

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2006



THESE N° 338

11

**CONSENSUS SUR LE TRAITEMENT HORMONAL DE
LA MENOPAUSE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement
Le 30 octobre 2006 à Limoges**

Par

**Marie-Emilie PAPEL
Née le 21 novembre 1981
A Limoges (Haute-Vienne)**

JURY

Mme Nicole OUDART, Professeur de pharmacodynamie
M. Jean-Louis BENEYTOUT, Professeur de biochimie
Mme Anne-Marie DUMAS, Pharmacien
M. le Dr Jean-Pierre EYRAUD, Gynécologue - Obstétricien

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE :
ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX
Madame le Professeur Dominique CHULIA
Monsieur Francis COMBY

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE et CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE et MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE MYCOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
OUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUE, INFORMATIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE et BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE et CRYPTOLOGIE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	NEUROLOGIE, ENDOCRINOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE et CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES et INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel

ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS :

BEGAUD-GRIMAUD Gaëlle

Scé M. le Prof. BOTINEAU

COURTIOUX Bertrand

Scé M. le Prof. DREYFUSS

LE JEUNE Anne-Hélène

Scé M. le Prof. BOTINEAU

MOUSSEAU Yoanne

Scé M. le Prof. DREYFUSS et MOESCH

SAMARA Maha

Scé M. le Prof. OUDART

YAHIAOUI Samir

Scé M. le Prof. BUXERAUD

« A notre Président de thèse,
Madame Nicole OUDART,
Professeur de pharmacodynamie.

Qu'elle soit remerciée de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence et la direction de cette thèse. Nous la prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance ».

« A Monsieur Jean-Louis BENEYTOUT,
Professeur de biochimie-biologie moléculaire.

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour avoir bien voulu juger ce travail. Qu'il veuille accepter nos remerciements et croire à l'assurance de notre profond respect ».

« A Madame Anne-Marie DUMAS,
Pharmacien à Limoges (Haute-Vienne).

Qui nous fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury de cette thèse.
Qu'elle reçoive ici l'expression de notre profonde gratitude ».

« A Monsieur le Docteur Jean-Pierre EYRAUD,
Gynécologue – Obstétricien à la clinique des émailleurs.

Qui nous a prodigué de précieux conseils pour la rédaction de cette thèse
et qui nous fait l'honneur de faire partie de notre jury. Qu'il accepte ici tous nos
sincères remerciements et notre profond respect ».

« A mes parents qui m'ont encouragée et soutenue tout au long de mes études. »

« A Arnaud. »

« A tous mes amis. »

PLAN

TABLE DES FIGURES	12
INTRODUCTION	13
1. LA MENOPAUSE	14
1.1. GENERALITES	14
1.1.1. Données démographiques.....	14
1.1.2. Définitions de la périménopause et de la ménopause.....	14
1.1.2.1. La périménopause.....	15
1.1.2.2. La ménopause.....	16
1.1.3. Diagnostics de la périménopause et de la ménopause.....	16
1.1.3.1. Diagnostic de la périménopause.....	16
1.1.3.2. Diagnostic de la ménopause.....	17
1.2. HORMONOLOGIE	18
1.2.1. Evolution du capital folliculaire de la vie fœtale à la ménopause.....	18
1.2.2. Biosynthèse des stéroïdes sexuels.....	18
1.2.3. Les récepteurs des stéroïdes sexuels.....	25
1.2.4. Hormonologie normale (de la phase de reproduction).....	27
1.2.5. Hormonologie de la périménopause.....	32
1.2.6. Hormonologie de la ménopause et post-ménopause.....	32
1.3. CONSEQUENCES DE LA MENOPAUSE	33
1.3.1. Conséquences à court terme de la carence estrogénique.....	33
1.3.1.1. Les bouffées de chaleur.....	34
1.3.1.2. La prise de poids.....	34
1.3.1.3. Les troubles de l'humeur.....	35
1.3.1.4. Les troubles sexuels.....	35
1.3.1.5. Les troubles génito-urinaires.....	35
1.3.1.6. Peau, muqueuses et phanères.....	36
1.3.1.7. Le système pileux.....	36
1.3.1.8. Les douleurs musculaires et articulaires.....	36
1.3.2. Conséquences tissulaires à long terme de la carence estrogénique.....	37
1.3.2.1. L'ostéoporose post-ménopausique.....	37
1.3.2.2. Maladies cardio-vasculaires.....	39
1.3.2.3. Fonctions cognitives et maladie d'Alzheimer.....	42
1.3.2.4. Les cancers en post-ménopause.....	43
2. LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (THM)	44
2.1. PRINCIPE DU THM	44
2.1.1. Les différents types de schémas thérapeutiques (posologie et exemples de schémas).....	44
2.1.1.1. Avec règles (séquentiels continus ou discontinus).....	44
2.1.1.2. Sans règles (combinés continus ou discontinus).....	46
2.1.2. Les molécules.....	47
2.1.2.1. Les estrogènes.....	47
2.1.2.2. Progestérone et progestatifs.....	53
2.1.2.3. Estroprogestatifs.....	55
2.1.2.4. La tibolone LIVIAL®.....	58
2.1.3. La posologie estrogénique d'un THM.....	59
2.2. DONNEES ACTUELLES SUR LE THM	60
2.2.1. Les différentes études.....	60

2.2.1.1.	L'étude HERS	60
2.2.1.2.	L'étude WHI.....	60
2.2.1.3.	L'étude WMS	61
2.2.1.4.	L'étude E3N	61
2.2.1.5.	L'étude ESTHER.....	61
2.2.1.6.	L'étude MISSION	62
2.2.2.	Les bénéfices du THM.....	62
2.2.2.1.	Le syndrome climatérique	62
2.2.2.2.	Effets bénéfiques sur la peau	63
2.2.2.3.	La prévention de l'ostéoporose.....	63
2.2.2.4.	Le cancer colorectal.....	64
2.2.3.	Effets discutés du THM	65
2.2.3.1.	THM et risque coronarien.....	65
2.2.3.2.	THM et accidents vasculaires cérébraux	66
2.2.3.3.	THM et risque thromboembolique veineux.....	66
2.2.3.4.	THM et fonctions cérébrales	67
2.2.4.	THM et risque de cancer	68
2.2.4.1.	Cancer de l'endomètre.....	68
2.2.4.2.	Cancer de l'ovaire.....	68
2.2.4.3.	Cancer du sein	68
2.2.5.	En pratique : les recommandations en 2006.....	70
2.2.6.	THM particulier : la Tibolone LIVIAL®.....	72
3.	LES ALTERNATIVES AU THM	75
3.1.	TRAITEMENTS NON HORMONAUX DES BOUFFEES DE CHALEUR.....	75
3.1.1.	La bêta-alanine ABUFENE®.....	75
3.1.2.	Le véralipride AGREAL®.....	75
3.2.	LES PHYTO-ESTROGENES	76
3.2.1.	Qu'est-ce qu'un phyto-estrogène ?	76
3.2.2.	Quels sont les effets des phyto-estrogènes ?	77
3.3.	LES TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE.....	78
3.3.1.	Règles d'hygiène alimentaire	78
3.3.2.	Les biphosphonates	79
3.3.3.	Le raloxifène	81
3.3.4.	Calcium vitamine D	81
3.3.5.	Le ranélate de strontium.....	82
4.	EN PRATIQUE : EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS DE THM DANS UNE PHARMACIE.....	83
4.1.	DIFFERENTS PROGESTATIFS	83
4.2.	DIFFERENTS ESTROGENES	87
4.2.1.	Estrogènes sous forme gel.....	87
4.2.2.	Estrogènes sous forme patch.....	90
4.2.3.	Estrogènes par voie orale	93
4.2.4.	Bilan des trois formes d'estrogènes	96
4.3.	DIFFERENTS ESTROPROGESTATIFS.....	97
4.3.1.	Estroprogestatifs en patch	97
4.3.2.	Estroprogestatifs oraux	98
4.4.	LIVIAL®	102
CONCLUSION.....	103	
BIBLIOGRAPHIE	105	

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : stades chronologiques	15
Figure 2 : Nomenclature et structure biochimique des hormones stéroïdiennes.....	19
Figure 3 : schéma d'un follicule	20
Figure 4 : voie de synthèse de la progestérone.....	21
Figure 5 : Biosynthèse des androgènes	22
Figure 6: biosynthèse de la testostérone.....	23
Figure 7 : Biosynthèse de l'estradiol à partir de la testostérone	24
Figure 8 : transformation de l'estradiol en estrone	24
Figure 9 : Mécanisme de l'action des hormones de la famille des stéroïdes	25
Figure 10 : Structure générale des récepteurs des stéroïdes sexuels (exemple récepteur de l'estrogène).....	26
Figure 11 : évolution hormonale au cours d'un cycle menstruel	28
Figure 12 : THS séquentiel continu avec hémorragie de privation.....	45
Figure 13 : THS séquentiel discontinu avec hémorragie de privation	45
Figure 14 : THS combiné continu	46
Figure 15 : THS combiné discontinu	46
Figure 16 : Formules de la tibolone et de ses métabolites	59
Figure 17 : Duphaston 10 mg (dydrogestérone).....	83
Figure 18 : Utrogestan 100 mg (progestérone naturelle micronisée).....	84
Figure 19 : Utrogestan 200 mg (progestérone naturelle micronisée).....	84
Figure 20 : Luteran 10 mg (chlormadinone)	85
Figure 21 : Lutenyl 5 mg (nomegestrol)	85
Figure 22 : Comparaison des différents progestatifs.....	86
Figure 23 : Evolution des parts de marché des progestatifs	86
Figure 24 : Estreva gel (estradiol 17 bêta)	87
Figure 25 : Oestrodose (estradiol 17 bêta)	88
Figure 26 : Comparaison de 2 estrogènes sous forme gel.....	89
Figure 27 : Evolution des parts de marché de 2 estrogènes en gel.....	89
Figure 28 : Estraderm TTS 25 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs	90
Figure 29 : Estraderm TTS 50 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs	90
Figure 30 : Oesclim 37,5 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs	91
Figure 31 : Oesclim 50 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs	91
Figure 32 : Comparaison des estrogènes sous forme patch	92
Figure 33 : Evolution des parts de marché des estrogènes en patch	92
Figure 34 : Estreva (cp) 1,5 mg (estradiol 17 bêta).....	93
Figure 35 : Oromone 1 mg (estradiol 17 bêta)	93
Figure 36 : Oromone 2 mg (estradiol 17 bêta)	94
Figure 37 : Comparaison des estrogènes oraux.....	95
Figure 38 : Evolution des parts de marché des estrogènes oraux.....	95
Figure 39 : Comparaison entre les différentes formes d'estrogènes.....	96
Figure 40 : Evolution des parts de marché entre les différentes formes d'estrogènes.....	96
Figure 41 : Femseptcombi 50 µg (estradiol) / 10 µg (levonorgestrel) 4 patchs.....	97
Figure 42 : Climene 1 mg (cyproterone) / 2 mg (estradiol)	98
Figure 43 : Climaston 1 mg (estradiol) / 10 mg (dydrogestérone).....	98
Figure 44 : Climaston 1mg (estradiol) / 5mg (dydrogestérone).....	99
Figure 45 : Climaston 2 mg (estradiol) / 10 mg (dydrogestérone).....	99
Figure 46 : Divina 2 mg (estradiol) / 10 mg (medroxyprogestérone)	100
Figure 47 : Comparaison des estroprogestatifs oraux	101
Figure 48 : Evolution des parts de marché des estroprogestatifs oraux	101
Figure 49 : Livial 2,5 mg (tibolone).....	102

INTRODUCTION

Surtout prescrit dans les pays occidentaux, le traitement hormonal de la ménopause (THM) existe depuis plus de 30 ans ; en ont bénéficié une majorité de femmes âgées de 50 à 60 ans. Ce traitement a été largement utilisé et a fait l'objet d'études notamment anglo-saxonnes, publiées au cours de l'été 2003.

Celles-ci ont provoqué un grand émoi dans le milieu médical et même grand public à travers les médias. Elles faisaient apparaître certains effets délétères du THM et en particulier son incidence sur le cancer du sein ; d'où le discrédit soudain sur ces traitements.

Suivant le principe de précaution, les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé (ANAES) puis celles de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en ont réduit et précisé les indications, leur assignant une place précise au sein des différents traitements de l'ostéoporose et des troubles du climatère.

Connaissant l'efficacité des traitements hormonaux sur les troubles de la ménopause et devant les remises en cause de ces mêmes traitements, il semble intéressant de faire une étude sur ce sujet sensible d'actualité.

Aussi en première partie, sera définie la ménopause, puis les différents THM seront décrits ainsi que leurs bénéfices et leurs risques.

Nous aborderons les derniers résultats publiés par l'AFSSAPS et la dernière partie sera consacrée aux traitements alternatifs du THM.

Enfin une étude statistique sur la délivrance en officine du THM de 2001 à 2006 montrera quelle a été l'incidence de ces publications sur les prescriptions durant cette période.

1. LA MENOPAUSE

1.1.GENERALITES

1.1.1. Données démographiques.

La ménopause est un phénomène physiologique que seul l'Homme connaît dans le règne animal ; elle survient à un âge moyen de 50 ans.

Actuellement, il existe en France 11 000 000 de femmes ménopausées, dont plus de 6 millions ont plus de 65 ans. Aujourd'hui, une Française peut espérer vivre en moyenne plus de 30 ans après sa ménopause, soit presque aussi longtemps que la période pendant laquelle elle a eu des cycles menstruels. La longévité augmentant régulièrement (de 3 mois tous les 2 ans) une femme de 50 ans sur 4 va atteindre 90 ans. (20% prennent un traitement substitutif (2 sur 5 entre 50 et 65 ans)). (1)

1.1.2. Définitions de la périménopause et de la ménopause.

L'arrêt des règles est précédé de plusieurs mois à plusieurs années d'irrégularités menstruelles. Les modifications hormonales s'étalent sur plusieurs années, débutant alors même que les cycles sont encore réguliers ; elles font insensiblement passer la femme de la période d'activité génitale à la post-ménopause sans limites nettes. Les différents stades chronologiques sont donc individualisés de façon schématique. (2)

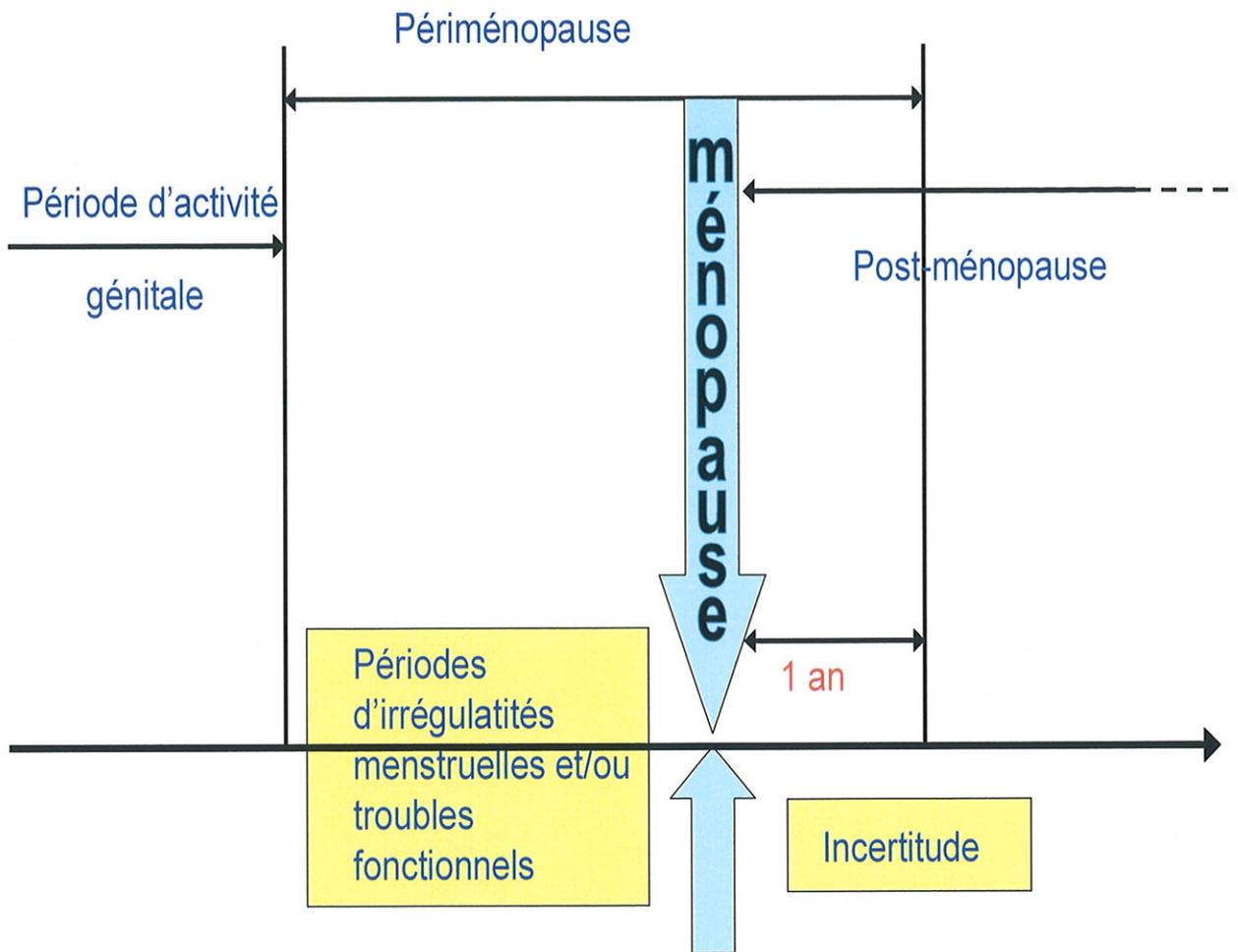


Figure 1 : stades chronologiques

1.1.2.1. La périménopause

Dès les premières manifestations de la défaillance ovarienne, la femme sort du cadre de la période « d'activité génitale » qui s'écoule de la puberté à ces premiers symptômes. Avec les premiers signes fonctionnels et/ou les premières irrégularités menstruelles, débute la périménopause ; selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « c'est la période pendant laquelle apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques annonçant l'approche de la ménopause et, au moins, l'année qui suit les dernières règles ». Elle englobe donc la dernière menstruation. (On a longtemps appelé cette période « pré-ménopause », mais ce terme prête à confusion avec le mot anglais « pré-ménopausal » qui désigne la période des règles régulières depuis la puberté jusqu'aux premiers signes).

La périménopause est une période d'anarchie hormonale, avec parfois retour provisoire à une fonction ovarienne normale. Elle évolue en deux phases : la première caractérisée par une insuffisance lutéale et une hyperestrogénie absolue ou relative, la seconde par l'apparition de périodes de plus en plus longues et fréquentes d'hypoestrogénie. Les frontières entre ces deux phases ne sont pas nettes. Etat hormonal et symptomatologie peuvent varier et alterner dans le temps.

L'âge moyen d'entrée en pérимénopause est de 47,5 ans dans la « Massachusetts Women's Health Study » (MWHS), qui constitue la plus vaste étude de la pérимénopause. La durée moyenne de la pérимénopause est de 3,8 années mais il existe une très importante variabilité interindividuelle de l'âge d'entrée en pérимénopause, de la durée de la pérимénopause et de l'âge de la ménopause. (2)

1.1.2.2. La ménopause

La date de la ménopause est celle des dernières règles. Elle ne peut être connue que rétrospectivement. En effet, pour affirmer le caractère définitif de l'aménorrhée, un délai doit s'écouler sans que les règles ne réapparaissent. Par définition, ce délai est fixé à un an. Il est, en pratique, modulé selon l'âge de la femme :

- allongé, si elle est jeune de façon à ne pas méconnaître la possible reprise de la fonction ovarienne ;
- raccourci, si elle est en âge d'être ménopausée.

Lorsque la ménopause sera bien avancée, les conséquences de la carence hormonale vont devenir manifestes puisque les sécrétions ovariennes se tarissent. Il persistera cependant une sécrétion androgénique qui, elle aussi, se tarit au fil du temps. Des épisodes de reviviscence ovarienne même très à distance de la ménopause sont possibles.

L'âge moyen de la ménopause est de 51,3 ans dans la MWHS et 90% des femmes sont ménopausées entre 45 et 55 ans.

La post-ménopause ou la ménopause confirmée désignent la période de la vie féminine s'écoulant après la ménopause : l'aménorrhée est définitive. (2)

1.1.3. Diagnostics de la pérимénopause et de la ménopause

1.1.3.1. Diagnostic de la pérимénopause

Dans cette période, on trouve sur le plan hormonal une très grande variabilité des sécrétions : alternance d'hypo et d'hyperestrogénie avec quelquefois retour temporaire à un fonctionnement normal ; ceci rend les dosages ininterprétables et donc totalement inutiles, c'est pourquoi le diagnostic sera posé plus particulièrement sur la clinique et sur l'interrogatoire. En effet, les dosages de FSH (Follicle Stimulating Hormone) et de 17β -estradiol ne donnent qu'un état ponctuel des sécrétions hormonales de l'ovaire.

Dans un premier temps, les troubles menstruels avec parfois ménorragies et/ou métrorragies témoignent du caractère dysovulatoire ou anovulatoire des cycles. Ils sont accompagnés de troubles neuropsychiques et physiques

préménstruels variables mais qui augmentent progressivement : irritabilité, dépression, « saute d'humeur », mastodynie, oedèmes, ballonnement abdominal. Il existe souvent une prise de poids. Des signes d'hyperandrogénie relative peuvent se rencontrer : séborrhée, chute de cheveux, augmentation de la pilosité.

Dans un deuxième temps, des signes de carence estrogénique comme ceux que l'on rencontre en post-ménopause, apparaissent chez certaines femmes avant même l'arrêt des règles : bouffées de chaleur, sudations nocturnes, insomnie, asthénie, tendance dépressive, diminution de la libido, sécheresse vaginale. La prise de poids continue le plus souvent. Quelle que soit la symptomatologie, on ne peut parler de ménopause tant que persiste une sécrétion estrogénique. Celle-ci est appréciée soit par la clinique – présence d'une glaire cervicale à l'examen au spéculum – soit par un test aux progestatifs. Ce test n'est pas obligatoire en cas de ménopause typique. Par contre, il est souvent intéressant en cas de doute sur la nature de l'aménorrhée, particulièrement durant la périménopause (et/ou la femme de moins de 55 ans) afin de ne pas faussement affirmer la ménopause devant une aménorrhée par insuffisance lutéale. Ce test consiste à administrer un progestatif (typiquement 20 mg/j de dydrogestérone DUPHASTON® ou un dérivé pregnane) pendant 10 jours et à déterminer si l'arrêt du traitement est associé à une hémorragie de privation. Il faut au minimum trois tests aux progestatifs négatifs pour affirmer la ménopause. (2)

1.1.3.2. Diagnostic de la ménopause

Dans un grand nombre de cas, la clinique est suffisante pour affirmer le diagnostic : il sera évident chez une femme de la cinquantaine présentant un arrêt récent des règles et des symptômes climatériques, néanmoins il faut laisser le temps en faire la preuve puisque des phénomènes de reviviscence ovarienne avec retour spontané des menstruations peuvent survenir.

Les symptômes liés à la ménopause sont très évocateurs. Leur fréquence et leur intensité sont cependant très variables, fonction de l'importance des sécrétions estrogéniques résiduelles, du contexte culturel, social et psychologique. Bouffées de chaleur et sudations constituent les motifs de plainte les plus fréquents, suivies de sensations d'asthénie, de céphalées ; les troubles psychologiques : dépression, irritabilité, nervosité, palpitations sont également très fréquents. Citons également pollakiurie ou dysurie, crampes musculaires, engourdissements, bourdonnements d'oreille, arthralgies, anxiété, douleurs diffuses, tremblements, nervosité, modification de la libido, modification de la voix etc....

Dans d'autres situations cliniques, le diagnostic ne peut être porté sans le recours aux examens complémentaires : les dosages plasmatiques de FSH élevé et d'estradiol effondré permettent d'affirmer la défaillance ovarienne mais, là encore il ne faut rien considérer comme définitif sans que le temps ne vienne confirmer le bien fondé du diagnostic posé. (2)

1.2.HORMONOLOGIE

1.2.1. Evolution du capital folliculaire de la vie fœtale à la ménopause

L'acquisition du capital folliculaire se déroule durant la vie fœtale et elle est génétiquement déterminée. Le capital folliculaire atteint son maximum de 6-7 millions de cellules à la 20^{ème} semaine de vie. A partir de là, leur nombre ne fera que décroître jusqu'à la ménopause qui est donc la traduction clinique de cet épuisement du capital folliculaire.

Un premier processus d'atrésie folliculaire massive survient très rapidement durant la vie fœtale pour aboutir à une perte de 80% des follicules à la naissance.

L'atrésie folliculaire se poursuit ensuite pendant les premières années de la vie, à la puberté, le stock en ovocytes de l'ovaire est de l'ordre de 300 000 cellules.

400 à 500 ovulations vont survenir pendant toute la durée de la vie reproductive. Lors de chaque cycle menstruel, pour chaque follicule qui va donner lieu à une ovulation, environ 1000 follicules vont disparaître par un phénomène d'apoptose.

On estime que la ménopause survient lorsque le capital ovarien atteint le chiffre de 1000 follicules, en moyenne vers l'âge de 51 ans. Cette chute de follicules est la conséquence d'une mauvaise vascularisation de l'ovaire.

Dans les premières années post-ménopausiques, l'ovaire n'est plus formé que d'un tissu conjonctif hyperplasié dans lequel persistent quelques follicules qui sont parfois à l'origine d'une petite sécrétion résiduelle d'estradiol et qui vont disparaître progressivement. (3)

1.2.2. Biosynthèse des stéroïdes sexuels

On classe les stéroïdes sexuels en 3 grands groupes en fonction du nombre d'atomes de carbone contenus dans leur structure biochimique.

Les stéroïdes en 21 comportent les corticoïdes et la progestérone, leur structure de base étant représentée par le noyau prégnane.

La structure biochimique des androgènes est un noyau androstane à 19 atomes de carbone.

Celle des estrogènes est représentée par le noyau estrane à 18 atomes de carbone.

Le processus de stéroïdogénèse se déroule dans tous les organes susceptibles de produire des hormones stéroïdiennes selon le même mécanisme de base. La capacité d'une production stéroïdienne spécialisée résulte de l'équipement enzymatique propre à chaque organe.

L'ovaire possède l'équipement enzymatique lui permettant de produire les trois classes de stéroïdes sexuels, œstrogènes, progestérone et androgènes. Il diffère de la surrénale par l'absence de 21-hydroxylase et de 11 β -hydroxylase ne lui permettant pas de produire les gluco- et les minéralocorticoïdes. (3)

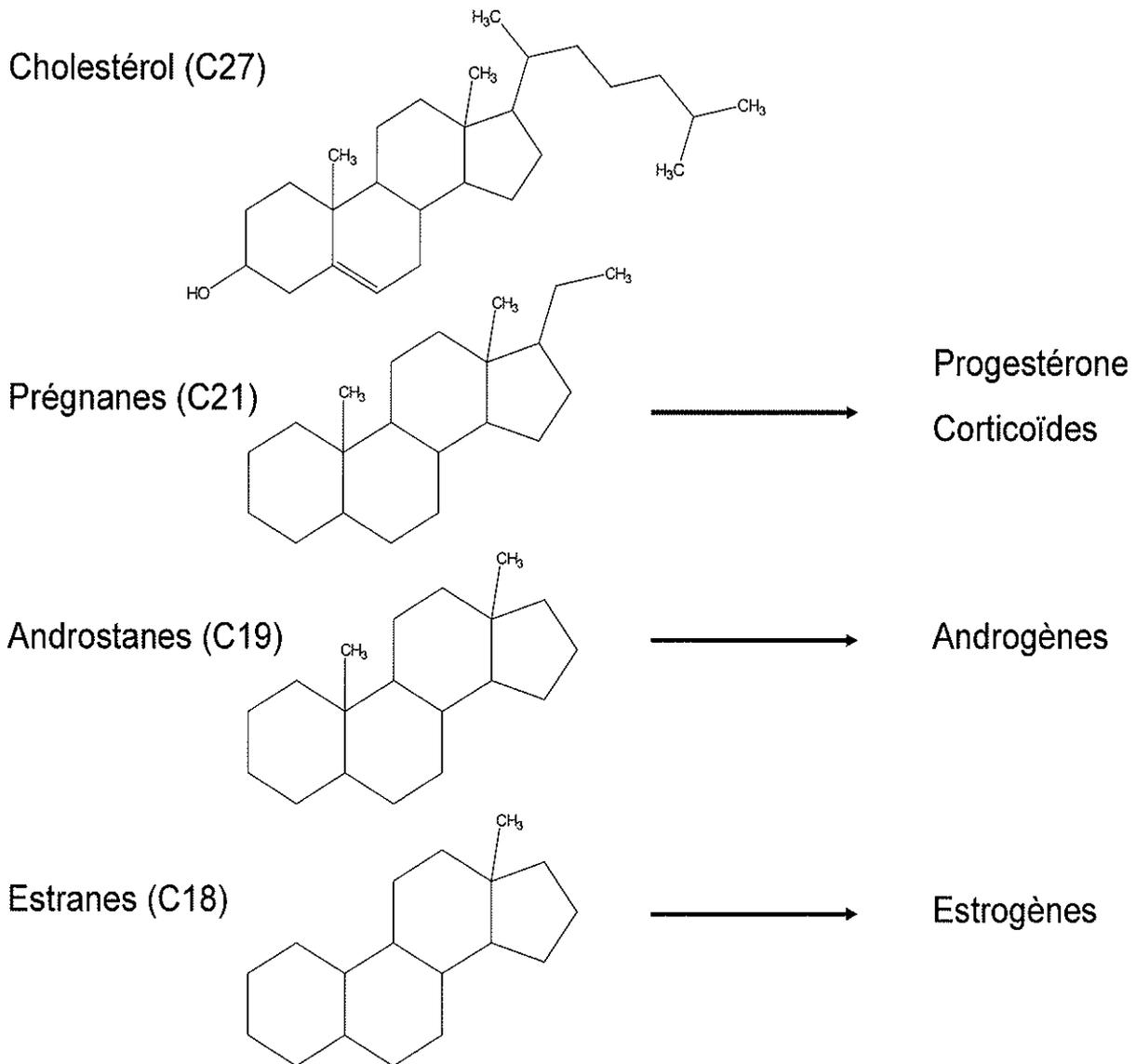


Figure 2 : Nomenclature et structure biochimique des hormones stéroïdiennes

1.2.2.1. Biosynthèse de la progestérone

La progestérone est produite essentiellement en 2^{ème} partie de cycle. Sa production passe de moins de 1 mg/j (soit des concentrations plasmatiques < 0,1 ng/L) à 20 à 30 mg/j (5-20 ng/L) durant la phase lutéale. La majeure partie de la progestérone circulante résulte de la production ovarienne, seul un faible pourcentage étant issu des surrénales. Elle provient de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque qui vont former le corps jaune. (4)

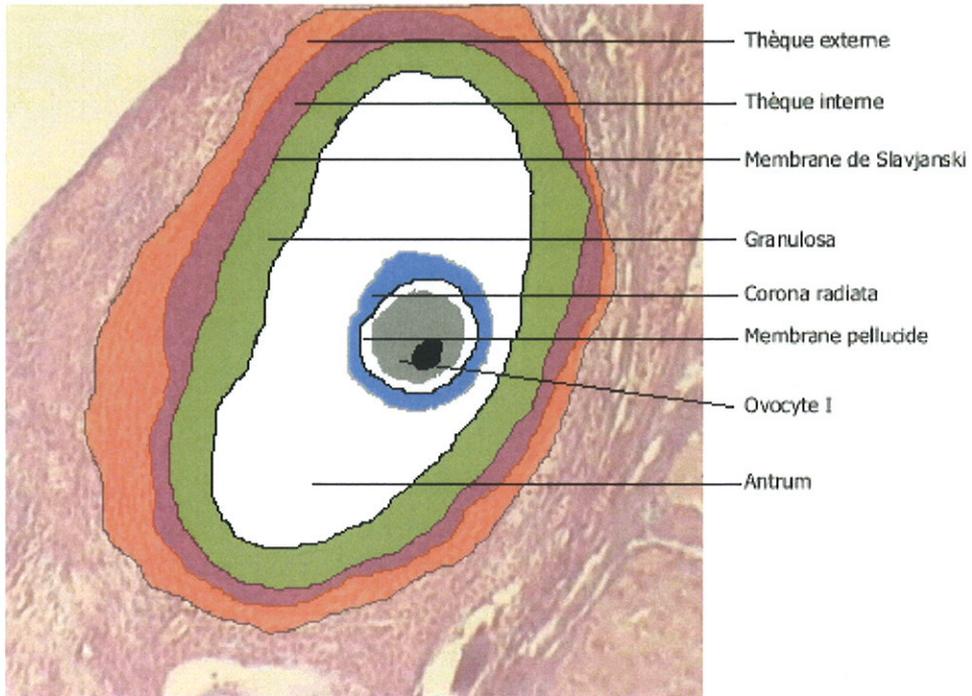


Figure 3 : schéma d'un follicule (4)

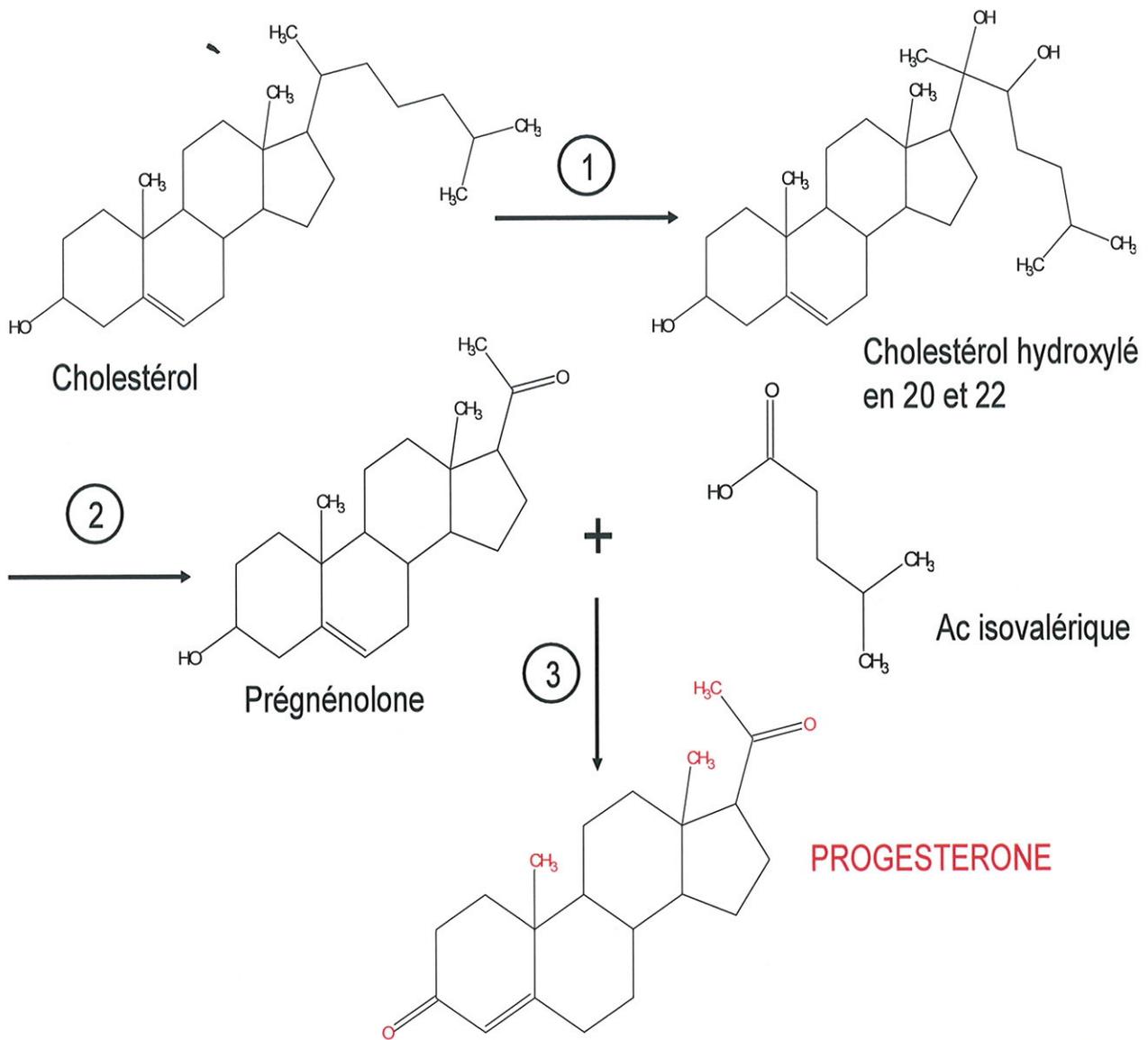


Figure 4 : voie de synthèse de la progestérone

Les enzymes impliquées sont :

- (1) : hydroxylase + O_2
- (2) : 20, 22-desmolases + O_2
- (3) : 3OH-deshydrogénase + 5-isomérase

1.2.2.2. Biosynthèse des androgènes

Les androgènes produits par l'ovaire sont essentiellement la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androstènedione qui sont sécrétées par le stroma ovarien (cellules de la thèque). Il existe une augmentation de la sécrétion de ces androgènes en milieu de cycle au moment de l'ovulation sous l'influence du pic de LH (Luteinizing Hormone). La production ovarienne représente environ 50% des androgènes circulants, l'autre moitié résultant d'une production surrénalienne. La testostérone est issue principalement (>50%) de la conversion

périphérique de l'androstènedione et à un degré moindre de la DHEA. L'ovaire tout comme les surrénales vont contribuer chacun à environ 25% de la testostérone circulante. (4)

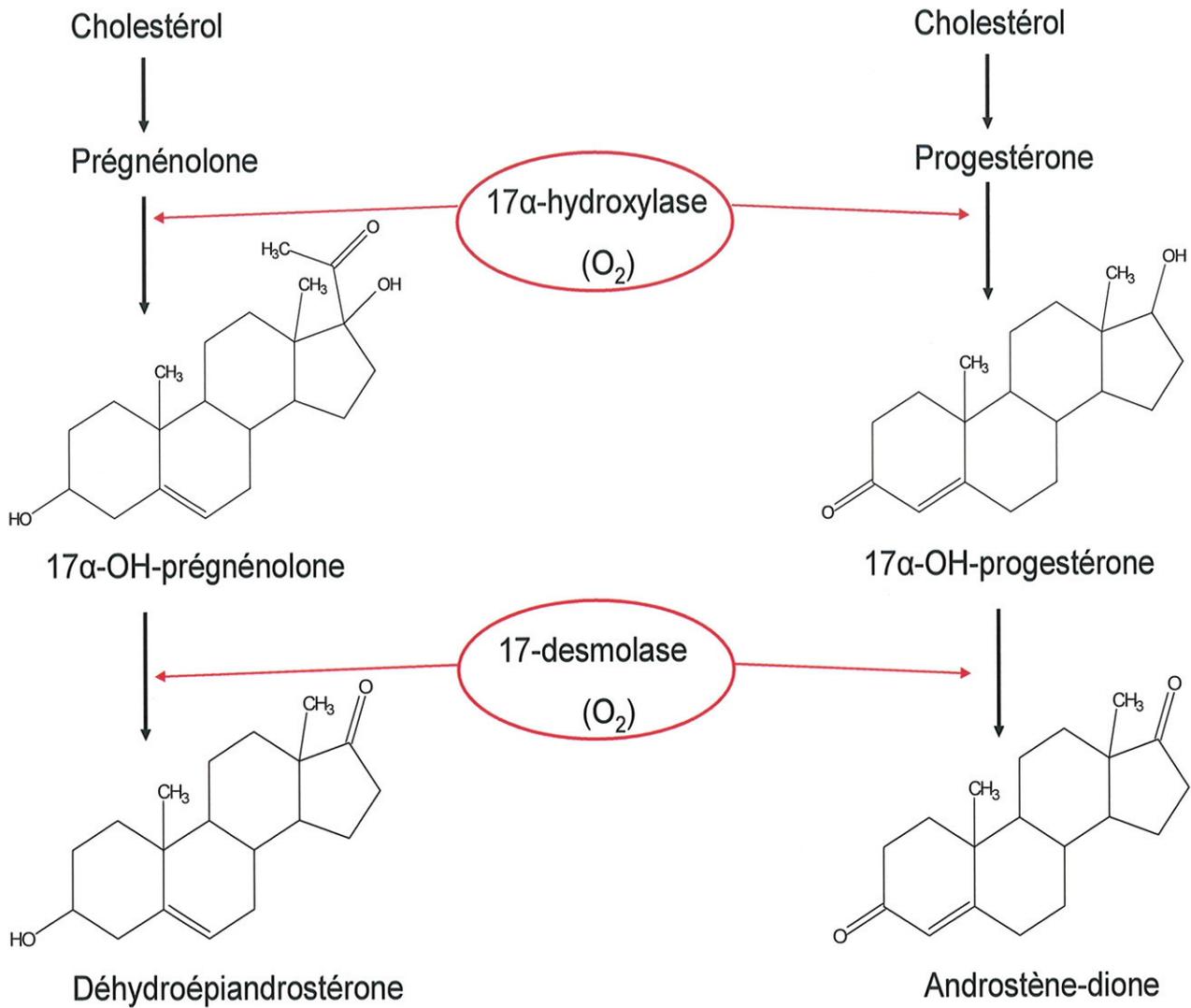


Figure 5 : Biosynthèse des androgènes

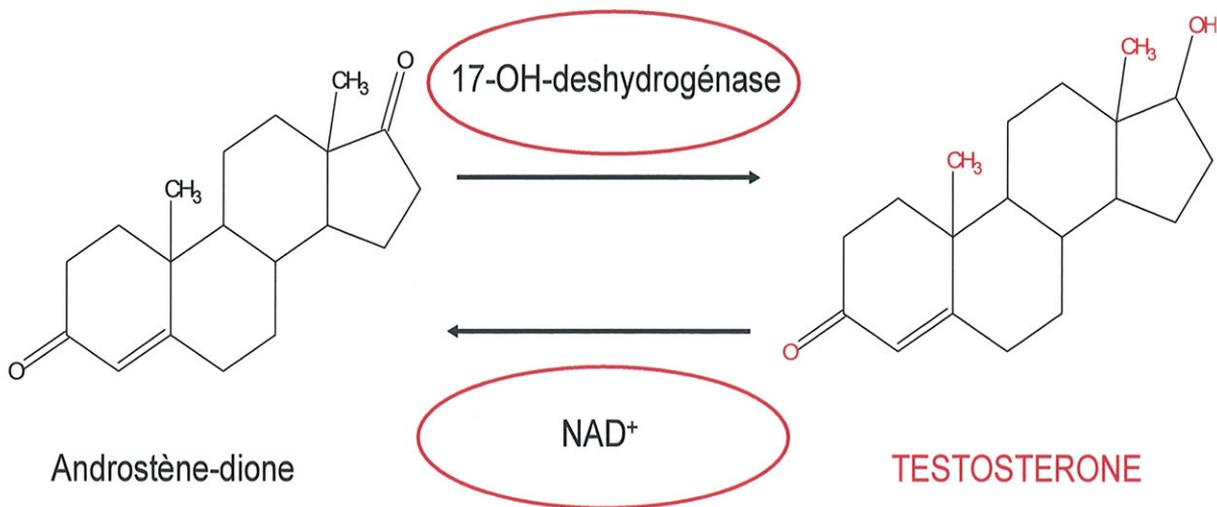


Figure 6: biosynthèse de la testostérone

1.2.2.3. Biosynthèse des estrogènes

L'estradiol est le principal produit de la stéroïdogénèse folliculaire. Il est essentiel à la croissance cellulaire et au recrutement du follicule dominant. La stéroïdogénèse est permise par l'équipement enzymatique de chaque groupe cellulaire, cellules de la granulosa et de la thèque, et leur capacité à répondre aux gonadotrophines LH et FSH. Les cellules de la granulosa expriment le récepteur à la FSH, puis secondairement au cours de la phase folliculaire, celui de la LH sous l'influence de l'augmentation des concentrations de FSH. Les cellules de la thèque expriment le récepteur pour la LH.

La sécrétion d'estradiol par l'ovaire résulte donc à la fois d'une production par les cellules de la granulosa sous la dépendance de FSH mais également, d'une aromatisation des androgènes, androstènedione et testostérone, produits par les cellules de la thèque sous la dépendance de LH.

Une autre source d'estrogènes systémique résulte de l'aromatisation des androgènes d'origine surrénalienne par les tissus périphériques, essentiellement le tissu adipeux. Cette production extra-ovarienne explique la persistance d'une imprégnation estrogénique parfois non négligeable chez la femme obèse ménopausée. Chez l'homme cette aromatisation périphérique représente la principale source de production des estrogènes. (4)

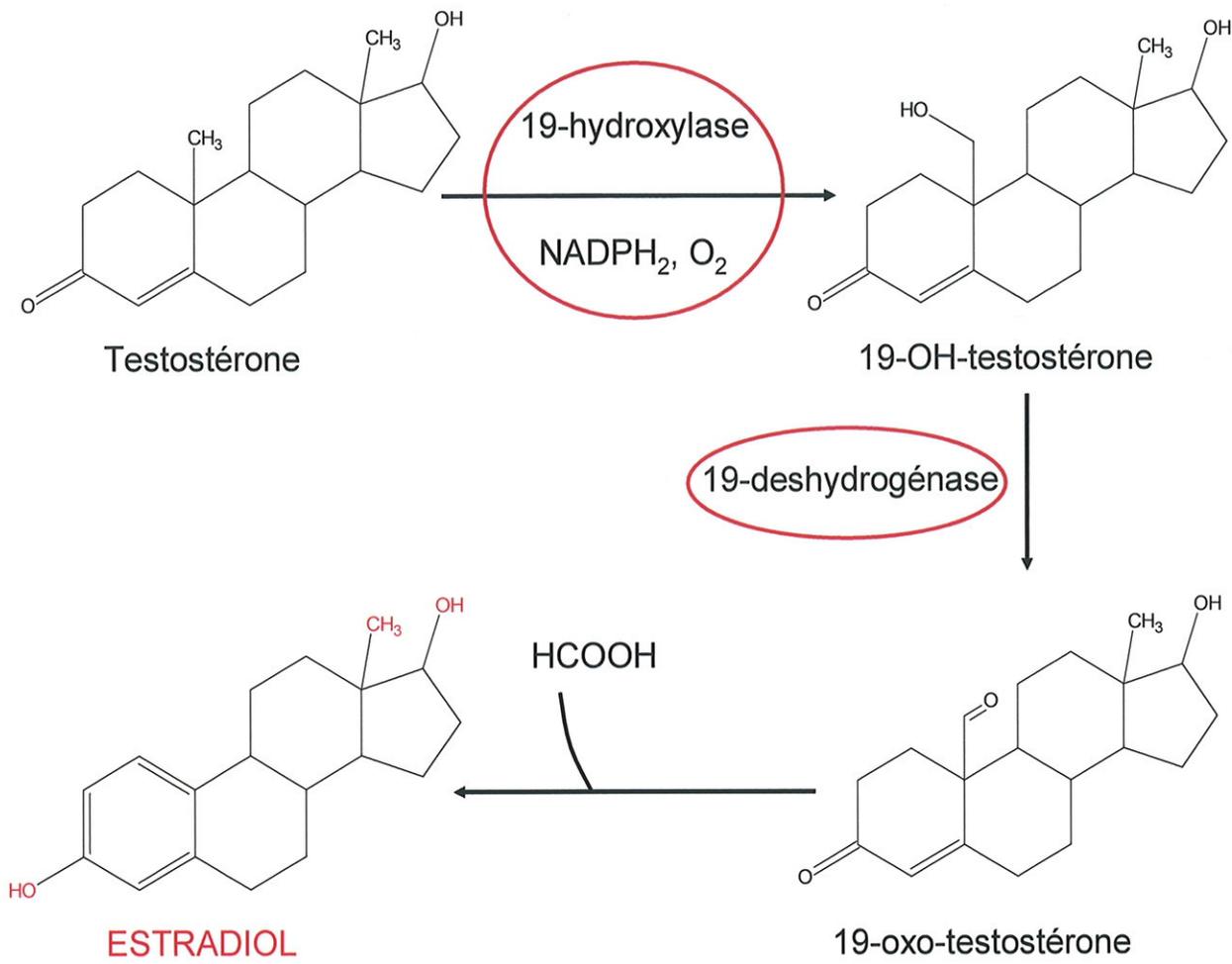


Figure 7 : Biosynthèse de l'estradiol à partir de la testostérone

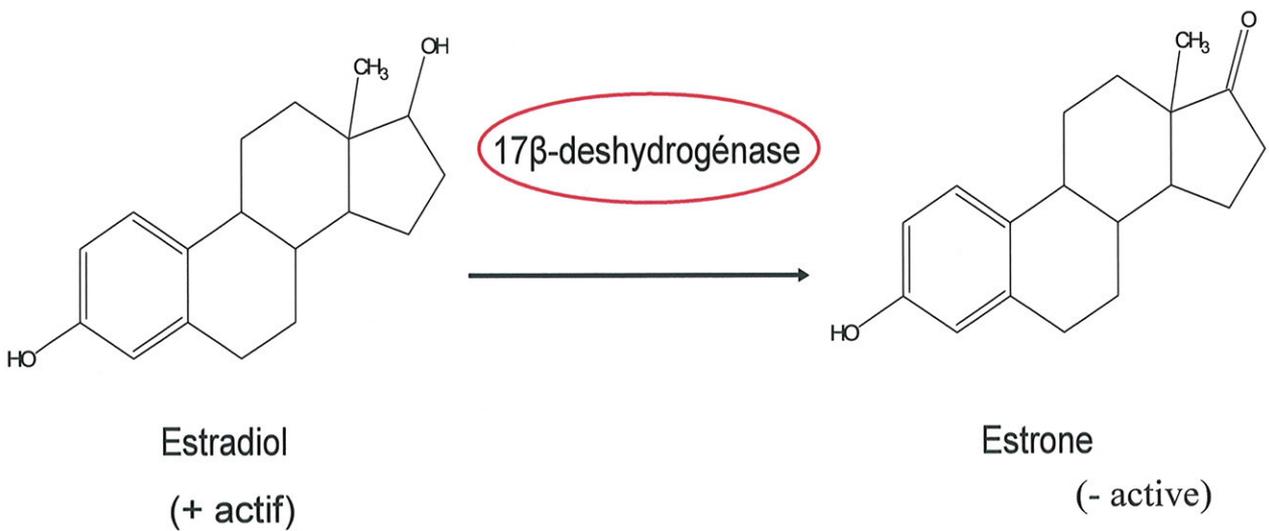


Figure 8 : transformation de l'estradiol en estrone

L'estrone sera également formé directement à partir de l'androstène-dione par aromatisation, de la même façon que la testostérone est transformée en estradiol.

1.2.3. Les récepteurs des stéroïdes sexuels

1.2.3.1. Mécanisme d'action des stéroïdes sexuels

Le mécanisme d'action cellulaire est commun à l'ensemble des stéroïdes sexuels. Il résulte de la liaison du stéroïde à un récepteur nucléaire qui représente un véritable facteur d'activation de la transcription génique. Cette liaison de l'hormone va être à l'origine d'un certain nombre de modifications de la conformation du complexe hormone-récepteur permettant son interaction avec d'autres complexes protéiques régulateurs de la transcription (co-activateurs, co-répresseurs), la liaison sur l'ADN et l'activation de la transcription génique.

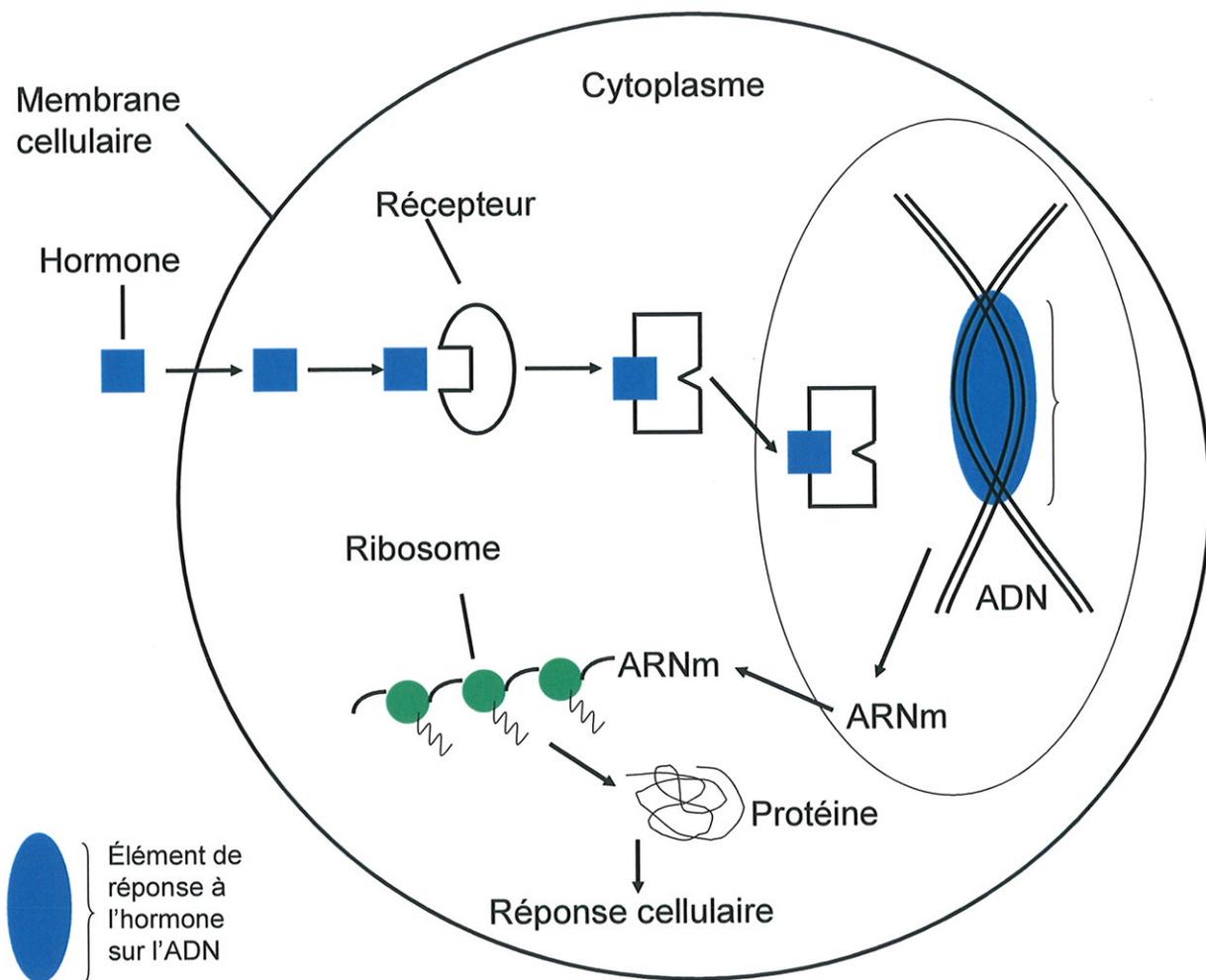


Figure 9 : Mécanisme de l'action des hormones de la famille des stéroïdes

Les stéroïdes sexuels ont également des actions de type non génomique. Ils mettent en œuvre des sites de liaison membranaire et des voies de transduction cellulaire impliquant la libération de Ca^{++} intracellulaire et/ou la voie des kinases. Ce mode d'action est à l'origine d'une réponse « rapide » contrairement à l'action génomique dont le temps de réponse est le plus souvent

supérieur à 1 heure. L'effet vasodilatateur des estrogènes est sous-tendu en particulier par ce type de mécanisme d'action. (3)

1.2.3.2. Structure générale des récepteurs des stéroïdes sexuels

Il existe un ou plusieurs récepteur(s) propre(s) à chaque stéroïde sexuel. Ces récepteurs partagent entre eux une homologie de structure plus ou moins marquée et appartiennent tous à la super famille des récepteurs nucléaires qui comporte outre les récepteurs des hormones stéroïdiennes, le récepteur des hormones thyroïdiennes, de la vitamine D, de l'acide rétinoïque et près de 150 protéines dont les ligands n'ont pas été pour la plupart identifiés.

Leur structure générale est actuellement bien connue et est schématiquement divisée en 5 grands domaines. Le modèle typique est représenté par le récepteur α des estrogènes.

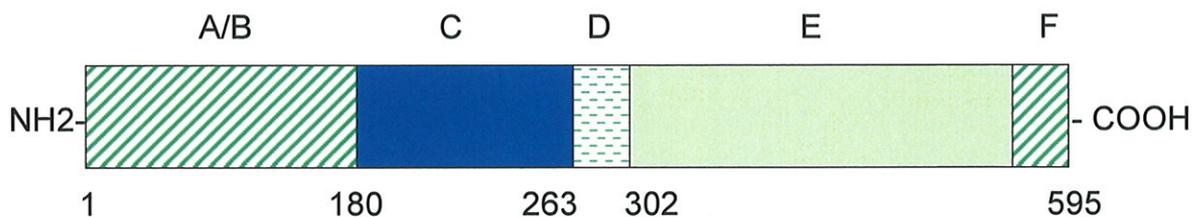


Figure 10 : Structure générale des récepteurs des stéroïdes sexuels (exemple récepteur de l'estrogène)

Le domaine de liaison à l'ADN (ou domaine C) : il s'agit du domaine qui possède la plus forte homologie de structure entre les différents récepteurs. Présence de 9 résidus cystéines chélateurs de 2 atomes de zinc qui permet la liaison sur l'ADN. Il s'agit du domaine-clé dans la régulation de la transcription génique.

Le domaine de liaison à l'hormone (ou domaine E) : il est situé à l'extrémité COOH-terminale de la protéine et permet la liaison du ligand. Ce domaine est propre à chaque récepteur bien qu'une certaine homologie de structure permette la liaison croisée de certains ligands sur des récepteurs différents. C'est le cas de la progestérone qui possède une affinité de liaison pour le récepteur des androgènes et des glucocorticoïdes.

Dans le cas du récepteur aux estrogènes, outre le 17β -estradiol qui est le ligand électif, de très nombreux ligands peuvent se fixer sur ce domaine. C'est le cas de toutes les molécules à activité estrogénique, estrogènes alpha-éthynylés, anti-estrogènes, phyto-estrogènes ou xéno-estrogènes.

Le domaine de régulation (domaine A/B) : il est situé à l'extrémité NH₂ terminale et sa structure est celle qui est la moins conservée parmi tous les récepteurs, variant de 20 acides aminés (AA) à 600 AA. Il comporte une séquence d'activation de la transcription dite TAF-1, qui dans certaines

conditions peut initier la transcription génique en l'absence même de liaison au ligand.

Le domaine D (Hinge) : il permettrait la localisation nucléaire du récepteur et interviendrait dans la régulation des modifications conformationnelles du complexe hormone-récepteur résultant de la liaison de l'hormone.

Le domaine F : il interviendrait dans le contrôle des modifications conformationnelles du couple hormone-récepteur et des interactions avec les protéines de régulation de la transcription (co-activateur, co-récepteur).

Remarque sur les récepteurs aux estrogènes :

- le récepteur α des estrogènes a été découvert en 1958 par Elwood Jensen et cloné en 1986. il a été détecté principalement dans l'ovaire, l'utérus, l'hypophyse, les testicules, l'épididyme, le rein, la glande mammaire et dans plusieurs régions du cerveau.
- Le récepteur β des estrogènes a lui été identifié en 1996. il se trouve principalement dans la prostate, l'ovaire, l'utérus, le poumon, la rate et tout comme le récepteur α , dans plusieurs régions du cerveau. (3)

1.2.4. Hormonologie normale (de la phase de reproduction)

La connaissance de la régulation normale du fonctionnement gonadique pendant la période de la vie reproductive permet de mieux analyser les perturbations de la péri-ménopause et de la ménopause. Cette régulation exige une parfaite coordination entre trois étages :

- Un étage de commande : l'hypothalamus et l'hypophyse ;
- Un étage de transmission : les ovaires ;
- Un étage d'exécution : les organes cibles (l'utérus, le vagin et le sein). (5)

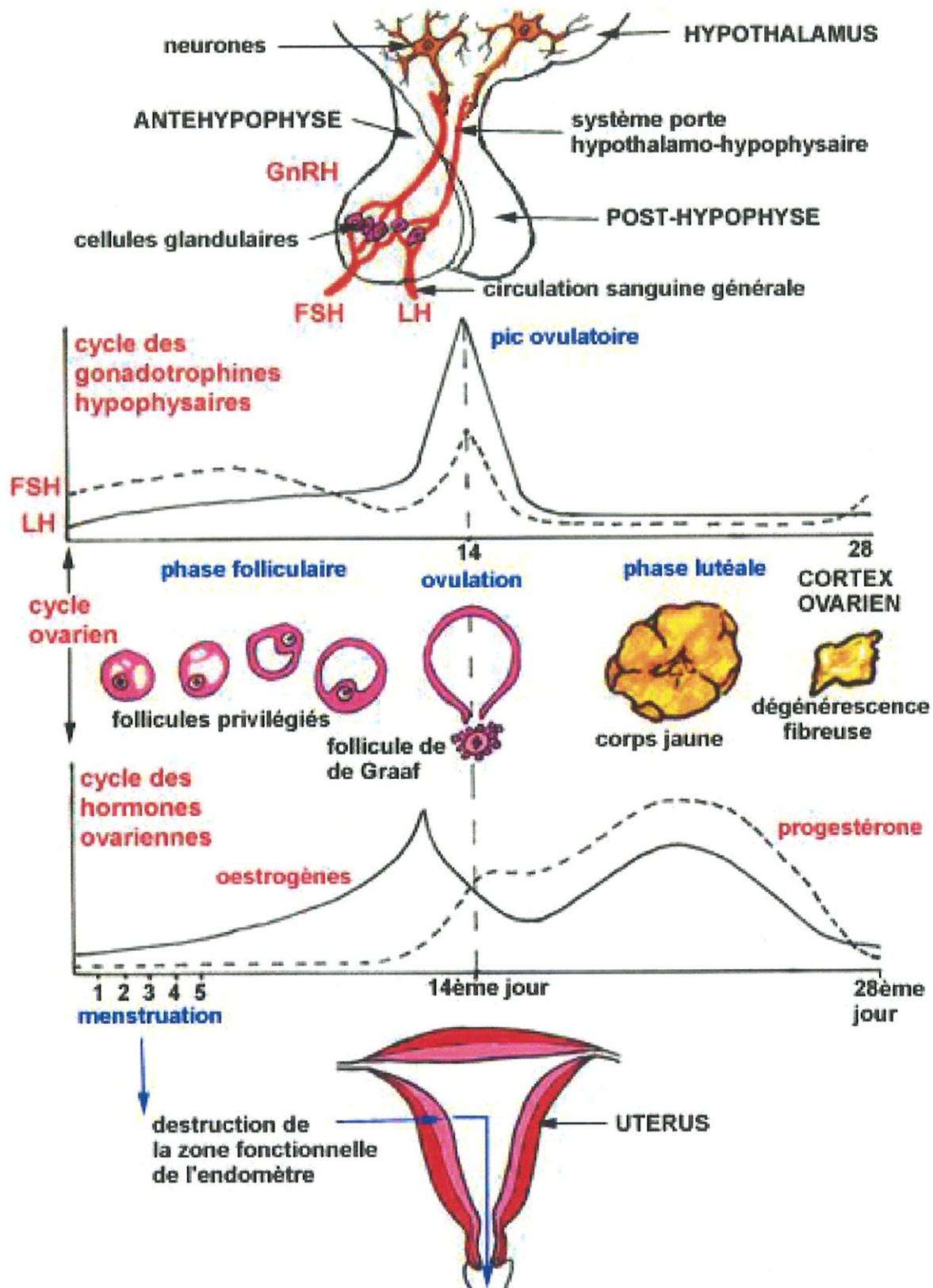


Figure 11 : évolution hormonale au cours d'un cycle menstruel (5)

1.2.4.1. L'étage de commande : l'hypothalamus et l'hypophyse

L'hypothalamus est une petite formation nerveuse située à la base du cerveau. Il fonctionne comme une horloge très précise et sécrète une hormone, appelée LH-RH ou Gn-RH (Gonadotrophin-Releasing Hormone), qui va transmettre ses ordres à l'hypophyse, petite glande qui lui est accolée. Celle-ci va sécréter les hormones hypophysaires (ou gonadotrophines) qui commandent la fonction ovarienne. Il y a deux sortes de gonadotrophines :

- La FSH, hormone folliculo-stimulante, qui stimule la croissance du follicule ovarien et prépare l'ovaire à l'action de la LH.
- La LH, hormone lutéinisante, qui déclenche l'ovulation.

Ces gonadotrophines régulent donc le fonctionnement ovarien et sont elles-mêmes sous la dépendance d'un rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels, estrogènes et progestérone. La sécrétion de FSH est également régulée par les inhibines produites par les cellules de la granulosa de l'ovaire.

1.2.4.2. L'étage de transmission : les ovaires

L'ovaire sous le contrôle de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires produit les stéroïdes sexuels ou hormones sexuelles. Leur sécrétion est cyclique au cours du cycle menstruel que l'on peut diviser schématiquement en 3 phases :

- la phase folliculaire
- l'ovulation
- la phase lutéale.

La phase folliculaire est la 1^{ère} phase du cycle. Elle débute le 1^{er} jour des règles et se termine au moment du pic ovulatoire. Sa durée varie entre 10 et 14 jours et aboutit au recrutement d'un follicule mature.

En tout début de cycle, la croissance folliculaire est dépendante de la FSH qui initie la stéroïdogénèse (essentiellement la production d'estradiol) par les cellules de la granulosa. C'est alors l'action combinée de FSH et des concentrations croissantes d'estradiol qui vont permettre la croissance et le recrutement d'un follicule dominant unique destiné à ovuler.

L'estradiol sensibilise le follicule dominant à l'action de la FSH tout en exerçant un rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysaire. Ce rétrocontrôle négatif sur la FSH est à l'origine d'un arrêt de la croissance des follicules non recrutés. Seul le follicule dominant (qui est recruté dès le 5^{ème} - 7^{ème} jour du cycle) pourra poursuivre sa croissance. La sécrétion d'inhibine B par les cellules de la granulosa va également contribuer à la sélection de ce follicule dominant et l'augmentation de ses concentrations est à l'origine d'un rétrocontrôle négatif de la FSH.

L'estradiolémie va progressivement augmenter et lorsqu'elle atteint un seuil d'environ 200 pg/ml (et à condition que ce seuil soit maintenu pendant au moins 50 heures) va être à l'origine de modifications du rétrocontrôle

hypophysaire. Alors qu'aux concentrations inférieures, la sécrétion de LH était inhibée, il existe au-delà de ce seuil, une stimulation de la sécrétion de LH qui va aboutir au pic ovulatoire.

L'augmentation du taux de LH va promouvoir la lutéinisation des cellules de la granulosa du follicule dominant et la production de la progestérone. En retour, la progestérone, en synergie avec l'estradiol va contribuer à la survenue du pic ovulatoire de LH ainsi que de FSH. Cette augmentation du taux de LH va également stimuler la production des androgènes (testostérone et androstènedione) par les cellules de la thèque qui vont localement contribuer à accélérer l'atresie des follicules non recrutés et au plan systémique avoir un effet de stimulation de la libido.

L'ovulation va survenir classiquement en milieu de cycle même s'il existe de grandes variations entre les femmes, voire pour une même femme d'un cycle à l'autre. Le pic de LH qui survient environ 10 à 24 heures avant l'ovulation apparaît être le meilleur indicateur de sa survenue. Il va être à l'origine d'une série d'évènements dont la résultante sera la libération d'un ovule prêt à être fécondé. Cette poussée de LH provoque donc l'ovulation, mais elle est aussi responsable de la formation du corps jaune.

La phase lutéale est caractérisée par une augmentation de la production de progestérone par les cellules de la granulosa ainsi que de la thèque dès les 3 premiers jours de l'ovulation. La progestérone atteint un pic de sécrétion environ 8 jours après le pic de LH (21^{ème} jour du cycle). En l'absence de fécondation, le corps jaune décline rapidement, 9 à 11 jours après l'ovulation. Il faut savoir qu'au cours d'un cycle normal, la durée de la phase lutéale est toujours proche de 14 jours bien qu'elle puisse être influencée par la durée de la croissance et de la maturation folliculaire. Durant toute la phase lutéale, la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires LH et FSH reste basse en raison du rétrocontrôle négatif exercé par la progestérone, l'estradiol et l'inhibine A.

Remarque : les inhibines sont des peptides proches du TGF- β (facteur de croissance qui intervient dans la régulation locale auto/paracrine du fonctionnement ovarien), synthétisés par les cellules de la granulosa et présents dans le liquide folliculaire tout comme dans la circulation systémique.

L'inhibine est un puissant inhibiteur de la FSH.

Les inhibines comportent 2 isoformes A et B qui ont en commun une sous-unité α et une chaîne β sur deux.

- l'inhibine A est essentiellement produite par le follicule dominant pendant la phase folliculaire et par le corps jaune en phase lutéale.
- L'inhibine B est plutôt produite lors du recrutement des follicules antraux du début jusqu'au milieu de la phase folliculaire avec une chute de ses concentrations durant la phase lutéale.

Leur sécrétion est sous la dépendance de la FSH et, en retour, elles exercent un rétrocontrôle négatif de la FSH. (3)

1.2.4.3. Un étage d'exécution : les organes cibles

Sécrétées puis libérées dans la circulation générale, les hormones ovariennes vont agir à distance sur des récepteurs spécifiques situés dans certains organes cibles. La concentration en récepteurs de ces organes peut varier considérablement d'une femme à l'autre. Tout comme les ovaires, les organes cibles vont subir un cycle. Ils constituent ainsi de véritables miroirs de l'action des estrogènes et de la progestérone.

Le vagin. Au niveau du vagin, les estrogènes stimulent les cellules superficielles, alors que la progestérone favorise l'apparition de cellules intermédiaires, que l'on peut observer sur les frottis vaginaux. La souplesse, l'humidité du vagin, dépendent de son imprégnation en estrogènes. En ménopause, quand les sécrétions estrogéniques se tarissent, le vagin a tendance à s'assécher et même à s'atrophier progressivement avec les années en l'absence de traitement.

L'utérus. En première partie du cycle, sous l'influence des estrogènes, la muqueuse utérine (l'endomètre) s'épaissit progressivement et les glandes du col produisent la glaire cervicale, liquide clair et visqueux indispensable à l'ascension des spermatozoïdes. En seconde partie de cycle, sous l'influence de la progestérone, l'endomètre se transforme ; il est prêt à recevoir l'œuf, la glaire cervicale s'épaissit et se raréfie, devenant imperméable aux spermatozoïdes. En l'absence de fécondation, le taux des hormones ovariennes baisse brusquement, ce qui entraîne la desquamation progressive de la muqueuse endométriale qui venait de proliférer sous l'influence de cette stimulation hormonale dont elle a besoin pour se maintenir. Cette desquamation constitue les règles (ou menstruation).

Les seins. Les estrogènes vont stimuler leur croissance avec le développement de canaux galactophores et de tissu adipeux sous-cutané.

Outre leur action sur ces principaux organes cibles, les hormones ovariennes peuvent avoir une influence sur la rétention d'eau (favorisée par les estrogènes), sur l'état de la peau ou encore sur le système nerveux central. Les estrogènes ont un pouvoir excitant qui peut expliquer la tension nerveuse à l'approche des règles, alors que la progestérone a un effet calmant, apaisant. Elle est responsable du décalage thermique lisible sur la courbe de température au moment de l'ovulation.

Estrogènes et progestérone ont donc certains effets qui vont dans le même sens, synergiques, et d'autres qui sont antagonistes. Dans un cycle normal, il existe un équilibre entre les actions de ces deux types d'hormones. C'est sur cet équilibre que repose le bien-être. (5)

1.2.5. Hormonologie de la périménopause

Les perturbations hormonales de la périménopause sont la conséquence directe de l'atrésie folliculaire progressive.

En tout début de cycle menstruel, la diminution de l'inhibine B a pour conséquence directe une augmentation des taux de FSH (en général au-delà des valeurs de 25-30 UI/L), alors que la LH n'augmente que très peu et le plus souvent reste dans les valeurs normales. A ce stade, les principales perturbations concernent les phénomènes de recrutement et de dominance folliculaire.

L'augmentation de la FSH, premier témoin de l'installation de la périménopause, va être responsable de l'estradiolémie en début de cycle, de l'apparition d'un pic ovulatoire d'estradiol plus précoce et plus marqué (reflets d'une augmentation de la maturation folliculaire) et d'une chute plus rapide de l'estradiolémie en fin de phase lutéale sans qu'il y ait dans un premier temps de retentissement sur la fréquence des cycles menstruels.

Avec l'augmentation de la fréquence des cycles anovulatoires, apparaissent des périodes d'hypo-estrogénie associées à une chute de la production de progestérone en phase lutéale.

A ce stade, les cycles menstruels deviennent irréguliers et il peut exister des périodes d'aménorrhée plus ou moins prolongées. (3)

1.2.6. Hormonologie de la ménopause et post-ménopause

La ménopause s'installe lorsque le nombre de follicules atteint le seuil critique d'environ 1000 follicules, en moyenne vers l'âge de 51 ans.

Les gonadotrophines hypophysaires FSH et LH sont élevées, reflets de l'atrésie folliculaire et liées à la chute de la sécrétion de l'inhibine B, puis des stéroïdes sexuels et notamment de l'estradiol. Les dosages de FSH, dont les taux varient de 4 à 10 UI/L en périménopause, s'élèvent au-dessus de 30 UI/L en post-ménopause.

La production d'estradiol est effondrée avec des concentrations circulantes de l'ordre de 10 à 20 pg/ml, essentiellement secondaire à une conversion périphérique des androgènes surrénaliens, notamment de l'androstènedione en estrone.

Les concentrations d'androstènedione diminuent également avec des taux inférieurs de moitié en post-ménopause. La plus grande partie de cette androstènedione provient des surrénales, les ovaires n'en produisant qu'une quantité infime. En début de phase post-ménopausique, les taux de testostérone varient peu et on peut même observer une augmentation transitoire de leur concentration du fait d'une stimulation par les concentrations élevées de LH de la sécrétion par le stroma ovarien. Avec le vieillissement, la production des androgènes surrénaliens en particulier la DHEA et son sulfate baissent, alors que la sécrétion d'androstènedione, de testostérone et d'estrogènes reste relativement constante.

	Adulte	Préménopause	Post-ménopause
Estradiol (pg/ml)	50-400	40-400	10-20
Estrone (pg/ml)		30-200	30-70
Testostérone (ng/dl)	200-600	20-80	15-70
Androstènedione (ng/dl)		60-300	30-150
DHEA (ng/ml)	1,4-8	4-5	1-3

Tableau 1 : concentrations moyennes des stéroïdes sexuels chez la femme adulte, en pré- et post-ménopause

En post-ménopause, la production d'estradiol est seulement dûe à la conversion périphérique des androgènes surrénaliens.

Cette imprégnation estrogénique résiduelle peut varier d'une femme à l'autre, en fonction du degré d'adiposité et de la capacité d'aromatation des androgènes par le tissu graisseux. Celle-ci, associée à une diminution de la SHBG (sex hormone binding globulin) explique chez les femmes obèses l'augmentation des estrogènes disponibles. Ils sont à la base de l'augmentation de la fréquence du cancer de l'endomètre et d'une incidence plus faible de l'ostéoporose qui sont classiques chez ces femmes. (3)

1.3. CONSEQUENCES DE LA MENOPAUSE.

1.3.1. Conséquences à court terme de la carence estrogénique

Les conséquences à court terme de la ménopause sont présentes dès le début de la carence estrogénique, souvent associées à l'aménorrhée, et pouvant même survenir plus précocement durant la phase péri-ménopausique.

Elles sont dominées par les signes fonctionnels du climatère (le climatère désigne la période des changements endocriniens, physiques et psychologiques qui survient à la ménopause).

Les troubles climatériques ne sont pas graves en eux-mêmes et ne présentent pas de danger pour la santé. Ce sont notamment des bouffées de chaleur, une sécheresse vaginale, des troubles urinaires, des troubles de l'humeur (irritabilité, anxiété) et des troubles du sommeil (insomnie).

Ces signes, d'intensité variable ne sont pas constamment retrouvés chez toutes les femmes et environ 40% d'entre elles ne présenteront aucune symptomatologie particulière. A l'opposé, ces signes fonctionnels peuvent occuper le devant de la scène et être à l'origine d'une véritable altération de la qualité de vie personnelle, familiale, voire professionnelle de la femme. Leur durée peut varier de quelques mois à plusieurs années. (3) (6) (7)

1.3.1.1. Les bouffées de chaleur

Il s'agit du symptôme le plus fréquent, dû à l'arrêt de la production d'estrogènes par les ovaires. Elles sont la plainte maîtresse. Leur nombre et intensité varient d'une femme à l'autre et peuvent varier chez une même femme selon la saison. Elles vont apparaître spontanément ou seront provoquées par une émotion, une contrariété, un événement et seront plus intenses en été qu'en hiver.

Leur fréquence se situe entre une à deux par heure et une à deux par semaine ; leur durée varie de quelques secondes à quatre minutes.

Les bouffées de chaleur se manifestent par une sensation de chaleur parfois accompagnée d'une rougeur de la peau, qui commence au niveau du visage et du cou, puis s'étend vers le thorax et les épaules et éventuellement se généralise. Cette onde de chaleur dure environ 2 minutes puis continue par un accès plus ou moins violent de transpiration (sueurs) pour se terminer par une sensation de froid avec tremblements et frissons. Ces bouffées de chaleur peuvent survenir dans la journée ou pendant la nuit, pouvant alors être à l'origine de **troubles du sommeil ou même d'insomnie**. En effet, la femme se réveille juste avant la bouffée de chaleur en raison de la perception d'une anomalie par le centre d'alarme du cerveau ; celle-ci survient après, obligeant parfois la patiente à se changer car inondée de sueur. Ces troubles du sommeil laisse souvent à la femme, une impression d'épuisement physique et mental.

En elles-mêmes, ces bouffées de chaleur sont inoffensives, mais peuvent malgré tout être à l'origine de **troubles de la mémoire ou d'états dépressifs**. Ainsi, elles peuvent constituer un sérieux handicap social et professionnel pour certaines femmes gênées par l'inconfort qu'elles occasionnent.

Il s'avère que c'est la carence estrogénique qui est principalement responsable car elle dérègle le centre de régulation hypothalamique, ce qui provoque des perturbations au niveau de la régulation thermique centrale.

1.3.1.2. La prise de poids

Lors de la ménopause, 60 à 70% des femmes seront sujettes à une prise de poids, indépendamment du fait qu'elles prennent ou non des hormones de substitution.

Cette prise de poids est le sort de tout être humain vieillissant, et est due à une diminution de la masse musculaire, entraînant une moindre consommation d'énergie où l'excédent de calories sera emmagasiné sous forme de graisses.

La femme voit ainsi sa silhouette changer par une nouvelle répartition des lipides, provoquant une tendance à l'augmentation du tour de taille.

1.3.1.3. Les troubles de l'humeur

Cette période charnière qui est la ménopause, est souvent marquée par une tendance dépressive qui coïncide avec le bilan de la vie professionnelle, de couple et souvent avec le départ des enfants.

Les plaintes psychiques les plus courantes sont :

- manque d'entrain, apathie
- diminution du pouvoir de concentration, perte de mémoire
- sautes d'humeur, nervosité, agressivité
- sentiments d'inutilité, de frustration et même tendance à la dépression.

Actuellement, les femmes étant mieux informées, elles prennent en charge plus positivement les changements de statut. Les femmes souhaitent rester actives, elles gardent souvent une activité professionnelle qui peut accroître leur souhait de rester performantes.

1.3.1.4. Les troubles sexuels

Il est classique d'attribuer à la péri-ménopause une diminution du désir, de la fréquence et de la qualité des rapports sexuels. La présence et l'importance des signes climatiques sont susceptibles d'altérer la qualité de la vie sexuelle. L'état dépressif, les transpirations excessives, l'insomnie, l'atrophie vaginale, l'asthénie, les céphalées et la modification du poids sont les principaux troubles du climatère qui ont une influence sur la fonction sexuelle.

1.3.1.5. Les troubles génito-urinaires

La sécheresse vaginale est la conséquence directe de la carence estrogénique et elle va favoriser l'apparition de symptômes comme l'irritation, les brûlures vulvaires et un prurit. Elle peut être responsable de douleurs post-coïtales.

Au niveau des seins, la carence hormonale va se traduire par une atrophie des glandes mammaires remplacées progressivement par du tissu graisseux entraînant de ce fait une modification morphologique : les seins « descendent », les mamelons ont tendance à se décolorer et à se dépigmenter.

L'altération des fonctions vésico-urinaires n'est pas prouvée. On attribue trop facilement à la ménopause la pollakiurie, les cystites à urines claires, l'aggravation de l'incontinence urinaire d'effort, l'exacerbation des impériosités mictionnelles. La sécheresse vaginale peut cependant favoriser la survenue d'infections urinaires, parfois à répétition, qui sont souvent résolutive lors du THS ou de traitements estrogéniques par voie locale.

1.3.1.6. Peau, muqueuses et phanères

Le vieillissement cutané est la conséquence du vieillissement chronobiologique intrinsèque et du vieillissement photo-induit par les rayons UV (troubles de la pigmentation, rides et ridules). Les modifications du vieillissement chronobiologique sont essentiellement dermiques :

- importante diminution de l'épaisseur du derme,
- diminution du contenu en collagène, les fibroblastes sont moins nombreux et s'altèrent, ce qui provoque un relâchement de la peau et l'apparition de rides et de ridules.
- Les fibres élastiques sont plus épaisses et dans le derme superficiel le fin réseau élastique superficiel est altéré et raréfié.
- La synthèse d'élastine diminue et l'hydratation du derme est diminuée.

La carence hormonale après la ménopause est responsable d'une accélération du vieillissement cutané dermique en particulier. La peau devient :

- plus **fine**, ceci est dû à un ralentissement du métabolisme cellulaire des kératinocytes.
- **rêche** au toucher avec une impression de sécheresse (sensation de peau qui tiraille). En effet il y a une hyperséborrhée qui engendre une réduction du film hydro-lipidique.

Ces anomalies sont réversibles ou peuvent être prévenues par le THM.

1.3.1.7. Le système pileux

Les poils : une tendance à la raréfaction de la pilosité axillaire et pubienne s'observe.

Les cheveux deviennent plus fragiles, ils perdent de leur éclat et tendent à se dépigmenter.

Ceci est dû à l'activité prépondérante à la ménopause d'une certaine quantité d'hormone masculine qui, n'étant plus contrée par les hormones féminines (estrogène et progestérone), s'exprime librement et est alors responsable de l'alopecie androgénique.

La chevelure devient alors moins abondante, moins épaisse avec déficience de repousse.

1.3.1.8. Les douleurs musculaires et articulaires

A moyen terme, beaucoup de femmes vont souffrir de douleurs articulaires en particulier au niveau des épaules, des bras, des mains et des chevilles. Ces femmes souffrent également de douleurs lombaires. La

ménopause est une période où l'on note une augmentation des maladies inflammatoires articulaires.

1.3.2. Conséquences tissulaires à long terme de la carence estrogénique

1.3.2.1. L'ostéoporose post-ménopausique

L'ostéoporose post-ménopausique est définie comme une affection diffuse du squelette, caractérisée par une masse osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, conduisant à une augmentation de la fragilité osseuse et à un risque accru de fractures.

En effet, le maintien de la masse osseuse est dû à l'équilibre entre l'activité des ostéoclastes, cellules en charge de la résorption osseuse, et des ostéoblastes qui synthétisent une nouvelle matrice osseuse qui vient combler les lacunes creusées par les ostéoclastes. A partir de 50 ans et essentiellement chez la femme du fait de la carence en estrogènes, le bilan d'activité des deux cellules se négative et il survient une perte osseuse.

L'ostéoporose constitue donc un problème majeur de santé publique, en effet, parmi 100 femmes arrivant à la ménopause (50 ans), 40 souffriront avant la fin de leur existence, d'une fracture non traumatique, touchant les vertèbres, l'extrémité supérieure du fémur ou d'autres sites.

Physiopathologie : à âge égal, on constate que les patientes qui ont présenté une ménopause précoce ont une densité osseuse, (solidité du tissu osseux) liée à une accumulation de minéraux, abaissée par rapport aux femmes qui ont été ménopausées plus tardivement.

L'examen du tissu osseux chez une femme en post-ménopause montre une perte de l'os trabéculaire, plus importante que celle de l'os cortical c'est-à-dire de l'os en périphérie.

Le tissu osseux normal est constitué d'un support de protéines (plus précisément de collagène) qui se minéralise c'est-à-dire se durcit sous l'effet des dépôts successifs des minéraux, en particulier le calcium, le phosphore et la silice.

Chez une femme en post-ménopause, non seulement la calcification ne se fait pas convenablement, mais la trame osseuse constituée de collagène est défaillante ce qui favorise la survenue de fractures par insuffisance osseuse.

L'insuffisance osseuse touche plus particulièrement la colonne vertébrale, les côtes, le col du fémur, la ceinture pelvienne (pubis) et le squelette des jambes.

L'ostéoporose post-ménopausique fait partie des ostéoporoses primitives qui sont les plus fréquentes, elle est souvent responsable de :

- fractures et tassement des vertèbres
- fracture du poignet

- fracture du col du fémur.

Facteurs de risque de perte osseuse rapide et ostéoporose : la vitesse de perte osseuse après la ménopause est variable d'une femme à l'autre. Elle est corrélée à plusieurs facteurs, dont le cumul majore le risque de survenue d'ostéoporose. Citons surtout le caractère précoce de la ménopause, la maigreur (poids < 57 kg), le tabagisme avéré et actuel (qui multiplie par 1,5 à 2 le risque de fracture), un antécédent maternel ou paternel de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, la corticothérapie et la sédentarité. L'évaluation du risque de fracture dépend également de plusieurs facteurs : l'importance de l'ostéoporose mesurée en densitométrie, l'âge et les risques de chute, les antécédents personnels de fracture.

Diagnostic : l'ostéoporose doit être identifiée avant la fracture comme un état de risque fracturaire, grâce à l'analyse clinique des facteurs de risque (précédemment cités) et surtout grâce aux méthodes non invasives de mesure de la densité minérale osseuse ou ostéodensitométrie.

Les différentes techniques reposent pour la plupart sur la mesure de l'absorption de photons qui dépend de la quantité d'énergie émise, de la nature et de l'épaisseur du milieu traversé. Ces techniques regroupent surtout l'absorptiométrie biphotonique à rayons X, l'absorptiométrie monophotonique à rayons X et les ultrasons.

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est la technique d'ostéodensitométrie la plus utilisée. Elle est parfaitement validée pour la mesure du risque fracturaire, elle est peu irradiante, reproductible, rapide et elle permet de mesurer la densité minérale osseuse (DMO) sur les sites habituels des fractures, c'est-à-dire l'avant bras, le rachis et l'extrémité supérieure du fémur. Les résultats sont exprimés en gr/cm^2 . Deux modes de présentation sont utilisés :

- le Z-score, qui mesure l'écart exprimé en déviation standard entre la valeur du patient et la valeur moyenne des sujets normaux de même âge et de même sexe,
- le T-score, qui mesure l'écart exprimé en déviation standard entre la valeur du patient et la valeur moyenne des adultes jeunes du même sexe.

C'est ce dernier indice qui a été choisi par l'OMS pour définir l'ostéoporose densitométrique.

- DMO normale : T-score > -1
- Ostéopénie : $-2,5 < \text{T-score} \leq -1$
- Ostéoporose : T-score $\leq -2,5$
- Ostéoporose confirmée : T-score $\leq -2,5$ + fractures.

Ainsi, les principales indications de la densitométrie osseuse sont : le dépistage des femmes à risque, la confirmation du caractère ostéoporotique

d'une fracture, l'évaluation de l'efficacité des traitements avec un intervalle moyen de 2 ans entre les mesures. Il faut savoir que la densitométrie nécessite la prescription d'un médecin, qui seul a la compétence pour juger de son utilité et de son interprétation. Cet examen est remboursé depuis peu par la sécurité sociale, sous certaines conditions.

Lorsque le médecin craint un tassement vertébral, il pourra prescrire des radiographies. De plus si la densitométrie révèle une ostéoporose, une analyse de sang pourra être réalisée pour doser le calcium, le phosphore ainsi que les globules rouges et blanc. L'élimination du calcium et de la créatinine pourra également être contrôlée pendant 24 heures.

L'ostéoporose non identifiée à temps et non traitée expose à de multiples complications telles que des douleurs, des déformations rachidiennes, une réduction de taille.

On estime que le dépistage de l'ostéoporose chez toutes les femmes de plus de 50 ans et la mise en place d'un traitement préventif pendant au moins 15 ans permettraient d'économiser :

- 15% des coûts hospitaliers,
- 10% des coûts des soins à domicile,
- 2% des coûts liés au placement en institution. (8) (9) (10)

1.3.2.2. Maladies cardio-vasculaires

La pathologie cardio-vasculaire est avec l'ostéoporose une des deux conséquences majeures de la post-ménopause. Dans la plupart des pays industrialisés, les maladies cardio-vasculaires constituent un véritable problème de santé publique. En France, et bien que l'incidence des maladies cardio-vasculaires soit une des plus basses du monde, elles représentent la 1^{ère} cause de mortalité des femmes de plus de 70 ans.

Les données épidémiologiques ont par ailleurs bien établi que la survenue de la ménopause, naturelle ou chirurgicale, était associée à une perte de l'avantage que la femme possède sur l'homme vis-à-vis des maladies cardio-vasculaires. Ainsi l'étude de Framingham a montré que l'incidence de la pathologie cardio-vasculaire qui est 3 fois plus faible chez la femme avant la ménopause que chez l'homme, devient approximativement équivalente à celle de l'homme à l'âge de 75 ans.

Le rôle respectif de la ménopause et de l'âge dans le développement de l'athérosclérose reste cependant toujours discuté en raison de l'intrication étroite de ces 2 facteurs et de l'importance du facteur âge dans la prédiction du risque cardio-vasculaire. Néanmoins, la carence estrogénique semble constituer un facteur de risque indépendant comme le suggère une prévalence plus forte des coronaropathies ischémiques, à âge équivalent, chez les femmes ménopausées que chez les femmes qui ne le sont pas. Cette relation est d'autant plus marquée que la ménopause survient précocement.

L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations secondaires à la carence estrogénique qui peuvent être regroupées en 2 grandes catégories :

- des perturbations métaboliques, qui touchent le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, le métabolisme de l'insuline, la répartition des masses adipeuses ainsi que des perturbations de l'hémostase.
- Des altérations directes de la paroi vasculaire, en effet, la carence estrogénique diminue la vasoréactivité artérielle et favorise la progression de l'athérosclérose.

Ménopause et facteurs métaboliques.

Les études portant sur les altérations du **métabolisme des lipides et des lipoprotéines** après la ménopause ont montré que cette dernière fait évoluer le profil lipidique de la femme vers un profil athérogène.

Les modifications les plus caractéristiques sont représentées par :

- une augmentation du cholestérol total et de la fraction LDL, ainsi qu'à un moindre degré, celle des autres fractions athérogènes tels que le VLDL-cholestérol, l'apoprotéine B et la lipoprotéine (a).
- Une diminution de la fraction HDL, particules de petite taille riches en apolipoprotéine A (A1 et A2).
- Une augmentation des triglycérides, cependant moins marquée que pour le cholestérol total ou le LDL-cholestérol.

La carence des estrogènes apparaît être à l'origine de ces perturbations, comme en témoigne une augmentation très précoce du cholestérol total et de sa fraction LDL dès les premiers signes de carence estrogénique, alors même que la femme n'est pas encore définitivement ménopausée. Plusieurs travaux ont ainsi montré une bonne corrélation entre l'élévation, en péri-ménopause, des taux de FSH et du cholestérol total.

A côté de ces variations quantitatives, il existe des modifications qualitatives des lipoprotéines caractérisées par une augmentation des particules de petites tailles et de l'oxydation des LDL qui favorisent le développement des lésions athéroscléreuses. En effet l'apoB des LDL oxydés est dégradée, ce qui empêche leur catabolisme hépatique ainsi que leur reconnaissance par le récepteur de Brown et Goldstein. Les LDL oxydés ne peuvent plus être alors catabolisés que par les macrophages au niveau de la paroi artérielle qui vont se transformer en cellules spumeuses et qui vont contribuer à la formation de la lésion athéromateuse. De plus, l'accumulation dans l'espace sous-intimal des LDL oxydés entraîne un certain nombre de dysfonctions endothéliales, de

modifications des propriétés vasomotrices des artères et d'un effet proagrégant plaquettaire favorisant la progression de l'athérosclérose.

Des études sur les modifications après la ménopause du métabolisme des hydrates de carbone ont montré le développement d'une **résistance à l'insuline** qui est par ailleurs favorisée par les modifications post-ménopausiques de la composition corporelle avec redistribution de la masse adipeuse en position abdominale.

L'hémostase résulte d'un équilibre entre la coagulation qui aboutit à la formation du caillot de fibrine et la fibrinolyse qui est responsable de sa dissolution. Elle implique l'intervention :

- d'activateurs (fibrinogène, facteur VII et VIII de la coagulation) et d'inhibiteurs (antithrombine III (AT), protéine C, protéine S) de la coagulation d'une part,
- d'activateurs (t-PA = Activateur Tissulaire du Plasminogène, ProUrokinase) et d'inhibiteurs (PAI = inhibiteurs du t-PA et de l'Urokinase, α 2-antiplasmine) de la fibrinolyse d'autre part.

Plusieurs études ont montré que la ménopause était associée à une augmentation du fibrinogène, du facteur VII et de l'antithrombine III, les deux premiers représentant plutôt des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire que du risque de thrombose veineuse. L'augmentation de l'activité du facteur VII est également liée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, de même que celle de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène PAI-1 qui est un facteur de risque coronarien de connaissance plus récente.

Ménopause et facteurs vasculaires

Pression sanguine artérielle : une augmentation de la pression sanguine artérielle tant systolique que diastolique est retrouvée avec l'âge, notamment chez la femme après la ménopause. L'élévation de la pression sanguine artérielle systolique est en partie liée à la diminution de la compliance artérielle avec l'âge et apparaît corrélée à la prise de poids après la ménopause. Certaines études suggèrent que la ménopause en tant que phénomène hormonal, serait responsable d'une augmentation des valeurs de pression sanguine artérielle et de l'incidence de l'hypertension artérielle. Il n'en demeure pas moins que des doutes persistent quant au rôle indépendant joué par la ménopause, les deux facteurs explicatifs les plus nets étant représentés par l'âge et la prise de poids.

Réactivité artérielle : Il existe en post-ménopause une diminution de la distensibilité artérielle. Elle serait secondaire à des altérations de la production par les cellules endothéliales de différents facteurs modulant la relaxation

artérielle. Notamment, il existe une augmentation de la production d'endothéline-1, facteur vasoconstricteur et une diminution de la sécrétion de certains facteurs vasodilatateurs comme la prostacycline et surtout le monoxyde d'azote (NO). (2) (3)

1.3.2.3. Fonctions cognitives et maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer représente la première cause du vieillissement cérébral pathologique et la plus fréquente des démences dégénératives. Elle est à l'origine d'une altération globale, persistante et irréversible du fonctionnement cognitif qui va retentir sur la vie professionnelle, sociale et familiale du sujet atteint.

Dans les pays occidentaux, sa prévalence est de l'ordre de 5% des sujets de plus de 65 ans et de près de 30% des plus de 80 ans. En France, les estimations les plus récentes font état d'une majoration de 90% de ce nombre entre 1990 et 2020 chez les sujets de plus de 60 ans, pour atteindre environ 500000 démences en 2020.

Au plan anatomopathologique, l'affection se caractérise par 2 types de lésions, la plaque sénile (ou plaque amyloïde) et la dégénérescence neuro-fibrillaire. Ces 2 lésions sont à l'origine d'une perte synaptique et d'une mort neuronale avec pour conséquence anatomique une atrophie cérébrale, notamment du cortex cérébral.

La physiopathologie de cette affection reste inconnue, cependant différents facteurs de risque ont été identifiés, parmi lesquels les plus probants sont : l'âge, les antécédents familiaux de la maladie d'Alzheimer, les antécédents familiaux de trisomie 21 et la trisomie 21 elle-même, le génotype E4 de l'apolipoprotéine E et le sexe féminin. En ce qui concerne ce dernier, la prévalence est en effet 2 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Certains auteurs suggèrent que la baisse brutale des estrogènes après la ménopause pourrait constituer un des facteurs de la plus grande prévalence de la maladie chez les femmes. Cette hypothèse est étayée par la dégradation des performances cognitives chez les femmes ménopausées. Le fonctionnement cognitif apparaît également influencé par les variations hormonales du cycle menstruel. En effet, les taux élevés des estrogènes durant la phase folliculaire ont été associés à de meilleures performances cognitives, notamment verbales. Il est intéressant de noter que les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer sont marqués par des troubles mnésiques en relation avec l'atteinte des neurones de l'hippocampe et de l'amygdale, zones particulièrement riches en récepteurs aux estrogènes (récepteurs α et β). Il est donc facile de concevoir que les estrogènes puissent affecter les fonctions cognitives et de mémoire.

Au total, il existe une dégradation des fonctions cognitives chez la femme après la ménopause, portant notamment sur les capacités de mémorisation, les performances verbales et le raisonnement abstrait. Cette carence estrogénique pourrait également représenter un des facteurs impliqués dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. (3)

1.3.2.4. Les cancers en post-ménopause

L'indice de certains cancers génitaux augmente après la ménopause : c'est particulièrement le cas pour l'endomètre et le sein.

Certaines études montreraient une augmentation du risque de cancer de l'ovaire en post-ménopause, mais la part revenant à l'âge et celle revenant à la carence hormonale ne sont pas établies.

Au niveau du col utérin, le rôle éventuel de l'âge ou de la ménopause n'a pas été démontré, il est donc indispensable de poursuivre les frottis cervico-vaginaux après la ménopause.

Le cancer endométrial est rare chez les femmes au-dessous de 40 ans. La fréquence augmente rapidement avec l'âge, avec un pic chez les femmes âgées de 65 à 74 ans.

En Europe, 90% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Les cancers asymptomatiques, c'est-à-dire sans signe d'expression clinique comme les métrorragies, ont une fréquence de 1,3 à 1,7% en dépistage de masse après la ménopause.

Plusieurs facteurs accroissent ce risque comme une ménopause tardive (déséquilibre entre estrogènes et progestérone : excès relatif d'estrogènes), une obésité, l'âge.

Au niveau du sein, il existe plusieurs facteurs de risques : l'hérédité, l'obésité, les affections bénignes de la glande mammaire, la puberté précoce et la ménopause tardive. Ce phénomène s'explique par un déficit prolongé en progestérone responsable d'un climat estrogénique dominant. Les estrogènes, en stimulant la multiplication cellulaire, augmentent la possibilité d'erreur au moment de la division et donc le risque carcinogène. (4)

2. LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (THM)

2.1. PRINCIPE DU THM

Le principe d'un THM est de remplacer les deux hormones (l'estrogène et la progestérone) dont la production par les ovaires cesse au moment de la ménopause. Le THM consiste donc à substituer des hormones à celles que les ovaires sécrétaient avant la ménopause : estrogène tout au long du cycle et progestérone en seconde moitié du cycle jusqu'aux règles suivantes.

Il faut savoir que le THM repose sur l'administration d'estrogènes, efficaces sur les troubles climatiques. Chez la femme non hystérectomisée, cette administration d'estrogènes doit obligatoirement être associée à un traitement progestatif en raison du risque de cancer de l'endomètre induit par les traitements estrogéniques seuls. (3) (11) (12) (13)

2.1.1. Les différents types de schémas thérapeutiques (posologie et exemples de schémas)

Les estrogènes peuvent être administrés soit de manière discontinue, 21 jours sur 28 ou de préférence 25 jours par mois, soit de manière continue.

La séquence progestative ne doit pas être inférieure à 12 jours par cycle de traitement et selon le mode d'administration du progestatif, de manière séquentielle ou continue, on distingue les schémas thérapeutiques dits « avec règles » des schémas thérapeutiques dits « sans règles ». (3)

2.1.1.1. Avec règles (séquentiels continus ou discontinus)

Ce sont des traitements hormonaux séquentiels. Après une phase estrogénique pure, une deuxième phase estroprogestative entraîne une modification de l'endomètre qui devient généralement sécrétoire. A l'arrêt du traitement progestatif, les hémorragies de privation surviennent. Les traitements séquentiels peuvent être de deux types.

Les traitements séquentiels continus :

Le traitement estrogénique est donné de façon continue et le traitement progestatif de façon discontinue, de 12 à 14 jours par mois. On estime que pour protéger le plus efficacement l'endomètre, le traitement progestatif doit être au minimum de 12 jours par mois (inhibition des mitoses endométriales).

L'administration continue d'estrogènes est indiquée dans les cas où les symptômes de déficit estrogénique se manifestent à nouveau fortement au cours de l'intervalle libre.

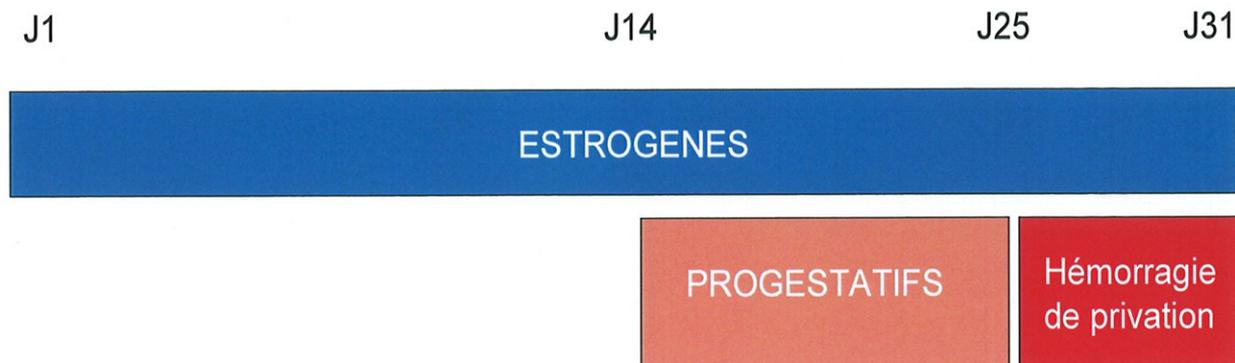


Figure 12 : THS séquentiel continu avec hémorragie de privation

Les traitements séquentiels discontinus

Le traitement estrogénique est donné 21 jours sur 28 ou 25 jours par mois. Le traitement progestatif est administré les 12 derniers jours du traitement estrogénique. Cette période de traitement est suivie d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. Certains conditionnements sont prêts à l'emploi (CLIMENE® 2/1, DIVINA®, NAEMIS®).

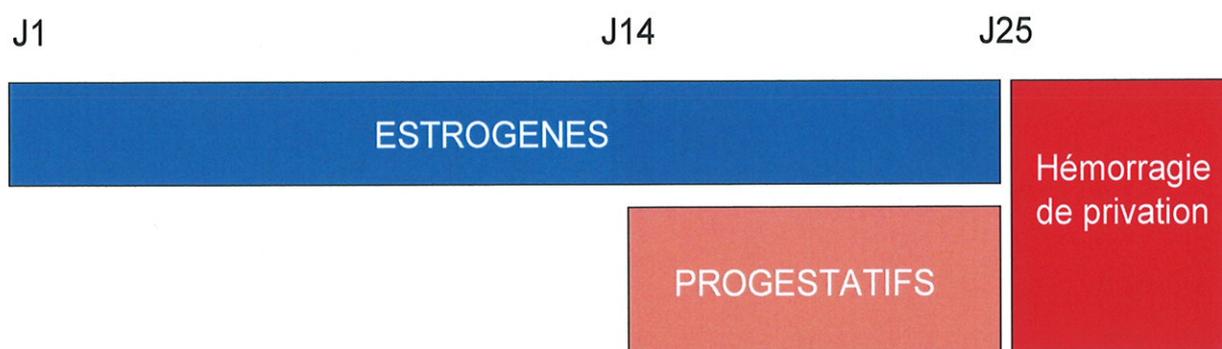


Figure 13 : THS séquentiel discontinu avec hémorragie de privation

2.1.1.2. Sans règles (combinés continus ou discontinus)

Les molécules estroprogestatives sont combinées. Comme pour les schémas avec règles, on distingue deux modes d'administration.

Traitements combinés continus :

L'estrogène est associé à un progestatif en continu, sans fenêtre thérapeutique. La posologie du progestatif est habituellement de moitié par rapport à celle utilisée dans les schémas séquentiels.

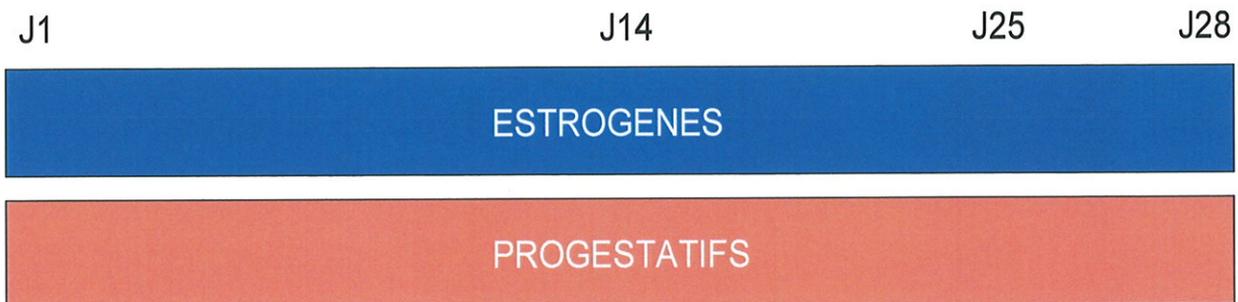


Figure 14 : THS combiné continu

Traitements combinés discontinus :

L'association estroprogestative est prescrite 25 jours par mois ou 5 jours sur 7. L'objectif d'arrêt d'au moins 48 heures étant (en théorie) de favoriser l'apoptose. L'association ESTROGEL® + UTROGESTAN®, 25 jours par mois, a été évaluée et permet de limiter les saignements (spotting et métrorragies) à moins de 20%.

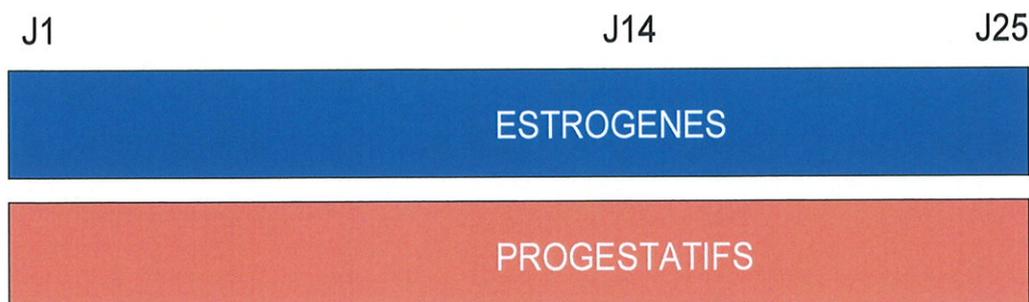


Figure 15 : THS combiné discontinu

2.1.2. Les molécules

2.1.2.1. Les estrogènes.

Un certain nombre de molécules sont disponibles en France. A côté du 17 β -estradiol qui est en France la molécule de référence, sont disponibles les estrogènes conjugués équins ainsi que le valérate d'estradiol.

En règle générale, Il faudra commencer le traitement estrogénique par le plus petit dosage. En fonction de l'évolution clinique, la posologie devra être adaptée aux besoins individuels. L'apparition d'une sensation de tension des seins, d'une irritabilité, d'une anxiété indique en général que la dose est trop élevée.

Chez les patientes non hystérectomisées, un progestatif devra être associé au moins 12 à 14 jours par mois pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

2.1.2.1.1. Traitement estrogénique par voie orale

Nom de spécialité	Présentation	Dosage	DCI
PREMARIN	28 comprimés enrobés	0,625 mg 1,250 mg	Estrogènes sulfoconjugués équins
ESTREVA	28 comprimés	1,5 mg	17 β -estradiol
ESTROFEM	28 comprimés pelliculés	1 mg 2 mg	17 β -estradiol
OROMONE	28 comprimés pelliculés	1 mg 2 mg	17 β -estradiol
PROGYNOVA	28 comprimés enrobés	1 mg 2 mg	Valérate de 17 β -estradiol
PROVAMES	30 comprimés 28 comprimés	1 mg 2 mg	17 β -estradiol
PHYSIOGYNE	30 comprimés	1 mg	Estriol (100 fois moins puissant que l'estradiol)

En traitement discontinu, la posologie sera de 1 comprimé par jour de 21 à 28 jours par cycle, suivi d'un intervalle libre de tout traitement de 2 à 7 jours. En traitement continu, la posologie sera de 1 comprimé par jour sans aucune période d'arrêt du traitement.

2.1.2.1.2. Traitement estrogénique par voie percutanée

Nom de spécialité	Présentation	Dosage/DCI	Posologie
DELIDOSE	28 sachets de gel	0,5 mg/0,5 g ou 1 mg/g de 17 β - estradiol	1 mg d'estradiol (1 g de gel) par jour pendant 24 à 28 jours
ESTREVA GEL	Flacon doseur	0,5 mg/pression de 17 β -estradiol	1,5 g de gel par jour, soit 3 pressions pendant 24 à 28 jours
OESTROGEL	Gel	1,5 mg/mesure de 17 β -estradiol	2,5 g de gel par jour, soit une mesure pendant 24 à 28 jours
OESTRODOSE	Flacon doseur	0,75 mg/pression de 17 β -estradiol	2,5 g de gel par jour, soit 2 pressions pendant 24 à 28 jours

Le gel est appliqué sur une large surface (avant-bras, cuisses, partie inférieure de l'abdomen). Il ne doit pas être appliqué sur les seins, sur le visage ou sur une peau irritée. Après application, laisser sécher le gel pendant quelques minutes et ne pas mettre la peau au contact de l'eau avant une heure.

Ces gels peuvent être utilisés en traitement continu ou discontinu. La dose initiale pourra être adaptée en fonction de la sévérité des symptômes cliniques.

2.1.2.1.3. Traitement estrogénique par voie transdermique

Nom de spécialité	Présentation	Dosage/DCI	Posologie
CLIMARA	4 dispositifs transdermiques	50 μ g de 17 β - estradiol	1 patch/semaine
DERMESTRIL	8 dispositifs transdermiques	25 μ g/24h 50 μ g/24h 100 μ g/24h de 17 β -estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours

DERMESTRIL Septem	4 dispositifs transdermiques	25 µg/24h 50 µg/24h 75 µg/24h de 17β- estradiol	1 patch/semaine
ESTRADERM TTS	8 dispositifs transdermiques	25 µg/24h 50 µg/24h 100 µg/24h de 17β-estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours
ESTRADIOL G GAM	8 dispositifs transdermiques	50 µg/24h 100 µg/24h de 17β-estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours
ESTRAPATCH	4 dispositifs transdermiques	40 µg/24h 60 µg/24h 80 µg/24h de 17β- estradiol	1 patch/semaine
EVAFILM	8 dispositifs transdermiques	50 µg/24h 100 µg/24h de 17β-estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours
FEMSEPT	4 dispositifs transdermiques	50 µg/24h 75 µg/24h 100 µg/24h de 17β-estradiol	1 patch/semaine
MENOREST	8 dispositifs transdermiques	25 µg/24h 37,5 µg/24h 50 µg/24h 75 µg/24h 100 µg/24h de 17β-estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours
OESCLIM	8 dispositifs transdermiques	25 µg/24h 37,5 µg/24h 50 µg/24h 75 µg/24h de 17β- estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours
SYSTEM 50	8 dispositifs transdermiques	50 µg/24h de 17β- estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours
THAÏS	8 dispositifs transdermiques	25 µg/24h 50 µg/24h 100 µg/24h de 17β-estradiol	2 patches/semaine tous les 3 ou 4 jours
THAÏS Septem	4 dispositifs transdermiques	25 µg/24h 50 µg/24h 75 µg/24h de 17β- estradiol	1 patch/semaine
VIVELLEDOT	8 dispositifs	37,5 µg/24h	2 patches/semaine

	transdermiques	50 µg/24h 75 µg/24h 100 µg/24h de 17β-estradiol	tous les 3 ou 4 jours
--	----------------	--	--------------------------

Ces dispositifs transdermiques pourront être utilisés en traitement discontinu, ou bien en traitement continu.

Mode d'administration :

Une fois le feuillet de protection détaché, le patch doit immédiatement être appliqué sur les fesses ou l'abdomen, à un endroit ne présentant pas de plis importants et qui ne soit pas le siège de frottements vestimentaires. La peau doit être sèche, ne doit pas être irritée ou traitée par des produits huileux ou gras. Le patch ne doit pas être appliqué sur les seins. Il est recommandé de ne pas l'appliquer deux fois de suite au même endroit. Il est possible de se doucher ou de prendre un bain tout en gardant le dispositif transdermique. Dans l'éventualité rare d'un décollement du dispositif (eau très chaude, hypersudation, frottement anormal de vêtements), il faudra utiliser un dispositif neuf qui sera retiré à la date initialement prévue. Le rythme de changement du dispositif devra alors être repris conformément au schéma thérapeutique.

2.1.2.1.4. Traitement estrogénique par voie per-nasale

L'estradiol peut-être administré par voie nasale et est commercialisé sous le nom d'AERODIOL®. AERODIOL® se présente sous forme d'une solution pour pulvérisation nasale, boîte de 1 flacon de 4,2 ml avec 150 µg de 17β-estradiol par pulvérisation ou dose soit 0,07 ml.

Les bonnes capacités d'absorption de la muqueuse nasale, l'absence d'effet de premier passage intestinal et hépatique comme pour toutes les voies parentérales, son utilisation pratique, rapide et discrète font de la voie per-nasale une voie d'administration intéressante.

La dose recommandée pour débiter le traitement est de 150 µg (1 pulvérisation) dans une narine. Après 2 ou 3 cycles, la posologie sera éventuellement adaptée en fonction de la symptomatologie clinique. La dose d'entretien est de 300 µg (2 pulvérisations) par 24h, c'est-à-dire une pulvérisation dans chaque narine une fois par jour.

AERODIOL® pourra être utilisé en traitement discontinu ou continu.

Les patientes préalablement sous traitement cyclique discontinu ou continu séquentiel doivent finir le cycle en cours et passer ensuite à AERODIOL® sans arrêt dans le traitement. Les patientes préalablement sous traitement combiné continu peuvent commencer le traitement à tout moment.

Conseil d'utilisation :

Avant la première utilisation, le flacon doit être amorcé par 3 pressions fermes. Le flacon est tenu verticalement pendant l'administration ; la tête étant légèrement penchée en avant, l'embout est introduit successivement dans chaque narine et une pression est exercée sur la pompe.

La patiente ne doit pas inspirer pendant la pulvérisation, ni se moucher immédiatement après.

En cas d'obstruction importante des voies nasales, AERODIOL® peut-être administré transitoirement par voie endobuccale, au niveau du sillon gingival supérieur, en doublant la posologie habituellement utilisée.

En cas d'écoulement nasal, les patientes doivent se moucher avant l'administration de AERODIOL.

Les administrations seront réalisées de préférence à la même heure tous les jours.

En cas d'oubli d'une dose, elle peut être administrée à n'importe quelle heure jusqu'à la dose suivante, mais celle-ci ne doit pas être doublée. Un oubli peut favoriser la survenue de "spottings" et de saignements intercurrents.

2.1.2.1.5. Estrogènes à action locale

L'estriol et le promestriène ont un pouvoir estrogénique plus faible que celui de l'estradiol mais une spécificité d'action vaginale prédominante, en particulier lorsqu'ils sont appliqués localement. Ils sont utilisés pour leur effet trophique vaginal.

Indication : les estrogènes à action locale sont indiqués dans les affections vulvovaginales dues à la carence estrogénique post-ménopausique : atrophie vaginale, prurit vulvaire, dyspareunie, ulcérations.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'amélioration obtenue ; des cures d'entretien peuvent être nécessaires.

Nom de spécialité	Présentation	Dosage/DCI	Posologie
COLPOSEPTINE	18 Comprimés vaginaux	- 10 mg de promestriène - 200 mg de chlorquinaldol	1 comprimé par jour pendant 18 j
COLPOTROPHINE 1%	Crème vaginale tube de 30 g	- 300 mg de promestriène	1 application/j pendant 3 semaines puis une application tous les 2 j en entretien
COLPOTROPHINE	20 Capsules vaginales	- 10 mg de promestriène	1 caps/j pendant 20 j
FLORGYNAL	Gélules	- 0,2 mg d'estriol	1gélule matin et

	vaginales	- 341 mg de lactobacillus casei rhamnosus Döderleini - 2 mg de progestérone	soir pendant 20 j puis une gélule/j
GYDRELLE 0,1%	Crème vaginale tube doseur de 30 g avec applicateur	- 30 mg d'estriol	1 g/j de crème pendant 3 semaines puis une application tous les 2 j en entretien
PHYSIOGINE 0,1%	Crème vaginale tube doseur de 15 g avec applicateur	- 15 mg d'estriol	0,5 g/j de crème pendant 3 semaines puis une application 2 j/semaine en entretien
PHYSIOGINE	15 ovules	- 0,5 mg d'estriol	1 ovule/j pendant 3 semaines puis 2/semaines en entretien
TROPHICREME 0,1%	Crème vaginale tube doseur de 30 g avec applicateur	- 30 mg d'estriol	1 g/j de crème pendant 3 semaines puis une application tous les 2 j en entretien
TROPHIGIL	14 Gélules vaginales	- 0,2 mg d' estriol - 341 mg de lactobacillus casei rhamnosus Döderlein - 2 mg de progestérone	1gélule matin et soir pendant 20 j puis une gélule/j

2.1.2.2. Progestérone et progestatifs.

2.1.2.2.1. Progestérone et progestatifs disponibles pour le traitement progestatif du THS

Progestérone naturelle micronisée et assimilés

Nom de spécialité	Présentation	Dosage	DCI
ESTIMA GE Voie orale ou vaginale	30 capsules molles 15 capsules molles	100 mg 200 mg	Progestérone naturelle micronisée
EVAPAUSE GE Voie orale ou vaginale	30 capsules molles	100 mg	Progestérone naturelle micronisée
MENAELE GE Voie orale	30 capsules molles	100 mg	Progestérone naturelle micronisée
PROGESTERONE (Biogaran, GNR, Merck, Ratio, Teva) Voie orale ou vaginale	30 capsules molles	100 mg	Progestérone naturelle micronisée
PROGESTERONE (Biogaran, Ration) Voie orale ou vaginale	15 capsules molles	200 mg	Progestérone naturelle micronisée
UTROGESTAN Voie orale ou vaginale	30 capsules molles 15 capsules molles	100 mg 200 mg	Progestérone naturelle micronisée
DUPHASTON	10 comprimés	10 mg	Dydrogestérone 1 à 2 cp/j pendant 12 à 14 jours
PROGESTERONE- RETARD	Amp de 1 ml boîte de 1 ou 3	250 mg	Caproate d'hydroxyprogestérone 1 injection le 16 ^{ème} jour du cycle

La posologie usuelle de progestérone naturelle micronisée est de 200 à 300 mg par jour. Quelle que soit la voie d'utilisation, la posologie ne devra pas dépasser 200 mg par prise.

Lorsque le progestatif est utilisé en continu avec l'estrogène, c'est-à-dire 25 ou 28 jours par mois, la progestérone naturelle micronisée sera alors généralement prescrite à 100 mg par jour.

Progestatifs de synthèse :

Les dérivés de la 17 α -hydroxy-progestérone (noyau prégnane)

Nom de spécialité	Présentation	Dosage	DCI
GESTORAL	14 comprimés sécables	10 mg	Acétate de médroxyprogestérone
LUTERAN	12 comprimés	10 mg	Acétate de chlormadinone
	10 comprimés	5 mg	
	10 comprimés	2 mg	

Les dérivés de la 17-méthyl-progestérone (noyau prégnane)

Nom de spécialité	Présentation	Dosage	DCI
COLPRONE	20 comprimés	5 mg	Médrogestone

Les dérivés de la 19-nor-progestérone ou norprégnanes

Nom de spécialité	Présentation	Dosage	DCI
LUTENYL NOMEGESTROL	10 comprimés sécables	5 mg	Acétate de nomégestrol
SURGESTONE	12 comprimés	0,125 mg	promégestone
	12 comprimés	0,250 mg	
	12 comprimés	0,500 mg	

Dérivés de la 19-nor-testostérone ou norstéroïdes

Nom de spécialité	Présentation	Dosage	DCI
ORGAMETRIL	30 comprimés	5 mg	Lynestrénol
PRIMOLUT-NOR	30 comprimés sécables	10 mg	Noréthistérone

Le traitement séquentiel par les progestatifs doit se faire selon le schéma suivant :

- Si l'estrogène est administré de façon cyclique, un progestatif sera administré durant au moins les 12 derniers jours du traitement par

l'estradiol. Ainsi il n'y aura aucune administration hormonale pendant l'intervalle libre de chaque cycle.

- Si l'estrogène est administré de façon continue, il est recommandé de prendre un progestatif au moins 12 jours par mois.

Dans les deux cas, des saignements de privation pourront apparaître après l'arrêt du traitement par le progestatif.

Le progestatif peut également être associé à l'estrogène en continu, il n'y aura pas d'hémorragie de privation dans ce cas là.

PROGESTOGEL® est indiqué dans le traitement des mastodynies en cas d'insuffisance en progestérone. Tube de 80 grammes avec une règlette pour mesurer la dose (25 mg de progestérone/mesure). La posologie est de une mesure sur chaque sein. Le traitement sera de préférence continu, tous les jours du mois y compris pendant les règles.

Conseils d'utilisation : étaler le gel sur toute la surface des deux seins, après la toilette, jusqu'à pénétration du produit. Se laver les mains après application.

2.1.2.3. Estroprogestatifs.

Associations estroprogestatives séquentielles (avec règles)

Nom de spécialité	Présentation	Dosage/DCI	Posologie
Associations séquentielles continues			
AVADENE 1 mg	16 comprimés d'estrogène + 12 comprimés d'association	- 1 mg de 17β-estradiol - 0,025 mg de gestodène	1 comprimé par jour en continu
AVADENE 2 mg	16 comprimés d'estrogène + 12 comprimés d'association	- 2 mg de 17β-estradiol - 0,050 mg de gestodène	1 comprimé par jour en continu
CLIMASTON 1/10	14 comprimés blancs d'estrogène + 14 comprimés gris d'association	- 1 mg de 17β-estradiol - 10 mg de dydrogestérone	1 comprimé par jour en continu
CLIMASTON 2/10	14 comprimés orange d'estrogène +	- 2 mg de 17β-estradiol - 10 mg de	1 comprimé par jour en continu

	14 comprimés jaunes d'association	dydrogestérone	
DIVISEQ	9 comprimés blancs d'estrogène à 2 mg + 12 comprimés bleus d'association (2 mg + 10 mg) + 7 comprimés roses d'estrogène à 1 mg	- 2 mg de valérate de 17 β -estradiol - 10 mg d'acéate de médroxyprogestérogène - 1 mg de valérate de 17 β -estradiol	1 comprimé blanc par jour pendant 9 jours 1 comprimé bleu par jour pendant 12 jours 1 comprimé rose par jour pendant 7 jours
NOVOFEMME	12 comprimés blancs d'estrogène + 16 comprimés marron d'association	- 1 mg de 17 β -estradiol - 1 mg d'acétate de noréthistérone	1 comprimé par jour en continu
SUCCESSIA 1 mg	16 comprimés d'estrogène + 12 comprimés d'association	- 1 mg de 17 β -estradiol - 0,025 mg de gestodène	1 comprimé par jour en continu
SUCCESSIA 2 mg	16 comprimés d'estrogène + 12 comprimés d'association	- 2 mg de 17 β -estradiol - 0,050 mg de gestodène	1 comprimé par jour en continu
TRISEQUENS	12 comprimés bleus d'estrogène à 2 mg + 10 comprimés blancs d'association (2 mg + 1 mg) + 6 comprimés rouges d'estrogène à 1 mg	- 2 mg de 17 β -estradiol - 1 mg d'acétate de noréthistérone - 1 mg d'estradiol	1 comprimé bleu par jour pendant 12 jours 1 comprimé blanc par jour pendant 10 jours 1 comprimé rouge par jour pendant 6 jours
FEMSEPTCOMBI	2 patchs d'estrogène (50 μ g) + 2 patchs d'association (50	- 50 μ g/24h de 17 β -estradiol - 10 μ g/24h de lévonorgestrel	Coller 1 patch à renouveler 1 fois par semaine en traitement

	+ 10 µg)		continu comportant 2 phases: - estrogènes seuls pendant 15 jours - association pendant 15 jours
Associations séquentielles discontinues			
CLIMENE	11 comprimés blancs d'estrogène + 10 comprimés roses d'association	- 2 mg de valérate de 17β-estradiol - 1 mg d'acétate de cyprotérone	1 comprimé par jour, 21 jours par mois
DIVINA	11 comprimés blancs d'estrogène + 10 comprimés bleus d'association	- 2 mg de valérate de 17β-estradiol - 10 mg d'acétae de médroxyprogestéro ne	1 comprimé par jour, 21 jours par mois
NAEMIS	10 comprimés d'estrogènes + 14 comprimés d'association	- 1,5 mg de 17β- estradiol - 3,75 mg d'acétate de nomégestrol	1 comprimé par jour, 24 jours par mois

Pendant la semaine d'interruption de la prise, survient une hémorragie dite de privation qui est absente en cas d'administration continue.

Associations estroprogestatives combinées continues (sans règles)

Nom de spécialité	Présentation	Dosage/DCI	Posologie
ACTIVELLE	28 comprimés	- 1 mg de 17β- estradiol - 0,5 mg d'acétate de noréthistérone	1 comprimé par jour en continu
ANGELIQ	28 comprimés	- 1 mg de 17β- estradiol - 2 mg de drospirénone	1 comprimé par jour en continu
CLIMASTON 1/5	28 comprimés	- 1 mg de 17β- estradiol - 5 mg de dydrogestérone	1 comprimé par jour en continu

CLIMODIENE	28 comprimés	- 2 mg de valérate de 17 β -estradiol - 2 mg de dienogest	1 comprimé par jour en continu
DUOVA 1/2,5	28 comprimés	- 1 mg de valérate de 17 β -estradiol - 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone	1 comprimé par jour en continu
DUOVA 1/5	28 comprimés	- 1 mg de valérate de 17 β -estradiol - 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone	1 comprimé par jour en continu
DUOVA 2/5	28 comprimés	- 2 mg de valérate de 17 β -estradiol - 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone	1 comprimé par jour en continu
FEMSEPTEVO	4 patchs	- 50 μ g/24h d'estradiol - 7 μ g/24h de lévonorgestrel	1 dispositif transdermique par semaine 50 μ g d'estradiol et 7 μ g de lévonorgestrel délivrés sur 24h
KLIOGEST	28 comprimés	- 2 mg de 17 β -estradiol - 1 mg de noréthistérone	1 comprimé par jour en continu

2.1.2.4. La tibolone LIVIAL®

La tibolone est un stéroïde synthétique structurellement proche des dérivés de la 19 noréthistérone. Elle est considérée par l'AFSSAPS comme un THM, mais particulier car ne nécessitant pas l'adjonction de progestatif. Elle est administrée en une prise orale quotidienne et est rapidement métabolisée en trois stéroïdes dérivés : le Δ 4 isomère, et les dérivés hydroxylés en 3 α et 3 β , qui se lient respectivement aux récepteurs de la progestérone et des androgènes pour le Δ 4 isomère, et aux récepteurs aux estrogènes pour la 3 α et 3 β tibolone. (15)

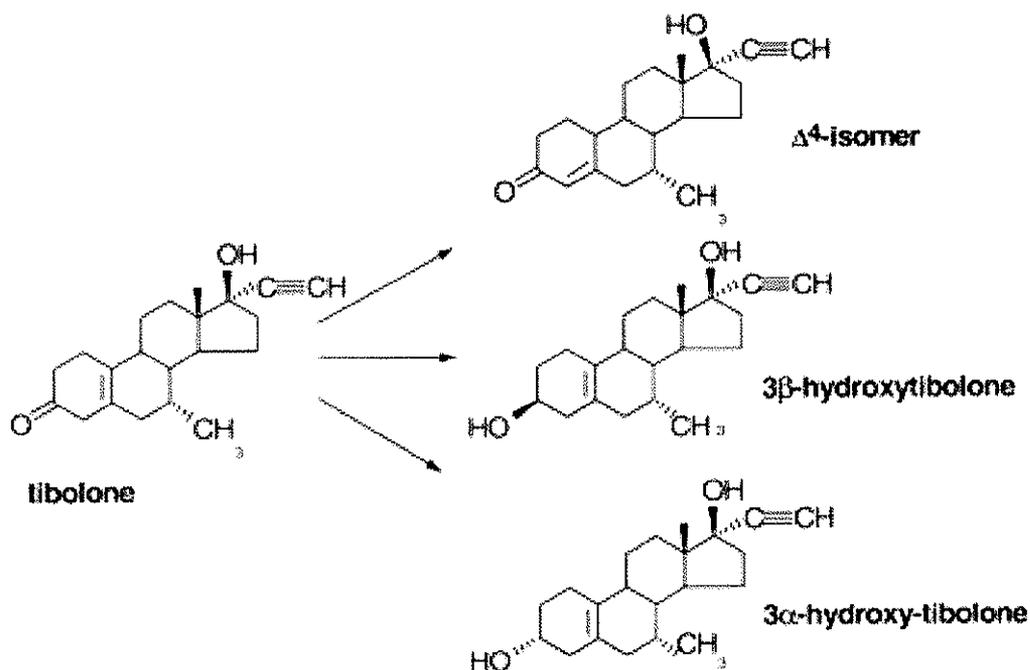


Figure 16 : Formules de la tibolone et de ses métabolites (15)

2.1.3. La posologie estrogénique d'un THM

Il existe deux attitudes possibles :

Le THM peut-être prescrit à la posologie estrogénique quotidienne habituellement préconisée qui est de 50 µg pour les patchs, 1,5 mg pour les gels et de 2 mg pour la voie orale. Si des signes de surdosage apparaissent, la posologie devra être diminuée. Mais cette attitude expose à l'apparition d'effets secondaires (mastodynie, oedèmes), toujours mal vécus par la patiente et pouvant conduire à un abandon précoce et parfois définitif du THM.

Le THM peut également être instauré à la posologie estrogénique dite « modérée » qui correspond à la moitié de ce qui est habituellement préconisé, la posologie estrogénique sera alors de 25 µg pour les patchs, 0,75 mg pour les gels et de 1 mg pour la voie orale. Si cette posologie apparaît suffisante pour restaurer la qualité de vie, en particulier faire disparaître les bouffées de chaleur, on peut maintenir le traitement à posologie modérée, surtout s'il n'y a pas de risque osseux. Si les symptômes climatiques persistent, la posologie estrogénique pourra toujours être augmentée, mais en pratique cela n'est pas fréquent. La première prescription d'un THM n'est faite que pour 3 mois afin d'avoir 3 cycles d'observation durant lesquels le traitement peut-être réévalué en fonction de son efficacité et de sa tolérance. (16)

2.2.DONNEES ACTUELLES SUR LE THM

Après la publication de l'étude WHI (Women's Health Initiative), les prescriptions de THM ont été prises dans une violente tourmente. Les traitements hormonaux de la ménopause qui étaient très utilisés au début des années 2000 ont vu leur prescription chuter après la publication de l'étude américaine WHI en 2002.

Cependant ces mauvais résultats ne sont pas forcément extrapolables et transposables à la pratique française. En effet, dans l'étude WHI, les patientes étaient plus âgées (63 ans en moyenne), plus grosses (Indice de Masse Corporelle (IMC) à 28,5 en moyenne contre 24 en France), ménopausées sans traitement depuis 10 ans, tous ces critères étant connus pour augmenter les risques. De plus les traitements utilisés n'étaient pas ceux habituellement prescrits en France. (17)

2.2.1. Les différentes études

2.2.1.1. L'étude HERS

L'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), publiée en 1998, a fait l'objet de 2 publications successives : la 1^{ère} a porté sur 1380 femmes ménopausées ayant des antécédents cardio-vasculaires comparées à un groupe placebo de 1383 femmes, en double insu, pendant 4 années en moyenne. La seconde a concerné, en ouvert, 1156 femmes ayant continué leur traitement pendant 2,7 années en moyenne. L'étude HERS n'a pas mis en évidence d'effet protecteur du THM en prévention cardio-vasculaire secondaire. (18)

2.2.1.2. L'étude WHI

L'étude WHI (Women's Health Initiative), publiée en juillet 2002, a comparé, en double insu 8506 femmes sous THM à 8102 sous placebo (âgées de 50 à 79 ans). Prévue pour durer 8 années, cette étude a été prématurément interrompue après 5,2 années de traitement en moyenne, en raison d'une balance bénéfices-risques jugée défavorable : pas d'effet protecteur cardio-vasculaire en prévention primaire mais au contraire légère augmentation du risque et légère augmentation du risque de cancer du sein après 5 années de traitement : cette augmentation ne portant toutefois que sur les femmes ayant préalablement suivi un THM avant l'inclusion dans l'étude et non chez celles réellement traitées pendant 5 années. (18)

Ces 2 études, menées aux USA, ont porté sur des femmes recevant un traitement très peu utilisé en France : 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés (ECE) + 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), pris de façon ininterrompue.

2.2.1.3. L'étude WMS

L'étude MWS (Million Women Study), contrairement aux précédentes, n'est pas une étude d'intervention randomisée en double insu mais une étude d'observation prospective, ayant recruté 1.084.110 femmes âgées de 50 à 64 ans de 1996 à 2001. Le risque relatif de cancer du sein fut de 2 en cas de traitement estroprogestatif, 1,3 avec les estrogènes seuls et 1,45 avec la tibolone.

2.2.1.4. L'étude E3N

L'étude E3N (Etude épidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale MGEN) est la première et la seule étude française de cohorte à grande échelle avec 100 000 femmes suivies depuis 1990. C'est l'étude prospective la plus fiable et la plus précise entreprise en France sur le traitement hormonal de la ménopause. E3N est la branche française de la grande étude européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) qui suit plus de 500 000 personnes dans 10 pays et tente d'identifier les risques de cancer liés au mode de vie, l'alimentation en particulier. (19)

2.2.1.5. L'étude ESTHER

L'étude ESTHER (ESTrogen and THromboEmbolic Risk) est une étude française cas-témoins débutée en 1999, visant à évaluer l'impact de la voie d'administration des estrogènes sur le risque de la voie d'administration de la maladie veineuse thromboembolique. L'étude ESTHER est réalisée chez des femmes âgées de 45 à 70 ans et recrutées à partir de 8 centres hospitaliers. Les cas sont des femmes ménopausées présentant une thrombose veineuse profonde symptomatique et idiopathique du membre inférieur et/ou une embolie pulmonaire. Les événements cliniques doivent être validés par échographie et/ou scanner. A chaque cas sont appariés 1 à 3 témoins de même âge et de même origine géographique. (20)

2.2.1.6. L'étude MISSION

En 2001, une grande enquête nationale, l'enquête MISSION (Ménopause : risque de cancer du Sein, mOrbidité et prévalence) a été lancée par la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale, en collaboration avec le laboratoire THERAMEX dans le but de distinguer les risques associés aux traitements estro-progestatifs dits « à la française » des autres. Cette enquête a été conduite avec 800 gynécologues bénévoles et volontaires, répartis sur toute la France et 6871 femmes. Pour être incluses, les femmes devaient être ménopausées et, pour les cas non traités, n'avoir jamais reçu de THM ou l'avoir arrêté depuis au moins cinq ans ; pour les cas traités, être sous THM au moment de l'inclusion, quelle qu'en soit l'ancienneté, ou avoir arrêté ce THM depuis moins de cinq ans. L'originalité de l'étude MISSION réside dans le type de THM étudié dit à la française et constitué d'estradiol (par voie orale ou cutanée) éventuellement associé à de la progestérone ou un assimilé, ou à l'un des dérivés norprégnanes ou prégnanes (à l'exception du médroxyprogestérone acétate utilisé dans les études américaines). Les progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone étaient également exclus. (21)

2.2.2. Les bénéfices du THM

2.2.2.1. Le syndrome climatérique.

Seule une évaluation réalisée à partir des études pivots contenues dans les dossiers d'AMM (parfois non publiées) a pu permettre d'analyser l'efficacité des THM vis-à-vis des différents troubles rapportés de la ménopause.

L'efficacité du THM sur les troubles vasomoteurs du climatère est solidement établie par des essais randomisés qui ont, pour la plupart, concerné des femmes âgées en moyenne de 55 ans : les bouffées de chaleur sont moins fréquentes et moins sévères chez les femmes traitées. Le THM améliore aussi la sécheresse vaginale, les sueurs nocturnes, les troubles de l'humeur, la perte de cheveux, les douleurs articulaires et les troubles de la sexualité. L'AFSSAPS a confirmé en décembre 2003 l'indication du THM dans les troubles du climatère. (17)

Actuellement les études estiment que le rapport bénéfice/risque du THM reste favorable dans les troubles du climatère perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Le traitement est instauré si la femme le souhaite, à dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible. Toutefois, à l'instauration du traitement, les patientes doivent être clairement informées des risques inhérents à ce traitement. **Il existe actuellement un consensus pour ne pas traiter une femme asymptomatique.**

La durée préconisée est « la plus courte possible ». Mais il importe de souligner un fait important : aucune autorité de santé n'a fixé une limite à la

durée du THM. Ce point est essentiel sur le plan médico-légal. Il existe au sein des diverses sociétés savantes un consensus pour recommander de poursuivre le THM tant que durent les symptômes de la carence estrogénique. A ce propos, des réévaluations régulières du rapport bénéfice/risque sont conseillées. Ces réévaluations reposant en grande partie sur la persistance ou la disparition des symptômes climatériques, seules des suspensions temporaires du traitement peuvent permettre d'évaluer la situation :

- la réapparition des symptômes doit faire envisager la reprise du THM ;
- la disparition des symptômes alors que le THM est interrompu depuis plusieurs semaines doit faire envisager son arrêt. Il sera éventuellement repris ultérieurement si des symptômes tardifs venaient à se manifester (sécheresse vaginale, altération de la peau, douleurs articulaires, tendinites par exemple). (22)

En conclusion l'indication du THM n'est pas remise en question dans le traitement des troubles du climatère, en particulier dans les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les sudations nocturnes. Le THM est efficace dans l'amélioration de la qualité de vie en relation avec les symptômes liés à la ménopause ; il n'est pas démontré qu'il le soit en l'absence de symptômes du climatère. (23)

2.2.2.2. Effets bénéfiques sur la peau

A la ménopause, la carence hormonale est un facteur de vieillissement cutané reconnu. Il existe des récepteurs de l'estradiol au niveau cutané.

Les estrogènes ont sur la peau des effets démontrés : ils augmentent la synthèse du collagène, l'épaisseur du derme et son élasticité. Ils pourraient, également, augmenter la capacité de rétention de l'eau par la couche cornée et avoir un effet bénéfique favorisant la réparation des blessures.

Leur effet sur les rides, les fibres élastiques, la sécrétion des glandes sébacées et le flux sanguin reste à démontrer. (3)

2.2.2.3. La prévention de l'ostéoporose

- Effet sur la densité osseuse

La perte osseuse, qui est associée à un risque fracturaire, est rapide la première année de ménopause. Le THM permet de prévenir cette perte osseuse et l'effet est dose-dépendant. A l'arrêt du THM, la perte osseuse reprend au rythme physiologique.

- Effet sur les fractures

Le THM est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale (en l'absence de mesure de la densité minérale osseuse). Dans l'étude WHI, le pourcentage de fractures observées au terme de 5 années de traitement est de 8,6% chez les femmes ayant reçu un THS, versus 11,1% chez les femmes non traitées. La durée, après l'arrêt du traitement, et pendant laquelle le risque fracturaire est réduit n'est pas connue mais il semble qu'elle ne soit pas supérieure à quelques années. (24)

Les posologies standard d'estrogène ont longtemps été considérées comme seules efficaces en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Un certain nombre de travaux récents ont cependant permis de démontrer les effets préventifs des posologies modérées, conduisant l'AFSSAPS à reconnaître un effet préventif à des spécialités orales dosées à 1 mg d'estradiol ou à des timbres qui en délivrent 25 µg par jour. (25)

L'agence européenne du médicament et l'AFSSAPS déconseillent désormais la prescription d'un THM en prévention de l'ostéoporose chez les femmes par ailleurs asymptomatiques. Le THM n'est recommandé qu'en cas d'intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Cette attitude apparaît discutable pour plusieurs raisons :

- le THM a fait ses preuves dans la prévention de l'ostéoporose et l'épargne fracturaire postménopausique ;
- les autres traitements n'ont pas tous été évalués chez les femmes récemment ménopausées et on manque d'information sur leur utilisation prolongée ;
- ils sont également nettement plus coûteux que le THM ;
- le THM constitue le moyen le plus simple, le plus efficace et le moins coûteux pour prévenir l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque osseux, en particulier dans les années qui suivent la ménopause. (22)

2.2.2.4. Le cancer colorectal

Les deux essais contrôlés randomisés de la WHI « estrogènes seuls » et « estroprogestatifs » ont étudié la question. Un effet protecteur significatif n'a été retrouvé que pour les traitements estroprogestatifs, l'effet semblant plus légèrement marqué pour le cancer du côlon que pour celui du rectum. Par contre, les auteurs rapportaient également que chez les utilisatrices d'estroprogestatifs, les cancers étaient plus étendus au moment du diagnostic.

Ceci était significatif en termes d'envahissement ganglionnaire et de stade étendu. L'effet hémostatique de l'estrogène serait à l'origine du diagnostic tardif du cancer colorectal. (23)

2.2.3. Effets discutés du THM

2.2.3.1. THM et risque coronarien

La prévention du risque coronarien a été longtemps l'une des raisons de la prescription d'un THM. L'ensemble des études confirmait que l'estrogénothérapie seule ou associée à un progestatif diminuait de 50% le risque coronarien. Mais deux études d'intervention randomisées *versus* placebo sont venues infirmer ces résultats : HERS en prévention secondaire et WHI, en prévention dite primaire. Dans les études HERS et WHI, le traitement, associant ECE et MPA, augmentait le risque coronarien la première année ; puis le surrisque disparaissait rapidement, faisant fortement suspecter un effet prothrombotique sur les plaques d'athérome préexistantes. Il ne semble pas, à ce jour, que les bénéfices de l'estrogénothérapie sur l'athérogénèse, tout au moins en début de carence hormonale, soient remis en cause. La responsabilité du progestatif est mise en exergue par l'absence de surrisque coronarien observé dans le bras estrogènes seuls de l'étude WHI. Le risque attribuable est relativement faible chez les femmes récemment ménopausées, mais devient préoccupant au-delà d'un certain âge, surtout lors de l'induction tardive du traitement. En effet, le bénéfice coronarien du THM semble dépendre de la précocité de sa mise en œuvre après la ménopause. Si le traitement est débuté en post-ménopause immédiate (moins de dix ans), il protège des maladies coronariennes. En revanche, lorsqu'il est commencé à distance de la ménopause, il perd son effet protecteur. Il est possible, mais non démontré que l'administration cutanée des estrogènes et l'utilisation de progestérone naturelle micronisée aient des effets préférables au niveau artériel que les traitements utilisés dans ces études américaines.

Ces résultats aussi décevants des études américaines sont principalement liés à l'état de santé des femmes suivies dans ces études. Aux Etats-Unis, l'obésité est une véritable épidémie et les femmes de l'étude WHI n'y échappent pas : 35% d'entre elles souffrent de surpoids et 34% sont obèses. Or, l'obésité augmente le risque de maladies cardiovasculaires. De plus, 35% des femmes de la cohorte suivent un traitement pour l'hypertension artérielle. Et, autre facteur aggravant du risque cardiovasculaire, ces femmes sont plutôt âgées : 63 ans en moyenne, et 20% ont plus de 70 ans. Par conséquent, dans cette étude où de nombreuses femmes avaient des facteurs de risque cardiovasculaire, il est difficile de parler de véritable prévention cardiovasculaire « primaire », mais plutôt de prévention cardiovasculaire « secondaire » (c'est-à-dire pour des femmes ayant déjà eu des problèmes cardiovasculaires) et l'on savait déjà que le

THM n'empêche pas la progression des lésions athéromateuses installées. (26)
(27)

2.2.3.2. THM et accidents vasculaires cérébraux

Les études portant sur les relations entre THM et Accident Vasculaire Cérébral (AVC) sont nettement moins nombreuses que celles concernant les pathologies ischémiques coronariennes.

La plupart des études anciennes apparaissaient peu concluantes. Ces études témoignaient d'un rôle neutre des estrogènes vis-à-vis du risque d'AVC, voire pour certaines d'un effet plutôt protecteur des estrogènes, même si le nombre de cas rapportés pouvait laisser planer un doute quant à la signification exacte de ces données.

Les données plus récentes issues du grand essai WHI (bras ECE + MPA et bras ECE seuls), montrent que le traitement estrogénique est associé à une majoration du risque d'AVC, essentiellement de nature ischémique. (3)

2.2.3.3. THM et risque thromboembolique veineux

L'augmentation des Accidents Veineux Thrombo-Emboliques (AVTE) est un des principaux effets délétères rapportés dans l'étude WHI.

Lors du 11th World Congress on the Menopause qui s'est tenu à Buenos Aires du 18 au 22 octobre 2005, une équipe française (PY Scarabin et M Canonino) a présenté les nouveaux résultats de l'étude ESTHER. Cette étude cas-témoin montre que les estrogènes oraux augmentent le risque thrombotique, surtout la 1^{ère} année, et ce quel que soit le type de progestatif associé. Le risque est encore plus élevé chez les patientes obèses et celles présentant des mutations thrombogènes. A contrario les estrogènes par voie transdermique ne majorent pas le risque qu'ils soient prescrits seuls ou associés à la progestérone micronisée, à la rétroprogestérone et aux prégnanes ; en revanche, associés aux progestatifs norprégnanes (acétate de nomégestrol et promégestone), ils augmentent le risque thromboembolique. Enfin ils n'entraînent pas de surrisque en cas d'anomalies thrombogènes ou d'obésité.

L'impact de la voie d'administration des estrogènes sur le risque thrombotique veineux a un support biologique connu. Les estrogènes oraux passent dans l'estomac et dans le foie avant d'entrer dans la circulation sanguine ; or au niveau du foie, l'estrogène peut interférer avec les facteurs de coagulation et augmenter le risque de thrombose. A l'inverse, les estrogènes administrés par voie transdermique (patch ou gel) pénètrent directement dans le sang et font le tour de l'organisme avant d'arriver dans le foie. De ce fait, les doses hormonales présentes dans le foie sont plus faibles, ce qui diminuerait le risque de thrombose. (20) (27) (28)

De plus, il est connu depuis longtemps que la prise orale d'estrogènes modifie la composition de la bile avec un risque lithogène augmenté, cependant la modification de la bile ne semble pas observée avec l'administration cutanée des estrogènes. (26)

Tous ces résultats doivent être confirmés par d'autres études et ils ne permettent en aucun cas de conclure que la voie transdermique réduit l'ensemble des autres risques induits par le THM, ni que ce traitement peut être prescrit en cas de risque majoré de la maladie thrombo-embolique veineuse.

En conclusion, même si les molécules utilisées aux Etats-Unis ainsi que les conditions de vie des américaines sont différentes de celles des françaises, l'AFSSAPS recommande dans le cas d'une femme à haut risque cardiovasculaire, de ne pas prescrire de THM ou de l'interrompre tant que ce haut risque persiste. Elle recommande également de ne pas prescrire de THM à des femmes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie veineuse thrombo-embolique. (29)

2.2.3.4. THM et fonctions cérébrales

Jusqu'à la publication de l'étude WHI, la quasi-totalité des études témoignait d'un effet positif des estrogènes sur les performances cognitives, en particulier verbales et un certain nombre d'études d'observation ont suggéré un effet protecteur du THM sur le risque de survenue de maladie d'Alzheimer.

Pendant une bouffée de chaleur, certaines artères sont très dilatées, alors que d'autres le sont insuffisamment. Cette mauvaise irrigation du cerveau ferait le lit de la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, en réduisant les bouffées de chaleur, il semble que cette souffrance vasculaire du cerveau soit atténuée, ce qui explique l'hypothèse qu'un THM pris dès le début de la ménopause permettrait de diminuer l'incidence de la maladie d'Alzheimer. (27)

Or au sein de l'étude WHI, 4500 femmes ménopausées âgées de plus de 65 ans ont participé aux recherches sur la démence : les résultats ont montré que les femmes traitées par l'association estroprogestative ont deux fois plus de risque que celles du groupe placebo de développer une maladie d'Alzheimer.

En conclusion, contrairement à ce qui était espéré, il n'y a pas aujourd'hui de données mettant en évidence un effet protecteur du THM sur les troubles cognitifs. Le THM pourrait même accroître le risque de démence notamment chez les femmes de plus de 65 ans. (30)

2.2.4. THM et risque de cancer

2.2.4.1. Cancer de l'endomètre

L'effet carcinogène des estrogènes sur l'endomètre est connu depuis de nombreuses années, ainsi que le moyen de prévenir ce risque, à savoir l'association de progestatifs à la prise d'estrogènes pendant un minimum de douze à treize jours par mois.

L'absence d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre lorsque les estrogènes sont associés à un progestatif en continu est retrouvée par l'étude MWS alors que les progestatifs administrés en séquentiel ne supprimeraient pas totalement le risque.

Par ailleurs, dans cette même étude, il a été suggéré que la tibolone, sur une durée moyenne de suivi de 3,4 ans, augmenterait le risque de survenue du cancer de l'endomètre. (30) (31)

2.2.4.2. Cancer de l'ovaire

Quelques données suggèrent que le THM pourrait être associé à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire, mais ceci nécessiterait d'être confirmé par d'autres études. (30)

2.2.4.3. Cancer du sein

Les publications anglo-saxonnes qui démontrent un surrisque du cancer du sein sous THM ont provoqué l'arrêt du traitement chez de nombreuses Françaises. Même s'il s'agissait de populations particulières, et que les molécules étaient différentes de celles utilisées en France, la méfiance s'est installée.

L'étude américaine WHI regroupait plus de 16 000 femmes, âgées de 50 à 79 ans ; la moitié d'entre elles prenait un THM américain et l'autre moitié un placebo. Les résultats ont montré que dans la population traitée par le THM, au terme des 5-6 ans de suivi des femmes, il y a eu 8 cas supplémentaires de cancer du sein imputable à l'association estrogènes/progestatifs (estrogènes conjugués équinés + acétate de médroxyprogestérone) pour 10 000 femmes années. Cette légère augmentation du risque concernait les femmes prenant une association d'estrogènes et de progestatifs. Les progestatifs, qui assurent la protection de l'utérus, sont inutiles quand les femmes ont été hystérectomisées. Ces femmes reçoivent alors un traitement composé uniquement d'estrogènes. D'ailleurs les derniers résultats de l'étude WHI suggèrent une diminution du cancer du sein

chez les femmes traitées par estrogènes uniquement, par rapport à celles du groupe placebo.

L'étude anglaise MWS possède des résultats voisins de ceux de la WHI. Elle conclue à 12 cas supplémentaires de cancer du sein pour 10 000 femmes années traitées avec une association estrogènes/progestatifs et 3 cas supplémentaires pour celles utilisant des estrogènes seuls. Cependant, à l'inverse de l'étude américaine très fiable, la méthodologie de la MWS est beaucoup plus hasardeuse. (27)

En 2004, la première étude à s'intéresser exclusivement aux femmes françaises et aux THM utilisés en France, E3N, rassure.

Les auteurs constatent que 33 % des femmes utilisatrices d'un THM prennent une association estrogènes transdermiques – progestatifs de synthèse, 23 % reçoivent des estrogènes transdermiques – progestérone naturelle micronisée, 14 % reçoivent des estrogènes transdermiques seuls, 24 % utilisent des estrogènes par voie orale et des progestatifs de synthèse, 2 % utilisent des estrogènes par voie orale et de la progestérone micronisée, 2 % avalent des estrogènes oraux et 2 % utilisent d'autres THM.

Le risque global de cancer du sein est de 1,4 avec un intervalle de confiance de 1,2 à 1,6. Concernant les différentes associations, quelle que soit la voie d'administration des estrogènes, orale ou transdermique, l'utilisation de progestatifs de synthèse (acétate de cyprotérone, médroxyprogestérone, acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol, médrogestone...) est associé à un risque relatif significatif de 1,8. Cependant, les associations d'estrogènes et de retroprogestérone induisent un risque relatif significatif de 1,3. En revanche, il n'existe pas d'augmentation significative de cancer du sein chez les femmes qui utilisent l'association d'estrogènes et de progestérone naturelle micronisée (RR=1).

L'utilisation d'estrogènes et de progestatifs de synthèse est associée à un surrisque de cancer du sein, quelle que soit la durée de traitement.

Il est intéressant de noter que l'utilisation d'estrogènes seuls est associée à un risque relatif de cancer du sein significativement augmenté dans E3N par rapport aux études anglo-saxonnes. La différence pourrait s'expliquer par le fait que les échantillons de femmes et les produits utilisés ne sont pas équivalents.

En conclusion, les nouveaux résultats de l'étude E3N confirme l'innocuité de l'association estrogènes-progestérone naturelle micronisée déjà observée dans la première publication E3N. Il est important de noter que l'étude n'a pas permis de mettre en évidence de différences entre les différents progestatifs de synthèse, ni d'étudier séparément les doses et les séquences thérapeutiques. Les progestatifs de synthèse n'incluent ni la dydrogestérone ni, bien sûr, la progestérone naturelle micronisée. (32)

2.2.5. En pratique : les recommandations en 2006

Les recommandations actuelles sont identiques à celles émises en 2003.
(24) (26) (30) (33) (34)

2.2.5.1. Les contre-indications et précautions d'emploi du THM restent inchangées :

Contre-indications absolues du THM :

- Lupus érythémateux disséminé, porphyries cutanées, macroadénome à prolactine, hypersensibilité connue à l'un des composants du THM.
- Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes connues ou suspectées : cancer du sein, nodule mammaire non exploré, mastoses proliférantes atypiques, tumeurs endométrioïdes de l'ovaire.
- Antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux récents ou en évolution : antécédents de thrombophlébite profonde ou d'embolie pulmonaire ; un antécédent personnel de phlébite pendant la grossesse ou au cours d'une contraception hormonale, ou d'antécédent familial doit faire réfuter un THM par voie orale en attendant les résultats d'examens complémentaires de l'hémostase.
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral
- affection hépatique grave, aiguë ou chronique, jusqu'à « normalisation » des tests fonctionnels hépatiques. (hépatite virale en évolution, adénome hépatique, angiome hépatique de taille > 5 cm).

Contre-indications relatives :

- Mastopathies évolutives, microcalcifications groupées, cancer de l'endomètre, endométriose sévère ou étendue, fibrome symptomatique.
- Antécédent unique de thrombophlébite profonde ancienne (plus de cinq ans) survenue dans un contexte clinique particulier (immobilisation plâtrée, traumatisme..).

Contre-indications du THM par voie orale :

- Cardiopathies emboligènes
- Cirrhose biliaire primitive ou hépatite chronique stabilisée
- Hypertriglycémie
- HTA sévère traitée
- Diabète

Chez les tabagiques n'ayant pas d'autre facteur de risque, le THM peut-être prescrit en préférant la voie transdermique, de même que chez les diabétiques de type I et II et les obèses.

2.2.5.2. Les indications

- Les troubles liés à la carence estrogénique constituent l'indication essentielle du THM ; ce dernier sera instauré à la dose minimale efficace, et poursuivi tant que persistent les symptômes.
- L'administration d'un THM pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures, uniquement lorsqu'elle présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfice/risque.
- Le THM ne doit pas être prescrit dans un but de prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire même s'il est probable qu'il ait un effet protecteur vis-à-vis de l'athérogénèse et du risque coronarien s'il est commencé tôt.
- En cas d'antécédents personnels de thrombose ou de thromboses fréquentes dans la famille, la recherche systématique d'une thrombophilie sera entreprise avec éventuellement un avis spécialisé.

Si un THM est alors prescrit, les voies non orales seront privilégiées pour les estrogènes.

- Pour ce qui est du risque de cancer du sein, le THM a un effet promoteur sur des cancers préexistants, donc d'autant plus visible que les femmes sont plus âgées.

Il semble que l'association estrogènes-progestérone naturelle micronisée n'ait pas cet effet promoteur.

2.2.5.3. le bilan à effectuer avant la prescription du THM

Avant la prescription du THM, il est important de vérifier l'absence de contre-indications cliniques et de s'assurer de la bonne compréhension de l'intérêt chez la femme non hystérectomisée de l'association estro-progestative.

Les examens complémentaires doivent être limités :

- La mammographie doit dater de moins d'1 an.
- Les frottis doivent dater de moins de 3 ans.

- Un bilan biologique minimum comportant un dosage du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun n'est *a priori* pas obligatoire chez les femmes n'ayant aucun antécédent familial ou personnel d'accident cardiovasculaire et/ou de troubles métaboliques. Ce bilan peut cependant se justifier dans la mesure où la ménopause représente une période charnière qui peut permettre le dépistage et la prise en charge d'un certain nombre de perturbations métaboliques, d'autant que, souvent, la femme n'a pas bénéficié d'un tel contrôle depuis de nombreuses années. Ce bilan permet, de plus, d'orienter la voie d'administration des estrogènes et d'éviter la voie orale en cas d'élévation des triglycérides ou d'autres troubles métaboliques ou vasculaires (diabète, HTA).
 - L'ostéodensitométrie n'était classiquement pas jugée utile chez une femme devant recevoir un THM, dans la mesure où *a priori* un traitement lorsqu'il est fait à dose efficace et dans de bonnes conditions permet la prévention de la perte osseuse. En pratique cependant, cette recommandation ne prend pas en compte la possibilité d'un état d'ostéopénie, voire d'ostéoporose même chez une femme sans antécédent particulier. Il est évident que dans ce cas, la connaissance préalable du niveau de masse osseuse sera un élément déterminant du choix de la posologie d'estrogènes, de la conduite du traitement et de son observance.
- (3)

2.2.5.4. La surveillance

Pendant les trois à cinq premières années, les ordonnances sont renouvelées sans problème. Au-delà de cinq ans, on suit les recommandations de l'AFSSAPS, en suspendant le traitement chaque année pendant un à deux mois avant la consultation pour réévaluer les symptômes.

Le bilan biologique est simple en l'absence d'antécédent ou de signes cliniques : glycémie, triglycérides, cholestérol total et LDL-cholestérol. Une mammographie est demandée, comme chez toutes les femmes, tous les deux ans. (34)

2.2.6. THM particulier : la Tibolone LIVIAL®

La tibolone est un stéroïde de synthèse dont la structure chimique est proche des progestatifs mais dont les divers métabolites paraissent moduler l'action hormonale. Deux métabolites se lient aux récepteurs des estrogènes, un métabolite se lie aux récepteurs de la progestérone et des androgènes. Il semblerait que suivant l'équipement enzymatique des tissus cibles, les activités soient différentes.

L'effet estrogénique de la tibolone existe au niveau du cerveau, des vaisseaux, des os mais pas au niveau du sein ou de l'endomètre.

L'action progestative apparaît au niveau de l'endomètre.

L'action androgénique est dominante sur le cerveau (amélioration de la libido) avec quelques risques cutanés.

La tibolone correspond donc à un médicament ayant un effet estrogénique sur l'ensemble des organes, à l'exclusion du sein et de l'utérus, ce qui serait une nette avancée thérapeutique. La tibolone réduit les troubles vasomoteurs, possède un effet trophique sur les organes génito-urinaires et un effet protecteur sur la densité minérale osseuse. Du fait de son effet progestatif il existe peu de mastodynie, de métrorragies et la composante androgénique peut avoir un effet bénéfique sur la libido et l'humeur.

En France, ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché en mai 2000, exclusivement pour le traitement des troubles climatiques (comme les bouffées de chaleur) chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an. A ce titre, elle n'a d'indication ni dans la prévention ni dans le traitement de l'ostéoporose. Toutefois, dans d'autres Etats de l'Union Européenne, ce médicament dispose d'une indication dans la prévention de l'ostéoporose.

Un essai clinique a été engagé en 2001 par le laboratoire Organon® dans le but d'évaluer l'efficacité de la tibolone 1,25 mg dans la réduction de nouvelles fractures vertébrales chez les femmes atteintes d'ostéoporose et âgées de plus de 60 ans. Il s'agissait de l'essai clinique LIFT (Long-Term-Intervention on Fracture with Tibolone). Seulement le laboratoire Organon® a pris la décision d'arrêter l'essai car même si les données intermédiaires publiées en octobre 2005 de l'étude montraient une diminution de 50 % du nombre de fractures, elles montraient également une augmentation des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans le groupe traité.

La tibolone est donc indiquée dans la correction des symptômes liés à la ménopause en monothérapie et sans désir de règles. La posologie est de 1 comprimé par jour, sans interruption et à heure régulière.

La tibolone est contre-indiquée dans

- les tumeurs malignes hormono-dépendantes,
- les thromboses veineuses profondes en évolution,
- la maladie thrombo-embolique,
- les antécédents personnels thrombo-emboliques veineux récents et documentés,
- les accidents thrombo-emboliques artériels en évolution (coronarien ou cérébral)
- les hémorragies génitales non diagnostiquées
- les troubles hépatiques sévères.

Les effets indésirables possibles sont des saignements, spottings, écoulements vaginaux, mastodynies, douleurs abdominales, principalement durant les premiers mois du traitement. En cas de survenue d'accident cardio-

vasculaire et thrombo-embolique ou d'ictère cholestatique, il est conseillé d'arrêter le traitement. (35) (36)

L'attitude du praticien vis-à-vis du THM doit être guidée par le bon sens et non par des considérations médico-légales souvent mal comprises. Le THM demeure le traitement le plus efficace des symptômes de carence estrogénique. En revanche, sa prescription systématique chez une femme asymptomatique n'apparaît plus justifiée. (17)

3. LES ALTERNATIVES AU THM

3.1. TRAITEMENTS NON HORMONAUX DES BOUFFÉES DE CHALEUR

La physiopathologie des bouffées de chaleur n'est pas encore élucidée et pourtant les thérapeutiques hormonales (estrogènes, tibolone et à moindre degré progestatifs) sont très efficaces. En revanche, les drogues agissant au niveau central ont une efficacité modérée. Elles sont néanmoins utiles pour les femmes qui présentent des contre-indications aux hormones et pour toutes celles qui préfèrent éviter les hormones. (37)

3.1.1. La bêta-alanine ABUFENE®

La bêta-alanine est un amino-acide qui s'oppose à la décharge brutale d'histamine, d'où son action inhibitrice sur les bouffées de chaleur. Il n'a pas d'activité antihistaminique pure. En fait son mécanisme d'action ne relève que d'hypothèses. Il existe une seule étude clinique (Rouèche 1991). Vingt-six femmes ont pris 400 mg de bêta-alanine, 3 fois par jour pendant 8 semaines et 26 ont pris un placebo. La réduction du nombre des bouffées de chaleur sous alanine est significative par rapport au placebo dès la 3^{ème} semaine. De même les bouffées de chaleur sont moins fortes à la 5^{ème} semaine. L'ABUFENE® se présente en France sous forme de comprimés dosés à 400 mg. On peut prescrire de 1 à 3 comprimés par jour, sans limitation de durée.

3.1.2. Le véralipride AGREAL®

Le véralipride est un neuroleptique dérivé benzamide ayant une action anti-dopaminergique. Si on admet que la dopamine freine le tonus opioïde, le véralipride pourrait, selon cette théorie, augmenter le tonus opioïde et donc diminuer la libération d'épinéphrine. Plusieurs études publiées à l'époque de sa commercialisation, entre 1983 et 1988, ont montré une efficacité sur les bouffées de chaleur allant de 65 à 90 %, mais aussi une efficacité sur l'insomnie et les troubles de l'humeur (Dargent 1983, David 1998). Le véralipride est commercialisé en France sous le nom d'AGREAL®. A la dose recommandée, un comprimé à 100 mg, une seule fois par jour, avec une interruption obligatoire de 10 jours par mois, il est bien toléré par la majorité des femmes. L'hyperprolactinémie induite régresse pendant les 10 jours d'arrêt. A ne pas prescrire donc toutes les fois qu'une hyperprolactinémie n'est pas souhaitable. Des tremblements et des mouvements dyskinétiques n'ont été décrits qu'à fortes doses.

3.2.LES PHYTO-ESTROGENES

3.2.1. Qu'est-ce qu'un phyto-estrogène ?

Les phyto-estrogènes sont des substances présentes naturellement dans les plantes ou issues du métabolisme dans l'organisme d'un précurseur végétal, et qui ont une similarité de structure chimique avec le 17 β -estradiol à l'origine de similarités fonctionnelles. Pour être répertoriée phyto-estrogène, la molécule doit avoir prouvé son activité *in vivo* par des tests consacrés à la démonstration des effets estrogéniques (utérutrophie et cornification vaginale). Dans les cas de tests *in vitro*, les molécules sont dites estrogéniques si les effets sont observés à des doses équivalentes aux concentrations plasmatiques observées après un apport alimentaire courant.

Quatorze molécules appartenant à 6 familles chimiques ont été retenues (tableau 2) ainsi que certaines plantes dont un ou des extraits particuliers possèdent un effet estrogénique au sens des critères de sélection ci-dessus. En revanche, certaines plantes parfois citées comme phyto-estrogènes n'ont pas démontré dans la littérature scientifique leur effet. Les données de la littérature concernent essentiellement la génistéine et la daïdzéine de la famille des isoflavones, présentes en grande quantité dans le soja. C'est donc essentiellement sur ces molécules que des conclusions peuvent être établies.

Isoflavones	La génistéine
	La daïdzéine
	La glycitéine
	La biochanine A
	La formononétine
Isoflavanes	La glabridine
	L'équol
Coumestanes	Le coumestrol
	Le 4'OCH ₃ coumestrol
Flavanone	La 8-prényl naringénine
Chalcone	La phlorétine
Entérolignanes	L'entérodol
	L'entérofurane
	L'entérolactone

Tableau 2: molécules identifiées comme phyto-estrogènes

Plantes dont un ou des extraits particuliers possèdent un effet estrogénique :

Fenouil : *Foeniculum vulgare* Mill

Houblon : *Humulus lupulus* L.

Kudzu : *Pueraria lobata* L.
Réglisse : *Glycyrrhiza glabra* L.
Lin : *Linum usitatissimum* L.
Soja : *Glycine max* L. Merrill
Trèfle : *Trifolium pratense* L.

3.2.2. Quels sont les effets des phyto-estrogènes ?

Les isoflavones existent sous différentes formes : dans les végétaux elles sont accrochées à une molécule appelée glycoside. Mais cette molécule peut également être décrochée de l'isoflavone. Seules les molécules dont le glycoside a été « décroché » sont actives dans l'organisme et utilisées par le corps : on les appelle des « isoflavones aglycones ».

Une transformation supplémentaire que seuls certains individus ont la capacité de réaliser, permet d'obtenir un composé plus actif appelé « équol ».

Cette transformation, qui dépend notamment de la composition de la flore bactérienne, est plus fréquente dans la population asiatique que dans la population occidentale. Il n'est pas actuellement possible d'identifier ces personnes sans mettre en œuvre une batterie d'examen biologiques conséquente.

Chez un même individu, l'effet estrogénique des phyto-estrogènes peut être pro-estrogénique ou anti-estrogénique en fonction des différents tissus ou organes concernés. La complexité de l'ensemble de ces mécanismes rend difficile la prévision des effets des phyto-estrogènes chez l'Homme.

L'effet des phyto-estrogènes sur les bouffées de chaleur n'a pas été scientifiquement démontré.

Dans certaines études, les isoflavones ont montré une augmentation de la densité minérale osseuse mais n'ont pas montré d'effet sur la prévention du risque de fracture, notamment du col du fémur. Leur effet sur l'ostéoporose n'est donc pas actuellement démontré chez la femme.

Aucune étude scientifique ne permet de conclure à un effet préventif des phyto-estrogènes sur la prévention de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences associées au vieillissement.

Les isoflavones n'ont pas d'effet sur le cholestérol.

Les données disponibles à ce jour montrent que les phyto-estrogènes (les isoflavones notamment) ne sont pas associés à une augmentation du risque de cancer du sein chez la femme. Toutefois, les données obtenues chez l'animal incitent à la prudence chez les sujets ayant un cancer hormono-dépendant (cancer du sein...) ou des antécédents de ce type de cancer, c'est pourquoi l'AFSSAPS déconseille la prise de phyto-estrogènes pour le traitement des troubles de la ménopause tant qu'ils n'auront pas reçus l'autorisation des autorités sanitaires. (41)

Pour les femmes qui refusent le THM ou qui l'arrête, aucune donnée scientifiquement validée ne permet d'affirmer que les phyto-estrogènes réduisent les troubles de la ménopause. Si certaines femmes le désirent, elles peuvent prendre des phyto-estrogènes dans les limites de 1 mg/kg de poids corporel par jour. Si certaines d'entre elles peuvent déclarer un effet favorable, il est difficile de faire la part entre un éventuel effet clinique et un effet placebo, ou de dire s'il s'agit d'une réelle efficacité liée à un métabolisme des phyto-estrogènes plus actif dans l'organisme de certains individus.

Ainsi, bien qu'ayant une activité estrogénique, les phyto-estrogènes n'ont pas démontré aujourd'hui d'effet pouvant se substituer aux estrogènes. Ils ne peuvent dans l'état actuel des connaissances revendiquer un rôle de remplacement du THM. (38) (39) (40)

3.3.LES TRAITEMENTS DE L'OSTEOPOROSE

Depuis décembre 2003, l'Afssaps a supprimé l'indication « osseuse » du traitement hormonal substitutif de la ménopause : « prévention de l'ostéoporose » ou « prévention de la perte osseuse par carence en estrogènes » selon les produits.

La nouvelle formulation de ses indications est la suivante :

- les troubles du climatère (bouffées de chaleur, sudations nocturnes, sécheresse vaginale, etc.). Un THM peut être instauré si la femme le souhaite à la dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible avec une information claire des risques et une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance des troubles climatériques.
- Un THM ne doit pas être prescrit en première intention. Il n'est envisageable qu'en 2^{ème} intention, chez les femmes qui, indépendamment de la présence ou non de troubles du climatère, présentent un risque fracturaire élevé et en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements de l'ostéoporose.

3.3.1. Règles d'hygiène alimentaire

En pratique il faut lutter contre la sédentarité et favoriser une activité physique régulière. L'alimentation doit être suffisamment riche en calcium (1200 mg/j). Lors de carence vitaminocalcique trop importante, il faudra utiliser des médicaments contenant du calcium et de la vitamine D.

Lorsqu'une fracture est déjà survenue, il est nécessaire de prévenir la survenue d'autres chutes. Ceci est obtenu par des conseils de bon sens tel que :

- la mise en place d'un éclairage suffisant dans les couloirs et les escaliers entre autres,
 - la pose d'une rampe,
 - le retrait des tapis favorisant les chutes,
 - une activité physique suffisante avec par exemple un travail musculaire au lit quand il existe une immobilisation prolongée,
 - une hydratation suffisante avec des eaux minérales contenant du calcium.
- (9) (42)

3.3.2. Les biphosphonates

Les biphosphonates ou diphosphonates sont souvent utilisés en cas de fracture post-ménopause. Pour certaines équipes spécialisées en rhumatologie, et en endocrinologie ainsi qu'en médecine gériatrique, il est nécessaire d'ajouter aux biphosphonates de la calcitonine.

Les biphosphonates sont des médicaments faisant partie des antiostéoclastiques c'est-à-dire des inhibiteurs de la résorption du tissu osseux. Pour les spécialistes les biphosphonates sont des analogues structuraux du pyrophosphate qui inhibent la résorption osseuse mais qui n'inhibent pas la minéralisation osseuse. Ce type de médicament pénètre à l'intérieur des ostéoclastes qui sont les cellules qui détruisent la trame osseuse et induisent leur mort (précisément l'apoptose) diminuant du même coup la résorption osseuse et la calcémie (taux de calcium dans le sang).

L'indication des biphosphonates est avant tout l'ostéoporose survenant après la ménopause et s'accompagnant de tassement vertébral.

L'hypercalcémie surtout quand elle a une cause maligne est une autre indication des biphosphonates. La maladie osseuse de Paget (lors des poussées) est également une indication des biphosphonates.

Les contre-indications majeures des biphosphonates sont :

- la fragilisation du tissu osseux à type de fracture ou de fissures,
- l'orthopédie récente c'est-à-dire datant de moins de trois mois,
- la présence de zones d'ostéolyse (destruction du tissu osseux),
- l'insuffisance rénale,
- la grossesse et l'allaitement.

Les principaux effets secondaires des biphosphonates sont :

- des troubles digestifs (nausées et diarrhées),
- exacerbation de douleurs osseuses en cas de prises trop élevées,
- risque de fracture spontanée due à la déminéralisation.

Ces médicaments ne doivent pas être pris concomitamment avec les antiacides qui en diminuent la résorption.

Les biphosphonates indiqués dans l'ostéoporose ménopausique avec tassement vertébral sont :

- **ACTONEL® 35 mg et 5 mg (acide risédronique)**

Posologie : 35 mg par semaine en une prise en dehors des repas ou 5 mg par jour en une prise en dehors des repas.

ACTONEL® 35 est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Seule l'indication « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique » est remboursée à 65 % par la sécurité sociale.

ACTONEL® 5 mg est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Il est également indiqué dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose ainsi que dans le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées ayant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois) par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone. L'ACTONEL® est remboursé à 65 % par la sécurité sociale pour ces 2 dernières indications.

- **FOSAMAX® 10 mg et 70 mg (acide alendronique)**

Posologie : 70 mg par semaine en une prise en dehors des repas ou 10 mg par jour en une prise en dehors des repas.

FOSAMAX ® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Seule l'indication « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique » est remboursée à 65 % par la sécurité sociale.

FOSAMAX® 10 mg est également indiqué dans le traitement de l'ostéoporose masculine et est remboursé pour cette indication.

- **FOSAVANCE® 70 mg (acide alendronique) et 70 µg de Vitamine D3**

Posologie : un comprimé (70 mg/70 µg) une fois par semaine en dehors des repas.

FOSAVANCE® est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque d'insuffisance en vitamine D3. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche.

Ce médicament est remboursé à 65% par la sécurité sociale dans l'indication « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique chez la femme à risque d'insuffisance en vitamine D3 ».

- **DIDRONEL® 400 mg (acide étidronique)**

Posologie : 400 mg par jour en une prise en dehors des repas pendant deux semaines puis 1000 mg par jour de calcium pendant deux mois et demi puis répéter ces cycles.

DIDRONEL® est indiqué dans le traitement curatif de l'ostéoporose post-ménopausique avec au moins un tassement vertébral. (9) (14) (43)

3.3.3. Le raloxifène

Le raloxifène est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux estrogènes. C'est un agoniste/antagoniste estrogénique, se comportant comme un agoniste estrogénique sur l'os (effet anti-ostéoporotique) et le profil lipidique : le raloxifène prévient ainsi la perte osseuse et les fractures vertébrales à une phase précoce de la ménopause, il diminue également le cholestérol total et le LDL.

Le raloxifène se comporte comme un antagoniste estrogénique au niveau de l'utérus et des seins (effet préventif sur les cancers du sein), sans effet sur les autres symptômes ménopausiques dont les bouffées de chaleur (contrairement au THM).

Le raloxifène accroît cependant le risque d'accidents thrombo-emboliques veineux avec la survenue de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses rétinienne.

Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et quand celles-ci présentent entre autres, des antécédents thrombo-emboliques.

Les spécialités sur le marché sont **EVISTA®** et **OPTRUMA®** : 28 comprimés dosés à 60 mg. La posologie est de 60 mg par jour en une prise. (9)

3.3.4. Calcium vitamine D

L'importance d'une ration alimentaire calcique adéquate à tout âge de la vie est bien démontrée. Il s'agit d'une condition préalable à une croissance osseuse normale et à l'obtention d'une masse osseuse convenable. La dose de 800 mg à 1 g de calcium par jour semble raisonnable, sachant que l'absorption de ce dernier sera améliorée par une exposition au soleil ; par contre, pour renforcer les os, on préconise 1200 à 1500 mg de calcium par jour.

L'ostéoporose primitive est liée au processus de vieillissement osseux, mais la prise de calcium et de vitamine D augmente la densité osseuse d'où l'intérêt de leur apport conjointement ; en effet, l'association de la vitamine D est utile et nécessaire notamment en cas d'ostéoporose sénile à partir de 70 ans.

Cet apport doit être de 400 à 800 UI de vitamine D3 par jour à apporter à la supplémentation calcique pour en augmenter l'efficacité. Cette association est une des mesures préventives les plus courantes et efficaces, d'où la mise sur le marché de spécialités contenant ces deux principes actifs telle que **OROCAL VITAMINE® D3**. Les produits laitiers sont aussi une excellente source de calcium et sont enrichis en vitamine D. (6)

3.3.5. Le ranélate de strontium

Le ranélate de strontium se trouve en France dans la spécialité **PROTELOS®** sous forme de granulés pour suspension buvable dosés à 2 g par sachet.

Il augmente la formation osseuse dans les cultures de tissus osseux ainsi que la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la synthèse de collagène dans les cultures de cellules osseuses. Il diminue la résorption osseuse en diminuant la différenciation des ostéoclastes et leur activité de résorption. Il rééquilibre ainsi le métabolisme osseux en faveur de la formation.

Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Il est remboursé à 65 % par la sécurité sociale dans l'indication « traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée avec au moins une fracture ostéoporotique ».

La dose quotidienne recommandée est de 1 sachet de 2 g en une seule prise par voie orale. En raison de la nature de la pathologie concernée, le ranélate de strontium est destiné à être utilisé de façon chronique.

PROTELOS® doit être administré à distance des repas du fait de la diminution de l'absorption du ranélate de strontium par les aliments, le lait et ses produits dérivés. Par ailleurs, étant donné sa lente absorption, PROTELOS® doit être pris au moment du coucher et de préférence 2 heures après le dîner. Les granulés contenus dans le sachet doivent être mis en suspension dans un verre d'eau. Bien que des études d'utilisation aient montré la stabilité de la suspension de ranélate de strontium pendant 24 heures, celle-ci doit être bue immédiatement après sa préparation.

Les patientes traitées par le ranélate de strontium doivent être supplémentées en calcium et en vitamine D si leurs apports alimentaires sont insuffisants.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont :

- des céphalées,
- nausées, diarrhées, pertes fécales,
- dermatites, eczéma. (14)

4. EN PRATIQUE : évolution des prescriptions de THM dans une pharmacie.

Dans le cadre de cette thèse, une étude comparative des volumes de vente et des parts de marché de certains THM a été réalisée. Cette étude a été effectuée dans une pharmacie de Limoges à partir des données de 2001 à 2006. Pour l'année 2006, les résultats trouvés ont été ramenés de 8 à 12 mois par proportionnalité. Il s'agit donc d'une prévision des ventes de THM pour l'année 2006.

Les résultats de cette étude présentés ci-dessous sont classés en 4 groupes :

- Les progestatifs
- Les estrogènes
- Les estroprogestatifs
- La tibolone

4.1.DIFFERENTS PROGESTATIFS

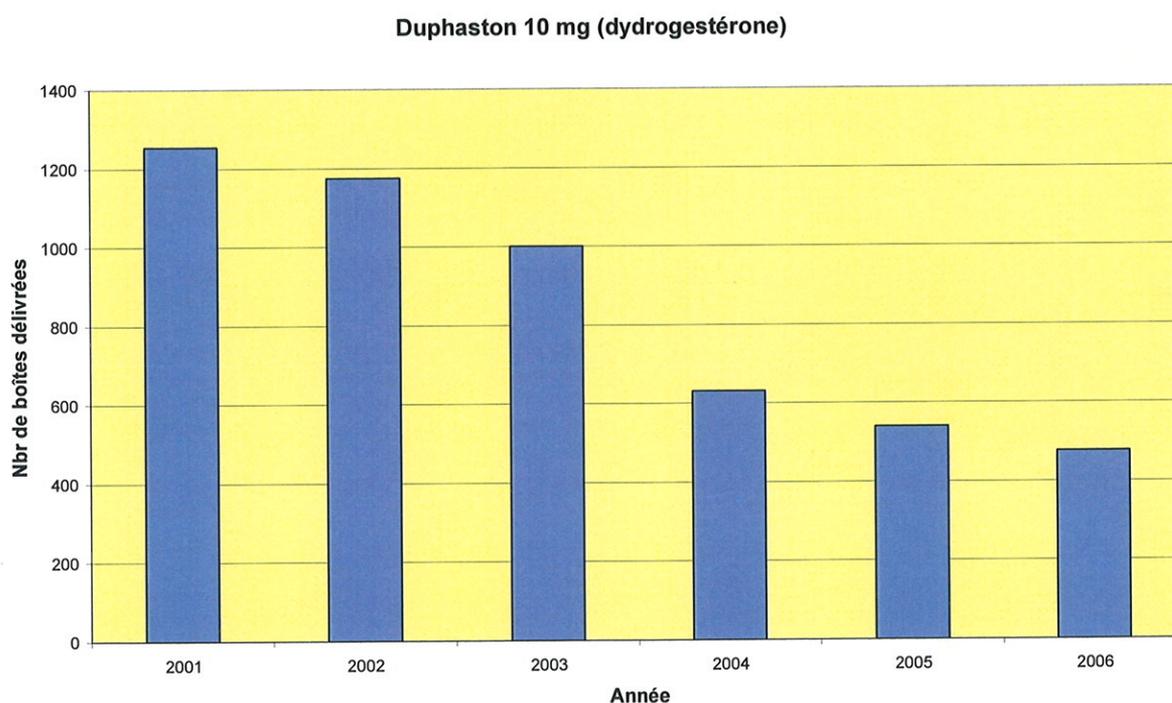


Figure 17 : Duphaston 10 mg (dydrogestérone)

Utrogestan 100 mg (progestérone naturelle micronisée)

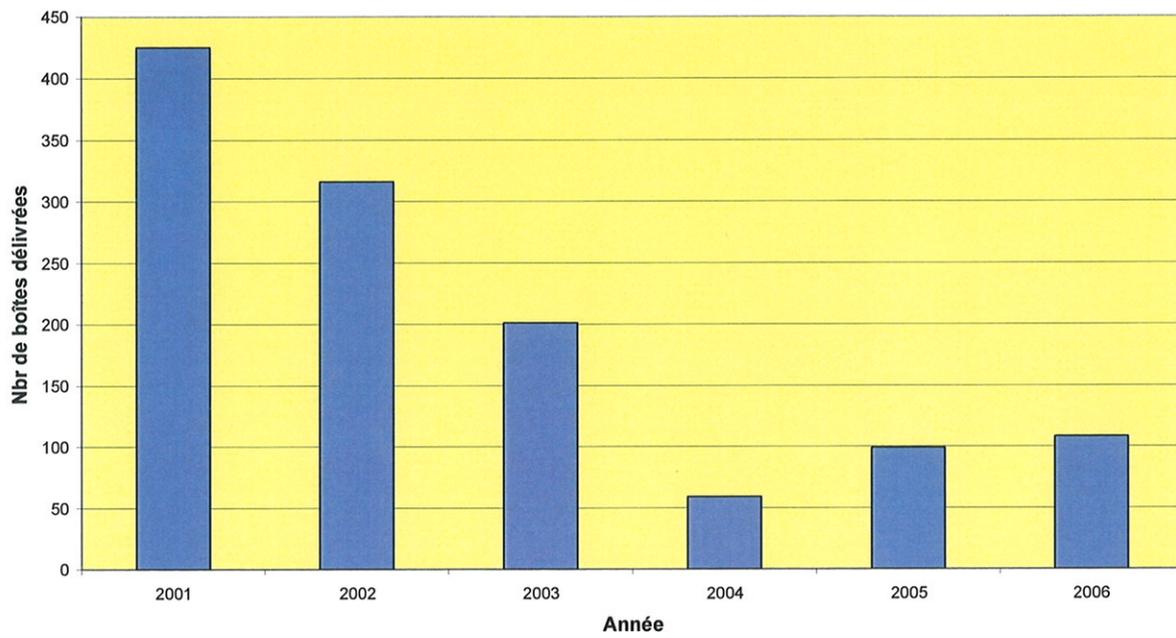


Figure 18 : Utrogestan 100 mg (progestérone naturelle micronisée)

Utrogestan 200 mg (progestérone naturelle micronisée)

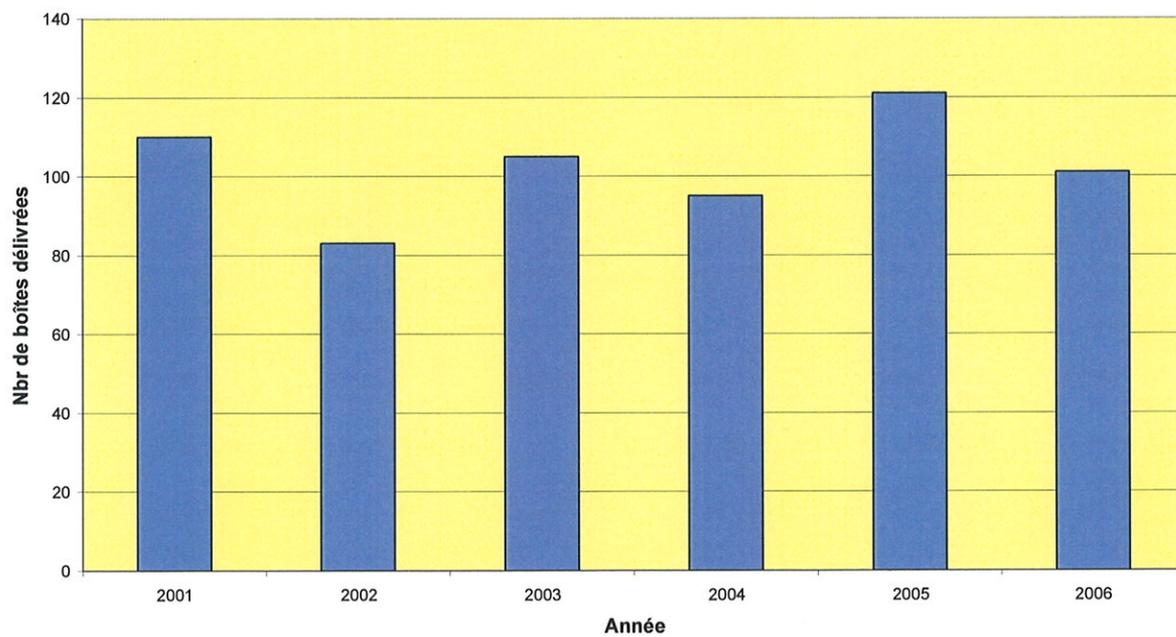


Figure 19 : Utrogestan 200 mg (progestérone naturelle micronisée)

Luteran 10 mg (chlormadinone)

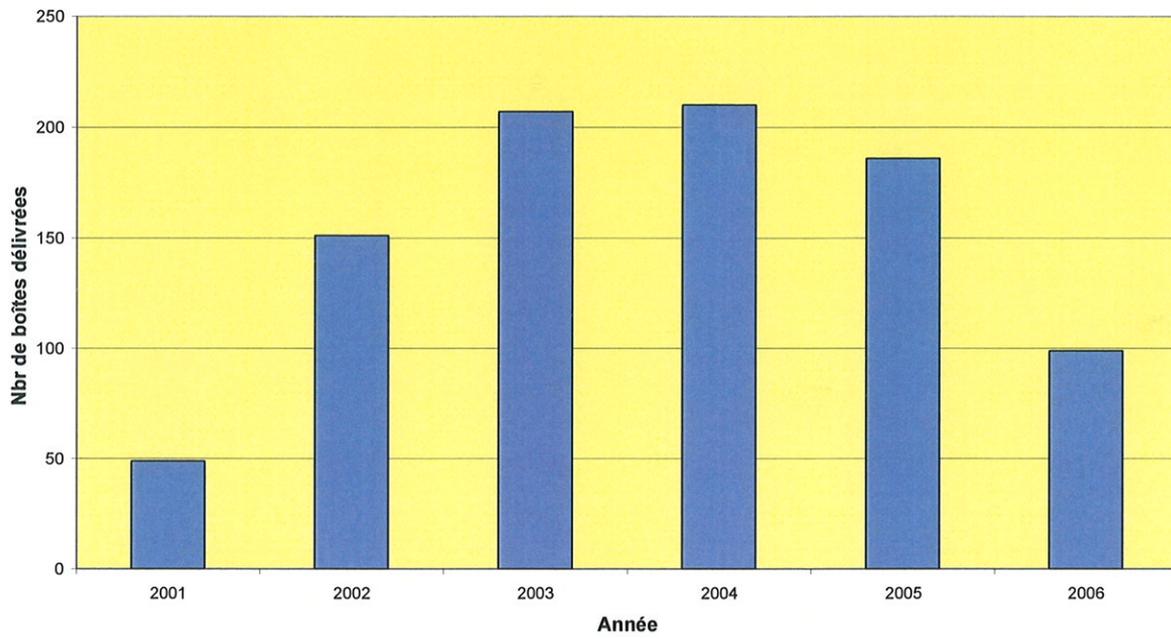


Figure 20 : Luteran 10 mg (chlormadinone)

Lutenyl 5 mg (nomegestrol)

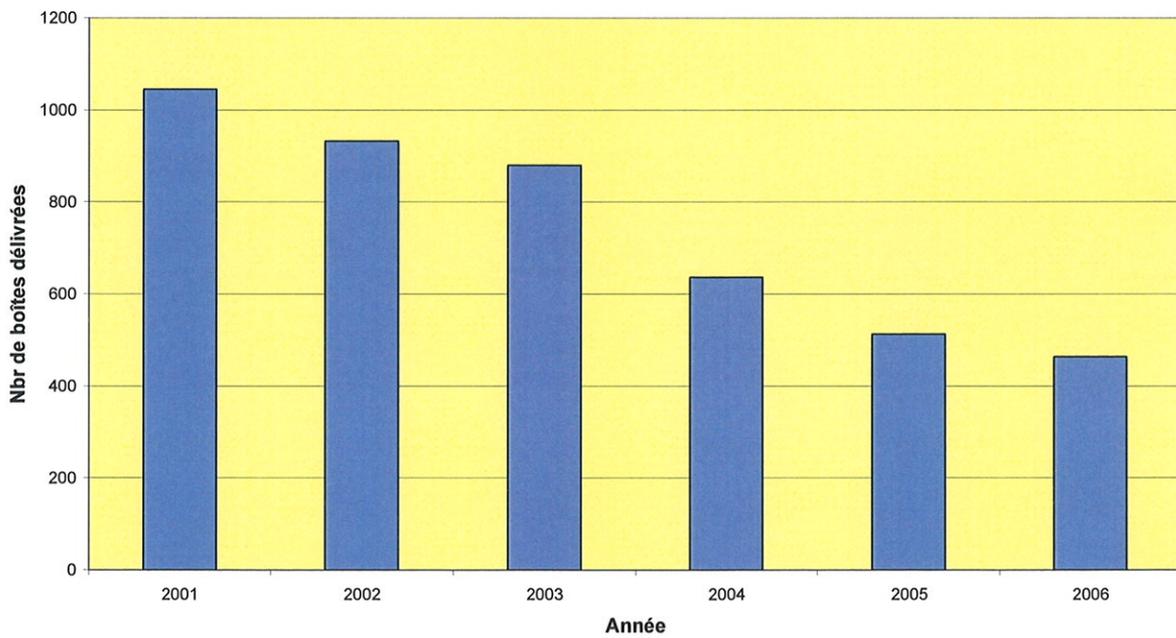


Figure 21 : Lutenyl 5 mg (nomegestrol)

Comparaison des différents progestatifs

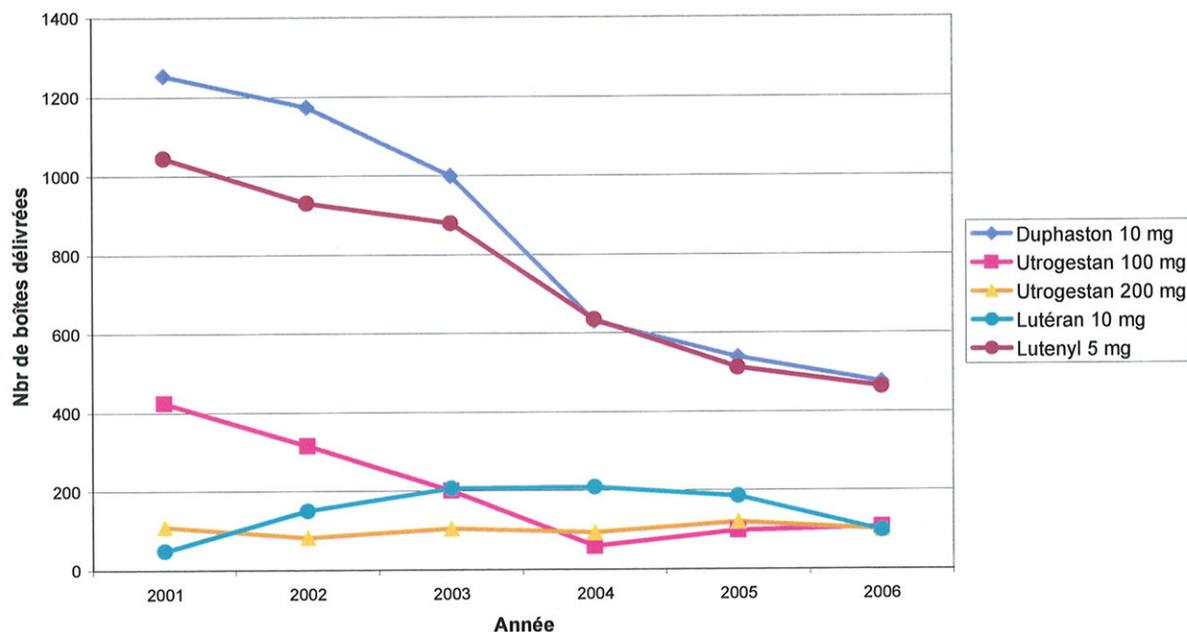


Figure 22 : Comparaison des différents progestatifs

Evolution des parts de marché des progestatifs

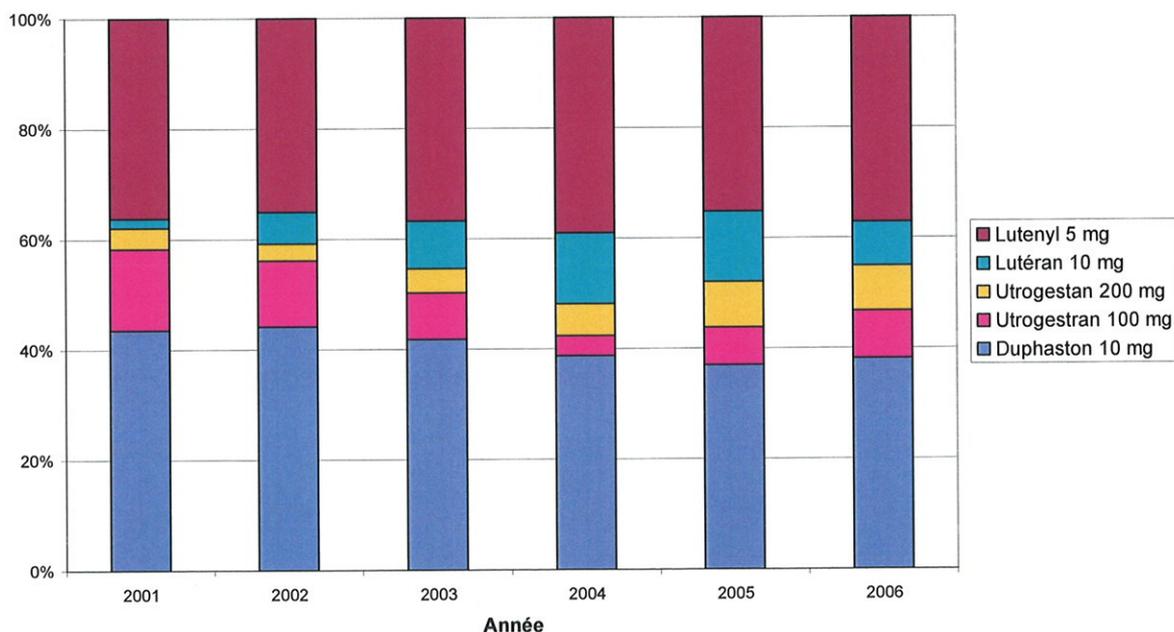


Figure 23 : Evolution des parts de marché des progestatifs

Ce graphique fait apparaître une nette diminution des ventes de progestatifs de 2001 à 2006. Seul l'UTROGESTAN® 200 mg conserve un volume de ventes constant. Il faut noter que le LUTERAN® 10 mg est le seul progestatif à avoir ses ventes qui augmentent en 2004.

Dans l'ensemble, la baisse des ventes se fait ressentir dès 2003 avec une chute encore plus importante en 2004. Ceci est une conséquence de la publication des recommandations de l'AFSSAPS en 2003.

Le LUTENYL® 5 mg et le DUPHASTON® 10 mg représentent les deux plus grosses parts de marché (40% chacun) des progestatifs dans cette officine entre 2001 et 2006.

4.2.DIFFERENTS ESTROGENES

4.2.1. Estrogènes sous forme gel

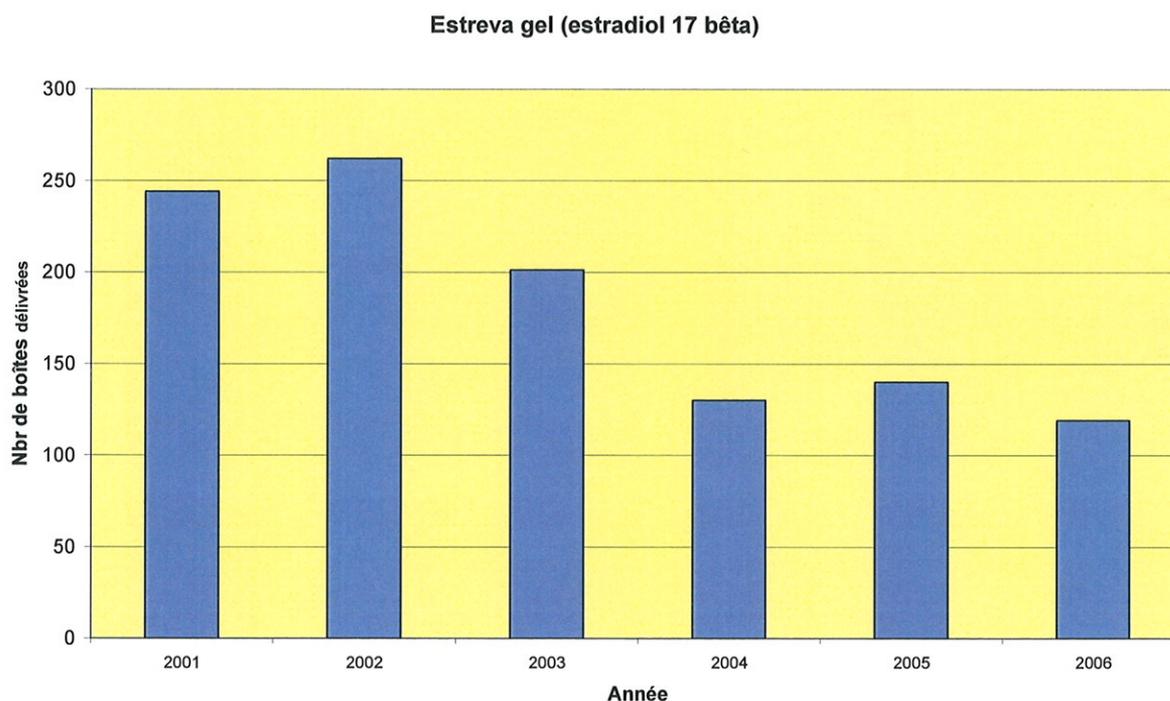


Figure 24 : Estreva gel (estradiol 17 bêta)

Oestrodose (estradiol 17 bêta)

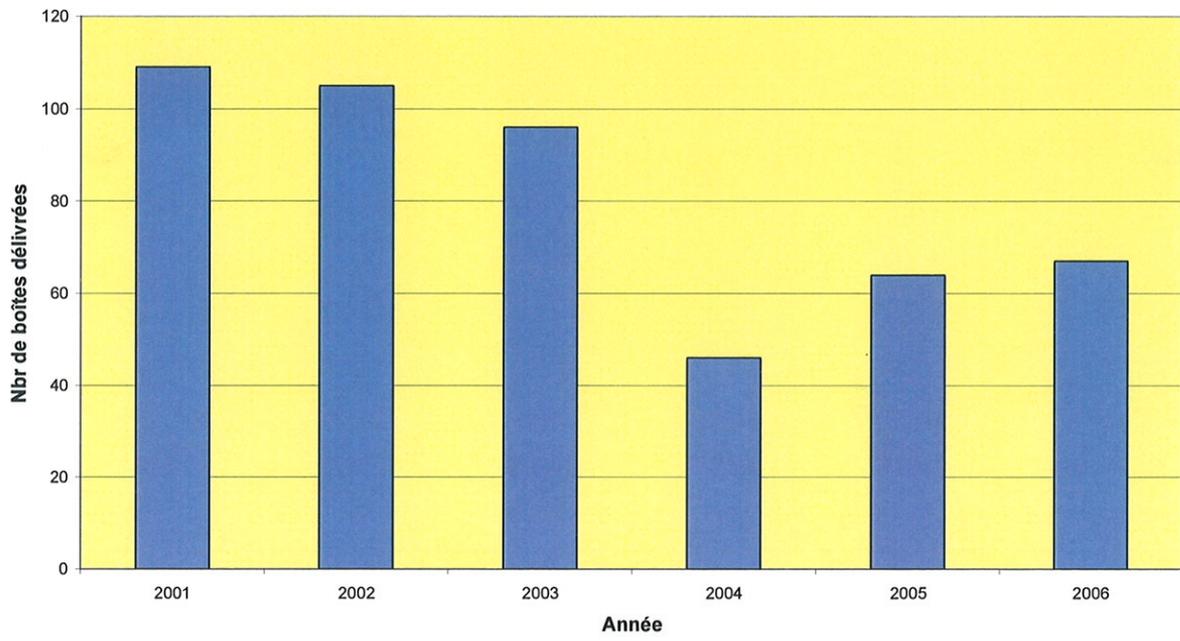


Figure 25 : Oestrodose (estradiol 17 bêta)

Comparaison de 2 estrogènes sous forme gel

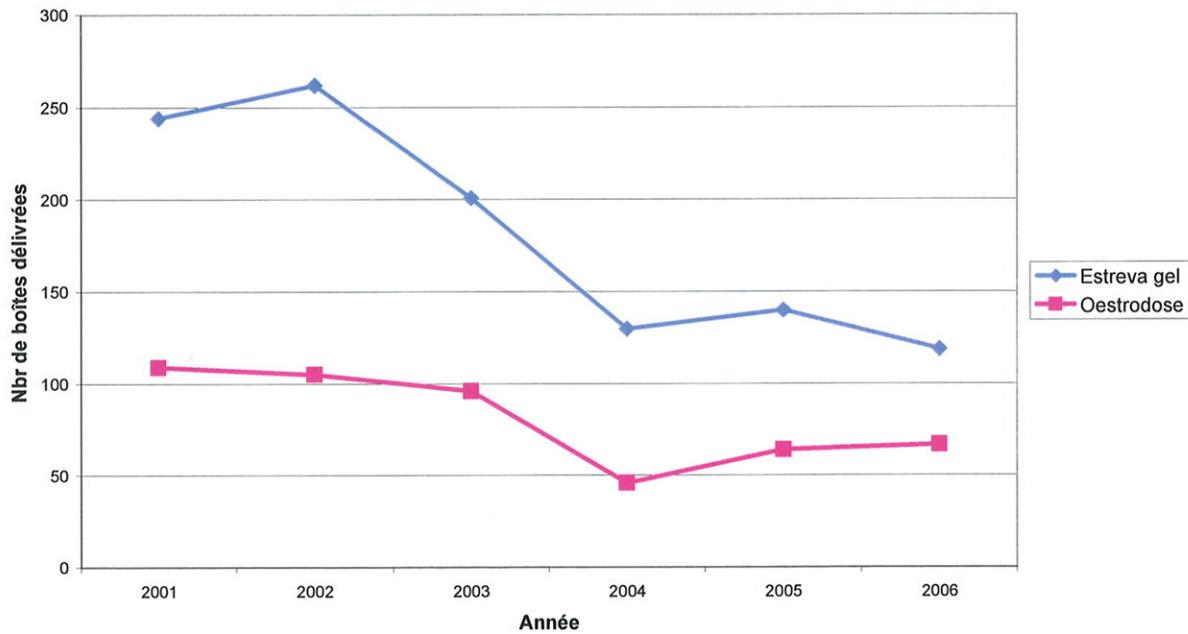


Figure 26 : Comparaison de 2 estrogènes sous forme gel

Evolution des parts de marché de 2 estrogènes en gel

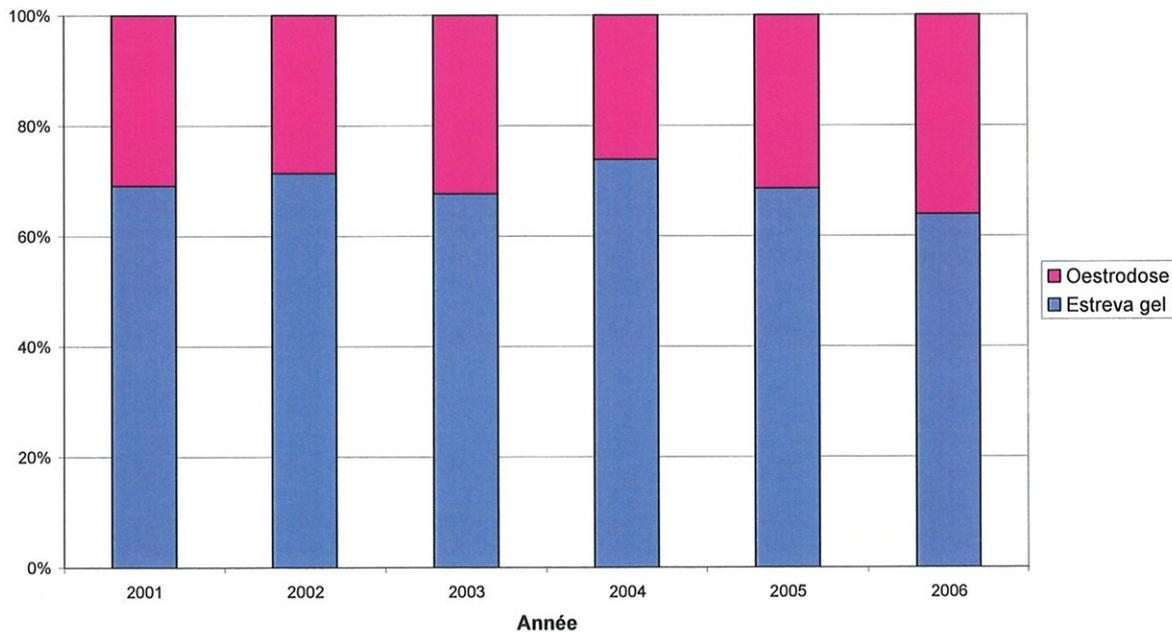


Figure 27 : Evolution des parts de marché de 2 estrogènes en gel

Comme pour les progestatifs, les ventes des estrogènes sous forme gel chutent en 2003 et surtout en 2004. Cette chute est de l'ordre de 50%. Entre 2001 et 2006, le volume des ventes d'ESTREVA® gel est supérieur à celui d'OESTRODOSE®, mais nous constatons qu'alors que les ventes

d'ESTREVA® gel continuent à chuter depuis 2004, celles d'OESTRODOSE® augmentent.

4.2.2. Estrogènes sous forme patch

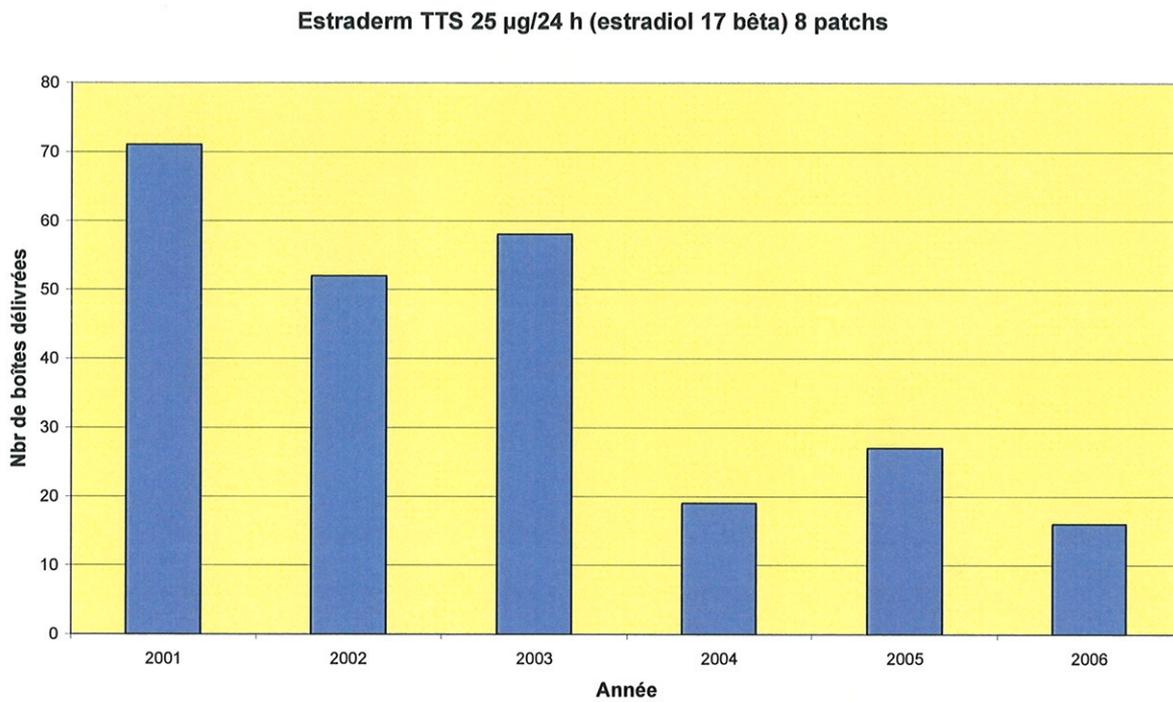


Figure 28 : Estraderm TTS 25 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs

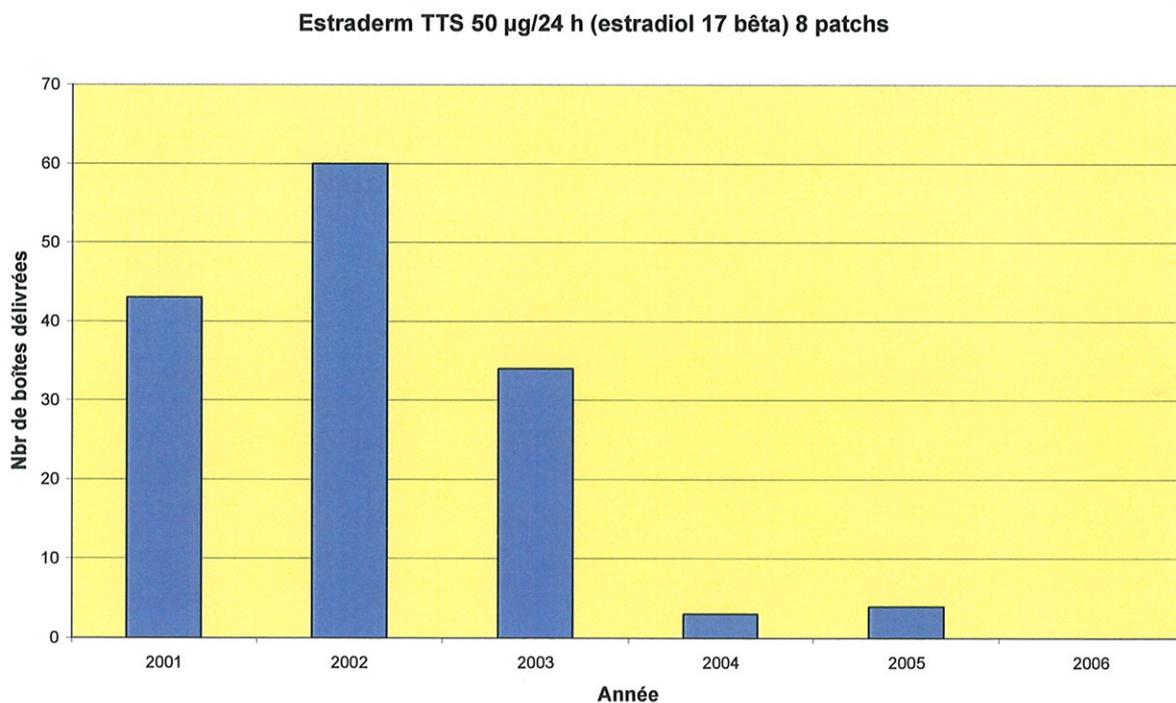


Figure 29 : Estraderm TTS 50 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs

Oesclim 37,5 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs

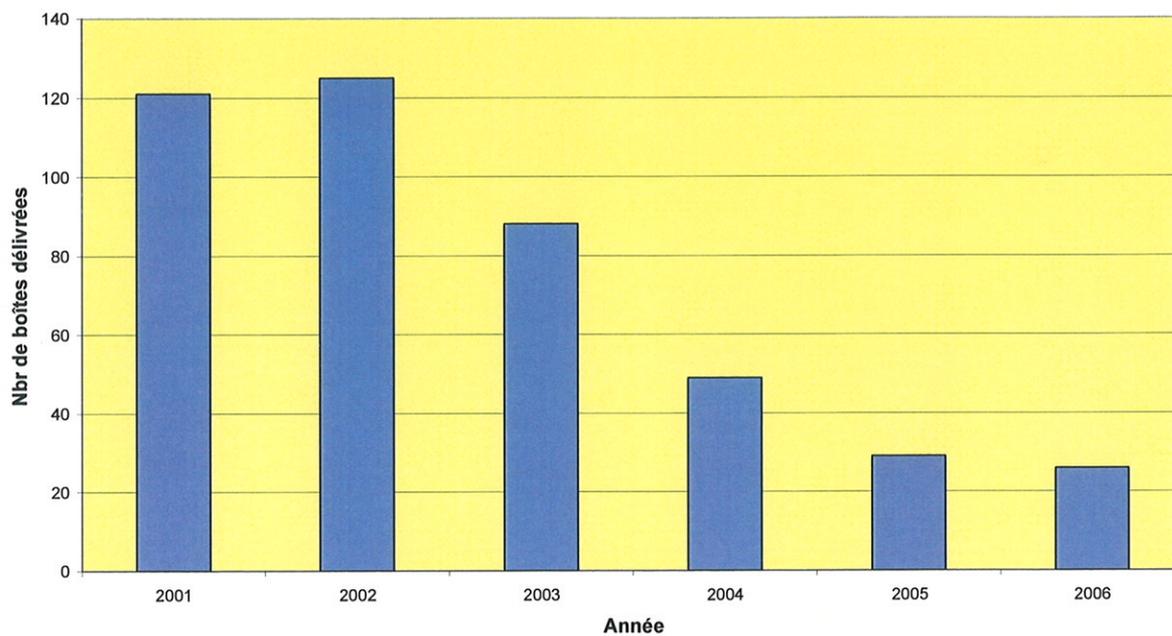


Figure 30 : Oesclim 37,5 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs

Oesclim 50 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs

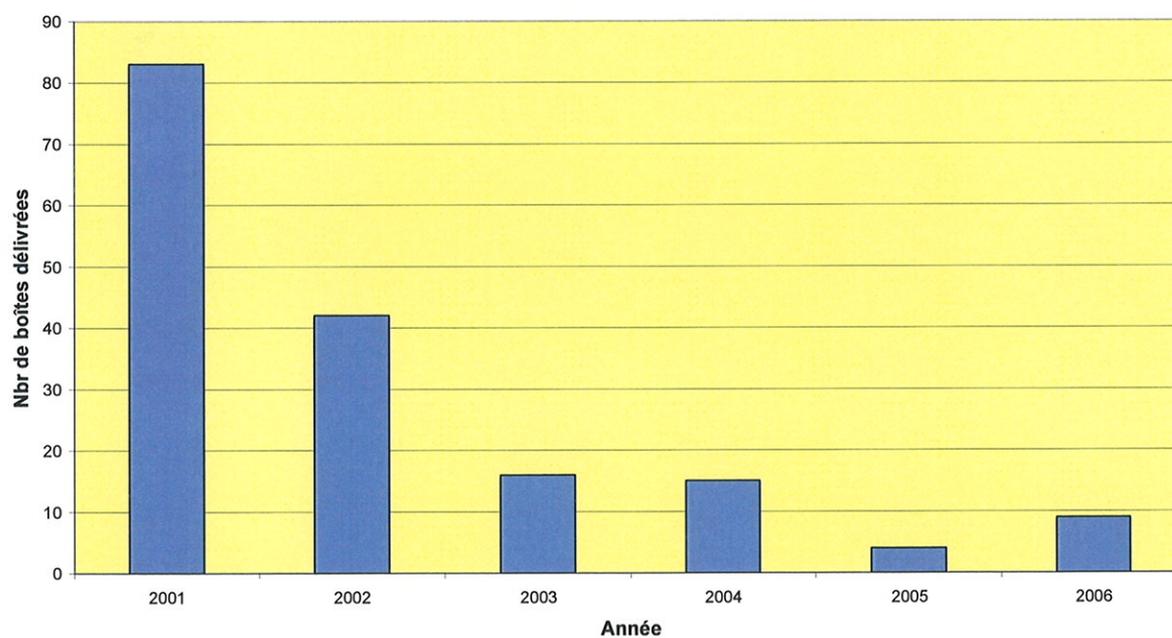


Figure 31 : Oesclim 50 µg/24 h (estradiol 17 bêta) 8 patchs

Comparaison des estrogènes sous forme patch

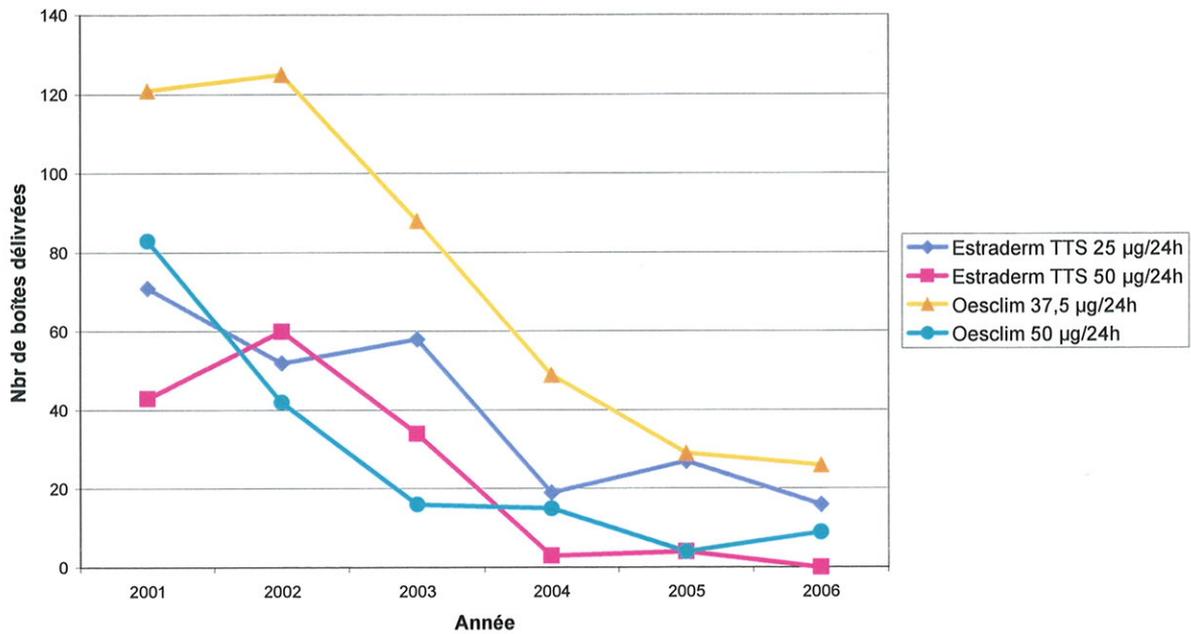


Figure 32 : Comparaison des estrogènes sous forme patch

Evolution des parts de marché des estrogènes en patch

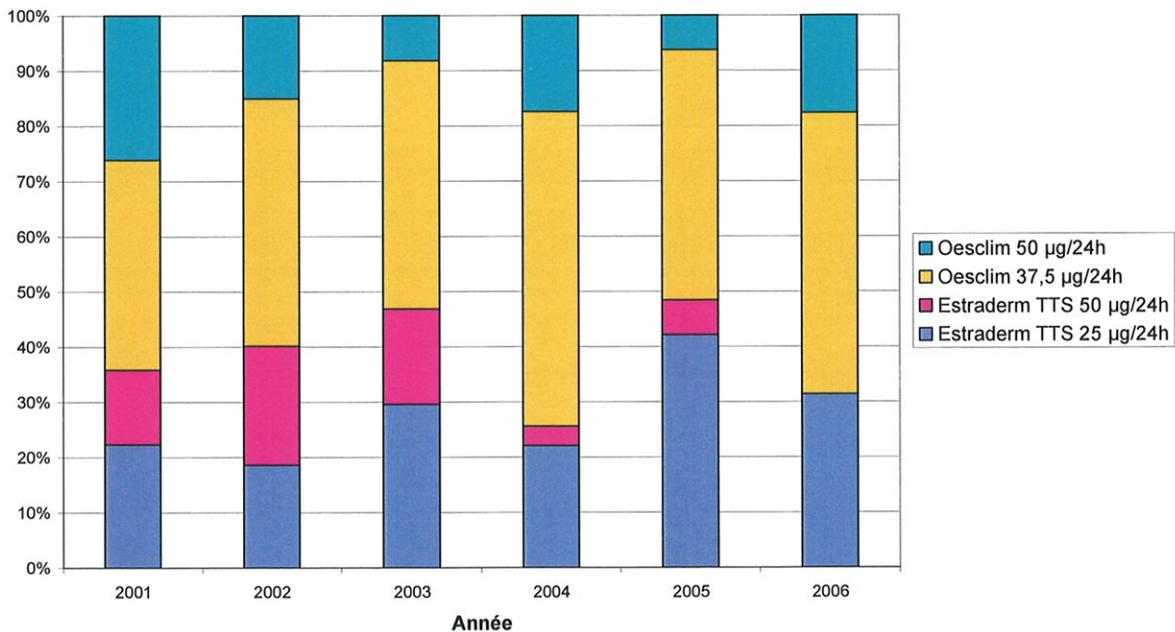


Figure 33 : Evolution des parts de marché des estrogènes en patch

Les estrogènes sous forme patch ont également vu leurs ventes chuter dès 2003. Cette chute est aujourd'hui de l'ordre de 70%.

Certaines spécialités ne se vendent presque plus. L'OESCLIM® 37,5 µg et l'ESTRADERM® TTS 25 µg représentent les plus fortes parts de marché des estrogènes sous forme patch dans cette officine entre 2001 et 2006.

Il est intéressant de constater que ces deux spécialités renferment des œstrogènes à dose modérée et par conséquent les délivrances d'œstroprogestatifs respectent les recommandations de l'AFSSAPS à savoir prescrire à dose modérée les œstrogènes et les progestatifs.

4.2.3. Œstrogènes par voie orale

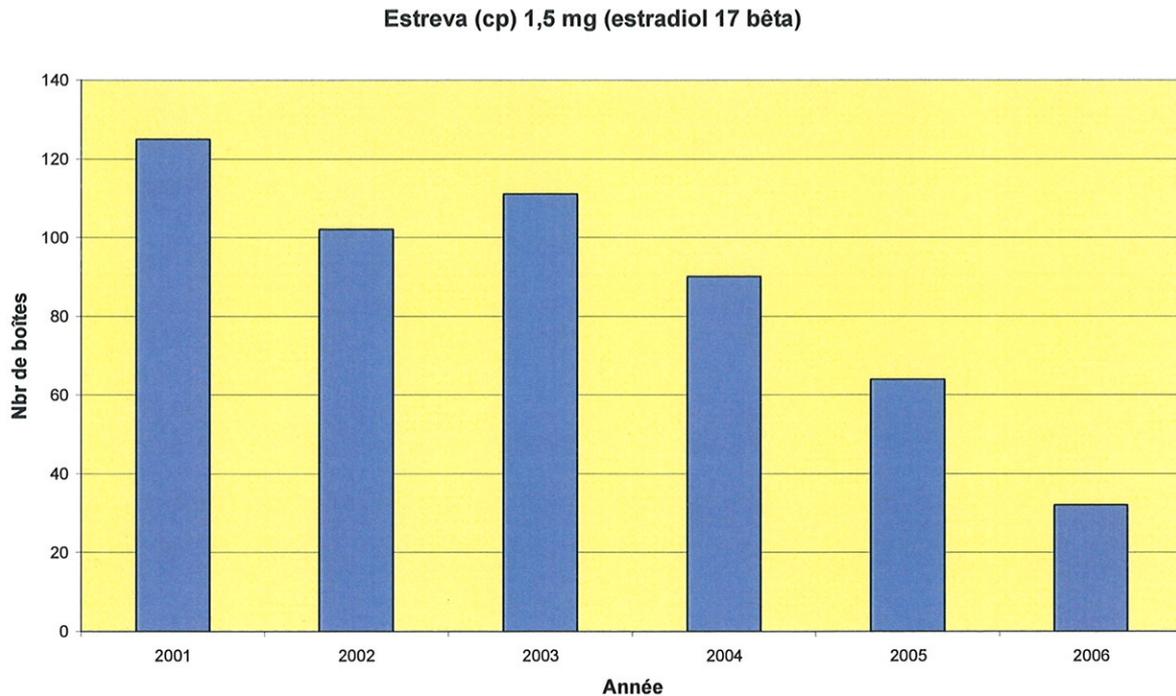


Figure 34 : Estreva (cp) 1,5 mg (œstradiol 17 bêta)

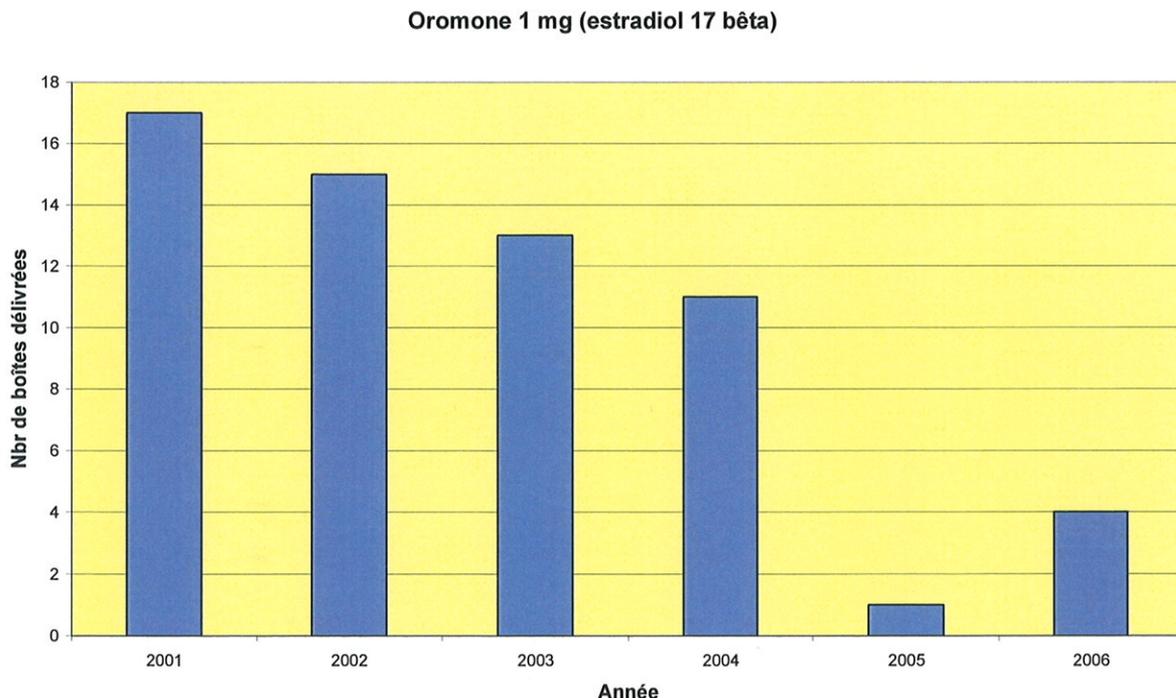


Figure 35 : Oromone 1 mg (œstradiol 17 bêta)

Oromone 2 mg (estradiol 17 bêta)

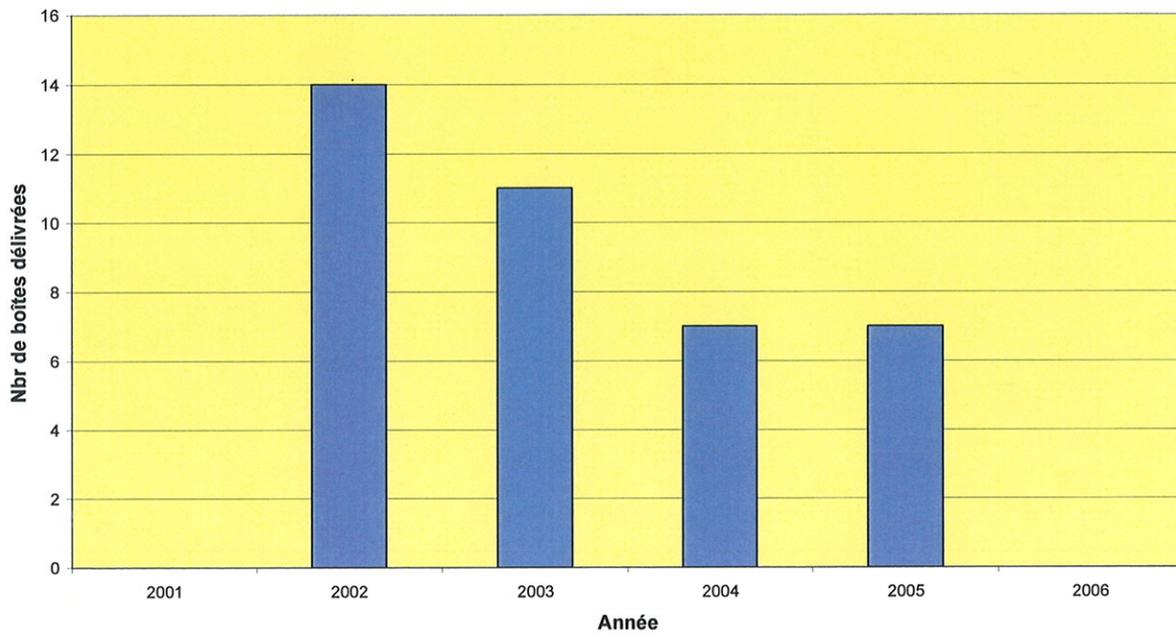


Figure 36 : Oromone 2 mg (estradiol 17 bêta)

Comparaison des estrogènes oraux

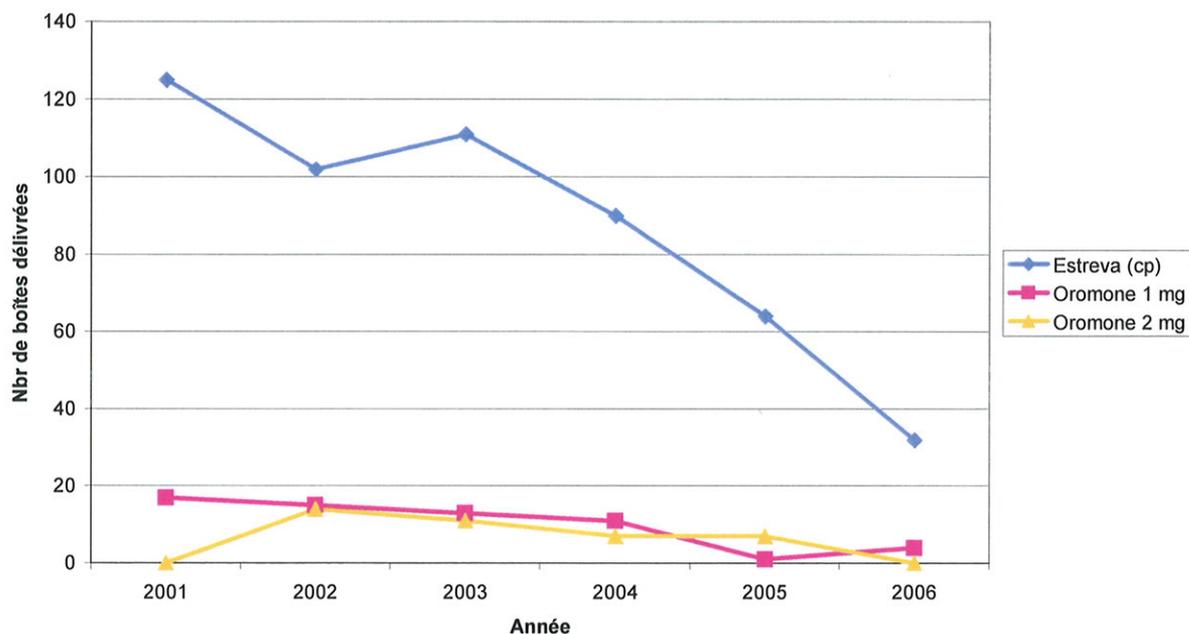


Figure 37 : Comparaison des estrogènes oraux

Evolution des parts de marché des estrogènes oraux

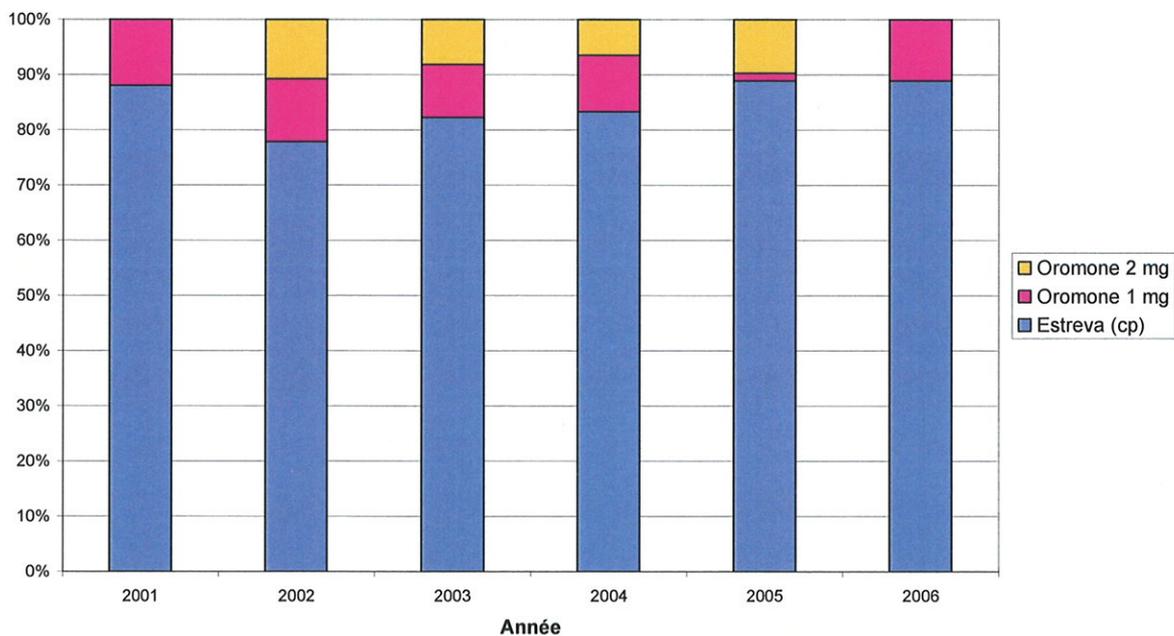


Figure 38 : Evolution des parts de marché des estrogènes oraux

Les estrogènes utilisés par voie orale ont vu leurs ventes chuter en 2003. Parmi les estrogènes oraux, l'ESTREVA® cp reste la spécialité la plus vendue dans cette officine, et ses ventes n'ont chuté qu'à partir de 2004.

4.2.4. Bilan des trois formes d'estrogènes

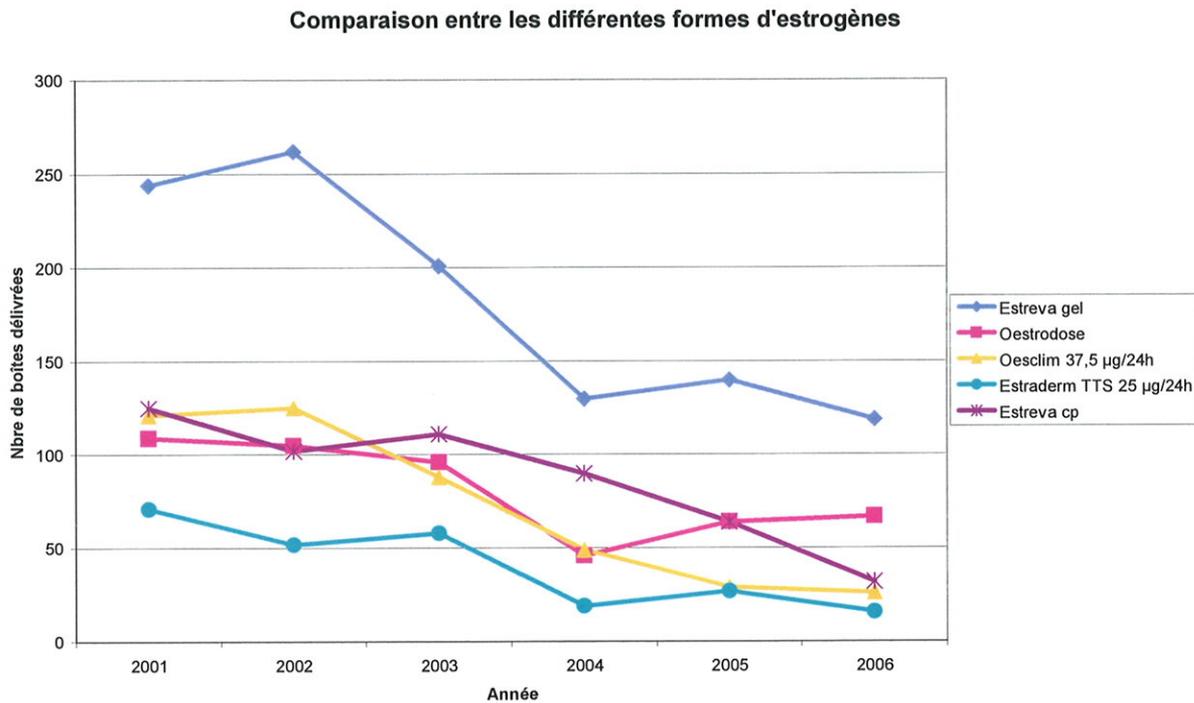


Figure 39 : Comparaison entre les différentes formes d'estrogènes

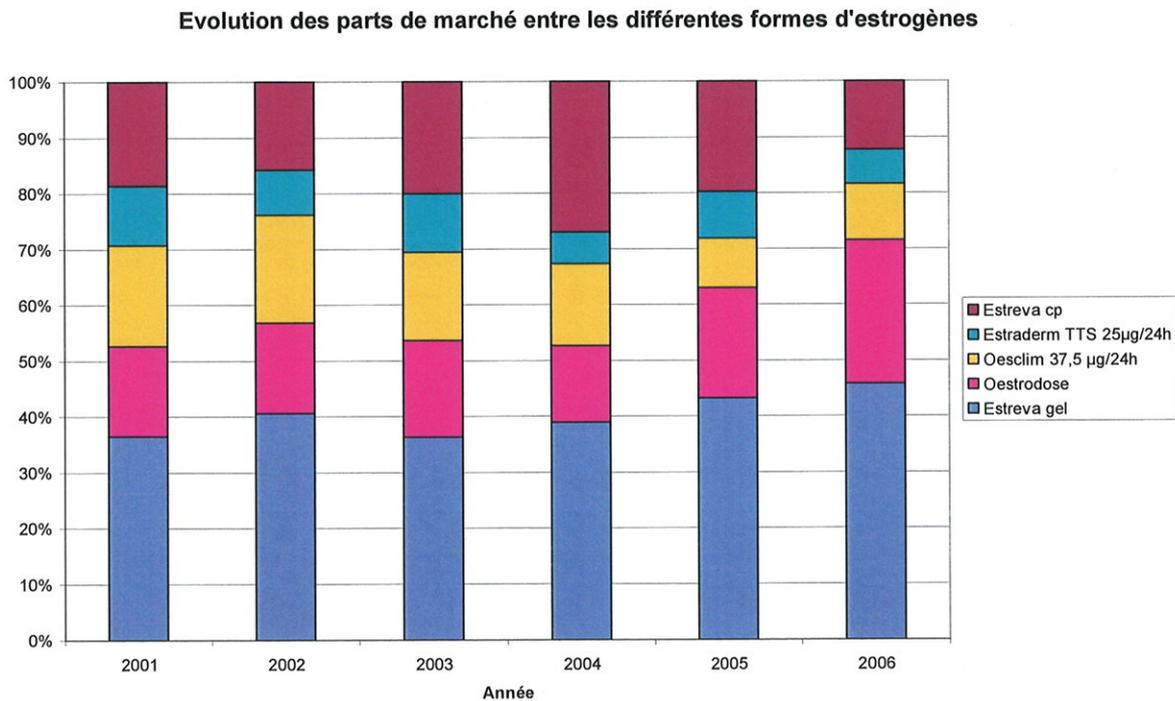


Figure 40 : Evolution des parts de marché entre les différentes formes d'estrogènes

Parmi les trois formes d'estrogènes, la forme gel reste la forme la plus vendue en officine. La prépondérance de cette forme gel montre que les recommandations de l'AFSSAPS sont respectées, à savoir préférer la voie transdermique à la voie orale.

4.3.DIFFERENTS ESTROPROGESTATIFS

4.3.1. Estroprogestatifs en patch

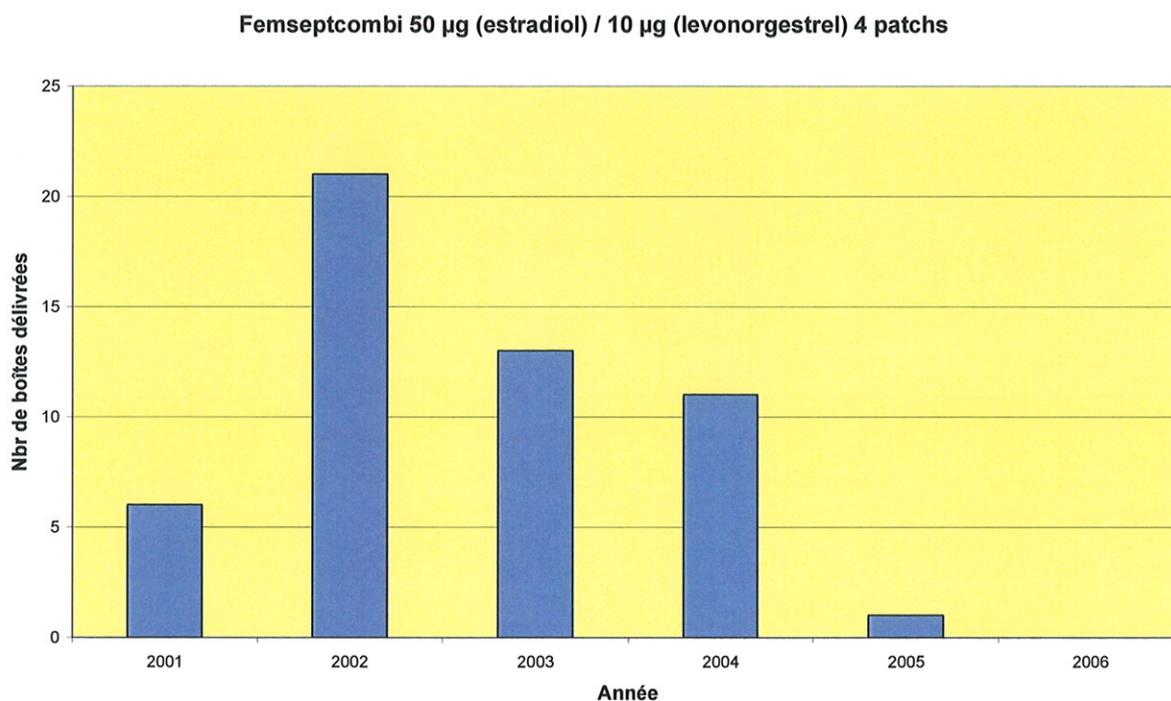


Figure 41 : Femseptcombi 50 µg (estradiol) / 10 µg (levonorgestrel) 4 patchs

A travers cette spécialité, nous pouvons constater que la vente d'estroprogestatifs sous forme patch a diminué depuis 2003 pour disparaître en 2006.

4.3.2. Estroprogestatifs oraux

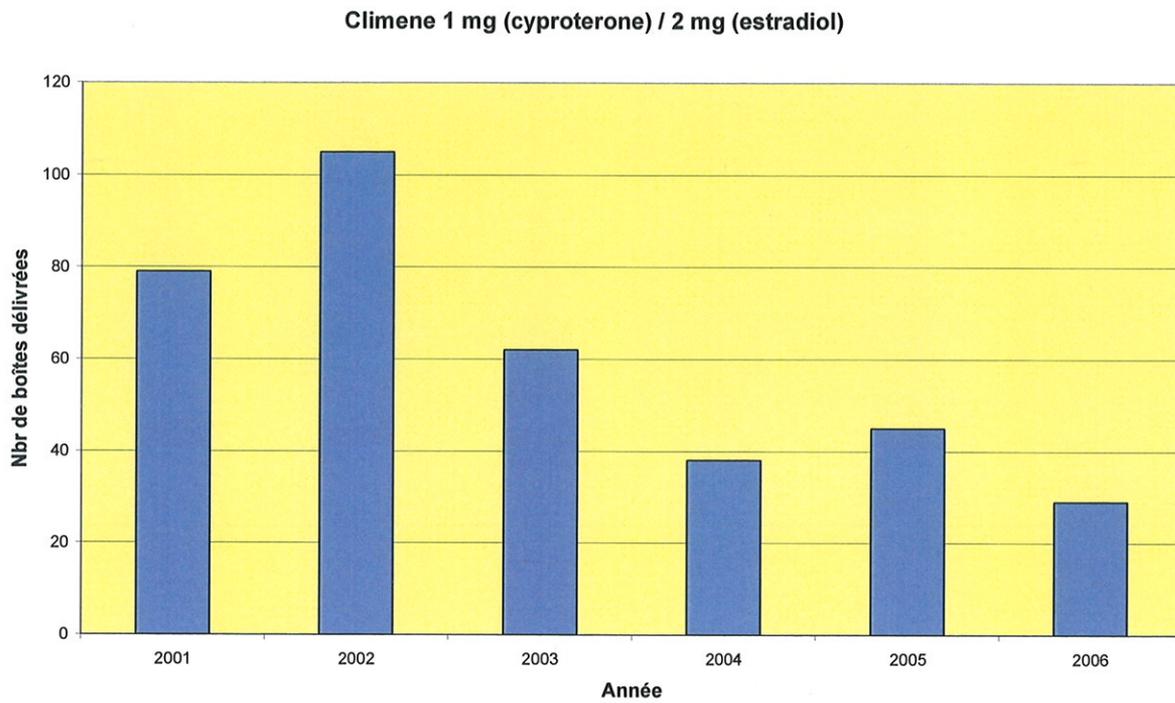


Figure 42 : Climene 1 mg (cyproterone) / 2 mg (estradiol)

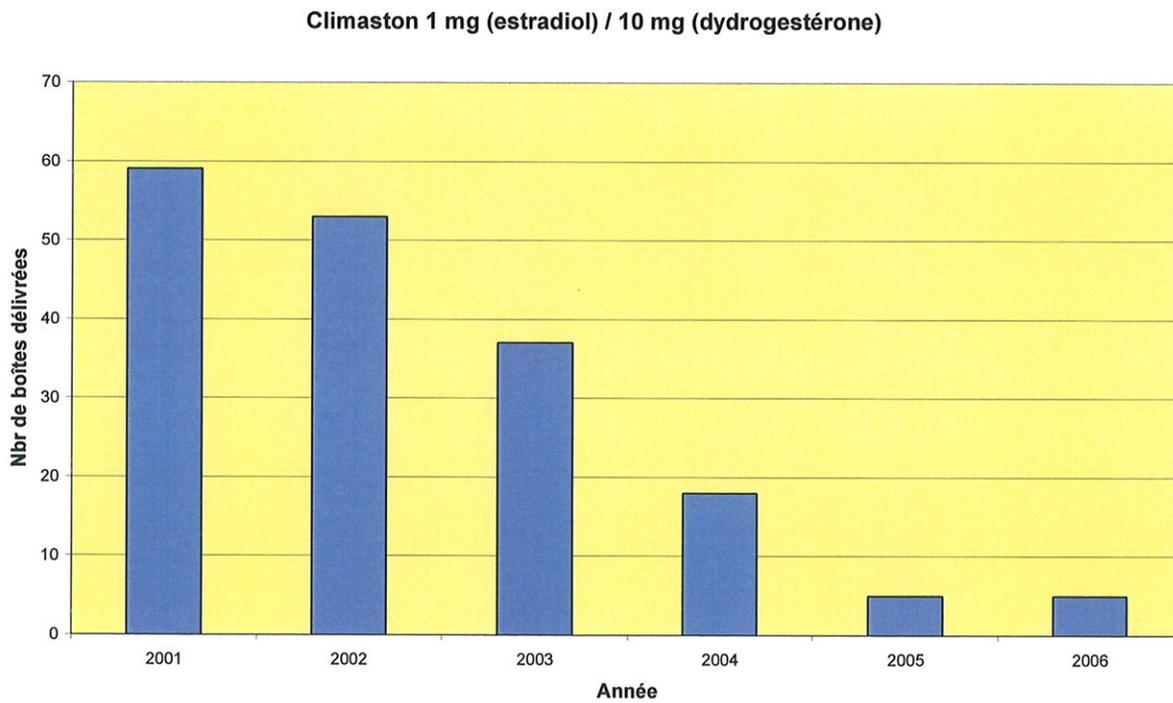


Figure 43 : Climaston 1 mg (estradiol) / 10 mg (dydrogestérone)

Climaston 1mg (estradiol) / 5mg (dydrogestérone)

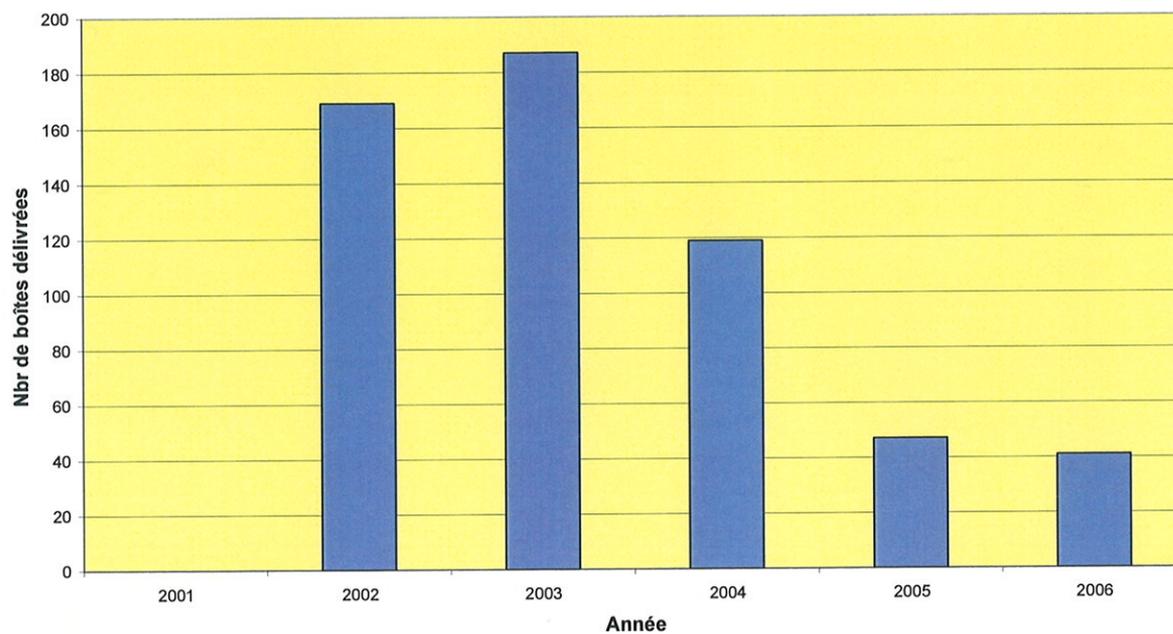


Figure 44 : Climaston 1mg (estradiol) / 5mg (dydrogestérone)

Climaston 2 mg (estradiol) / 10 mg (dydrogestérone)

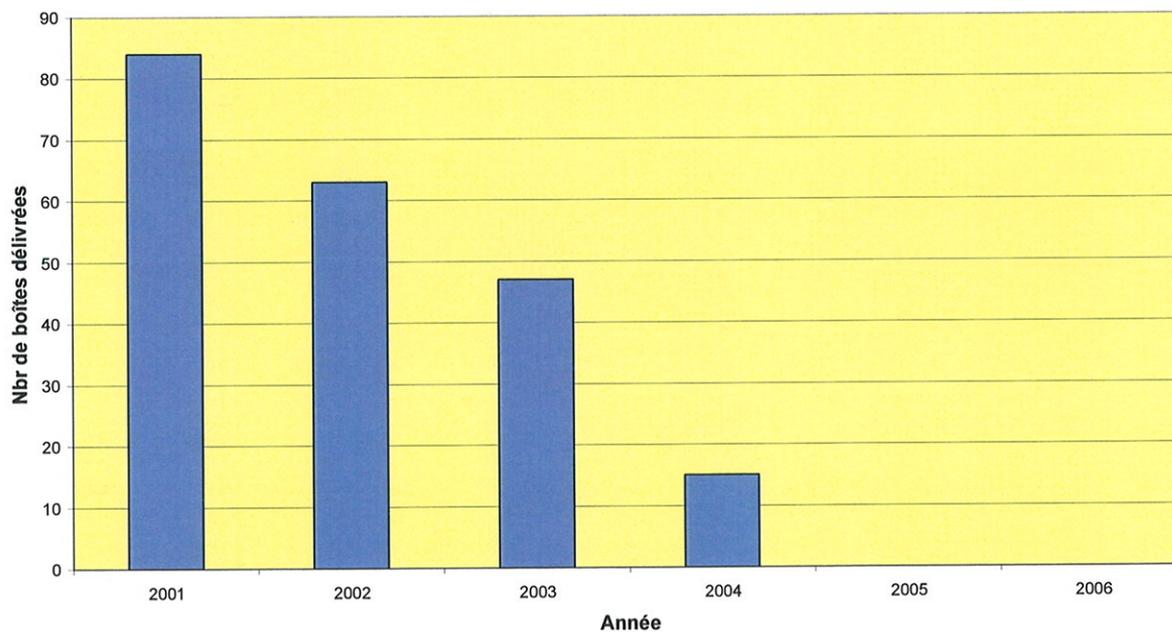


Figure 45 : Climaston 2 mg (estradiol) / 10 mg (dydrogestérone)

Divina 2 mg (estradiol) / 10 mg (medroxyprogestérone)

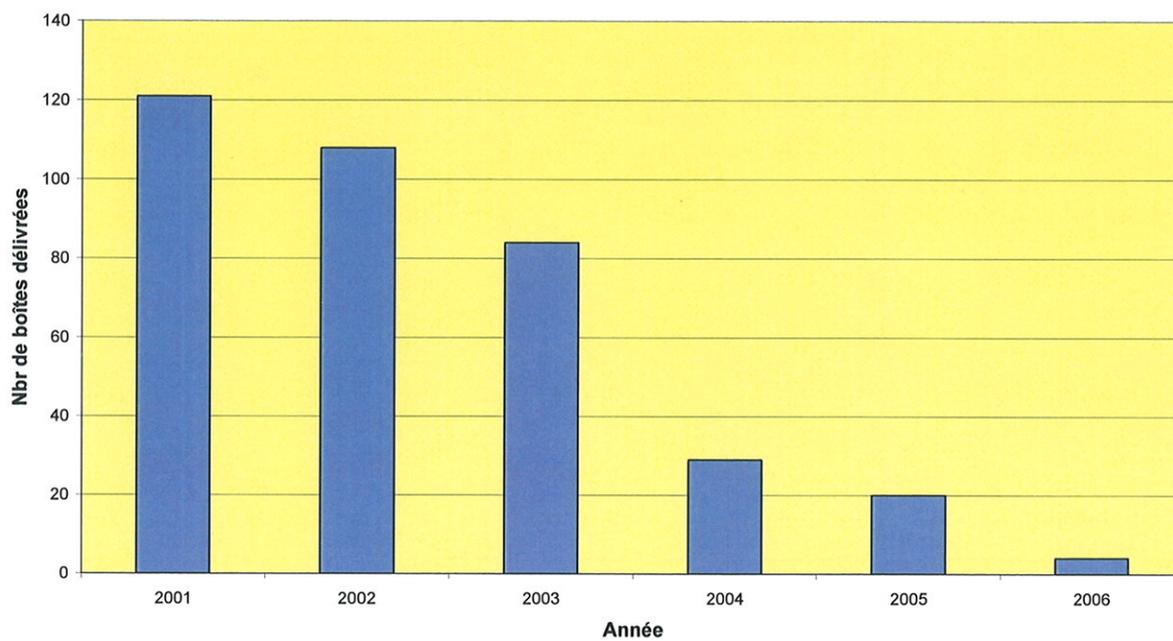


Figure 46 : Divina 2 mg (estradiol) / 10 mg (medroxyprogestérone)

Comparaison des estroprogestatifs oraux

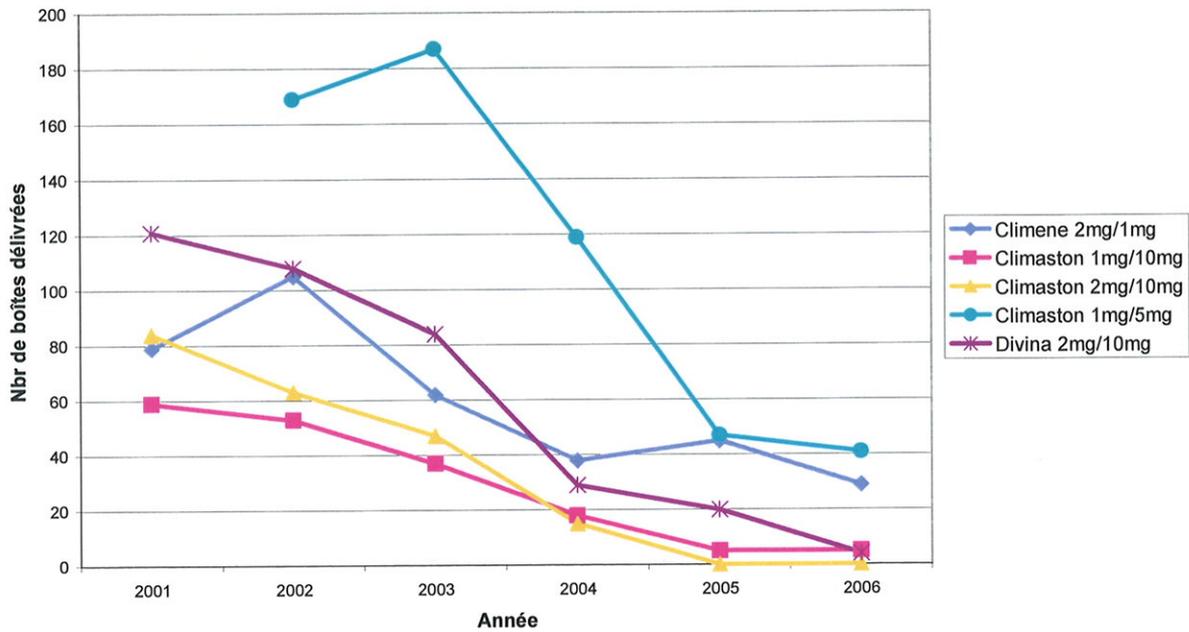


Figure 47 : Comparaison des estroprogestatifs oraux

Evolution des parts de marché des estroprogestatifs oraux

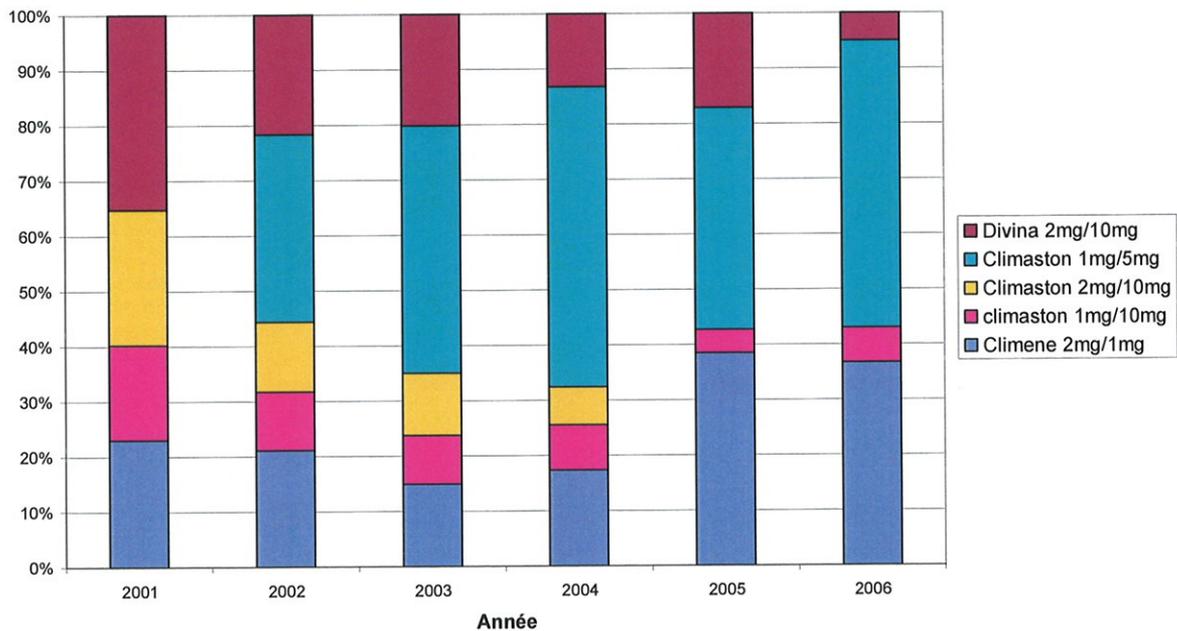


Figure 48 : Evolution des parts de marché des estroprogestatifs oraux

On remarque une chute de plus de 50% des ventes d'estroprogestatifs par voie orale entre 2002 et 2004. A travers cette baisse générale, CLIMASTON® 1 mg / 5 mg occupe aujourd'hui 50% des parts de marché.

On note que depuis 2005, CLIMASTON® 2 mg / 10 mg n'est plus délivré dans cette officine.

4.4.LIVIAL®

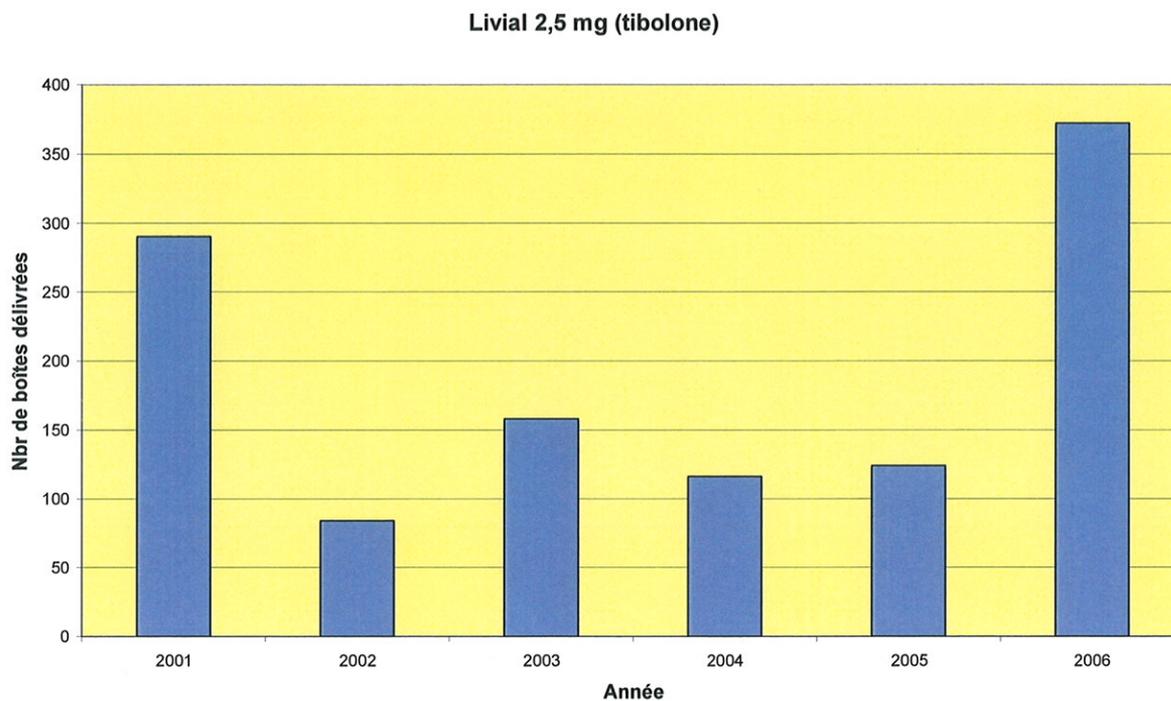


Figure 49 : Livial 2,5 mg (tibolone)

Après des volumes de vente relativement stables aux alentours de 120 délivrances par an entre 2002 et 2005, on assiste en 2006 à une explosion des ventes de LIVIAL® avec une prévision de 360 unités vendues.

Il faut noter que cette étude n'est certes représentative que des résultats de vente d'une pharmacie. Elle exprime bien cependant l'évolution des prescriptions durant ces dernières années dans le cadre du THM.

CONCLUSION

La ménopause n'est pas une maladie, c'est un phénomène naturel que rencontre la femme vers l'âge de 50 ans. C'est la période à laquelle les ovaires cessent de produire les hormones de la reproduction : les estrogènes et la progestérone. La diminution progressive de ces hormones va se traduire par l'arrêt des règles, par l'apparition de troubles dits « climatiques » et par la déminéralisation osseuse, c'est à dire l'ostéoporose.

Pour corriger cette carence en estrogènes et progestérone et ainsi supprimer les troubles du climatère et prévenir l'ostéoporose, le traitement le plus efficace est le THM. Le THM consiste à « substituer » des hormones à celles que les ovaires sécrétaient lorsque la femme avait encore ses règles : estrogènes tout au long du cycle et progestérone en seconde moitié du cycle, jusqu'aux règles suivantes.

Jusqu'en 2002, les protocoles étaient très majoritairement admis et prescrits.

En juillet 2002, la publication de l'étude américaine WHI relative à l'utilisation du THM a alimenté de nombreux débats. Cette étude mettait en cause le rapport bénéfices risques du THM utilisé alors aux Etats-Unis et très peu usité en France. Ces réserves émises à propos de ces traitements THM ont été extrapolées à tous les traitements hormonaux. Depuis, des études menées en France et en Angleterre sur un grand nombre de femmes ont permis d'apporter des informations sur des traitements spécifiques à leurs pays avec notamment des hormones naturelles.

S'appuyant sur toutes ces études, l'AFSSAPS a publié en 2003 puis en 2006 ses nouvelles recommandations.

Le THM sera donc désormais instauré à dose minimale efficace dans les troubles liés à la carence estrogénique, et poursuivi aussi longtemps que les symptômes persistent.

L'AFSSAPS déconseille la prescription d'un THM en prévention de l'ostéoporose chez les femmes par ailleurs asymptomatiques. Le THM ne sera alors recommandé qu'en cas d'intolérance à un autre traitement indiqué dans le traitement de l'ostéoporose.

Le THM ne sera plus prescrit dans un but de prévention cardio-vasculaire primaire ou secondaire.

Les voies non orales seront privilégiées pour les estrogènes ainsi que l'association estrogènes - progestérone naturelle micronisée.

Après toutes ces remises en cause, largement diffusées dans la presse, beaucoup de femmes sont désormais réticentes à l'utilisation d'un THM ; elles ont alors recours aux alternatives qui existent pour traiter notamment les bouffées de chaleur. Parmi celles-ci les phyto-estrogènes sont aujourd'hui très à la mode. En tant qu'acteurs de la santé publique, nous, les pharmaciens sommes souvent sollicités à propos de ces traitements dits naturels ; nous devons alors informer ces nouvelles utilisatrices de l'absence d'études concernant les bénéfices et les risques des phyto-estrogènes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AFEM XXV^{ème} journées de l'Association Française pour l'Etude de la ménopause. La ménopause et son traitement, espace médical, pratique professionnelle [en ligne]. Disponible sur : <<http://www.menopauseafem.com>>. (Page consultée le 8 juillet 2005).
- 2- DRAPIER-FAURE E. La ménopause. 1^{ère} éd. Paris : Masson, 1999, 269p.
- 3- LOPES P, TREMOLLIÈRES F. Guide pratique de la ménopause. Paris : MMI Editions, 2004, 197p.
- 4- GOULMY JV. L'estrogénothérapie : la ménopause et la contraception. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1998, 218p.
- 5- TAMBORINI A. La ménopause, guide médical pratique. Paris : livre de poche, 2002, 219p.
- 6- ROUSSILHE L. La ménopause : approche physiologique et psychologique traitements associés. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 1999, 71p.
- 7- AFSSAPS mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause, mise à jour le 19 décembre 2003 [en ligne]. Disponible sur <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/th/s/th.s.htm>>. (Page consultée le 17 juin 2005).
- 8- KCHIR M. L'ostéoporose post-ménopausique [en ligne]. Disponible sur <<http://www.stmi.org.tn/docs/Vcongres/menopkchir.htm>>. (Page consultée le 18 décembre 2005).
- 9- VULGARIS-MEDICAL. Postménopause et ostéoporose (stratégie thérapeutique) [en ligne]. Disponible sur <http://www.vulgaris-medical.com/front/?p=index_fiche&id_article=7378>. (Page consultée le 18 décembre 2005).
- 10- GYNECOLOGIE ET SANTE DES FEMMES. La ménopause et ses complications [en ligne]. Disponible sur <http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_14.htm>. (Page consultée le 18 décembre 2005).
- 11- AFSSAPS mise au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause, mise à jour le 19 décembre 2003 [en ligne]. Disponible sur

- <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/thS/thS.htm>>. (Page consultée le 17 juin 2005).
- 12- TAMBORINI A. THS 2005 : produits disponibles en France [en ligne]. Disponible sur <<http://www.menopauseafem.com/medical/THS.htm>>. (Page consultée le 12 décembre 2005).
 - 13- ESTROGENES, PROGESTATIFS ET ESTROPROGESTATIFS [en ligne]. Disponible sur <<http://www.pharmacorama.com/livre/Estrogenes.pdf>>. (Page consultée le 23 janvier 2006).
 - 14- VIDAL 2006 : le dictionnaire. 82^{ème} éd. Paris : Ed du Vidal, 2006, 2399 et 319p.
 - 15- AZOULAY C. Ménopause en 2004 : le « traitement hormonal substitutif » n'est plus ce qu'il était. La revue de médecine interne, novembre 2004, vol 25, n° 11, p. 806-815.
 - 16- TAMBORINI A. La ménopause : posologies estrogéniques modérées. [en ligne]. Disponible sur <<http://www.menopauseafem.com>>. (Page consultée le 17 juin 2005).
 - 17- JAMIN C. L'apport du THS après E3N [en ligne]. Disponible sur <http://www.esculape.com/gynecologie/thS_e3n_gyneweb2006.html>. (Page consultée le 25 juin 2006).
 - 18- BROCHURE AFEM/PRATICIENS [en ligne]. Disponible sur <<http://journees.afem.free.fr/BROCHURE-AFEM-PRATICIENS.pdf>>. (Page consultée le 19 juillet 2006).
 - 19- FOURNIER A., CLAVEL-CHAPELON F. THS et risque de cancer du sein, THS et risque thrombo embolique veineux, le choix de la sécurité. [en ligne]. Disponible sur <http://www.esculape.com/gynecologie/thS_e3n_gyneweb2006_risk.html>. (Page consultée le 25 juin 2006).
 - 20- CANONICO M. Impact des progestatifs sur le risque thrombo-embolique veineux - étude ESTHER [en ligne]. Disponible sur <<http://www.inserm-actualites.com/index.php?id=383>>. (Page consultée le 25 juin 2006).
 - 21- VALLOIS B. Les premiers résultats de l'étude MISSION, le quotidien du pharmacien [en ligne]. Disponible sur

<<http://www.quotipharm.com/recherche/index.cfm?fuseaction=rechercheQuotimed§Q...>>. (Page consultée le 16 octobre 2005).

- 22- ROZENBAUM H. Actualités sur la ménopause, données de la médecine factuelle. EMC-Endocrinologie, février 2005, vol 2, n° 1, p. 90-101.
- 23- AFSSAPS. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, rapport d'orientation du 11 mai 2004 [en ligne]. Disponible sur <<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/roths.pdf>>. (Page consultée le 30 mars 2006).
- 24- AFSSAPS. Mise au point actualises sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) - Décembre 2003. [en ligne]. Disponible sur <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp031202.pdf>>. (Page consultée le 17 juin 2005).
- 25- ROZENBAUM H. THS : intérêt et limites des posologies modérées. Le concours formation gynécologie, février 2003, tome 125-04, p. 226.
- 26- JAMIN C. Traitement hormonal de la ménopause : les données françaises récentes. Le quotidien du médecin, 1^{er} juin 2006, n° 7970, p. 9-10.
- 27- DE KERVASDOUE A. Traitement hormonal substitutif : Où en sommes-nous? Revue actualité médicale – Avenirs de femmes n°14/2004 [en ligne]. Disponible sur <<http://www.avenirsdefemmes.com/articles.php?id=490>>. (Page consultée le 25 juin 2006).
- 28- DRAPIER-FAURE E. XI^{ème} World Congress on the Menopause (Buenos Aires, Octobre 2005), résultats de l'étude ESTHER présentée par P.Y. Scarabin et M. Canonino [en ligne]. Disponible sur <<http://www.menopauseafem.com/medical/endirect2.php3?id=648>>. (Page consultée le 25 juin 2006).
- 29- ANAES. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, dossier de presse du mercredi 12 mai. [en ligne]. Disponible sur <<http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/ddpths.pdf>>. (Page consultée le 17 juin 2005).
- 30- AFSSAPS. Mise au point : le traitement hormonal de la ménopause (THM). [en ligne]. Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/th/thm_mise_aupoint.pdf>. (Page consultée le 27 juillet 2006).
- 31- RINGA V. Traitement hormonal substitutif de la ménopause : le point épidémiologique en 2002. [en ligne]. Disponible sur

<<http://hcspe.ensp.fr/hcspe/docspdf/adsp/adsp-38/ad381821.pdf>>. (page consultée le 20 juillet 2006).

- 32- LECRUBIER A. THS : l'utilisation de l'association estrogènes-progestérone micronisée pendant plus de 5 ans est sans risque. Décision thérapeutique en médecine générale, novembre 2005, n° 26, p. 6-7.
- 33- LA MENOPAUSE-THS : recommandations de l'AFEM 5/02/2003 [en ligne]. Disponible sur <<http://www.menopauseafem.com/medical/endirect2.php3?id=484>>. (Page consultée le 30 juillet 2005).
- 34- KREUTER M, DE VERNEJOL M-C, LOPES P. Les traitements de la ménopause. Le généraliste la FMC, 21 avril 2006, n°2369, p. I-VIII.
- 35- LA TIBOLONE – LIVIAL® : Traitement de la ménopause, Impact médecin n°512 [en ligne]. Disponible sur <<http://www.esculape.com/medicament/tibolone.html>>. (Page consultée le 10 août 2006).
- 36- OSTEOPOROSE : arrêt de l'essai clinique LIFT sur la tibolone pour risque d'AVC [en ligne]. Disponible sur <http://www.senioractu.com/Osteoporose-arret-de-1-essai-clinique-Lift-sur-la-tibolone-pour-risque-d-AVC_a5379.html>. (Page consultée le 10 août 2006).
- 37- DRAPIER-FAURE E. Les traitements non hormonaux des bouffées de chaleur [en ligne]. Disponible sur <<http://www.menopauseafem.com/doc/611.pdf>>. (Page consultée le 15 juillet 2005).
- 38- AFSSAPS. Vous et les phyto-estrogènes juillet 2005 [en ligne]. Disponible sur <<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/PE080705.pdf>>. (Page consultée le 8 août 2005).
- 39- AFSSAPS. L'essentiel du rapport : « sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes-recommandations » [en ligne]. Disponible sur <<http://www.afssa.fr/ftp/afssa/28480-28481.pdf>>. (Page consultée le 8 août 2005).
- 40- BERTA VANRULLEN I., BERTA J-L., GERBER M. Phyto-estrogènes : sécurité, bénéfices et recommandations. La revue du praticien médecine générale, 12 septembre 2005, tome 19, n°700/701, p. 884-888.
- 41- AFSSAPS. Ce qu'il faut savoir : le traitement hormonal de la ménopause juillet 2006 [en ligne]. Disponible sur

<<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tht/indtht.htm>>. (Page consultée le 10 août 2006).

- 42- DE VERNEJOU M-C. l'ostéoporose un enjeu majeur pour les années à venir [en ligne]. Disponible sur <http://www.centre-evian.com/dossier_presse/index.html?contenu-medias.html?http://www.centre-evian.com/dossier_presse/dos-media/10616.html>. (Page consultée le 18 décembre 2005).
- 43- GALIMARD-MAISONNEUVE E. Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique : mise au point. Arthrovision, la rhumatologie en pratique quotidienne, n°24, novembre 2004, p. 6-9.
- 44- ROSSIN AMAR B. Les androgènes – mythes et réalité [en ligne]. Disponible sur <<http://www.gyneweb.fr/Sources/congres/nice/98/landrogenes.htm>>. (Page consultée le 28 août 2006).

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 338

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Titre de la thèse

Consensus sur le traitement hormonal de la ménopause

Résumé de la thèse

Longtemps considérée comme un phénomène inéluctable, la ménopause n'est plus désormais une fatalité. Nous disposons de moyens pour compenser la carence hormonale qu'elle induit, et le traitement hormonal de la ménopause (THM) constitue le traitement substitutif le plus logique.

Ce traitement a toujours suscité des discussions passionnées, c'est pourquoi de nombreuses enquêtes ont été réalisées pour déterminer les bénéfices et risques du THM.

La première partie de cette thèse reprend les généralités sur la ménopause, l'hormonologie de la femme aux différentes périodes de sa vie, ainsi que les conséquences de la ménopause à court et long terme.

La deuxième partie développe le THM, ses bénéfices et risques, ainsi que les dernières recommandations.

La troisième partie est consacrée aux alternatives du THM pour apporter une réponse aux femmes ne désirant pas utiliser ce dernier.

La quatrième partie est une étude statistique de l'évolution des prescriptions des différents THM dans une officine durant ces dernières années.

Discipline

Pharmacie

Mots clés

Ménopause – THM – Enquêtes – Recommandations – Statistiques

Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Limoges
Faculté de pharmacie
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES cedex