les mesures hygiéno-diététiques (activité physique et supplémentation vitamino-calcique), il existe plusieurs traitements spécifiques de l'ostéoporose en alternative au THS.

Les biphosphonates sont indiqués en première intention chez la femme ménopausée ostéoporotique et éventuellement en cas d'ostéopénie avec facteurs de risque fracturaire associés. Ils agissent en bloquant la résorption osseuse par inhibition des ostéoclastes.

Les SERM (Selective Estradiol Receptor Modulator) dont le chef de file est le Raoxifène (EVISTA®), sont des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes qui possèdent des activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux œstrogènes. Ils agissent comme agonistes sur l'os, mais pas sur l'hypothalamus, l'utérus ou le sein. Ils sont donc efficaces en prévention

et traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, avec une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales. Par ailleurs, leur effet anti-œstrogène au niveau du sein les rendrait protecteurs contre le cancer du sein [19]. Le principal effet indésirable est l'augmentation du risque thromboembolique. [5]

6. Rappel sur les grandes études scientifiques

Depuis le début des années 2000, les études publiées sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause ont apporté des données concernant les bénéfices et les risques du THS et ont conduit à la révision des recommandations de la HAS en 2004.

6.1. L'étude de la Women's Health Initiative (WHI)

Il s'agit d'une étude américaine, multicentrique, prospective, randomisée, et en double-aveugle, ayant inclus 16 608 femmes de 50 à 79 ans, ménopausées, n'ayant pas subi d'hystérectomie. Elles ont été randomisées pour recevoir un traitement comportant 0,625mg d'œstrogènes conjugués équins (CEE) et 2,5mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) ou un placebo, pendant une durée moyenne de 5,2 ans.

L'étude a montré que le traitement associant CEE et MPA augmentait le risque coronarien (HR=1.29 [1.02-1.63]), mais aussi le risque de cancer du sein (HR=1.26 [1.00-1.59]), d'accident vasculaire cérébral (HR=1.41 [1.07-1.85]) et de maladie thromboembolique veineuse (HR=2.11 [1.58-2.82]). En revanche, il diminuait significativement le risque de fractures (HR= 0.66 [0.45-0.98] pour les fractures de hanche, HR= 0.66 [0.44-0.98] pour les fractures vertébrales, HR=0.77 [0.69-0.86] pour les autres fractures) et de survenue de cancer colo-rectal (HR= 0.63 [0.43-0.92]). [20]

Concernant le risque de cancer du sein, des précisions ont été apportées, montrant que les tumeurs mammaires étaient identiques sur l'histologie et le

grade, mais diagnostiquées à un stade plus avancé ($p=0.04$) et avec un taux de mammographies anormales après un an de traitement plus important ($p<0.001$).

Une autre analyse a montré un effet néfaste du traitement sur la fonction cognitive et le risque de démence. [11]

Par ailleurs, les analyses ont suggéré une augmentation du risque d'incontinence urinaire à un an sous traitement, et une aggravation de cette incontinence à un an chez les femmes qui en étaient déjà atteintes. [12]

Aucune amélioration de la qualité de vie n'a pu être démontrée. [9]

Une deuxième étude a été réalisée sur 10 739 femmes hystérectomisées, randomisées pour recevoir 0.625mg de CEE ou un placebo et n'a montré qu'une augmentation du risque d'AVC (HR=1.39 [1.10-1.77]) et une diminution du risque de fracture, mais pas de résultat significatif sur le risque de pathologie coronarienne. [21]

Cependant, cette étude a des limites. En effet, les résultats ne sont pas forcément extrapolables à la population française.

Dans la WHI, les femmes étaient plus âgées, plus grosses ou présentaient plus de facteurs de risque cardiovasculaire que les femmes françaises (69,5% des femmes en surpoids, 34,2% d'obèses, 35,7% suivaient un traitement antihypertenseur, 12,5% avaient une hypercholestérolémie, 4,4% étaient diabétiques, 50% déclaraient un tabagisme actuel ou ancien).

De plus, les types de traitements utilisés diffèrent de ceux principalement administrés en France, notamment concernant les œstrogènes. En effet, les œstrogènes conjugués équins sont les plus utilisés aux Etats-Unis alors qu'en France, l'œstrogène naturel est le traitement de référence, représenté par le 17- β -œstradiol.

6.2. La Million Women Study (MWS)

Il s'agit d'une étude de cohorte sur une population de 1 084 110 femmes de 50 à 64 ans, invitées à participer au dépistage organisé du cancer du sein

dans 61 centres de dépistage du Royaume-Uni, recrutées entre 1996 et 2001. La moitié d'entre elles avaient déjà reçu un THS à un moment de leur vie.

Cette étude confirmait l'augmentation du risque de cancer du sein associée au THS (RR=1.66 [1.58-1.75]), et montrait un résultat limite concernant l'augmentation du risque de décès par cancer du sein (RR=1.22 [1.00-1.48]) pour les utilisatrices avec traitement en cours. Cette augmentation du risque de cancer du sein était significative que le traitement soit une association œstro-progestative (RR=2 [1.88-2.12]), un traitement par œstrogènes seuls (RR=1.30 [1.21-1.40]), ou la tibolone (RR=1.5 [1.25-1.68]), et quelle que soit la voie d'administration des oestrogènes. Le risque semblait plus important si le traitement était débuté rapidement après la ménopause. [22]

Par ailleurs, la réduction du risque de fracture n'était constatée dans cette étude que pour un THS en cours (RR=0.62 [0.58-0.66]), mais pas pour un THS pris dans le passé, suggérant que le THS ne serait protecteur que pendant la durée du traitement. [23]

L'augmentation du risque thromboembolique veineux était également confirmée pour les traitements œstro-progestatifs par voie orale (RR=2.07 [1.86-2.31]), surtout avec utilisation de l'acétate de medroxyprogestérone, ou les œstrogènes seuls par voie orale (RR=1.42 [1.21-1.66]), mais pas pour les œstrogènes seuls par voie transdermique (RR=0.82 [0.61-1.06]). [24]

Cette étude suggérait également une augmentation du risque de cancer de l'ovaire (RR=1.20 [1.09-1.32]) [25] et du risque de pathologie vésiculaire (RR=1.64 [1.58-1.69]). [26]

S'agissant d'une étude de cohorte, elle comportait un certain nombre de biais, notamment le fait que la prise ou non d'un THS n'était renseignée qu'à l'entrée dans l'étude, donc un changement de statut vis-à-vis du THS au cours du suivi n'était pas connu.

6.3. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)

Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle, ayant inclus 2763 femmes ménopausées de moins de 80 ans, n'ayant pas subi d'hystérectomie, avec une pathologie coronarienne établie (infarctus du myocarde, pontage, angioplastie ou sténose coronarienne supérieure ou égale à 50% d'un tronc principal). Elles ont été randomisées pour recevoir soit 0,625mg d'œstrogènes conjugués équin (CEE) associés à 2,5mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit un placebo.

Les analyses ne montraient pas de diminution significative du risque d'évènement coronarien sous THS en prévention secondaire. Elles constataient une augmentation des évènements coronariens la première année de traitement dans le groupe hormone par rapport au groupe placebo, puis une réduction entre 3 et 5 ans. [27] Par la suite, il a été proposé aux femmes de participer à l'étude HERS II (2311 ont accepté, 1165 dans le groupe placebo et 1156 dans le groupe hormone). Les analyses ne montraient pas de différence significative concernant la survenue d'évènement coronarien. Aucun bénéfice du THS sur le risque cardiovasculaire n'a donc pu être démontré en 6,8 ans de suivi. [28]

Par ailleurs, les analyses montraient une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse (HR= 2.89 [1.50-5.58]).

Les résultats n'étaient pas significatifs concernant l'effet du THS sur la survenue de fracture [29] et d'accident vasculaire cérébral. [30]

La qualité de vie a également été évaluée selon quatre dimensions : l'activité physique, l'énergie/ fatigue, la santé mentale et les symptômes dépressifs. Les résultats montrent une diminution significative des scores et donc un effet négatif dans tous les domaines sauf pour les symptômes dépressifs. Ces effets semblent liés à l'existence ou non de symptômes de la ménopause, avec une amélioration des scores de santé mentale et symptômes dépressifs en présence de bouffées de chaleur. [10]

6.4. L'étude ESTHER

Il s'agit d'une étude française, multicentrique, de type cas-témoin, évaluant l'impact du mode d'administration des œstrogènes sur le risque thromboembolique veineux chez les femmes ménopausées.

Les analyses ont montré une augmentation du risque thromboembolique (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) avec les œstrogènes administrés par voie orale (OR=4 [1.4-11.4]), mais ce risque ne serait pas augmenté avec la voie transdermique (OR=0.9 [0.4-2.1]).

Par ailleurs, cette étude a cherché à évaluer ce même risque en fonction du type de progestatifs utilisé. Les résultats ont montré une augmentation du risque avec les norpregnanes (OR=3.9 [1.5-10.2]), mais pas avec la progestérone micronisée (OR=0.7 [0.3-2]) ni avec les pregnanes (OR=0.9 [0.4-2.4]). [31]

6.5. L'étude E3N

Il s'agit d'une cohorte prospective débutée en 1990, ayant pour but d'évaluer les facteurs de risque de cancer chez des femmes de 40 à 65 ans assurées à la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale). La relation entre le risque de cancer du sein et le THS a été plus particulièrement étudiée, avec une distinction entre les types d'hormones utilisés.

Les analyses ont montré une faible augmentation du risque de cancer du sein avec les œstrogènes seuls (RR=1.29 [1.02-1.65]). Concernant les associations œstro-progestatives, les résultats variaient en fonction du type de progestatif : le risque de cancer du sein n'était pas augmenté avec les associations œstrogène + progestérone (RR=1.00 [0.83-1.22]) et œstrogène + dydrogestérone (RR=1.16 [0.94-1.43]), mais il était accru avec les autres types de progestatifs (RR=1.69 [1.50-1.91]). [32]

D'autres analyses ont mis en évidence une diminution du risque de cancer colorectal sous THS (RR=0.72 [0.56-0.94]). [33]

Enfin, des analyses concernant le risque de fractures ostéoporotiques suggéraient que la protection apportée par le THS ne persisterait pas plus de 5 ans après l'arrêt du traitement. [34]

Deuxième partie : L'étude

1. Matériel et méthodes

1.1. Population de l'étude

Les participants étaient tous les médecins généralistes exerçant dans la région du Limousin (Corrèze, Creuse et Haute-Vienne), inscrits sur la liste de l'Union Régionale des Médecins généralistes (URML) du Limousin au 18 septembre 2013.

Cette liste comportait 828 médecins généralistes, dont 470 en Haute-Vienne, 242 en Corrèze et 116 en Creuse.

Les participants étaient exclus s'ils possédaient le doctorat de médecine générale mais n'exerçaient pas une activité de médecine générale en libéral. Il s'agissait des médecins exerçant exclusivement l'homéopathie (16 en Haute-Vienne et 5 en Corrèze), l'acupuncture (13 en Haute-Vienne, 4 en Corrèze et 1 en Creuse), la mésothérapie (2 en Corrèze), l'angiologie (5 en Haute-Vienne, 3 en Corrèze), l'allergologie (4 en Haute-Vienne, 1 en Corrèze), l'échographie (4 en Haute-Vienne, 3 en Corrèze), la radiologie (1 en Corrèze), la cancérologie (1 en Corrèze), la sexologie (1 en Haute-Vienne), la médecine d'urgence (5 en Haute-Vienne), ou exerçant à SOS médecins (8 en Haute-Vienne).

Ces praticiens ont été exclus de l'étude après vérification de leur type d'activité sur le site internet des Pages Jaunes.

Au total, 751 médecins exerçant la médecine générale en libéral dans la région du Limousin ont été inclus à l'étude (414 en Haute-Vienne, 222 en Corrèze et 115 en Creuse).

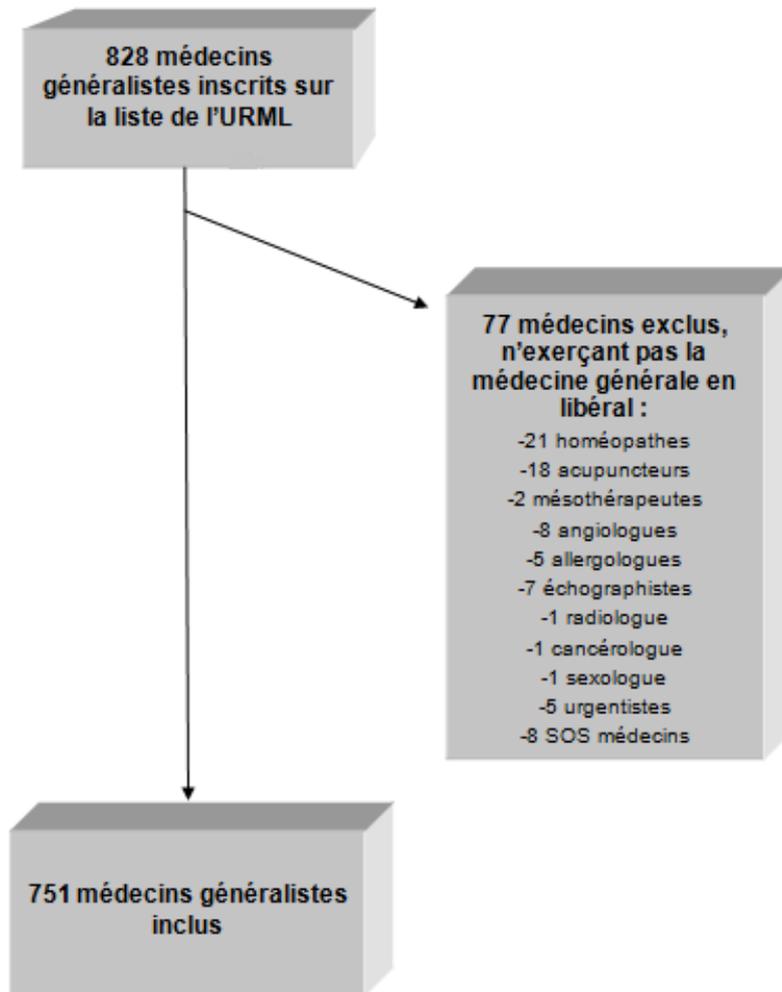


Figure 7 : Description des critères d'inclusion et d'exclusion de la population d'étude

1.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la prise en charge thérapeutique de la ménopause par les médecins généralistes du Limousin, afin de déterminer si celle-ci est adaptée aux recommandations actuelles.

Les modalités de prescriptions du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) ont pour cela été évaluées (indications, bilan pré-thérapeutique, schémas prescrits, suivi du traitement).

Les objectifs secondaires de l'étude sont les suivants :

- Evaluer les méthodes diagnostiques de la ménopause utilisées par les médecins généralistes du Limousin : conditions de recours aux dosages hormonaux et au test au progestatif.
- Evaluer les freins à la prescription du traitement hormonal substitutif de la ménopause pour les médecins généralistes du Limousin.
- Décrire les alternatives thérapeutiques au THS prescrites par les médecins généralistes.

1.3. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'un questionnaire adressé par courrier aux médecins généralistes du Limousin inclus dans l'étude. L'envoi postal a été effectué le 12 Octobre 2013. Le questionnaire était accompagné d'une lettre expliquant le but et l'intérêt de l'étude, et associé à une enveloppe réponse préalablement timbrée et avec l'adresse de retour.

Le questionnaire comportait une première partie permettant la description de la population d'étude : âge, sexe, année d'installation, secteur d'exercice (représenté par la taille de la commune), type d'exercice (seul ou en cabinet de groupe), et possession d'un diplôme de formation complémentaire en gynécologie (Diplôme interuniversitaire ou DIU).

La deuxième partie du questionnaire permettait le recueil des critères de jugement principaux et secondaires. Elle comprenait pour cela des questions binaires ou bien à choix multiples, éventuellement associées à des questions ouvertes permettant des précisions.

Cette partie du questionnaire était élaborée à partir des recommandations publiées par la HAS concernant le traitement hormonal substitutif de la ménopause de 2004, et des recommandations concernant l'intérêt des dosages hormonaux publiées par la HAS en 2005.

Cette partie permettait de décrire les pratiques des médecins généralistes concernant le diagnostic de la ménopause (conditions de recours aux dosages hormonaux ou au test au progestatif) et sa prise en charge thérapeutique (indication du THS, bilan pré-thérapeutique, types de produits et schémas prescrits, modalités de suivi, alternatives au THS proposées), mais aussi les freins à la prescription du THS.

Les médecins avaient la possibilité de joindre une adresse e-mail à la fin du questionnaire s'ils souhaitaient recevoir les résultats de l'étude.

Le questionnaire ainsi que la lettre d'accompagnement sont joints en annexe.

1.4. Analyse des données

La date limite de prise en compte des questionnaires reçus a été fixée au 25 Janvier 2014 (Soit environ trois mois et demi après la date d'envoi).

269 questionnaires ont été renvoyés. Parmi ces questionnaires, 12 n'étaient pas utilisables, les médecins ayant répondu n'exerçant pas une activité de médecine générale libérale (4 étaient retraités, 1 décédé, 1 n'était pas connu à l'adresse indiquée, 1 était en arrêt de travail prolongé, 2 exerçaient l'angiologie, 1 la médecine du sport, 1 la gériatrie et 1 la nutrition exclusivement).

Au total, 257 questionnaires ont pu être analysés, soit un taux de participation de 34,2%.

1.5. Méthode de recherche bibliographique

Les recherches bibliographiques ont été effectuées sur internet à l'aide des moteurs de recherche bibliographiques de données scientifiques Pubmed et Scirus. Les principaux mots-clés utilisés pour les recherches étaient « post-menopausal hormone therapy » ou « hormone replacement therapy ».

Les recommandations élaborées par l'ANAES en 2004 concernant le traitement hormonal substitutif et celles concernant l'intérêt des dosages hormonaux chez les femmes de plus de 45 ans en 2005 ont été consultées sur le site internet de la HAS.

Les données théoriques concernant la physiopathologie, les signes cliniques, et les conséquences de la ménopause, mais aussi certaines données concernant les traitements ont été recueillies à l'aide de livres ou photocopiés disponibles sur internet, principalement à destination des étudiants en médecine, le sujet de la ménopause faisant partie des items au programme de l'Examen National Classant.

Toutes les données bibliographiques recueillies sont été sauvegardées et organisées à l'aide du logiciel de gestion de référence Zotero.

1.6. Analyse statistique

Les données recueillies ont été présentées sous forme de tableur Excel pour l'analyse des résultats.

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce à l'aide du Professeur Pierre-Marie Preux, responsable du centre d'épidémiologie, de biostatistique et de méthodologie de la recherche de la Facultés de Médecine de Limoges.

Les valeurs manquantes ont été évaluées.

Les variables qualitatives ont été analysées sous forme de proportions et les variables quantitatives sous forme de moyennes et d'écart-types.

2. Résultats

2.1. Population d'étude

257 médecins généralistes ont participé à l'étude, avec un âge moyen d'environ 53 ans et demi, et installés en moyenne depuis 23 ans.

Cette population était composée à 66,9% d'hommes et à 33,1% de femmes (en pourcentage valide).

Leur exercice était essentiellement rural : 57,1% exerçaient leur activité dans une ville de moins de 5 000 habitants, 13,8% dans une ville de 5 000 à 10 000 habitants et 29,1% dans une ville de plus de 10 000 habitants.

50,8% exerçaient seuls et 49,2% dans un cabinet de groupe.

Seuls 6,7% d'entre eux étaient titulaires d'un Diplôme Interuniversitaire ou DIU en gynécologie.

La prise en charge de la ménopause faisait partie du rôle du médecin généraliste pour 94,9% d'entre eux.

	Nombre de réponse	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Age	251	29	68	53,582	9,0136
Durée d'installation	248	0	49	23,0726	10,97931

Tableau 6 : Description de la population d'étude en fonction de l'âge et de la durée d'installation

	Effectif	Pourcentage réel	Pourcentage valide
Sexe			
Homme	170	66,1	66,9
Femmes	84	32,7	33,1
Total valide	254	98,8	100
DM	3	1,2	
TOTAL	257	100	
Secteur d'exercice			
>10 000H	74	28,8	29,1
5000-10000H	35	13,6	13,8
<5000H	145	56,4	57,1
Total Valide	254	98,8	100
DM	3	1,2	
TOTAL	257	100	
Mode d'exercice			
Seul	129	50,2	50,8
En groupe	125	48,6	49,2
Total valide	254	98,8	100
DM	3	1,2	
TOTAL	257	100	
Possession d'un DIU			
Oui	17	6,6	6,7
Non	238	92,6	93,3
Total valide	255	99,2	100
DM	2	0,8	
TOTAL	257	100	

Tableau 7 : Description de la population d'étude en fonction du sexe, du secteur, du mode d'exercice, et de la possession d'un DIU.

(DM= donnée manquante)

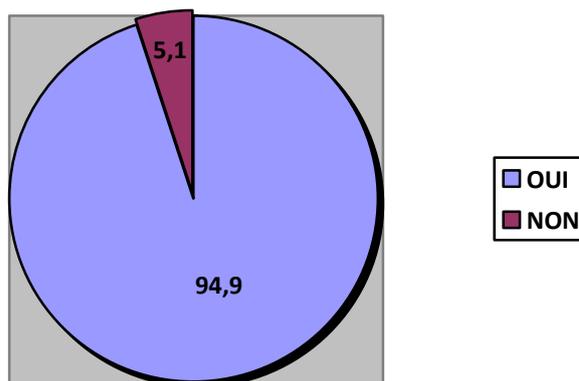


Figure 8 : Répartition des réponses à la question « pensez-vous que la prise en charge de la ménopause fait partie du rôle du médecin généraliste ? »

2.2. Diagnostic de la ménopause

Le diagnostic de la ménopause est avant tout clinique, mais il peut être utile d'avoir recours à un dosage hormonal ou au test au progestatif dans certaines situations spécifiques.

Les médecins étaient interrogés sur l'indication des dosages hormonaux (FSH et œstradiol) comme aide au diagnostic de la ménopause chez les femmes de plus de 45 ans. Les 257 médecins participant à l'étude ont répondu à cette question.

Parmi eux, 40,5% déclaraient prescrire un dosage hormonal à des femmes de plus de 45 ans ayant des cycles irréguliers, 24,1% le prescrivait à des femmes sous contraception œstro-progestative, pour aider à la décision concernant l'arrêt de cette contraception, 58,8% le proposaient chez des femmes ayant subi une hystérectomie et 57,6% en cas d'aménorrhée évoluant depuis moins de 12 mois.

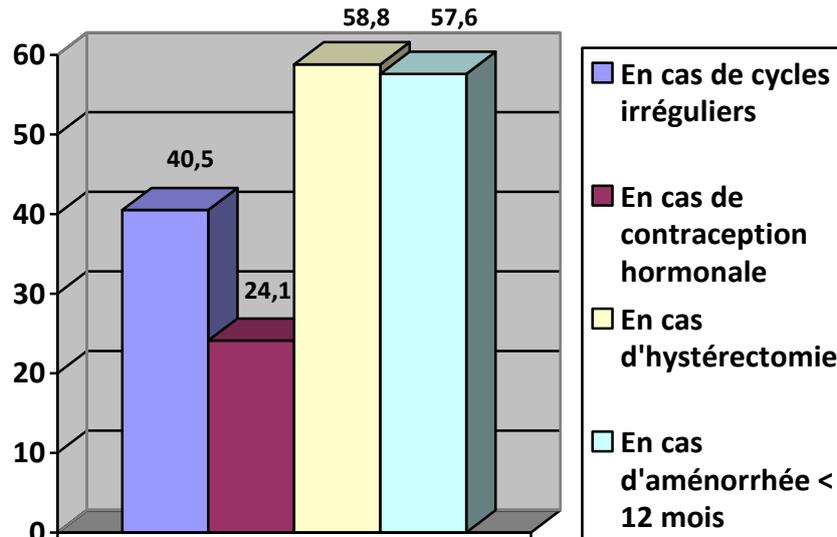


Figure 9 : Prescription des dosages hormonaux (FSH et oestradiol) par les médecins de l'étude

Par ailleurs, 113 médecins sur les 257 déclaraient avoir recours au test au progestatif comme aide au diagnostic de la ménopause, soit 44%.

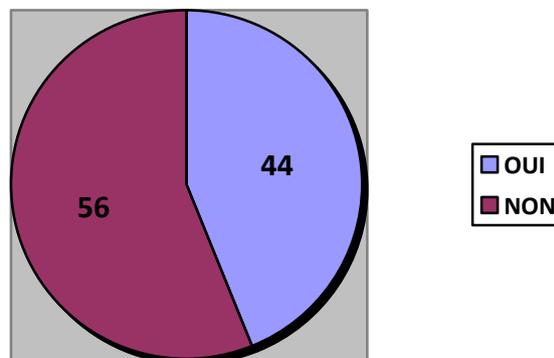


Figure 10 : Répartition des réponses concernant l'utilisation du test au progestatif comme aide au diagnostic de la ménopause

Parmi ces 113 médecins, 87 ont précisé dans quels cas ils prescrivaient un test au progestatif : 18,4% en cas de suspicion de ménopause chez les femmes de moins de 50 ans, 46% devant une aménorrhée de moins de 12 mois, 28,7% chez les femmes ayant des cycles irréguliers, 5,7% comme aide

à la décision d'arrêt d'une contraception (retrait d'un dispositif intra-utérin au cuivre) et 1,1% de façon systématique avant de prescrire un THS.

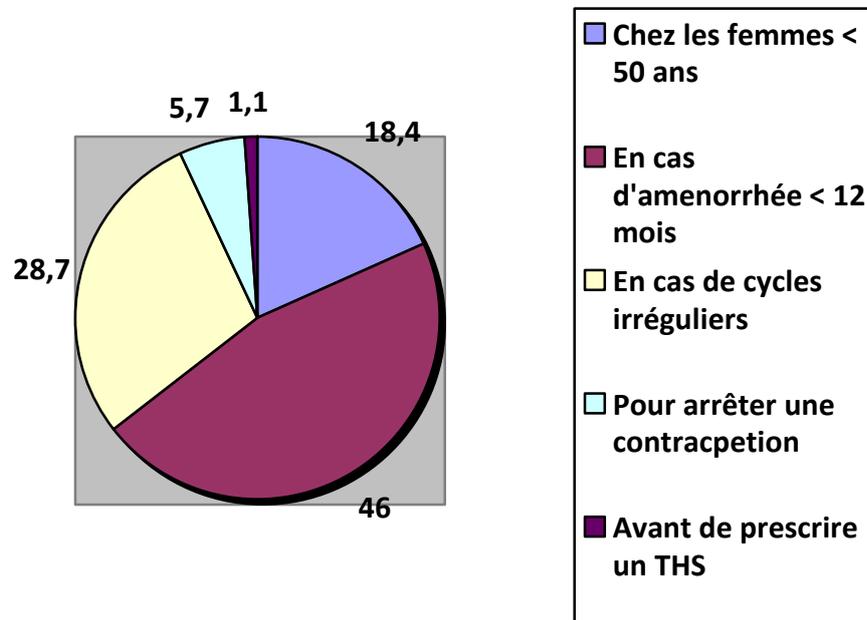


Figure 11 : Indications du test au progestatif pour les 87 médecins ayant répondu à la question (en pourcentage valide)

2.3. Traitement hormonal substitutif

2.3.1. Indications

Les 257 médecins ayant participé à l'étude ont répondu à cette question.

La présence d'un syndrome climatérique invalidant était la principale indication. En effet, 86% des médecins interrogés proposaient un THS dans cette indication.

La prévention primaire de l'ostéoporose venait en seconde position, avec 30,7% des médecins proposant un THS dans cette indication.

Rares étaient les médecins proposant un THS systématiquement en cas de ménopause précoce (1,9%), ou en prévention des troubles cognitifs (3,1%).

15 médecins, soit 5,8%, déclaraient ne jamais proposer de THS, soit par conviction, soit par manque de demande.

Enfin, 12 médecins, soit 4,7%, adressaient les patientes chez un confrère spécialiste en gynécologie afin de prendre la décision de proposer ou non un THS.

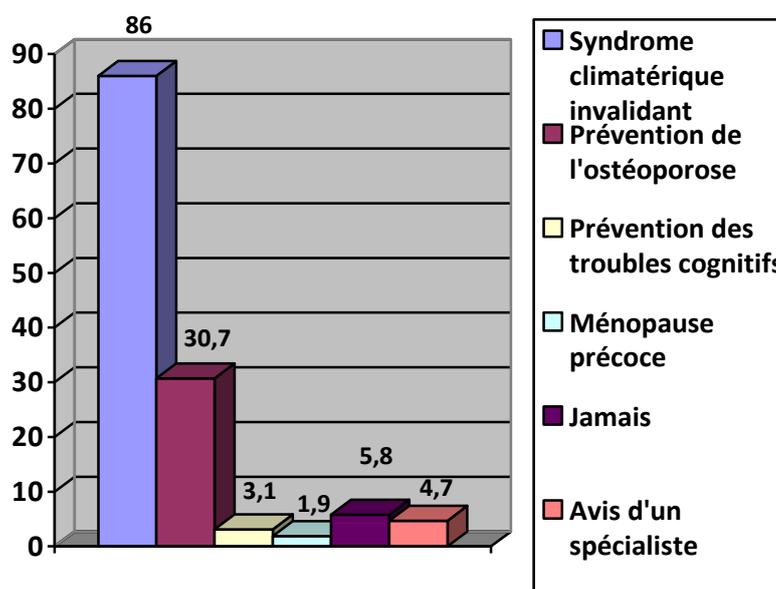


Figure 12 : Indications à proposer un THS d'après les médecins généralistes de l'étude

2.3.2. Bilan pré-thérapeutique

Parmi les 257 médecins participant à l'étude, 26 d'entre eux représentant 10,1% de l'effectif total ne réalisaient jamais le bilan pré-thérapeutique, soit parce qu'ils ne proposaient jamais de THS (15), soit parce qu'ils adressaient au gynécologue pour la prescription initiale (11). 231 médecins faisaient donc eux même le bilan pré-thérapeutique.

Parmi ces 231 médecins, 97,4% interrogeaient les patientes à la recherche des contre-indications au THS et 92,6% recherchaient les

facteurs de risque cardiovasculaire. 87,4% réalisaient un frottis ou s'assuraient que le dernier ait moins de 3 ans, 76,2% réalisaient un examen gynécologique complet de façon systématique, et 84,8% faisaient une palpation des seins.

Concernant les examens complémentaires, la mammographie était demandée par 87,4% des médecins, et le bilan biologique (comprenant un dosage de la glycémie à jeun et une exploration des anomalies lipidiques) par 89,2%. 15,2% des médecins demandaient une échographie utéro-ovarienne de façon systématique, et 24,7% faisaient réaliser une ostéodensitométrie.

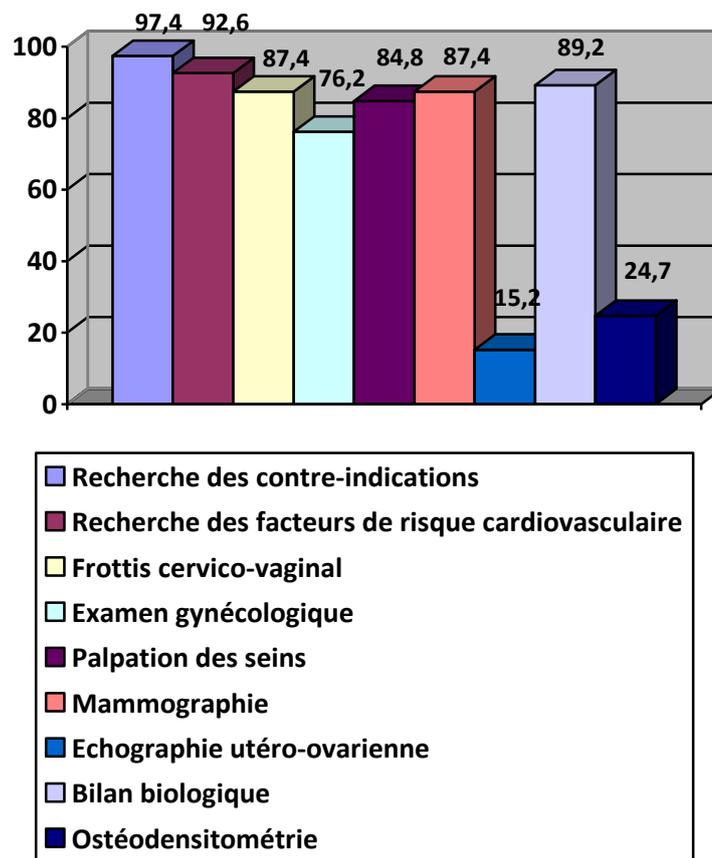


Figure 13 : Bilan pré-thérapeutique réalisé par les médecins de l'étude (en pourcentage valide)

2.3.3. Modalités de prescription

Concernant la voie d'administration des œstrogènes, 21 médecins n'ont pas répondu à la question, dont les 15 ne prescrivant jamais de THS.

Parmi les 236 médecins ayant répondu à la question, 58% prescrivaient les œstrogènes uniquement par voie locale, 10,2% uniquement par voie orale et 31,8% prescrivaient les deux voies d'administration selon les patientes.

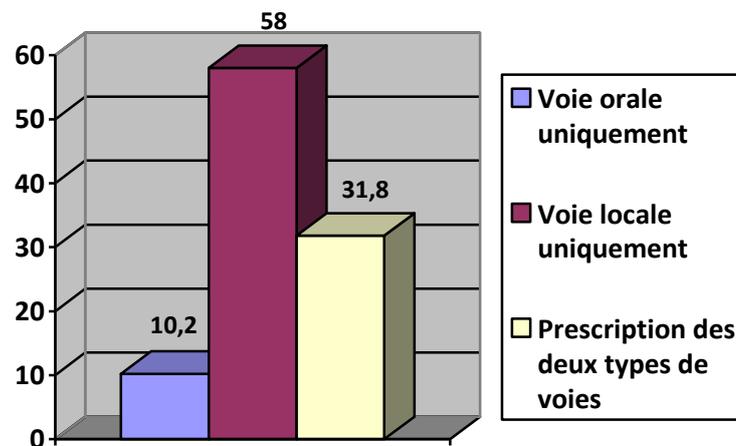


Figure 14 : Voie d'administration des œstrogènes (en pourcentage valide)

Concernant le type de progestatif prescrit, 22 médecins n'ont pas répondu à la question, dont les 15 ne prescrivant jamais de THS.

Parmi les 235 médecins ayant répondu à la question, 61,7% prescrivaient uniquement des progestatifs naturels, 11,5% prescrivaient uniquement des progestatifs de synthèse et 26,8% prescrivaient les deux types de progestatifs.

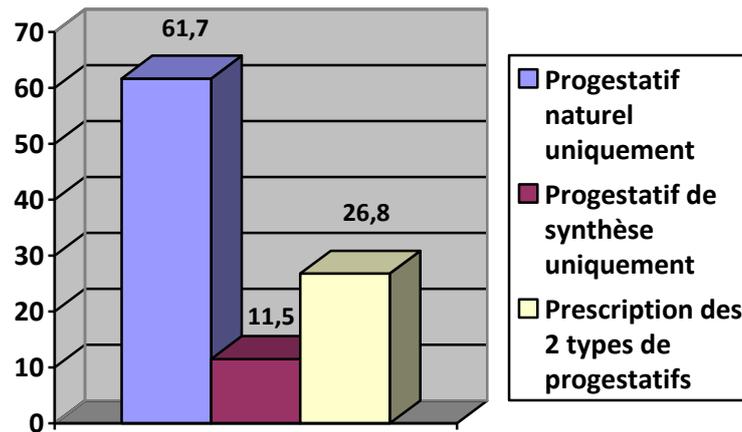


Figure 15 : Type de progestatif (en pourcentage valide)

Il était également demandé aux médecins s'ils prescrivait des associations œstro-progestatives fixes. 22 médecins n'ont pas répondu à cette question, dont les 15 ne prescrivant jamais de THS. Parmi les 235 médecins ayant répondu à la question, 43,8% prescrivait un THS sous forme d'association œstro-progestative fixe, soit 103 médecins.

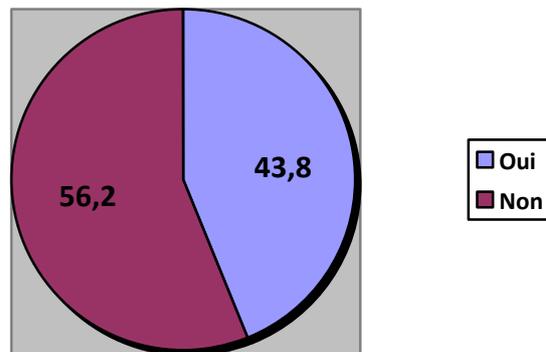


Figure 16 : Prescription d'associations œstro-progestatives fixes

Parmi eux, 102 ont précisé la voie d'administration des ces associations : 60,8% prescrivait une association par voie orale et 39,2% par voie locale.

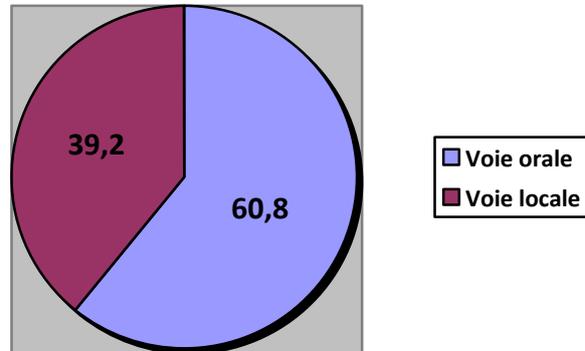


Figure 17 : Voie d'administration préférentielle des associations œstro-progestatives fixes prescrites

Les médecins étaient également interrogés sur le type de schéma thérapeutique prescrit.

35 médecins n'ont pas répondu à la question, dont les 15 médecins ne prescrivant jamais de THS. 222 médecins ont donc répondu à la question. Les pratiques sont décrites dans la figure 16. Il apparaît que le schéma séquentiel discontinu est un peu plus prescrit que les autres types de schémas.

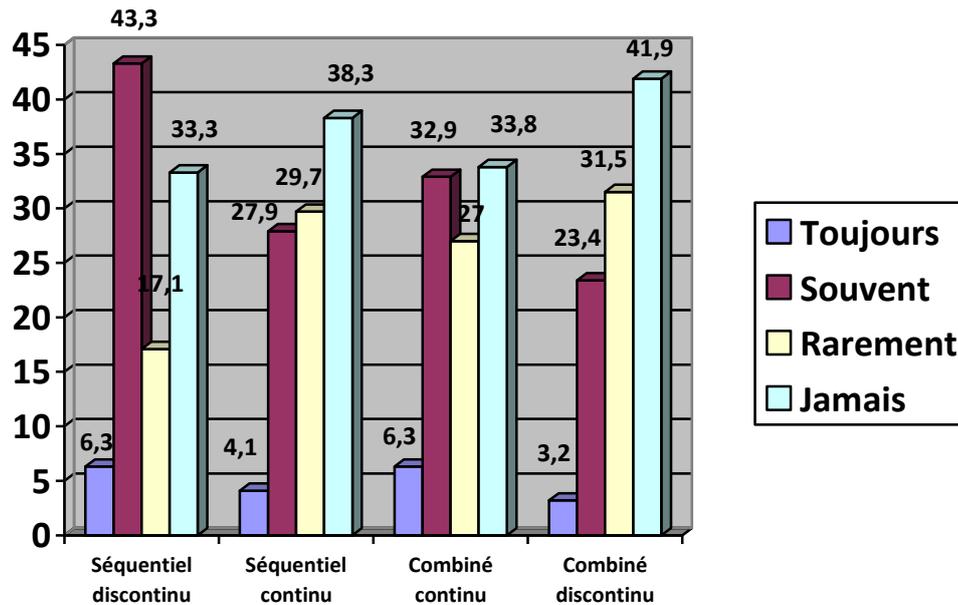


Figure 18 : Types de schémas utilisés et fréquence de prescription (en pourcentage valide)

2.3.4. Suivi du traitement

Sur les 257 médecins ayant participé à l'étude, 242 ont répondu à la question concernant le suivi des patientes sous THS. Les 15 médecins ne prescrivant jamais de THS n'ont pas pu y répondre, soit 5,8% de l'effectif total.

Parmi ces 242 médecins, 87,6% interrogeaient les patientes à la recherche de signes de surdosage ou de sous-dosage en œstrogènes. 78,9% des médecins réalisaient une palpation des seins et 86,4% un frottis cervico-vaginal tous les trois ans chez les femmes de moins de 65 ans.

Concernant les examens complémentaires, 96,7% des médecins incitaient leurs patientes sous THS à participer au dépistage organisé du cancer du sein, avec réalisation d'une mammographie bilatérale et comparative tous les deux ans. Un bilan biologique avec dosage de la glycémie à jeun et exploration des anomalies lipidiques était demandé par 93,4% des médecins. Enfin, 33,5% d'entre eux demandaient une

ostéodensitométrie systématiquement dans le suivi d'une patiente sous THS.

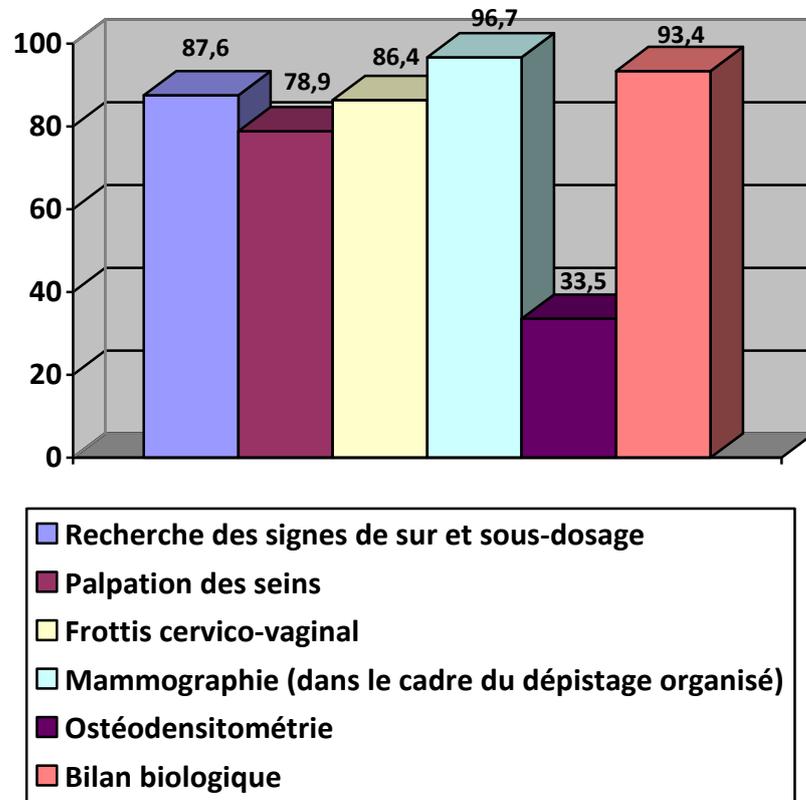


Figure 19 : Examens réalisés dans le suivi d'une patiente sous THS (pourcentage valide)

Concernant la réalisation de fenêtres thérapeutiques chez les femmes sous THS, 16 médecins n'ont pas répondu à la question, dont les 15 ne prescrivant jamais de THS.

Parmi les 241 médecins ayant répondu à la question, seuls 57 médecins, soit 23,7%, faisaient des fenêtres thérapeutiques.

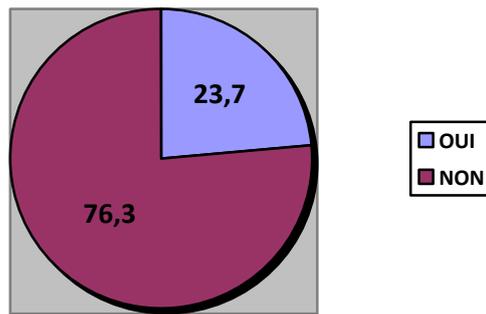


Figure 20 : Réalisation d'une fenêtre thérapeutique

Sur ces 57 médecins, 34 ont précisé leur réponse quant à la durée de ces fenêtres thérapeutiques : 5,9% interrompaient le traitement pendant une semaine, 8,8% pendant 1 mois, 8,8% pendant 2 mois, 64,7% pendant 3 mois, et 11,8% pendant 6 mois.

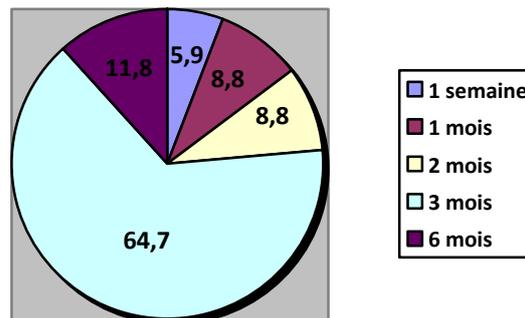


Figure 21 : Durée des fenêtres thérapeutiques réalisées

2.3.5. Freins à la prescription du THS

Sur les 257 médecins interrogés, 251 ont exprimé quels étaient pour eux les principaux freins à la prescription du THS, soit 2,3% de données manquantes.

L'augmentation du risque thromboembolique veineux était un frein à la prescription du THS pour 56,6% d'entre eux, l'augmentation du risque

cardiovasculaire pour 40,6%, et l'augmentation du risque de cancer du sein pour 57,4%.

La réticence des patientes liée à la médiatisation des études parues depuis le début des années 2000 était un frein à la prescription pour 66,9% des médecins.

Enfin, la modification récente des recommandations et les incertitudes planant encore sur certains risques du THS constituaient un frein pour 51,4% des médecins.

Les freins apparaissent donc nombreux et variés, en rapport avec l'augmentation du risque thromboembolique veineux, cardiovasculaire et de cancer du sein, mais on peut constater que le principal frein reste la réticence des patientes vis-à-vis du traitement hormonal substitutif.

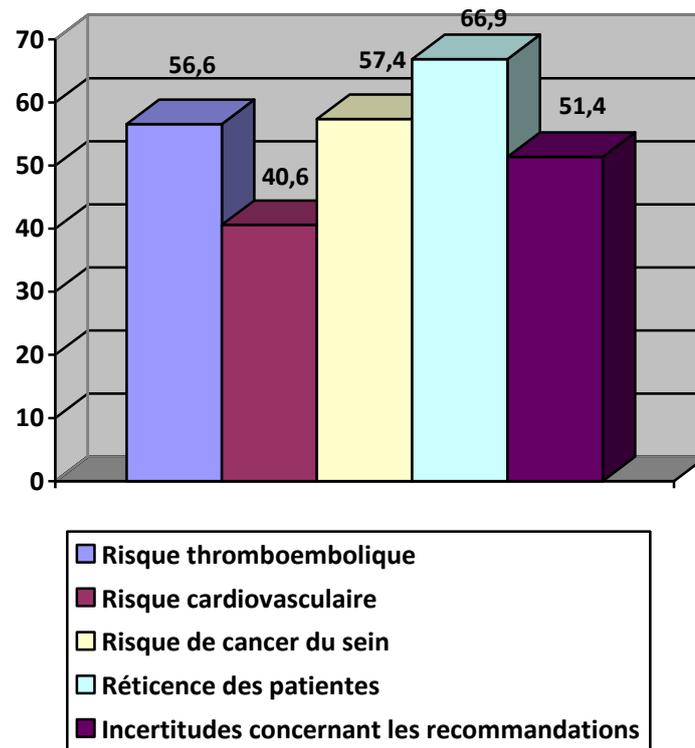


Figure 22 : Freins à la prescription du THS (pourcentage valide)

2.4. Alternatives proposées au THS

Les 257 médecins ayant participé à l'étude ont répondu à cette question.

13,2% d'entre eux proposaient la Tibolone comme alternative possible au THS, 75,9% la Béta-alanine, 34,6% les œstrogènes par voie vaginale, 2,3% la DHEA et 38,9% les phyto-œstrogènes.

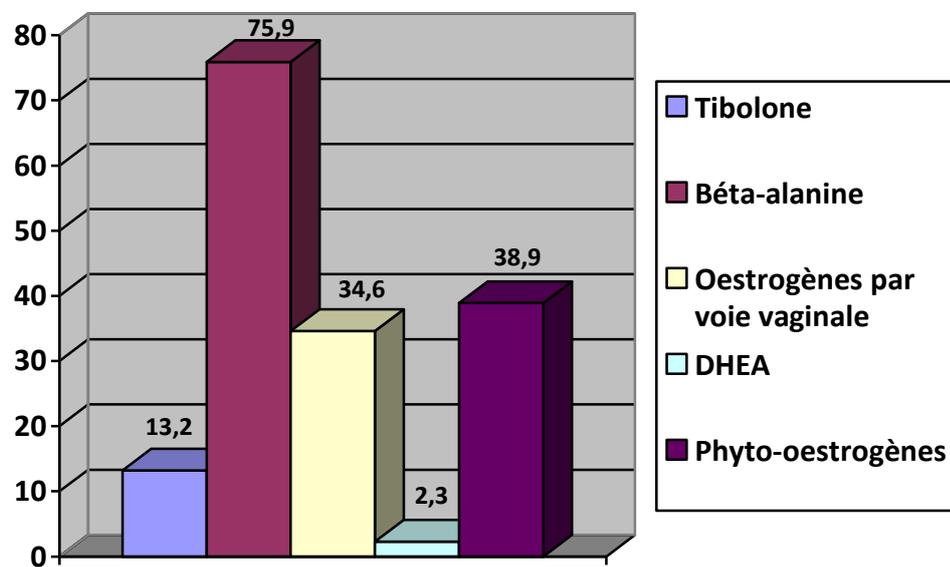


Figure 23 : Alternatives au THS proposées par les médecins de l'étude

3. Discussion

3.1. Comparaison de la population d'étude à la population de référence

La moyenne d'âge des médecins généralistes du Limousin est de 53 ans. La population d'étude est donc comparable à la population de référence en terme d'âge.

Concernant la répartition par sexe, la population de médecins généralistes du Limousin en 2012 était composée à 67% d'hommes et à 33% de femmes, soit des valeurs très proches de celles retrouvées dans l'échantillon de l'étude. [35]

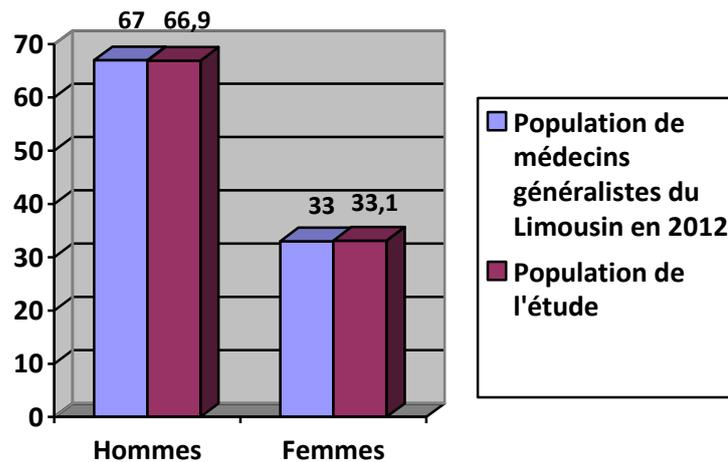


Figure 24 : Distribution de l'échantillon par sexe et comparaison à la réalité limousine en 2012

D'après l'ORS, en 2012, 51% des médecins exerçaient en zone urbaine, 31% en zone rurale et 18% en zone mixte. La population de l'étude exerce en majorité en zone rurale (57,1% dans des communes de moins de 5 000 habitants) et ne semble donc pas représentative de la population de médecins généralistes du Limousin sur ce point. [35]

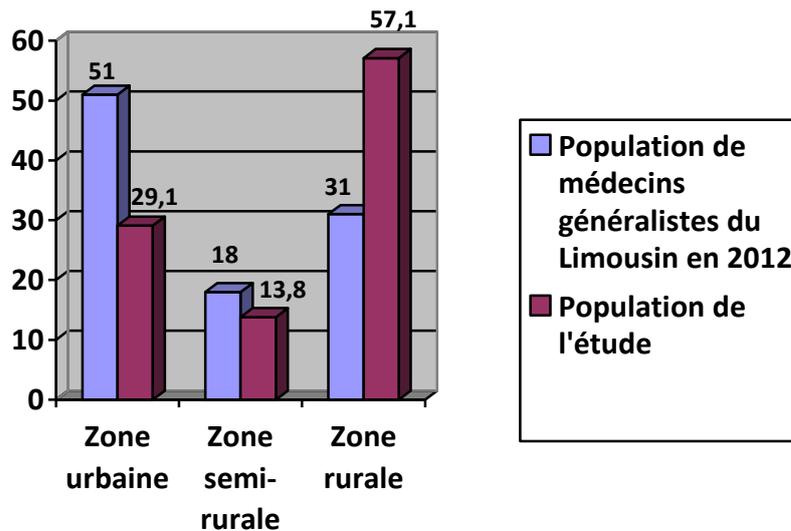


Figure 25 : Distribution de l'échantillon par zone d'activité et comparaison à la réalité Limousine en 2012

3.2. Comparaison des résultats de l'étude aux recommandations

3.2.1. Diagnostic de la ménopause

Il peut être utile d'avoir recours à un dosage hormonal ou au test au progestatif, mais uniquement dans certaines indications spécifiques.

D'après le document diffusé par la HAS en 2005, les dosages hormonaux ne doivent pas être utilisés en pratique courante pour aider au diagnostic de la ménopause et doivent être réservés à des situations précises, notamment chez une femme ayant un antécédent d'hystérectomie. [6]

58,8% des médecins de l'étude les prescrivent dans cette indication et ont donc une prescription adaptée aux recommandations.

En revanche, les dosages hormonaux ne devraient pas être prescrits pour aider à la décision d'arrêt d'une contraception car ils ne sont pas

fiables dans cette indication, ni en cas d'aménorrhée de moins de 12 mois ou en cas de cycles irréguliers car il existe une grande variabilité des valeurs en péri-ménopause ce qui ne les rend pas toujours fiables. Il semble donc que le recours aux dosages hormonaux soit trop fréquent et parfois inadapté dans la pratique des médecins généralistes du Limousin.

Il n'existe pas de recommandations précises concernant l'usage du test au progestatif, mais la HAS rappelle qu'il doit être privilégié par rapport aux dosages hormonaux. Les prescriptions des médecins généralistes du Limousin concernant ce point semblent donc adaptées, à l'exception du bilan pré-thérapeutique du THS dont le test au progestatif ne fait pas partie.

3.2.2. Traitement hormonal substitutif

3.2.2.1. Indications

La pratique des médecins généralistes du Limousin concernant les indications à proposer un THS sont relativement conformes aux recommandations, avec une grande majorité des prescriptions réservées aux femmes consultant pour un syndrome climatérique invalidant (86%), principale indication d'après les recommandations en vigueur. [7]

En revanche, malgré l'efficacité reconnue du THS en prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique, celui-ci ne doit pas être prescrit dans cette seule indication, d'autant plus que l'efficacité ne semble pas persister après l'arrêt du traitement. La valeur de 30,7% de prescriptions dans cette indication semble donc un peu élevée. [7]

La prévention des troubles cognitifs et la ménopause précoce sans signes climatériques invalidants ne sont en aucun cas des

indications à proposer un THS, pourtant citées par quelques médecins, qui représentent toutefois une minorité.

Enfin, 5,8% des médecins déclarent ne jamais proposer de THS aux patientes, ce qui reflète certainement la grande prudence des médecins suite aux publications parues depuis le début des années 2000.

3.2.2.2. Bilan pré-thérapeutique

La majorité des médecins interrogés réalisent un bilan pré-thérapeutique adapté, avec un interrogatoire à la recherche des contre-indications et des facteurs de risque cardiovasculaire, un examen gynécologique avec frottis et palpation des seins, un bilan biologique adapté et une mammographie, avec des valeurs avoisinant les 80 voire 90%.

En revanche, l'ostéodensitométrie est demandée par presque un quart des médecins interrogés, alors qu'elle ne doit en aucun cas être demandée de manière systématique, mais seulement dans certaines indications précises résumées dans le tableau 1. [7] [15]

L'échographie utéro-ovarienne ne doit pas non plus être systématique en l'absence de doute sur une pathologie endocavitaire, or elle est prescrite systématiquement par 15,2% des médecins généralistes interrogés. [7]

3.2.2.3. Modalités de prescription

Concernant la voie d'administration des œstrogènes, la voie locale est nettement privilégiée par les médecins de l'étude. Les pratiques des médecins généralistes interrogés tiennent compte de certaines études, notamment ESTHER, suggérant un moindre risque thromboembolique veineux avec la voie locale. [31]

Concernant le type de progestatif, la progestérone naturelle est de loin la plus prescrite par les médecins interrogés. Les pratiques des médecins tiennent compte de certaines études, notamment E3N, suggérant une augmentation du risque de cancer du sein moindre avec la progestérone naturelle qu'avec certains types de progestatifs de synthèse. [32]

Les schémas thérapeutiques prescrits par les médecins de l'étude sont variés, avec une petite préférence pour le schéma séquentiel discontinu. Il n'y a pas de recommandation concernant le type de schéma à utiliser. Le choix doit essentiellement dépendre du souhait de la patiente, notamment de sa préférence entre un schéma dit « sans règles » ou un schéma dit « avec règles ».

3.2.2.4. Suivi du traitement

La majorité des médecins interrogés réalisent un suivi adapté de leurs patientes sous THS, avec un interrogatoire à la recherche des signes de surdosage et de sous-dosage en œstrogènes, un examen clinique avec palpation des seins et réalisation d'un frottis cervico-vaginal tous les trois ans, et des examens complémentaires comprenant un bilan biologique adapté régulier et une incitation à participer au dépistage organisé du cancer du sein, consistant en une mammographie bilatérale tous les deux ans de 50 à 74 ans. Pour ces différents points, les pourcentages avoisinent les 80 voire 90%.

En revanche, l'ostéodensitométrie est encore une fois prescrite de façon excessive, par 33,5% des médecins, alors qu'elle n'a aucune indication dans le cadre du suivi des femmes sous THS. [7]

Même s'il n'existe pas de recommandation formelle concernant la réalisation de fenêtres thérapeutiques chez les patientes sous THS, il apparaît opportun de vérifier la nécessité de poursuivre le traitement une fois par an, à l'aide d'une fenêtre thérapeutique

(accord professionnel). La durée de cette interruption doit être d'après cet accord professionnel de quelques semaines, sans plus de précision. [7]

La proportion de médecins de l'étude qui proposent ces interruptions dans le traitement est faible.

3.2.3. Alternatives au THS

La Béta-alanine est l'alternative la plus largement proposée par les médecins de l'étude (75,9%). Il s'agit d'un traitement à l'efficacité modérée mais généralement bien toléré, et sa sécurité d'emploi est donc probablement la principale raison à cette très large prescription. [17]

En revanche, les œstrogènes par voie vaginale sont assez peu proposés (34,6%), alors que leur efficacité sur les troubles liés à une sécheresse vaginale est prouvée. [17]

La Tibolone est très peu proposée (13,2%), malgré son efficacité prouvée sur les troubles vaso-moteurs et génito-urinaires, peut-être en rapport avec les contre-indications qui restent les mêmes que celle du THS. [5]

La DHEA n'est quasiment pas proposée aux patientes (2,3%), conformément aux recommandations. En effet, d'après l'ANSM, il ne peut être conseillé de prescrire la DHEA dans le cadre de la lutte contre les effets du vieillissement ou chez la femme ménopausée. [18]

Enfin, les phyto-œstrogènes sont assez largement proposés (38,9%), et arrivent en deuxième position des propositions thérapeutiques pour les médecins interrogés, alors même qu'ils sont déconseillés par l'ANAES qui rappelle en 2004 que « si les phyto-œstrogènes peuvent être efficaces sur les bouffées de chaleur, ils possèdent probablement les mêmes effets indésirables que les œstrogènes. Les risques de ces produits ne sont donc pas évalués ni contrôlés et leur consommation ne répond pas aux exigences de la sécurité sanitaire des médicaments ». [7]

3.3. Conclusions sur les principaux résultats de l'étude

3.3.1. Conclusions sur l'objectif principal de l'étude

L'objectif principal est l'évaluation de la prise en charge thérapeutique de la ménopause proposée par les médecins généralistes du Limousin, et notamment les modalités de prescription du THS, afin de déterminer si celle-ci est adaptée aux recommandations actuelles.

Les résultats de l'étude permettent de conclure que la prescription est adaptée dans la plupart des cas, l'indication principale retenue par les médecins de l'étude étant les troubles climatiques invalidants, conformément aux recommandations. [7] Cependant, on retrouve une minorité de prescriptions inappropriées, notamment en prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique, qui ne constitue pas une indication à elle seule, ou encore en cas de ménopause précoce et en prévention des troubles cognitifs, ce dernier cas de figure étant totalement inadapté. Enfin, une petite proportion de médecins (5,8%) ne propose jamais de THS, probable conséquence d'une grande prudence secondaire aux études parues depuis le début des années 2000 et aux incertitudes qui planent encore sur certains risques.

Lorsque le THS est prescrit, le bilan pré-thérapeutique et la surveillance du traitement sont conformes aux recommandations dans la plupart des cas. [7]

Reste le problème de l'ostéodensitométrie, qui ne doit pas faire partie de ces bilans de manière systématique [7], et qui est malgré tout prescrite par près d'un quart des médecins avant introduction du traitement, et dans un tiers des cas dans la surveillance de celui-ci. Un tel examen a pourtant des indications bien précises (tableau 1) [8]. Il est donc nécessaire de modifier les pratiques sur ce point, qui mériterait d'être évalué plus précisément par d'autres études.

Concernant les modalités de prescription du THS, les résultats de l'étude permettent de constater que les œstrogènes sont prescrits préférentiellement par voie locale, et la progestérone naturelle est de loin la plus prescrite par les médecins interrogés. Les pratiques des médecins dans ce domaine sont donc conformes à l'état actuel des connaissances sur le sujet : le risque thromboembolique serait moindre avec les œstrogènes administrés par voie locale [31], et le risque de cancer du sein serait variable selon le type de progestatif utilisé, et moindre avec la progestérone naturelle. [32]

3.3.2. Conclusions sur les objectifs secondaires

Concernant le recours aux examens complémentaires comme aide au diagnostic de la ménopause, les pratiques des médecins généralistes interrogés sont inadaptées dans la plupart des cas, notamment concernant l'indication des dosages hormonaux (FSH et œstradiol), qui sont trop largement prescrits alors que leur seule indication fiable est l'aide au diagnostic de la ménopause chez une femme ayant subi une hystérectomie [6]. Or certains médecins le proposent dans des cas où les résultats ne sont pas toujours interprétables, notamment chez une femme sous contraception œstro-progestative ou devant une aménorrhée inférieure à douze mois, alors que le test au progestatif doit primer dans ce dernier cas. [7] Il faudrait donc modifier les pratiques.

Concernant l'évaluation des freins à la prescription du THS pour les médecins généralistes, les résultats sont intéressants. En effet, ils montrent que même si les risques liés au traitement font bien évidemment partie des freins majeurs (risque thromboembolique veineux, risque cardio-vasculaire et risque de cancer du sein), c'est la réticence des patientes à prendre un tel traitement qui arrive en première position des freins pour les médecins interrogés.

Enfin, concernant les alternatives thérapeutiques au THS proposées par les médecins généralistes, les résultats permettent de constater que ces prescriptions ne sont pas toujours appropriées. En effet, s'il n'est pas surprenant que la Béta-alanine arrive en tête des propositions, traitement peu efficace mais bien toléré, on peut être surpris de la faible proportion de médecins proposant des œstrogènes par voie vaginale ou de la Tibolone, traitements qui ont fait leurs preuves. La faible prescription de Tibolone peut être en rapport avec le fait que les contre-indications du traitement sont finalement les mêmes que celle du THS. En revanche, les phyto-œstrogènes sont assez largement proposés alors qu'ils ne disposent d'aucune AMM et que l'ANAES recommande une grande prudence vis-à-vis de ces traitements qui ne sont pas encore évalués. [7]

3.4. Limites de l'étude

Cette étude rencontre un certain nombre de limites, tout d'abord liés à la sélection de la population d'étude. En effet, si l'envoi des questionnaires a été exhaustif, il existe un biais de non-réponse. Le taux de participation des médecins à l'étude est de 34,2%. Cependant, cette valeur reste dans la moyenne concernant le taux de participation attendu à une telle étude.

La population d'étude est comparable à la population de référence des médecins généralistes du Limousin sur l'âge moyen et la répartition par sexe, ce qui est un point positif pour l'extrapolation des résultats. En revanche, la population n'est pas comparable pour la répartition par zone d'exercice. En effet, la population d'étude exerce en majorité en zone rurale, alors que la population des médecins généralistes du Limousin est essentiellement urbaine. Cette différence pourrait venir du recours aux spécialistes (les gynécologues dans ce cas précis) plus important en zone urbaine. Les médecins exerçant en zone rurale sont peut-être plus souvent amenés à prendre en charge des patientes pour des troubles liés à la ménopause alors qu'en zone urbaine elles sont plus volontiers suivies par un gynécologue. Les

médecins exerçant en zone urbaine se sont donc peut être moins sentis concernés par cette étude que ceux ayant leur cabinet en zone rurale.

Enfin, il peut exister un biais de déclaration, car il s'agit d'une étude transversale sur la pratique habituelle des médecins généralistes, qui peuvent être en difficulté pour répondre aux questions s'ils n'ont pas été amenés à prendre en charge une patiente consultant pour des troubles de la ménopause récemment. Cependant le questionnaire a été élaboré pour être le plus simple possible à remplir, et a été soumis en test à quelques médecins généralistes du département de médecine générale avant l'envoi définitif, afin de limiter ce biais.

Conclusion

Les médecins généralistes du Limousin se sentent visiblement concernés par la prise en charge de patientes consultant pour des troubles liés à la ménopause, et leur proposent des solutions qui semblent adaptées la plupart du temps.

Les recommandations concernant l'usage des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sont respectées en majorité par les médecins interrogés, notamment concernant les indications.

Le bilan pré-thérapeutique et le suivi sont également conformes aux recommandations, mise à part la prescription d'ostéodensitométrie, demandée par une proportion non négligeable des médecins, hors des recommandations. Il serait donc intéressant de réaliser des études complémentaires sur la prescription de l'ostéodensitométrie par les médecins généralistes du Limousin.

Les types de traitements prescrits sont également cohérents avec les résultats des principales études sur le sujet.

Concernant les freins à la prescription du THS, si les divers risques d'un tel traitement étaient attendus, il est surprenant de constater que le principal frein est la réticence des patientes à prendre un THS. Ce point serait intéressant à étudier d'avantage, et notamment côté patientes, l'approche centrée sur le patient étant une compétence fondamentale de la médecine générale.

D'autre part, il est nécessaire de modifier les pratiques concernant la prescription des dosages hormonaux comme aide au diagnostic de la ménopause, souvent proposés dans des indications inadaptées.

Enfin, les résultats concernant les alternatives au THS sont surprenants, avec une prescription non négligeable de phyto-oestrogènes, pourtant déconseillés par l'ANAES. Ces résultats pourraient mériter des études complémentaires.

Références bibliographiques

- [1] Rozenbaum H. Ménopause et règles en 2001 : résultats de l'enquête climats. *Reprod Hum et Horm* 2002;15(spécial 1):11-22. Rozenbaum H.
- [2] « item55 - cours.pdf ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item55/site/html/cours.pdf> >
- [3] « Ménopause — Wikipédia ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur < <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ménopause> >
- [4] « Biologie de la ménopause ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.afabs.ch/bibliotheque/poly_menopause_lacroix/poly_menopause.htm >
- [5] COURBIERE BLANDINE - CARCOPINO XAVIER. Gynécologie obstétrique. Edition 2009.[s.l.] : VERNAZOBRES-GREGO, [s.d.].
- [6] « Intérêt des dosages hormonaux de FSH et LH chez les femmes à partir de 45 ans ». Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosages_hormonaux_FSH_LH_synth.pdf>
- [7] « Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause » 11 mai 2004 Disponible sur : < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rapport_final_corrige_mtev_-_orientations_generales_2006_10_25__15_41_5_415.pdf >
- [8] « ameli.fr - L'ostéodensitométrie ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/vous-former-et-vous-informer/prevention-prise-en-charge-par-l-assurance-maladie/l-osteodensitometrie.php> >
- [9] BRUNNER R. L. « Effects of Conjugated Equine Estrogen on Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Hysterectomy; Results From the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial » *Arch. Intern. Med.* 26 septembre 2005. Vol. 165, n°17, p. 1976. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.17.1976> >
- [10] HLATKY M. A. « Quality-of-Life and Depressive Symptoms in Postmenopausal Women After Receiving Hormone Therapy; Results From the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) » *JAMA.* 6 février 2002. Vol. 287, n°5, p. 591. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.5.591> >
- [11] ESPELAND M. A. « Conjugated Equine Estrogens and Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: Women's Health Initiative Memory Study ». *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 23 juin 2004. Vol. 291, n°24, p. 2959-2968. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.24.2959> >
- [12] « Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence [JAMA. 2005] - PubMed - NCBI ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15728164> >

- [13] RACINE A., BIJON A., FOURNIER A., MESRINE S., CLAVEL-CHAPELON F., CARBONNEL F., BOUTRON-RUAULT M.-C. « Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort ». *Can. Med. Assoc. J.* 18 mars 2013. Vol. 185, n°7, p. 555-561. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.121490> >
- [14] « Les JTA ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=229 >
- [15] « Surveillance T.H.S. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.euromedial.fr/index.php?option=com_content&view=article&catid=36:actualites-scientifiques&id=64:surveillance-ths&Itemid=111 >
- [16] « Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://circ.ahajournals.org/content/115/7/840.full> >
- [17] (Microsoft Word - Chapitre 3: La ménopause 2007.doc) Disponible sur : < http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/55_poly_1_menopause.pdf >
- [18] « DHEA : synthèse des données disponibles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/DHEA-synthese-des-donnees-disponibles> >
- [19] « Selective estrogen receptor modulators » (SERM) - EM|consulte ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.em-consulte.com/article/69220/-selective-estrogen-receptor-modulators-serm> >
- [20] WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. « Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial ». *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 17 juillet 2002. Vol. 288, n°3, p. 321-333. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.3.321> >
- [21] CHLEBOWSKI R. T. « Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Randomized Trial ». *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 25 juin 2003. Vol. 289, n°24, p. 3243-3253. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.24.3243> >
- [22] « THE MILLION WOMEN STUDY: Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.millionwomenstudy.org/publications/274/breast-cancer-and-hormone-replacement-therapy-in-the-million-women-study> >
- [23] « THE MILLION WOMEN STUDY: Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.millionwomenstudy.org/publications/273/fracture-incidence-in-relation-to-the-pattern-of-use-of-hormone-therapy-in-postmenopausal-women> >

- [24] « THE MILLION WOMEN STUDY: Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur :
< <http://www.millionwomenstudy.org/publications/355/venous-thromboembolism-risk-in-relation-to-use-of-different-types-of-postmenopausal-hormone-therapy-in-a-large-prospective-study> >
- [25] « THE MILLION WOMEN STUDY: Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur :
< <http://www.millionwomenstudy.org/publications/259/ovarian-cancer-and-hormone-replacement-therapy-in-the-million-women-study> >
- [26] « THE MILLION WOMEN STUDY: Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. » [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur :
< <http://www.millionwomenstudy.org/publications/315/gallbladder-disease-and-use-of-transdermal-versus-oral-hormone-replacement-therapy-in-postmenopausal-women-prospective-cohort-study> >
- [27] HULLEY S. « Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women ». JAMA. 19 août 1998. Vol. 280, n°7, p. 605. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.280.7.605> >
- [28] GRADY D. « Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) » JAMA. 3 juillet 2002. Vol. 288, n°1, p. 49. Disponible sur: < <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.1.49> >
- [29] « Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) [Am J Med. 2001] - PubMed - NCBI ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur :
< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331055?dopt=Abstract> >
- [30] SIMON J. A., HSIA J., CAULEY J. A., RICHARDS C., HARRIS F., FONG J., BARRETT-CONNOR E., HULLEY S. B. « Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke : The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS) ». Circulation. 6 février 2001. Vol. 103, n°5, p. 638-642. Disponible sur :
< <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.103.5.638> >
- [31] CANONICO M., OGER E., PLU-BUREAU G., CONARD J., MEYER G., LEVESQUE H., TRILLOT N., BARRELLIER M.-T., WAHL D., EMMERICH J., SCARABIN P.-Y., FOR THE ESTROGEN AND THROMBOEMBOLISM RISK (ESTHER) STUDY GROUP.
« Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study ». Circulation. 20 février 2007. Vol. 115, n°7, p. 840-845. Disponible sur :
< <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280> >
- [32] FOURNIER A., BERRINO F., CLAVEL-CHAPELON F. « Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study ». Breast Cancer Res. Treat. 27 février 2007. Vol. 107, n°1, p. 103-111. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x> >

- [33]MOROIS S., FOURNIER A., CLAVEL-CHAPELON F., MESRINE S., BOUTRON-RUAULT M.-C. « Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? » Eur. J. Epidemiol. 29 mai 2012. Vol. 27, n°6, p. 439-452. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-012-9694-6> >
- [34]ENGEL P., FABRE A., FOURNIER A., MESRINE S., BOUTRON-RUAULT M.-C., CLAVEL-CHAPELON F. « Risk of Osteoporotic Fractures After Discontinuation of Menopausal Hormone Therapy: Results From the E3N Cohort ». Am. J. Epidemiol. 9 mai 2011. Vol. 174, n°1, p. 12-21. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwr044> >
- [35]Baromètre 2012 volet médecins_Rapport - Barometre_MG_2012_Rapport.pdf
Disponible sur : < http://www.ors-limousin.org/publications/rapport/2013/Barometre_MG_2012_Rapport.pdf >

Table des matières

Remerciements.....	8
Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	14

Première partie : La théorie

1. Définition : qu'est-ce que la ménopause.....	17
2. Physiopathologie de la ménopause.....	17
3. Diagnostic de la ménopause	19
3.1. Les signes cliniques de la ménopause	19
3.1.1. L'aménorrhée.....	19
3.1.2. Le syndrome climatérique.....	19
3.1.2.1. Les bouffées de chaleur et les sueurs	19
3.1.2.2. La sécheresse vaginale et les troubles des organes génitaux.....	20
3.1.2.3. Les troubles urinaires.....	21
3.1.2.4. Les troubles neuropsychiques	21
3.1.2.5. La prise de poids	21
3.1.2.6. La modification de la peau et des phanères	21
3.2. Les examens complémentaires	23
3.2.1. Le test au progestatif	23
3.2.2. Les dosages hormonaux	24
4. Les conséquences de la ménopause.....	25
4.1. Les conséquences à court terme.....	25
4.2. Les conséquences à long terme.....	25
4.2.1. L'ostéoporose post-ménopausique.....	26
4.2.2. Le risque cardiovasculaire	27
4.2.3. Le système nerveux central.....	28
5. Les traitements de la ménopause	29
5.1. Le traitement hormonal substitutif.....	29
5.1.1. Définition.....	29
5.1.2. Les indications du THS.....	29
5.1.2.1. Le syndrome climatérique.....	30
5.1.2.2. L'ostéoporose	30
5.1.3. Les contre-indications.....	31
5.1.4. Les effets bénéfiques du THS.....	32
5.1.4.1. Amélioration du syndrome climatérique.....	32
5.1.4.2. Efficacité dans la prévention de la perte osseuse.....	32
5.1.4.3. Protection contre le cancer colorectal.....	33
5.1.4.4. Rôle sur la qualité de vie.....	33
5.1.4.5. Rôle sur les troubles cognitifs.....	34

5.1.5.	Les risques du THS	34
5.1.5.1.	Risque de cancer du sein	34
5.1.5.2.	Risque thromboembolique veineux.....	35
5.1.5.3.	Risque cardiovasculaire.....	35
5.1.5.4.	Risque cérébro-vasculaire	36
5.1.5.5.	Risque de cancer de l'endomètre et des ovaires	36
5.1.5.6.	Incontinence urinaire	37
5.1.5.7.	Lithiase biliaire	37
5.1.6.	Le bilan pré-thérapeutique	39
5.1.6.1.	Interrogatoire et examen clinique.....	39
5.1.6.2.	Examens complémentaires.....	39
5.1.7.	Les modalités du THS	40
5.1.7.1.	Les œstrogènes	40
5.1.7.2.	Les progestatifs	40
5.1.7.3.	Les différents schémas thérapeutiques	43
5.1.7.3.1.	Les schémas séquentiels (dits « avec règles »)	43
5.1.7.3.2.	Les schémas combinés (dits « sans règles »)	44
5.1.8.	La surveillance.....	45
5.2.	Les alternatives au THS	46
5.2.1.	Les alternatives pour la prise en charge du syndrome climatérique	46
5.2.1.1.	La Tibolone	46
5.2.1.2.	La Béta-alanine.....	47
5.2.1.3.	Les œstrogènes par voie vaginale.....	47
5.2.1.4.	Les phyto-œstrogènes.....	47
5.2.1.5.	La DHEA.....	48
5.2.2.	Les alternatives pour la prise en charge de l'ostéoporose	48
6.	Rappel sur les grandes études scientifiques.....	49
6.1.	L'étude de la Women's Health Initiative (WHI)	49
6.2.	La Million Women Study (MWS).....	50
6.3.	The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS).....	52
6.4.	L'étude ESTHER	53
6.5.	L'étude E3N.....	53

Deuxième partie : L'étude

1.	Matériel et méthode.....	56
1.1.	Population de l'étude	56
1.2.	Objectifs de l'étude	58
1.3.	Recueil des données	58
1.4.	Analyse des données	59
1.5.	Méthode de recherche bibliographique.....	60
1.6.	Analyse statistique.....	60
2.	Résultats	61
2.1.	Population d'étude	61
2.2.	Diagnostic de la ménopause	63

2.3.	Traitement hormonal substitutif.....	65
2.3.1.	Indications.....	65
2.3.2.	Bilan pré-thérapeutique	66
2.3.3.	Modalités de prescription	68
2.3.4.	Suivi du traitement.....	71
2.3.5.	Freins à la prescription du THS	73
2.4.	Alternatives proposées au THS	75
3.	Discussion	76
3.1.	Comparaison de la population d'étude à la population de référence	76
3.2.	Comparaison des résultats de l'étude aux recommandations	77
3.2.1.	Diagnostic de la ménopause.....	77
3.2.2.	Traitement hormonal substitutif.....	78
3.2.2.1.	Indications.....	78
3.2.2.2.	Bilan pré-thérapeutique.....	79
3.2.2.3.	Modalités de prescription	79
3.2.2.4.	Suivi du traitement	80
3.2.3.	Alternatives au THS	81
3.3.	Conclusions sur les principaux résultats de l'étude	82
3.3.1.	Conclusions sur l'objectif principal de l'étude.....	82
3.3.2.	Conclusions sur les objectifs secondaires de l'étude.....	83
3.4.	Limites de l'étude.....	84
	Conclusion	86
	Références bibliographiques	87
	Table des matières	91
	Table des annexes.....	94
	Table des illustrations.....	98
	Table des tableaux	99
	Serment d'Hippocrate	100

Table des annexes

Annexe 1. Questionnaire de recueil des informations adressé aux médecins généralistes...	95
Annexe 2. Lettre accompagnant le questionnaire de recueil.....	97

Annexe 1. Questionnaire de recueil des informations adressé aux médecins généralistes

PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE EN MEDECINE GENERALE EN LIMOUSIN

<u>Etes-vous :</u>	<input type="checkbox"/> un homme	<input type="checkbox"/> une femme
<u>Votre âge :</u>	<u>Votre année d'installation :</u>	
<u>Votre cabinet est-il dans une ville:</u>	<input type="checkbox"/> > 10 000 habitants	
	<input type="checkbox"/> entre 5 000 et 10 000 habitants	
	<input type="checkbox"/> < 5 000 habitants	
<u>Exercez-vous :</u>	<input type="checkbox"/> seul	<input type="checkbox"/> en groupe
<u>Avez-vous une formation complémentaire en gynécologie (DIU):</u>	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

1- Pensez-vous que la prise en charge de la ménopause fait partie du rôle du médecin généraliste ?
 OUI NON

Le diagnostic de la ménopause

2- Dans quel(s) cas avez-vous recours aux dosages hormonaux (Oestradiol, FSH) chez les femmes de plus de 45 ans comme aide au diagnostic de la ménopause ?

- Chez les femmes ayant des cycles irréguliers
- Chez les femmes sous contraception oestro-progestative
- Chez les femmes ayant subi une hystérectomie
- Chez les femmes en aménorrhée depuis moins de 12 mois

3- Avez-vous recours au test aux progestatifs comme aide au diagnostic de la ménopause ?

- OUI
- NON

Si oui : dans quel(s) cas ?

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) et ses alternatives

4- Dans quel(s) cas prescrivez-vous un traitement hormonal substitutif de la ménopause ?

- En prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique
- En cas de syndrome climatérique invalidant (bouffées de chaleur, crises sudorales, sécheresse vaginale...)
- En prévention des troubles cognitifs
- Autre. Précisez :

5- Quel bilan réalisez-vous avant la prescription d'un THS ?

- Un interrogatoire à la recherche des contre-indications
- Un interrogatoire à la recherche des facteurs de risque cardiovasculaire
- Un examen gynécologique
- Un frottis cervico-vaginal (si pas de frottis datant de moins de 3 ans)
- Une palpation des seins
- Une mammographie (si pas de mammographie datant de moins de 2 ans)
- Une échographie utéro-ovarienne
- Un bilan biologique (glycémie, bilan lipidique)
- Une ostéodensitométrie

6- Concernant les modalités du THS :

a- Sous quelle forme prescrivez-vous les oestrogènes ?

- Voie orale
- Voie locale

b- Quel type de progestatif prescrivez-vous ?

- Les progestatifs naturels
- Les progestatifs de synthèse

c- Prescrivez-vous des associations oestroprogestatives fixes ?

- OUI
- NON

Si oui, quelle voie préférez-vous : Orale Locale

d- Quel schéma(s) utilisez-vous ?

Type de schéma	Toujours	Souvent	Rarement	Jamais
Séquentiel discontinu (Oestrogène 25 jours/ mois + progestatif 12 jours/ mois)				
Séquentiel continu (Oestrogène en continu + progestatif 14 jours/ mois)				
Combiné continu (Oestrogène + progestatif en continu)				
Combiné discontinu (Oestrogène + progestatif 25 jours/ mois)				

e- Faites vous des fenêtres thérapeutiques ?

- OUI
- NON

Si oui, quelle en est la durée ?

7- Quel suivi réalisez-vous chez les femmes sous THS ?

- Interrogatoire à la recherche de signes de sur-dosage ou de sous-dosage
- Palpation des seins
- Incitation à participer au dépistage organisé du cancer du sein
- Frottis cervico-vaginal tous les 3 ans (avant 70 ans)
- Ostéodensitométrie
- Bilans biologique réguliers (glycémie, bilan lipidique)

8- Quels sont les principaux freins à la prescription du THS vous concernant :

- L'augmentation du risque d'accident thrombo-embolique veineux
- L'augmentation du risque cardio-vasculaire
- L'augmentation du risque de cancer du sein
- La réticence des patientes
- L'incertitude des recommandations

9- Que prescrivez-vous en alternative au THS pour la prise en charge du syndrome climatérique ?

- La Tibolone (Livial)
- La Beta-alanine (Abufene)
- Les oestrogènes par voie vaginale
- La DHEA
- Les phyto-oestrogènes

Votre adresse mail (si vous souhaitez un envoi de ma thèse) :

Annexe 2. Lettre accompagnant le questionnaire de recueil

Mme Delphine JUPIN- DE SOUZA
16 rue Pierre et Marie Nouhaud
87920 Condat/ Vienne
0607240885

Limoges, le 30/09/2013

Chère consœur, cher confrère,

Actuellement interne en médecine générale à Limoges, je prépare ma thèse sur la prise en charge de la ménopause en médecine générale en Limousin.

En effet, les pratiques ont changé depuis la publication des récentes études sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause, dont le chef de file a été l'étude WHI, et la modification des recommandations qui a suivi.
Le médecin généraliste reste le premier interlocuteur de la femme ménopausée souffrant de troubles climatériques et en demande de traitement.
Il est donc intéressant de savoir quelle prise en charge leur est proposée actuellement.

Le but de cette étude est de faire le point sur la prise en charge proposée par les médecins généralistes du Limousin concernant les troubles liés à la ménopause, mais aussi de connaître les principaux freins à la prescription du traitement hormonal substitutif, et les alternatives proposées.

Votre contribution est donc importante, non seulement pour réaliser ma thèse de médecine générale, mais aussi pour faire le point sur nos pratiques et ainsi les améliorer.

Vous trouvez ci-joint un questionnaire qui ne devrait vous prendre que quelques minutes à remplir.

Je vous remercie par avance du temps que vous allez consacrer à cette enquête. J'attends votre réponse dans l'enveloppe jointe prévue à cet effet.

Bien confraternellement,

Delphine JUPIN-DE SOUZA, interne en médecine générale

PS : Si vous souhaitez que ma thèse vous soit transmise par mail, merci de noter votre adresse mail en bas du questionnaire sur la ligne adéquate.

Table des illustrations

Figure 1 : Le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien	17
Figure 2 : Fréquence des symptômes décrits en rapport avec la ménopause, exemple d'une étude américaine.....	22
Figure 3 : Effets potentiels ou avérés des traitements en fonction du type de THS, document tiré des recommandations de l'Afssaps de 2004.....	38
Figure 4 : Exemple de traitement hormonal substitutif en schéma séquentiel discontinu	43
Figure 5 : Exemple de traitement hormonal substitutif en schéma séquentiel continu.....	44
Figure 6 : Traitement hormonal substitutif en schéma combiné discontinu.	44
Figure 7 : Description des critères d'inclusion et d'exclusion de la population d'étude	57
Figure 8 : Répartition des réponses à la question « pensez-vous que la prise en charge de la ménopause fait partie du rôle du médecin généraliste ? ».....	63
Figure 9 : Prescription des dosages hormonaux (FSH et oestradiol) par les médecins de l'étude	64
Figure 10 : Répartition des réponses concernant l'utilisation du test au progestatif comme aide au diagnostic de la ménopause	64
Figure 11 : Indications du test au progestatif pour les 87 médecins ayant répondu à la question (en pourcentage valide)	65
Figure 12 : Indications à proposer un THS d'après les médecins généralistes de l'étude ...	66
Figure 13 : Bilan pré-thérapeutique réalisé par les médecins de l'étude (en pourcentage valide)	67
Figure 14 : Voie d'administration des œstrogènes (en pourcentage valide)	68
Figure 15 : Type de progestatif (en pourcentage valide)	69
Figure 16 : Prescription d'associations œstro-progestatives fixes.....	69
Figure 17 : Voie d'administration préférentielle des associations œstro-progestatives fixes prescrites.....	70
Figure 18 : Types de schémas utilisés et fréquence de prescription (en pourcentage valide)	71
Figure 19 : Examens réalisés dans le suivi d'une patiente sous THS (pourcentage valide) ..	72
Figure 20 : Réalisation d'une fenêtre thérapeutique.....	73
Figure 21 : Durée des fenêtres thérapeutiques réalisées.....	73
Figure 22 : Freins à la prescription du THS (pourcentage valide)	74
Figure 23 : Alternatives au THS proposées par les médecins de l'étude.....	75
Figure 24 : Distribution de l'échantillon par sexe et comparaison à la réalité limousine en 2012.....	76
Figure 25 : Distribution de l'échantillon par zone d'activité et comparaison à la réalité Limousine en 2012.....	77

Table des tableaux

Tableau 1 : Indications de l'ostéodensitométrie chez la femme ménopausée (y compris sous traitement hormonal de la ménopause utilisé à des doses inférieures à celles recommandées pour la protection osseuse)	27
Tableau 2 : Principales modifications métaboliques et vasculaires consécutives à l'installation de la ménopause.....	28
Tableau 3 : Spécialités d'œstrogènes indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (d'après VIDAL RECOS 2012, p.1325)	41
Tableau 4 : Spécialités de progestatifs indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (d'après VIDAL RECOS 2012, p.1326)	42
Tableau 5 : Associations œstro-progestatives fixes indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause (d'après VIDAL RECOS 2012, p.1327).....	42
Tableau 6 : Description de la population d'étude en fonction de l'âge et de la durée d'installation	61
Tableau 7 : Description de la population d'étude en fonction du sexe, du secteur, du mode d'exercice, et de la possession d'un DIU.	62

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

La prise en charge de la ménopause en médecine générale en Limousin

Résumé : Les pratiques professionnelles concernant la prise en charge de la ménopause ont évolué suite à la parution d'études remettant en question le rapport bénéfice-risque du traitement hormonal substitutif (THS) et à la modification des recommandations en 2004. Le but de l'étude était d'évaluer les pratiques des médecins généralistes du Limousin concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la ménopause et de les comparer aux recommandations. Les données étaient recueillies par questionnaire, adressé à 751 médecins généralistes installés en Limousin. 257 médecins ont participé à l'étude. 86% des médecins proposaient un THS en cas de syndrome climatérique invalidant, conformément aux recommandations, mais 30,7% le proposaient encore en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Le bilan pré-thérapeutique et le suivi étaient adaptés dans la plupart des cas, mais avec une part trop importante de prescription inadaptée d'ostéodensitométrie (24,7% avant traitement et 33,5% dans le suivi). Les oestrogènes par voie locale et la progestérone naturelle étaient privilégiés par les médecins. La réticence des patientes était le principal frein à la prescription, pour 66,9% des médecins. La prescription de dosages hormonaux pour aider au diagnostic de ménopause était souvent inadaptée. La Béta-alanine était largement proposée en alternative au THS (75,9% des médecins), ainsi que les phyto-oestrogènes (38,9% des médecins) pourtant déconseillés par l'ANAES. Les pratiques des médecins généralistes sont donc adaptées dans la plupart des cas mais doivent être modifiées sur certains points.

Mots-clés : Ménopause, Traitement hormonal substitutif de la ménopause, Oestrogènes, Progestatifs, Audit de pratique.

Abstract : The professional practices concerning the management of menopause have changed since the publication of studies calling in question the benefit-risk ratio of the post-menopausal hormone replacement therapy (HRT) and the modification of the recommendations in 2004. The purpose of the study was to evaluate the practices of the general practitioners in Limousin concerning the diagnostic and therapeutic management of menopause and to compare them with the recommendations. Data were collected by questionnaire, sent to 751 general practitioners installed in Limousin. 257 doctors participated in the study. 86% of the general practitioners proposed a HRT for disabling climateric syndrome, in line with the recommendations, but 30,7% still proposed it in prevention of postmenopausal osteoporosis. The pretreatment examinations and the follow-up were adapted in the majority of the cases, but with a too large part of inappropriate prescribing of bone mineral density (24,7% before treatment and 33,5% in the follow-up). Transdermal oestrogens and natural progesterone were preferred by the doctors. The reluctance of patients was the main limitation to the prescription, for 66,9% of the doctors. The blood test (estradiol and FSH) to contribute to the diagnosis of menopause were often inappropriate. Beta-alanine was largely proposed in alternative to the HRT (75,9% of the doctors), as well as the phyto-oestrogens (38,9% of the doctors), not recommended by the ANAES. The practices of the general practitioners are in most cases adapted but must be modified on certain specific points.

Keywords : Menopause, Hormone replacement therapy, Estrogen, Progestin.