

**Thèse d'exercice**



**Université  
de Limoges**

**Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N° 3324

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le 14 juin 2018

Par Delphine TEULIER

Née le 11 octobre 1992 à Rodez

**Ménopause et traitement hormonal de la ménopause : passé,  
présent, futur  
Etude des facteurs influençant la prise d'un traitement**

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE et Madame le  
Docteur Anne COUBRET

Examineurs :

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE

Président

M<sup>me</sup> Anne COUBRET, Docteur en pharmacie, Praticien attaché

Juge

M. Francis COMBY, Docteur en pharmacie, Maître de conférences

Juge

M. Marcel GONCALVES, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

Juge

**Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N° 3324

**Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie**

Présentée et soutenue publiquement

le 14 juin 2018

Par Delphine TEULIER

Née le 11 octobre 1992 à Rodez

**Ménopause et traitement hormonal de la ménopause : passé,  
présent, futur  
Etude des facteurs influençant la prise d'un traitement**

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Alexis DESMOULIERE et Madame le  
Docteur Anne COUBRET

Examineurs :

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE

Président

M<sup>me</sup> Anne COUBRET, Docteur en pharmacie, Praticien attaché

Juge

M. Francis COMBY, Docteur en pharmacie, Maître de conférences

Juge

M. Marcel GONCALVES, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

### PROFESSEURS :

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 <sup>er</sup> novembre 2018)
<b>JOST</b> Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 <sup>er</sup> novembre 2016 pour 2 ans)

### MAITRES DE CONFERENCES :

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
----------------------------	-----------------------------------

<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>GRIMAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	PARASITOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>MUSUAMBA TSHINANU</b> Flora	PHARMACOLOGIE
<b>PASCAUD</b> Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

**VIGNOLES Philippe**

**BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET  
INFORMATIQUE**

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

**BONNET Julien**

**PHARMACOLOGIE  
(01.10.2016 au 31.08.2018)**

**LAVERDET Betty**

**(1.09.2016 au 31.08.2017)  
PHARMACIE GALENIQUE**

**PROFESSEURS EMERITES :**

**BUXERAUD Jacques**

**(jusqu'au 30/09/2019)**

**DREYFUSS Gilles**

**(jusqu'au 30/09/2019)**

**MOESCH Christian**

**(1<sup>er</sup> janvier 2017 - 1<sup>er</sup> janvier 2019)**

## Remerciements

---

### **A Monsieur Alexis DESMOULIERES, Professeur de physiologie**

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mon parcours universitaire. Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer mon profond respect et ma gratitude.

### **A Madame Anne COUBRET, Praticien attaché du Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges**

Pour l'honneur que vous m'avez fait de diriger ce travail, pour votre disponibilité, ainsi que pour votre gentillesse, veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

### **A Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences en chimie organique et thérapeutique**

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury. Veuillez recevoir ici l'expression de toute ma gratitude.

### **A Monsieur Marcel GONCALVES, Docteur en Pharmacie**

Pour être venu siéger au jury de ma thèse, pour votre implication, votre bienveillance, vos savoirs, votre bonne humeur et tout le plaisir que j'ai eu à travailler avec vous, recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

### **A Monsieur Philippe VIGNOLES, Maître de conférences en biophysique, biomathématiques et informatique**

Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour votre implication, vos idées et votre savoir partagé. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A toutes les équipes officinales qui m'ont accueillie tout au long de mes études universitaires,

#### **A la pharmacie de Rieupeyroux**

Merci pour votre accueil, vos connaissances, et votre gentillesse. Madame et Monsieur VAYSSETTES, Monsieur REY, je tiens à vous remercier de m'avoir transmis le goût pour ce beau métier de pharmacien. Votre parcours et votre pratique au quotidien sont pour moi un modèle.

#### **A la pharmacie GONCALVES**

Angèle, Emilie, et Marie, je vous remercie pour votre joie de vivre et vos conseils ; des collègues peuvent en effet devenir des copines. A Madame GONCALVES, merci de vous être aussi bien occupé de moi. A vous toutes et à Monsieur GONCALVES, pour le bonheur que j'ai eu à venir tous les matins et pour m'avoir appris à être un pharmacien toujours de bonne humeur, merci.

### **A mes parents**

Je tiens à vous remercier pour votre soutien, votre amour et les valeurs que vous m'avez transmises. J'espère que vous êtes fiers de moi, autant que je le suis d'être votre fille.

### **A mon grand frère Arnaud**

Mon modèle depuis mon enfance. Je suis extrêmement fière de l'homme que tu es devenu et je profite de ce travail pour te témoigner tout mon amour.

### **A Vanessa**

Tu fais maintenant partie de la famille. Merci de prendre si bien soin d'Arnaud et de m'avoir donné mon merveilleux filleul Loan que j'aime tant. J'attends avec impatience le petit dernier ou la petite dernière.

### **A mon papi Gabriel et mon tonton Guy**

à qui je pense très fort,

### **A mes mamies Jeannine et Raymonde, à mon papi Claude, à la famille Cartailac et à l'ensemble de ma famille**

qui ont tout le temps été là pour moi, je vous témoigne toute ma tendresse et mon affection.

### **A Marie-Amélie et Marion**

Vous êtes toujours présentes pour moi et notre si longue amitié m'est très importante.

### **Aux magnifiques rencontres que Limoges m'a apportées**

### **A Marjorie**

Pour ces interminables papotages (en sorties champignons et en cours ...).

### **A Noémie**

Pour tous les merveilleux moments passés en ta présence.

### **A Fanny**

Pour toutes nos conversations, nos fous rires, je sais que je peux toujours compter sur toi.



### **A Kévin**

Te supporter encore 3 ans me redonne le sourire.

### **A Etienne**

Une des plus belle personne que je connaisse, et qui a toujours été là pour moi.

### **A Pierre-François**

Pour ton soutien et pour ton excellent choix de petite-copine qui me permet de voir mes 2 grands amis en même temps.

### **A Pierre (Gom)**

Un réel ami pour moi.

### **A tous mes amis**

**Adrien, Alexandre, Antho, Antoine, Baptiste, Cécile, Clément, Guilhem Hugo, Léo, Mounir, Nico, Quentin, Stéphane, Théo, Thibault, Ulysse**

Je vous remercie pour les heureux et merveilleux moments passés avec vous.

### **A mon Thibault**

Parfait inconnu il y a seulement 4 ans, tu es devenu à la fois mon petit-ami, mon meilleur ami, la personne qui me connaît le mieux. Merci pour ton amour.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
I. La Ménopause.....	22
I.1. Généralités .....	22
I.1.1. Définitions .....	22
I.1.1.1 La périménopause.....	22
I.1.1.2 La ménopause.....	22
I.1.2. Données démographiques.....	22
I.2. Les modifications hormonales .....	23
I.2.1. Evolution du capital folliculaire au cours de la vie utérine.....	23
I.2.2. Hormonologie.....	23
I.2.2.1 Les hormones sexuelles.....	23
I.2.2.1.1. Les androgènes .....	23
I.2.2.1.2. Les œstrogènes .....	24
I.2.2.1.3. La progestérone.....	25
I.2.2.2 Hormonologie de la phase de reproduction : le cycle menstruel.....	26
I.2.2.2.1. Rappels anatomiques et physiologiques .....	26
I.2.2.2.2. Le cycle utérin.....	27
I.2.2.2.3. Le cycle ovarien.....	28
I.2.2.2.3.1.1. La folliculogénèse .....	28
I.2.2.2.3.1.1.1. La croissance folliculaire basale.....	28
I.2.2.2.3.1.1.2. La phase folliculaire précoce .....	29
I.2.2.2.3.1.1.3. La phase folliculaire tardive .....	29
I.2.2.2.3.1.1.4. Ovulation .....	30
I.2.2.2.3.2. Phase lutéale.....	30
I.2.2.3 Hormonologie de la périménopause.....	31
I.2.2.3.1. Première phase ou « phase folliculaire courte » .....	32
I.2.2.3.2. Seconde phase ou « phase de corps jaune inadéquat ».....	32
I.2.2.3.3. Troisième phase : anovulation .....	32
I.2.2.4 Hormonologie de la ménopause et de la post-ménopause.....	33
I.3. Diagnostic et Bilan .....	34
I.3.1. Diagnostic .....	34
I.3.1.1 Diagnostic de la périménopause .....	34
I.3.1.2 Diagnostic de la ménopause .....	34
I.3.2. Le suivi de la ménopause .....	35
I.4. Les conséquences de la ménopause .....	35
I.4.1. Les conséquences à court terme.....	35
I.4.1.1 Les troubles climatériques.....	35
I.4.1.1.1. Bouffées de chaleur.....	36
I.4.1.1.2. Variation pondérale.....	36
I.4.1.1.3. Troubles génito-urinaires .....	37
I.4.1.1.3.1. Les organes génitaux externes et le vagin.....	37
I.4.1.1.3.2. L'utérus et les ovaires .....	38

1.4.1.1.3.3. Les troubles urinaires .....	38
1.4.1.2 Modifications corporelles .....	38
1.4.1.2.1. La peau .....	38
1.4.1.2.2. Les phanères .....	39
1.4.1.2.3. Les seins.....	39
1.4.1.3 Altérations de l'humeur et du comportement.....	39
1.4.1.4 Troubles sexuels .....	40
1.4.1.5 Les autres manifestations.....	41
1.4.2. Les conséquences à long terme .....	42
1.4.2.1 Ostéoporose.....	42
1.4.2.2 Risque cardiovasculaire .....	44
1.4.2.3 Les cancers gynécologiques .....	45
1.4.2.3.1. Le cancer de l'endomètre .....	45
1.4.2.3.2. Le cancer du col utérin.....	46
1.4.2.3.3. Le cancer de l'ovaire.....	46
1.4.2.3.4. Le cancer du sein.....	46
1.4.2.4 Troubles cognitifs .....	47
1.4.2.5 Autres conséquences.....	48
II. Le traitement hormonal de la ménopause.....	50
II.1. Le traitement hormonal de la ménopause en France.....	50
II.1.1. Définition .....	50
II.1.2. Indications.....*	50
II.1.3. Modalité de prescription .....	50
II.1.4. Molécules sur le marché .....	51
II.1.4.1 Œstrogènes .....	51
II.1.4.2 Progestatifs.....	54
II.1.4.3 Associations œstro-progestatives fixes .....	55
II.1.4.4 Tibolone.....	55
II.1.5. Les différents schémas de prise .....	56
II.1.6. Interactions médicamenteuses .....	57
II.1.7. Effets indésirables mineurs.....	57
II.2. Un peu d'histoire.....	57
II.2.1. Avant les années 2000 : l'ère du tout THM.....	57
II.2.2. Après les années 2000 : la chute des prescriptions .....	58
II.2.2.1 Women's Health Initiative .....	59
II.2.2.2 Million Women Study.....	59
II.2.2.3 L'étude E3N et ESTHER .....	60
II.2.2.4 Critiques des études.....	61
II.2.3. Rapport Bénéfice/Risque de la Haute Autorité de Santé en 2014 et nouvelles connaissances [5] .....	63
II.2.3.1.1. Bénéfices prouvés des THM.....	63
II.2.3.1.1.1. Troubles vasomoteurs.....	63
II.2.3.1.1.2. Ostéoporose.....	63
II.2.3.1.1.3. Mortalité.....	64
II.2.3.1.1.4. Atrophie vaginale et désir sexuel .....	64
II.2.3.1.1.5. Incontinence urinaire .....	64

II.2.3.1.1.6. Diabète de type 2 .....	64
II.2.3.1.2. Bénéfices probables des THM.....	65
II.2.3.1.2.1. Cancer colorectal .....	65
II.2.3.1.2.2. Risque cardiovasculaire .....	65
II.2.3.1.3. Les risques des THM .....	68
II.2.3.1.3.1. Le cancer du sein.....	68
II.2.3.1.3.2. Le cancer de l'endomètre.....	68
II.2.3.1.3.3. Le cancer de l'ovaire .....	69
II.2.3.1.3.4. Lithiase biliaire.....	69
II.2.3.1.3.5. Fonction cognitive .....	69
II.2.3.1.4. Contre-indication à la prise de THM .....	70
II.2.3.1.5. Rapport bénéfice/risque et recommandations de l'HAS .....	70
II.2.4. Consensus international .....	71
III. Etude des facteurs influençant la prise d'un traitement à la ménopause et des nouvelles alternatives thérapeutiques .....	72
III.1. Etude .....	72
III.1.1. Objectifs .....	72
III.1.2. Matériel et méthode .....	72
III.1.2.1 Type d'étude.....	72
III.1.2.2 Population de l'étude, recueil des données.....	72
III.1.2.3 Analyse des données .....	73
III.1.2.4 Méthode de recherche bibliographique .....	73
III.1.2.5 Analyse statistique.....	74
III.1.3. Résultats .....	74
III.1.3.1 Population de l'étude .....	74
III.1.3.1.1. Âge au moment de l'étude .....	74
III.1.3.1.2. Âge de début de ménopause.....	75
III.1.3.1.3. Présence d'une activité professionnelle.....	75
III.1.3.1.4. Présence d'un conjoint.....	75
III.1.3.2 Prise de traitement médicamenteux ou non au cours de la ménopause .....	76
III.1.3.3 Prise de THM comparée à la prise d'un traitement non hormonal ou à l'absence de traitement au cours de la ménopause .....	77
III.1.3.4 Prise de traitement en fonction du profil des patientes.....	78
III.1.3.5 La prise d'un traitement en fonction des effets de la ménopause .....	79
III.1.3.6 Satisfaction des traitements .....	80
III.1.3.7 Choix du traitement en fonction du professionnel de santé.....	80
III.1.3.8 Cause d'abstention thérapeutique au moment de la ménopause .....	81
III.1.3.9 Suivi gynécologique.....	81
III.1.4. Analyse des résultats.....	82
III.1.4.1 Biais de l'étude .....	82
III.1.4.2 Echantillon .....	82
III.1.4.2.1. Questionnaire.....	82
III.1.4.2.2. Etudiants en pharmacie .....	83
III.1.4.2.3. Patientes .....	83
III.1.5. Discussion.....	83
III.2. Nouvelles alternatives médicamenteuses .....	86

III.2.1. Complexe œstrogénique spécifique à un tissu ou « Tissue Selective Estrogen Complex » (TSEC).....	86
III.2.1.1 Oestrogènes conjugués équins.....	86
III.2.1.2 SERM.....	87
III.2.1.3 Spécialités.....	88
III.2.1.3.1. Duavive® : 0,45 mg CEE / 20 mg BZA.....	88
III.2.1.3.2. Ospemifene.....	89
III.2.2. Ovule à la DHEA.....	90
III.2.3. Estérol.....	90
Conclusion.....	92
Références bibliographiques.....	93
Annexes.....	102
Serment De Galien.....	106

## Table des illustrations

Figure 1 : Les androgènes .....	24
Figure 2 : Les œstrogènes .....	24
Figure 3 : La progestérone .....	25
Figure 4 : Les régulations de la fonction de reproduction chez la femme .....	27
Figure 5 : Durées du recrutement folliculaire et du processus de sélection dans l'ovaire humain.....	29
Figure 6 : Schéma général d'une ovulation.....	31
Figure 7 : Évolution de l'axe gonadotrope de la femme .....	33
Figure 8 : Concentrations plasmatiques des stéroïdes chez la femme en pré et post-ménopause.....	34
Figure 9 : Évolution de la densité minérale osseuse lombaire au cours .....	43
Figure 10 : Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer et la démence.....	48
Figure 11 : Action des œstrogènes sur la dégénérescence des neurones dopaminergiques.....	49
Figure 12 : Différents schémas de traitement hormonaux de la ménopause.*.....	56
Figure 13 : Analyse des résultats de l'étude WHI .....	59
Figure 14 : Evolution des ventes de THM en France .....	61
Figure 15 : Evolution des plaques d'athérome en fonction du moment de prise d'un THM d'après les travaux de Clarkson.....	66
Figure 16 : Étude ELITE, Variation de l'épaisseur intima-média de la Carotide .....	67
Figure 17 : Répartition de la population selon les deux groupes d'âge.....	74
Figure 18 : Proportion de femmes exerçant une activité au moment de la ménopause par catégorie d'âge.....	75
Figure 19 : Proportion de femmes ayant un conjoint au moment de la ménopause par catégorie d'âge.....	76
Figure 20 : Proportion de femmes ayant pris un traitement au moment de la ménopause par catégorie d'âge.....	76
Figure 21 : Proportion de femmes ayant pris un THM ou un traitement non hormonal au moment de la ménopause par catégorie d'âge .....	77
Figure 22 : Proportion des symptômes considérés comme important ou majeur ayant entraîné la prise d'un traitement.....	79
Figure 23 : Composition des œstrogènes conjugués équinés .....	87
Figure 24 : Le bazedoxifène.....	87
Figure 25 : L'ospemifène.....	89

Figure 26 : L'estérol.....91



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les œstrogènes par voie cutané ou orale.....	52
Tableau 2 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les œstrogènes par voie vaginale.....	53
Tableau 3 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les progestatifs .....	54
Tableau 4 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les associations .....	55
Tableau 5 : Relation entre le profil des femmes et la prise d'un traitement médicamenteux ou non .....	78
Tableau 6 : Fréquence des symptômes ayant motivé la prise d'un traitement en fonction du ressenti des femmes .....	79
Tableau 7 : Satisfaction entre un THM et un traitement non hormonal.....	80
Tableau 8 : Fréquence d'avis en fonction du professionnel de santé ayant conduit à la prise d'un THM ou d'un autre traitement.....	80
Tableau 9 : Cause d'abstention thérapeutique au moment de la ménopause .....	81
Tableau 10 : Cause d'abstention thérapeutique au moment de la ménopause.....	81
Tableau 11 : Cause de la non réalisation des examens de suivi gynécologique .....	81

## Liste des abréviations

---

ADH : Hormone Antidiurétique  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
ApoE : Apolipoprotéine E  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BRCA : BReast Cancer  
BZA : Bazedoxifène  
CEE : Conjugated Equine Estrogen  
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use  
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français  
DHEA : Dihydroépiandrostérone  
E2 : 17  $\beta$ -œstradiol  
E3N : Etude Epidémiologique de l'Éducation Nationale  
E4 : estétrol  
ELITE : Early versus Late Intervention Trial with Estradiol  
EMA : European Medicines Agency  
EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition  
ESTHER : EStrogen and THromboembolism Risk study group  
FSH : Folliculated Stimulation Hormone  
GnRH : Gonadotrophine Releasing Hormone  
HAS : Haute Autorité de Santé  
hCG : hormone Chorionique Gonadotrophique  
HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol  
HERS : Heart Estrogen/Progestin Replacement Study  
HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé  
KEEPS : Kronos Early Estrogen Progestin Study  
LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol  
LH : Luteinizing Hormone  
MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale  
MPA : Médroxyprogestérone  
MRS : Menopause Rating Scale  
MWHs : Massachusetts Women's Health Study  
MWS : Million Women Study  
NCEP-ATP : National Cholesterol Education Program  
NGF : Nerve Growth Factor  
NS : Non Significatif  
NSAID : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PEPI : postmenopausal estrogen/progestin interventions

RANK : Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B  
RR : Risque Relatif  
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators  
SMART : Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy  
SMR : Service Médical Rendu  
SBP : Sex Binding Protein  
THM : Traitement Hormonal de la Ménopause  
THS : Traitement Hormonal Substitutif  
TSEC : Tissue Selective Estrogen Complex  
WHI : Women's Health Initiative

## Introduction

---

Etymologiquement, le terme « ménopause » signifie arrêt des règles. Or, cette cessation ne constitue qu'une des multiples facettes de la ménopause qui entraîne de nombreuses perturbations physiques et fonctionnelles à plus ou moins long terme.

En France, l'âge moyen de la ménopause est de 50 ans. En 2015, la population française se composait de 13 millions de femmes de plus de 50 ans, soit 39% de la population féminine. L'espérance de vie d'une femme à 50 ans est d'environ 36 ans. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose maintenant la notion d'espérance de vie sans incapacité. Elle s'intègre non seulement à la notion de santé : « bien-être complet physique, mental et émotionnel », mais aussi au concept de qualité de vie : « perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». La ménopause est donc devenue un véritable problème de santé publique.

A ce jour, dans notre pays, hormis le traitement hormonal de la ménopause (THM) composé d'œstrogène, il n'existe pas d'équivalent pharmaceutique capable de traiter ou d'améliorer les symptômes climactériques. Ce traitement était très largement prescrit avant le début des années 2000.

Cependant, des études et notamment la Women's Health Initiative (WHI), étude américaine parue en 2002, ont rapporté de nombreux effets indésirables. Ces révélations ont bouleversé les pratiques médicales allant remettre en question le rapport bénéfice/risque du THM et conduisant à de nouvelles recommandations en 2004 par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Cette thèse a pour objectif l'étude des nouvelles connaissances concernant la ménopause et ses traitements hormonaux. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la physiologie de la ménopause et aux conséquences qu'elle entraîne. Nous étudierons dans un deuxième temps, le THM en abordant les études qui ont fait polémique et les nouvelles données remettant en question les précédentes recommandations.

Enfin, dans un troisième temps, une étude menée auprès de femmes ménopausées permettra de mettre en lumière les facteurs influençant la prise d'un traitement. Par la suite, nous focaliserons notre attention sur les nouvelles thérapeutiques pouvant répondre aux besoins des femmes.

# I. La Ménopause

## I.1. Généralités

### I.1.1. Définitions

#### I.1.1.1 La périménopause

La périménopause débute quand les cycles menstruels deviennent irréguliers. Selon l'OMS, c'est « la période pendant laquelle apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques annonçant l'approche de la ménopause ». Elle englobe au moins l'année qui suit les dernières règles [1]. En France, elle était appelée à tort « préménopause », terme désignant en réalité, la période des menstruations régulières de la puberté aux premiers signes de la ménopause.

D'après l'étude « Massachusetts Women's Health Study » (MWHS), qui constitue la plus vaste étude menée sur la périménopause, l'âge moyen d'entrée en périménopause est de 47,5 ans et sa durée moyenne est de 3,8 années. Il existe cependant une grande variabilité interindividuelle [2].

#### I.1.1.2 La ménopause

Le terme ménopause vient du grec menos (mois) et pausis (cessation). Il s'agit d'un phénomène physiologique défini par une aménorrhée depuis au moins un an associée ou non à un syndrome climatérique (voir plus loin, paragraphe I.4.1.1.). Elle correspond donc à l'arrêt définitif du fonctionnement ovarien et signe l'épuisement folliculaire de l'ovaire. Cette définition n'est valable que pour les ménopauses naturelles et non artificielles [3]. En effet, une cessation des menstruations peut être la conséquence d'un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie, ou être provoquée par une intervention chirurgicale.

### I.1.2. Données démographiques

La ménopause naturelle survient le plus souvent aux alentours de 51 ans. Cet âge apparaît assez stable au cours des siècles. En France, 10 millions de femmes sont ménopausées et environ 400000 nouveaux cas de ménopause sont recensés par an. 80 % des françaises sont ménopausées entre 45 et 55 ans [4].

Si la ménopause survient avant 40 ans, on parle de ménopause précoce ou d'insuffisance ovarienne prématurée ; elle peut être induite (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie) ou spontanée (anomalies géniques, antécédents familiaux, anomalie auto-immune, etc.). En outre, certains facteurs environnementaux peuvent avancer l'âge de la ménopause ; le tabac, par exemple, avance de 1 à 2 ans l'âge moyen de la ménopause. Après 55 ans, la ménopause sera dite « retardée » [5].

## **I.2. Les modifications hormonales**

### **I.2.1. Evolution du capital folliculaire au cours de la vie utérine**

L'épuisement du stock folliculaire se traduit cliniquement par la ménopause. Ce capital folliculaire est acquis dès la période fœtale. Les gonocytes primordiaux apparaissent à la 3<sup>e</sup> semaine du développement intra-utérin et donnent naissance aux ovogonies à partir du 2<sup>e</sup> mois. Ceux-ci se multiplient par mitose. Ainsi, à la fin du 7<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine, on compte un stock d'environ 7 millions d'ovocytes I bloqués en prophase de la première division méiotique. A partir de cette date, aucun autre ovocyte ne sera produit.

Les ovocytes subiront ensuite un double processus : atrophie d'une part et croissance d'autre part. Le premier processus d'atrophie folliculaire survient durant la vie fœtale et entraîne une perte de 80 % des follicules. A la naissance, le nombre de follicule n'est plus que de 2 millions. Ce phénomène continue et conduit à environ 300000 follicules primordiaux à la puberté. Notons que ce nombre est variable d'une adolescente à une autre. L'atrophie est déterminée génétiquement.

Pendant la durée de la vie reproductive, 400 à 500 follicules pré-ovulatoires vont arriver à maturation chez une femme. Ce qui signifie que 99,9 % des follicules vont subir le processus d'apoptose ou de mort cellulaire programmée. Cette perte corrélée au phénomène d'atrophie survenant avant la puberté, entraîne la ménopause. Elle se produit quand le seuil d'environ 1000 follicules ovariens est atteint. L'ovaire après la ménopause ne sera alors constitué que d'un tissu conjonctif hyperplasié [6].

## **I.2.2. Hormonologie**

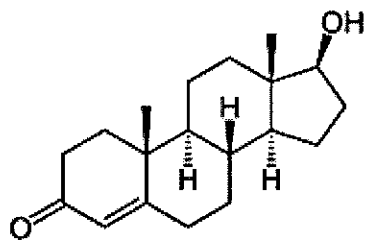
### **I.2.2.1 Les hormones sexuelles**

Les hormones sexuelles représentées par les androgènes, les œstrogènes, et la progestérone agissent spécifiquement sur la sphère génitale mais parfois aussi sur d'autres systèmes. Seuls les œstrogènes et la progestérone sont considérés comme des hormones féminines. Elles appartiennent à la famille des stéroïdes, leur structure de base se retrouve donc dans celle du cholestérol et se différencie en fonction du nombre d'atomes de carbone [7].

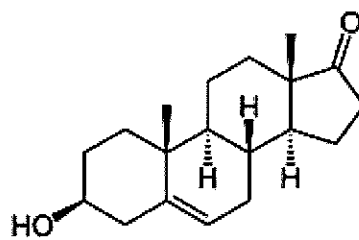
#### **I.2.2.1.1. Les androgènes**

Les androgènes possèdent dix-neuf atomes de carbones et sont synthétisés par les ovaires ou la corticosurrénale. La principale production chez la femme est représentée par le  $\Delta^4$  androstènedione, la dihydroépiandrostérone (DHEA) et accessoirement par la testostérone dont seule la fraction libre (5 %) est active, la plus grande partie étant liée à une protéine de transport SBP (« sex binding protein ») [8]. 60 % de l'androstènedione, 25 % de la testostérone plasmatique et 25 % de la DHEA sont produits par l'ovaire et plus particulièrement par les cellules de la thèque interne, sous l'action de l'hormone lutéinisante, la LH produite par l'antéhypophyse [9]. Le reste est produit par les surrénales.

**Testostérone**



**DHEA**



**Androstènedione**

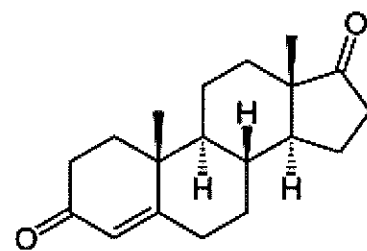


Figure 1 : Les androgènes

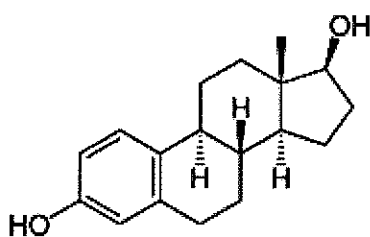
Source : Lopès, *Guide Pratique de la ménopause*

La DHEA agit sur la pilosité, la recherche du plaisir sexuel et l'apparence de la peau. Au cours de la petite enfance, les concentrations plasmatiques sont très basses. Une augmentation de la production des androgènes par la surrénale et notamment de la DHEA survient vers l'âge de 8-9 ans. Les taux plasmatiques les plus élevés sont observés entre 15 et 45 ans puis décroissent pour atteindre des taux plus faibles après 60 ans [10]. De plus, les androgènes agissent positivement sur les tissus musculaires, osseux et cartilagineux [11].

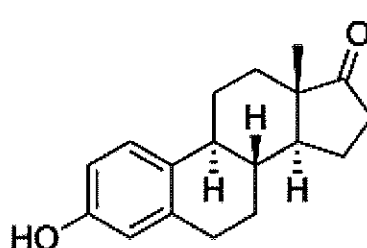
#### 1.2.2.1.2. Les œstrogènes

Les œstrogènes et leurs métabolites dérivent du noyau œstrane à dix-huit atomes de carbone. Il existe quatre principaux œstrogènes naturels : le 17  $\beta$ -œstradiol constituant l'œstrogène de référence, l'œstrone, l'œstriol et l'estétrol (voir figure 26). Ce dernier n'est produit en quantité significative qu'au cours de la grossesse par le placenta.

**œstradiol**



**œstrone**



**œstriol**

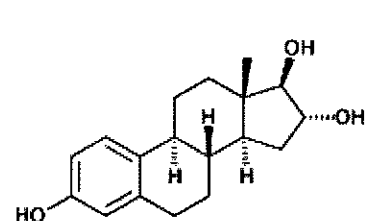


Figure 2 : Les œstrogènes

Source : Lopès, *Guide Pratique de la ménopause*

La sécrétion d'œstradiol résulte d'une aromatisation des androgènes produits par les cellules de la thèque interne du follicule. L'aromatase est synthétisée par les cellules folliculaires sous l'effet de l'hormone folliculo-stimulante, la FSH produite par l'antéhypophyse [9]. Une production périphérique résultant de l'aromatisation des androgènes d'origine surrénalienne par les tissus périphériques (essentiellement le tissu adipeux) permet d'expliquer une imprégnation œstrogénique parfois importante chez la femme obèse ménopausée. Cette aromatisation est la principale source d'œstrogène chez l'homme [12].

Les œstrogènes, à la puberté, interviennent dans le développement des caractères sexuels primaires et secondaires et entraînent une répartition gynoïde du tissu adipeux et un amincissement du derme. Ils accélèrent la croissance, et cet effet est probablement potentialisé par les androgènes. Chez l'adulte, les œstrogènes agissent essentiellement sur l'appareil génital de la femme [13].

### I.2.2.1.3. La progestérone

La progestérone est un stéroïde de vingt et un atomes de carbone. Une très faible quantité est produite par les surrénales, tandis que la majeure partie circulante provient d'une production ovarienne. Cette dernière a lieu essentiellement pendant la seconde partie du cycle, au cours de la phase lutéale. La progestérone provient de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque qui vont former le corps jaune [11].

## Progestérone

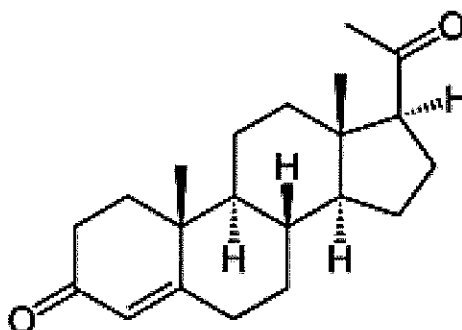


Figure 3 : La progestérone

Source : *Lopès, Guide Pratique de la ménopause*

La principale fonction de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis de maintenir la gestation. Elle est produite pendant les trois premiers mois de grossesse par le corps jaune puis ensuite par le placenta grâce à l'unité foeto-placentaire. Elle favorise donc la transformation de l'endomètre en « dentelle utérine », permet une activité sécrétoire importante des glandes utérines, inhibe les contractions du myomètre et entraîne une coagulation de la glaire cervicale afin d'empêcher le passage de spermatozoïdes. On parle d'activité anti-œstrogénique. La progestérone en synergie avec les œstrogènes participe



aussi au développement de la glande mammaire en favorisant l'accroissement des acinis glandulaires au cours de la grossesse [14].

### **I.2.2.2 Hormonologie de la phase de reproduction : le cycle menstruel**

Afin de mieux comprendre les perturbations de la ménopause, il est important de bien maîtriser les mécanismes de régulation normale du fonctionnement gonadique pendant la période de la vie reproductive. La période qui s'écoule entre le premier jour des règles et le premier jour des règles suivantes est appelé cycle menstruel. Sa durée habituelle est de 28 jours. Le cycle menstruel résulte d'interactions entre des glandes et des organes cibles entraînant des changements physiologiques de l'appareil reproducteur féminin. Le but étant de favoriser la fécondation et la gestation.

Durant le cycle menstruel, la muqueuse utérine s'épaissit en vue d'accueillir un embryon. Dans le même temps se produit le cycle ovarien, dans lequel une cellule sexuelle féminine, ou ovocyte, mûrit en vue de l'ovulation et d'une éventuelle fécondation [9].

#### **I.2.2.2.1. Rappels anatomiques et physiologiques**

Les glandes permettant le cycle menstruel sont :

- L'hypothalamus, petite partie du diencephale qui coordonne l'activité génitale féminine. Il sécrète de façon pulsatile l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou gonadotrophine releasing hormone, la GnRH qui va agir sur l'hypophyse. Sa régulation se fait par rétrocontrôle des stéroïdes sexuels et des hormones hypophysaires, ainsi que par des neurotransmetteurs
- L'hypophyse est une glande comportant deux parties : la neurohypophyse sécrétant l'ocytocine et l'hormone antidiurétique (ADH) produites au niveau hypothalamique, et l'adénohypophyse synthétisant et sécrétant plusieurs hormones et notamment les gonadotrophines. Ces gonadotrophines, LH et FSH, contrôlent le fonctionnement de l'ovaire. Leur production est soumise à un rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels et à l'action des inhibines [15].
- Les ovaires sont les gonades féminines produisant les ovocytes. C'est aussi le lieu de la sécrétion cyclique des stéroïdes sexuels : œstrogènes et progestérone.

Les organes cibles sont :

- Le vagin qui relie les organes génitaux externes au col de l'utérus. L'imprégnation en œstrogène détermine sa souplesse et son humidité.
- L'utérus, situé dans la continuité du vagin, a pour rôle d'assurer la nidation et le développement fœtal. C'est l'organe qui connaîtra le plus de modifications au cours du cycle. (se reporter à la partie : 1.2.2.2. le cycle utérin)

- Les seins qui subissent une différenciation et une prolifération des canaux galactophores et du tissu adipeux sous-cutané sous l'action des œstrogènes.

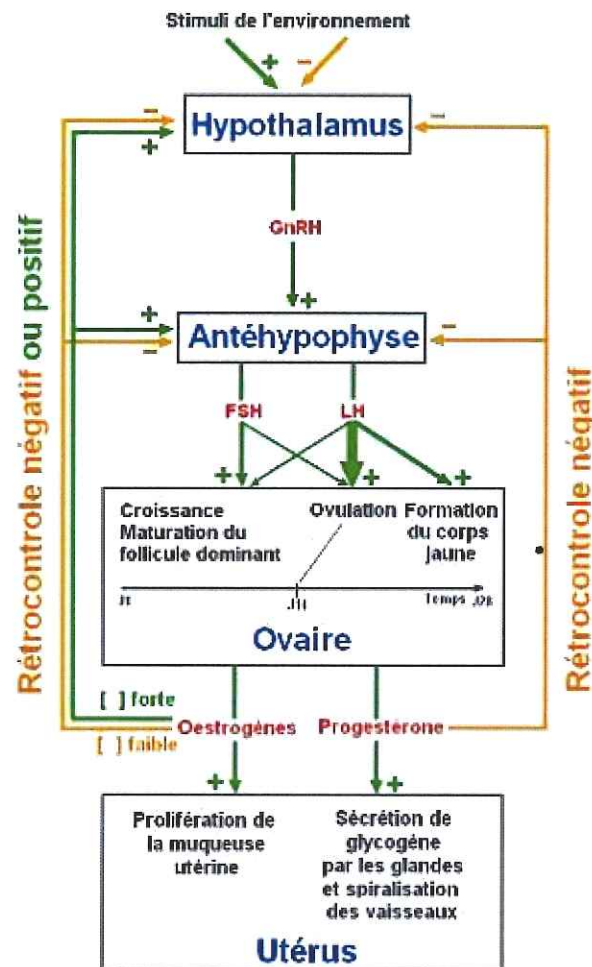


Figure 4 : Les régulations de la fonction de reproduction chez la femme

Source : *Corps humain et santé : la reproduction*

< [http://eric.lacouture.free.fr/lycee/1ereS/cours\\_1ereS\\_ch5.htm](http://eric.lacouture.free.fr/lycee/1ereS/cours_1ereS_ch5.htm)>

#### 1.2.2.2. Le cycle utérin

S'il n'y a pas fécondation, un nouveau cycle débute. Il commence par la phase menstruelle, phase de desquamation se déroulant entre J0 et J4-5. Elle est due à une chute des hormones ovariennes par dégénération du corps jaune, conduisant à une mort des cellules de l'endomètre. L'endomètre va alors se scinder en deux, la couche fonctionnelle sera éliminée, ce sont les règles et la couche résiduelle sera conservée.

S'en suit une phase de régénération de J5 à J8. La production d'œstrogène dans l'ovaire va permettre la croissance de l'endomètre à partir des culs-de-sac glandulaires. De J9 à J14, la phase de prolifération, voit s'allonger les glandes et les artères plus vite que le chorion, ce

qui induit une spiralisations des artères. Sous l'action de la progestérone, entre J15 et J21, une sécrétion de glycogène par les glandes débute ; c'est la phase de transformation glandulaire. La fenêtre d'implantation se situe entre J20 et J23 [16].

La phase de sécrétion glandulaire de J22 à J28 voit le glycogène excrété hors de la cellule : les artéioles atteignent leur spiralisations maximale. L'endomètre de l'utérus est prêt pour jouer son rôle dans la nidation.

### **I.2.2.2.3. Le cycle ovarien**

Le cycle ovarien est composé de plusieurs phases ayant pour but de sélectionner un follicule mature pré ovulatoire, de l'ovulation, et de la formation du corps jaune.

#### **I.2.2.2.3.1.1. La folliculogénèse**

##### **I.2.2.2.3.1.1.1. La croissance folliculaire basale**

Il existe en permanence au sein des ovaires, des cohortes de follicules primordiaux qui entrent en croissance. Les cellules entourant l'ovocyte se multiplient et se différencient en cellules de la granulosa. Le follicule primordial devient alors le follicule primaire mesurant 45  $\mu\text{m}$  de diamètre. Les cellules de la granulosa continuent de se multiplier, ce qui permet d'observer plusieurs couches autour de l'ovocyte I. On parle de follicule secondaire.

Le stroma périphérique commence à se différencier en thèque et les récepteurs de FSH et de LH apparaissent respectivement sur les cellules de la granulosa et de la thèque interne. Quand le follicule secondaire atteint 150  $\mu\text{m}$  de diamètre, il est appelé «follicule pré-antral» [17]. Cette croissance prend environ 120 jours, durant laquelle une grande partie des follicules primordiaux qui ont entamé ce processus de recrutement initial entreront en apoptose.

Les cellules de la granulosa continuent leur croissance et synthétisent un fluide extracellulaire qui va former une cavité unique : l'antrum. Le follicule pré-antral passe ainsi au stade de follicule antral ou tertiaire. Cette dernière phase dure approximativement 71 jours. Ces follicules seront potentiellement recrutés pour se transformer en follicules dominants au cours de la phase folliculaire.

Ces différentes étapes sont indépendantes des gonadotrophines. L'ovocyte semble jouer un grand rôle dans ce phénomène par la sécrétion de multiples facteurs de croissance [18].

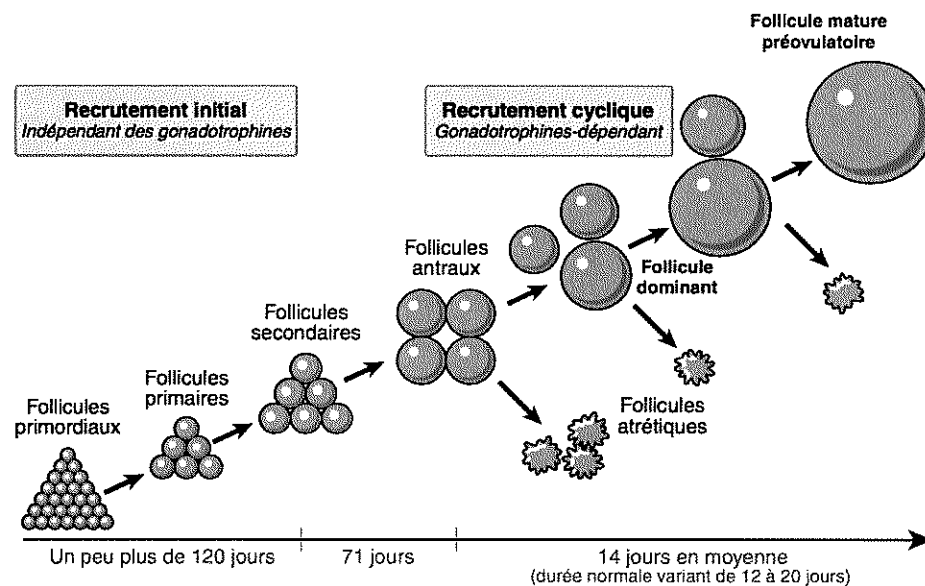


Figure 5 : Durées du recrutement folliculaire et du processus de sélection dans l'ovaire humain

Source : SCD Université de Limoges, Robin G., Cateau-Jonard LS., *Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel, Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique, 2012*

#### 1.2.2.3.1.2. La phase folliculaire précoce

Chaque mois, une dizaine de follicules antraux par ovaire se mettent en place pour entamer un nouveau cycle ovarien. Ce dernier débute le premier jour des menstruations grâce à une élévation transitoire de FSH, appelée « fenêtre de FSH ». Ce processus résulte de la lutéolyse du corps jaune découlant du cycle précédent. C'est la chute des taux d'inhibine A et d'œstradiol sécrétés par le corps jaune qui conduit à une levée du rétrocontrôle négatif de l'axe gonadotrope hypothalamo-hypophysaire.

La FSH se fixe sur les récepteurs des cellules de la granulosa et stimule la croissance folliculaire. Un follicule sera plus sensible et émergera ; c'est le follicule sélectionné mesurant 10 mm. De plus, la FSH provoque un phénomène de différenciation folliculaire avec synthèse d'œstradiol et d'inhibine B par les cellules de la granulosa.

La phase folliculaire précoce dure du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour du cycle menstruel.

#### 1.2.2.3.1.3. La phase folliculaire tardive

L'œstradiol et l'inhibine B produits par l'ensemble des follicules vont exercer un rétrocontrôle négatif sur la FSH, induisant un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope, ce qui conduit à une diminution des taux de FSH. Cette baisse de FSH provoque l'arrêt de la croissance des follicules non recrutés et leur atrésie. Le follicule dont le seuil de sensibilité est le plus faible va devenir alors le follicule pré-ovulatoire ou de De

Graaf. Il va poursuivre sa croissance et terminer la première méiose entraînant la production d'un ovocyte II bloqué en métaphase de la seconde division méiotique et du premier globule polaire [12]. La phase folliculaire tardive se déroule du 8<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour du cycle menstruel.

#### **I.2.2.2.3.1.4. Ovulation**

Elle survient classiquement au milieu du cycle, malgré des variations interindividuelles et entre les cycles. La forte production d'œstrogènes par le follicule dominant va provoquer un pic de FSH et un fort pic de LH environ 10 à 24h avant l'ovulation. Cette élévation de LH va entraîner la mort des cellules de l'épithélium germinatif par ischémie, conduisant à la libération d'hydrolases responsables de la rupture folliculaire. Cette rupture peut être responsable d'une ovulation douloureuse chez certaines femmes. Dans un même temps, il y a reprise de la méiose ovocytaire jusqu'au stade de métaphase II [6].

#### **I.2.2.2.3.2. Phase lutéale**

Les interactions entre la LH et les facteurs de croissance produits par les cellules de la granulosa provoquent une augmentation de l'angiogenèse responsable de la formation du corps jaune. C'est une glande endocrine provisoire formée :

- de petites cellules lutéales produites à partir de la thèque interne. Elles sécrètent de la progestérone,
- de grandes cellules lutéales produites à partir de la granulosa. Elles sécrètent des œstrogènes.

Les hormones stéroïdes et l'inhibine A exercent un rétrocontrôle négatif sur les gonadotrophines hypophysaires. En l'absence de fécondation, la lutéolyse, dégénération du corps jaune se produit après 14 +/- 2 jours d'existence par des mécanismes encore non identifiés [8]. En cas de fécondation, le trophoblaste sécrète l'hormone chorionique gonadotrophique, l'hCG qui permet le maintien du corps. Il assurera la sécrétion des stéroïdes sexuels au début du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, jusqu'à ce que le placenta prenne le relais.

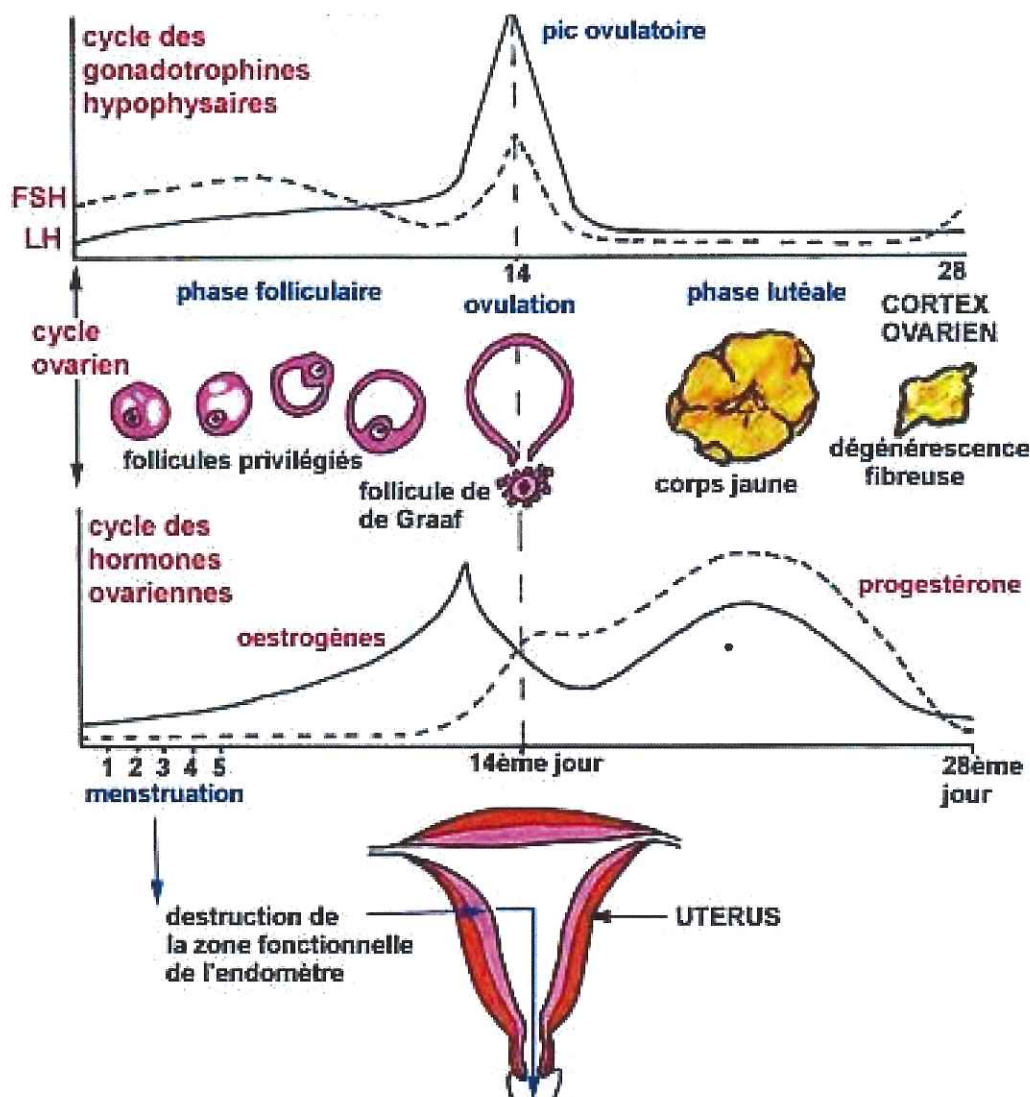


Figure 6 : Schéma général d'une ovulation

Source : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France, *Le cycle menstruel*

< <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel> >

### 1.2.2.3 Hormonologie de la pérимénopause

C'est la période de transition entre la phase reproductive et la phase non reproductive ; il en découle une anarchie hormonale qui est marquée par des modifications de la durée des cycles menstruels. Elle débute en moyenne 5 ans avant la ménopause. Cette période peut être divisée en 3 stades : phase folliculaire courte, phase dite « corps jaune inadéquat » et phase d'anovulation.

#### **I.2.2.3.1. Première phase ou « phase folliculaire courte »**

Les taux plasmatiques de FSH commencent à s'élever alors que les concentrations plasmatiques d'œstradiol, de LH, et de progestérone sont encore normales. Cette élévation entraîne une précocité des ovulations, mais les cycles menstruels restent réguliers et ovulatoires.

- Cette réduction de la phase pré-ovulatoire est due à une diminution du nombre de follicules entraînant une baisse de la sécrétion d'œstrogènes et d'inhibines. Le rétrocontrôle est alors insuffisant et l'adénohypophyse produit donc une plus grande quantité de FSH. La FSH accélère ainsi la maturation folliculaire [19]. Cette période est marquée aussi par une nette réduction de la fertilité par diminution du capital folliculaire.

#### **I.2.2.3.2. Seconde phase ou « phase de corps jaune inadéquat »**

La diminution continue du nombre de follicules, et l'inefficacité de l'augmentation des taux de FSH pour obtenir une maturation folliculaire normale entraînent des ovulations de plus en plus tardives et de moindre qualité. A ce stade, des hyperœstrogénies sont fréquentes, dues à l'hyperstimulation des follicules par la FSH. Le corps jaune sera souvent d'une qualité médiocre, provoquant un raccourcissement de la phase lutéale [19].

De plus, la concentration de progestérone diminue, pouvant avoir pour conséquence un syndrome prémenstruel chez certaines femmes. Ce syndrome se caractérise au niveau physique par une tension mammaire, des œdèmes, des ballonnements abdominaux, une constipation, une asthénie, des céphalées, une variation d'appétit, des troubles de la libido, etc. Au niveau psycho-émotionnel cela se traduit par : une irritabilité, des insomnies, un défaut de concentration etc. [20]

Enfin, l'hyperœstrogénie peut entraîner des lésions tissulaires de type hyperplasie endométriale, des ménorragies, une mastopathie bénigne ou des fibromes utérins.

#### **I.2.2.3.3. Troisième phase : anovulation**

L'épuisement folliculaire a pour résultat l'anovulation. Il n'y a plus de corps jaune, et donc plus de sécrétion de progestérone. Le taux de LH augmente et le taux d'œstradiol continue de fluctuer ce qui peut avoir comme conséquence, des hémorragies de privation espacées et irrégulières [19].

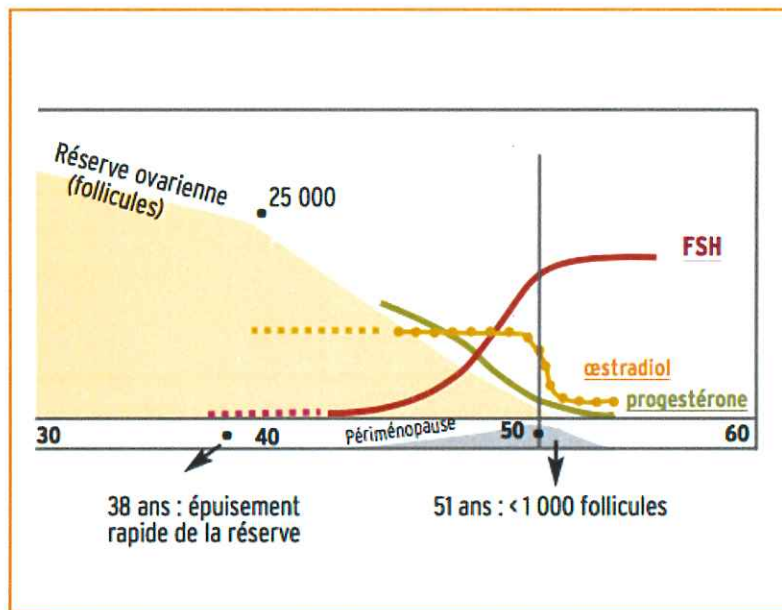


Figure 7 : Évolution de l'axe gonadotrope de la femme

Source : SCD Université de Limoges, *Qu'est-ce que la ménopause?*, La revue du praticien, 2005 : 55

#### I.2.2.4 Hormonologie de la ménopause et de la post-ménopause

La ménopause correspond à la perte de réponse ovarienne aux gonadotrophines. L'ovaire atteint un seuil critique d'environ 1000 follicules. La période d'instabilité hormonale a disparu et les modifications endocriniennes sont plus marquées. Elles se traduisent par une élévation des gonadotrophines, reflet de la réduction importante du capital folliculaire et, de la chute de la sécrétion de l'inhibine B et des stéroïdes sexuels qui n'exercent donc plus leur effet de rétro-inhibition de sécrétion des gonadotrophines. Cette élévation est surtout marquée pour la FSH (x10) et à un degré moindre pour la LH (x3). Le taux de FSH reste stable dans son élévation alors que le taux de LH peut subir des variations chez le même sujet [21].

La production d'œstradiol est effondrée. Le principal œstrogène chez la femme ménopausée est donc l'œstrone provenant d'une conversion périphérique des androgènes surrenaliens, plus particulièrement de l'androstènedione. Sa production dépend du pouvoir d'aromatization du foie et du tissu adipeux. Ce pouvoir d'aromatization a tendance à augmenter avec le poids mais aussi avec l'âge [19]. C'est pourquoi, l'existence d'une corrélation entre le poids, ou l'IMC (Indice de Masse Corporelle), et l'incidence des cancers du sein et de l'endomètre est bien établie chez les femmes ménopausées [22].

Les concentrations plasmatiques de progestérone sont bien entendues toujours nulles à ce stade. L'aménorrhée est alors définitive.



	<b>Préméno- pause</b>	<b>Postméno- pause</b>
Estradiol (pg/ml)	50-300	15
Estrone (pg/ml)	40-200	40
Delta4-androstènedione (ng/ml)	1,4	0,8
Testostérone (ng/ml)	0,4	0,15
FSH (mUI/ml)	2-4	70-150
LH (mUI/ml)	2-4 (Pic 40-80)	35-70

Figure 8 : Concentrations plasmatiques des stéroïdes chez la femme en pré et post-ménopause

Source : SCD Université de Limoges, *Exploration de la ménopause, Revue francophone des laboratoires, supplément n°379, fév 2006*

### **I.3. Diagnostic et Bilan**

#### **I.3.1. Diagnostic**

##### **I.3.1.1 Diagnostic de la périménopause**

Le diagnostic de cette période sera un diagnostic clinique. En effet, les variations de FSH et d'œstradiol rendent difficile l'évaluation du profil hormonal de la femme. Les dosages hormonaux présentent un intérêt dans le cadre d'un bilan de stérilité chez les femmes de plus de 40 ans. L'élévation des taux de FSH en tout début de cycle et de l'œstradiol au 3<sup>e</sup> jour est un signe probable de problème de fertilité. A la même période le dosage de l'inhibine B est un bon marqueur de la réserve folliculaire [12].

##### **I.3.1.2 Diagnostic de la ménopause**

Le diagnostic de la ménopause est lui aussi clinique. Elle se définit par une aménorrhée depuis un an chez une femme d'un âge compatible, éventuellement associée à un syndrome climatérique (voir plus loin, paragraphe I.4.1.1.). Un diagnostic différentiel sera quand même recherché, et notamment une éventuelle grossesse [3].

L'examen débute pas un interrogatoire afin d'évaluer les facteurs de risques cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle, coronaropathie et dyslipidémies. Il sera évoqué : l'âge de ménopause de la mère ainsi que les antécédents personnels et familiaux de phlébites, de cancers, de fractures, d'ostéoporose et d'affection hépatique grave [23].

L'examen clinique est général : pression artérielle, poids, taille ; et gynécologique : seins, touchers pelviens, présence de glaire au niveau du col utérin et vulve.

Un « test au progestatif » peut éventuellement être réalisé même s'il n'est pas obligatoire dans les ménopauses typiques. Il consiste en l'administration d'un progestatif du 1<sup>er</sup> au 10<sup>e</sup>

jour de chaque mois. La survenue d'hémorragie de privation témoigne de l'imprégnation œstrogénique endogène. Dans le cas d'une aménorrhée persistante, il faudra répéter le test pendant 2 à 3 mois. C'est un marqueur plus fiable de la persistance d'une sécrétion ovarienne que le dosage plasmatique isolé d'œstradiol et de FSH [12].

En effet, si ce dosage montre des taux d'œstradiol bas et de FSH hauts, il est en faveur d'une défaillance ovarienne. Cependant, la sécrétion ovarienne reste longtemps variable d'un jour à l'autre, et l'épuisement de cette sécrétion peut s'étaler sur plusieurs mois, voire des années, avec des rebonds possibles. Un dosage isolé n'est donc qu'un élément d'indication [19]. Il ne sera réalisé qu'en cas de difficulté diagnostique chez une patiente ayant subi une hystérectomie ou prenant une contraception œstroprogestative [21].

### **I.3.2. Le suivi de la ménopause**

Par la suite, la patiente devra réaliser tous les 2 ans une mammographie et tous les 3 ans un frottis cervico-vaginal. D'autres examens biologiques devront être effectués périodiquement : glycémie et exploration des anomalies lipidiques (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol).

Une mesure de la densité minérale osseuse peut aussi être réalisée en cas de présence de facteurs de risque fracturaire (IMC<19, traitement par analogues de la GnRH ou par corticoïdes, antécédent familial de fracture du col du fémur) (23).

### **I.4. Les conséquences de la ménopause**

Au cours de la ménopause, les femmes peuvent être confrontées à diverses manifestations inhabituelles et parfois sources d'inconfort. Généralement, on distingue les troubles se manifestant à court terme et ceux apparaissant après des délais plus longs parfois de quelques années.

#### **I.4.1. Les conséquences à court terme**

##### **I.4.1.1 Les troubles climatériques**

Le climatère désigne la période des changements physiques, endocriniens et psychologiques au cours de la ménopause. C'est donc l'ensemble des symptômes induits par la carence œstrogénique, présents déjà lors de la périménopause. Ils peuvent être très variables d'une femme à une autre, par leur intensité, leur fréquence, leur moment d'apparition et leur durée. Les troubles climatériques ne représentent pas un danger pour la santé mais peuvent altérer la vie personnelle, familiale et professionnelle de la femme.

Les troubles climatériques regroupent les bouffées de chaleur, les effets sur le système nerveux central, la peau, la vessie et le vagin.

Différentes échelles peuvent d'ailleurs évaluer la qualité de vie après la ménopause en quantifiant les symptômes et leur évolution en fonction des traitements proposés, comme la « menopause rating scale » ou MRS [3].

#### **I.4.1.1.1. Bouffées de chaleur**

Elles constituent le symptôme le plus caractéristique de la ménopause. Aussi appelées bouffées vasomotrices, elles concernent 75% des femmes [24]. Elles débutent 3 fois sur 4 durant la périménopause et se terminent en général 2 à 3 ans après le début de la ménopause. L'étude de Kronenberg a montré que 60 % des femmes avaient des bouffées de chaleur pendant moins de 7 ans, 25% entre 7 et 15 ans, et 15% pendant plus de 15 ans [25]. Il n'est donc pas rare de rencontrer des femmes de 70 ans et plus encore (très) gênées par des bouffées de chaleur.

Une bouffée de chaleur est une sensation de chaleur intense touchant la face, le cou et le thorax. Elle se déroule en trois phases :

- première phase inconstante appelée aura ou prodrome : c'est la survenue de frissons, de tremblements, de malaise, et/ou de vertiges ;
- deuxième phase avec sensation de chaleur, débutant au niveau du thorax et des épaules, puis s'étendant au cou et à la face, avec apparition de rougeurs et de sueurs ;
- troisième phase de résolution avec hypersudation, palpitations et retour à l'état normal.

Les bouffées de chaleur durent de trente secondes à deux minutes et sont imprévisibles et irrépressibles. Elles peuvent être provoquées par une émotion ou un stress. Leur intensité et leur nombre varient considérablement d'une femme à l'autre et parfois chez la même femme au cours du temps. Leurs fréquences d'une quinzaine à une vingtaine par jour et par nuit, peut constituer une grande gêne [24].

La physiopathologie des bouffées de chaleur reste, à ce jour, inconnue. L'hypothèse la plus probable est celle d'une dysfonction des mécanismes de thermorégulation par privation œstrogénique qui bouleverse les concentrations de sérotonine et de noradrénaline [26]. L'organisme ne peut plus maintenir une température constante par modification de l'afflux de sang au niveau de la peau [21]. En effet, lors d'une ovariectomie, les bouffées de chaleur apparaissent directement. Or, une femme née sans ovaire n'en souffre pas. Les bouffées vasomotrices représentent donc bien la réaction des centres vasomoteurs centraux à la disparition des œstrogènes auxquels ils étaient depuis longtemps conditionnés [27].

Parallèlement à ce trouble, les femmes peuvent être sujettes à des sueurs nocturnes. Ces dernières peuvent survenir au cours d'une bouffée de chaleur ou de façon isolée. Elles s'accompagnent souvent de réveils et sont donc source d'insomnies épuisantes [24].

#### **I.4.1.1.2. Variation pondérale**

Cette « prise de poids », pouvant être morbide dans de rares cas, peut être très gênante et source de complexes chez certaines femmes [27]. Cependant, il est inexact de prétendre que la ménopause fait grossir. Il s'agit d'une confusion car entre 40 et 55 ans, il y a une accentuation de la prise de poids qui était auparavant progressive au cours de la vie. Une femme européenne prend environ 10 kg entre 18 et 55 ans.

Il existe en effet, une fonte musculaire en raison d'une insuffisance d'activité physique à cette période. Il en résulte une diminution de la dépense énergétique. Ainsi pour la même consommation alimentaire, le poids augmente. Cette prise de poids est la conséquence d'un déséquilibre entre ce que l'on consomme et ce que l'on dépense [28].

La carence en œstrogène conduit à une modification de la répartition de stockage des graisses. Ainsi, il n'est pas rare, d'entendre l'expression « je prends du ventre ». Cette redistribution des graisses vers la taille et l'abdomen peut favoriser la prévalence du syndrome métabolique [23]. Selon le NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program), il est défini, en l'absence d'un diabète établi, par l'existence d'au moins 3 des critères suivants :

- tour de taille  $\geq 102$  cm chez l'homme, ou  $\geq 88$  cm chez la femme ;
- une élévation de la pression artérielle (systolique  $\geq 130$  mmHg et/ou diastolique  $\geq 85$  mmHg) ;
- une glycémie à jeun  $\geq 1,10$  g/l ;
- des triglycérides  $\geq 1,50$  g/l ;
- un HDL-cholestérol  $< 0,40$  g/l chez l'homme,  $< 0,50$  g/l chez la femme.

Il peut être à l'origine d'une insulino-résistance et témoigner d'un risque cardiovasculaire accru [29].

Notons aussi que l'hyperœstrogénie en péri-ménopause lors de la phase de « corps jaune inadéquat » peut entraîner une rétention d'eau et instaurer une sensation de gonflement.

#### **1.4.1.1.3. Troubles génito-urinaires**

Les troubles génito-urinaires, liés à l'arrêt de sécrétions des œstrogènes touchent en moyenne deux femmes sur trois. Un grand nombre d'entre elles, par pudeur et par manque d'information s'en accommode. S'en suit alors un fort impact négatif sur la qualité de vie et sur la sexualité. Or, un arrêt des activités sexuelles aggrave ou entraîne l'atrophie des organes génitaux [21].

##### **1.4.1.1.3.1. Les organes génitaux externes et le vagin**

Les grandes et les petites lèvres se dépigmentent, s'amincissent et deviennent moins saillantes, le repli des petites lèvres pouvant même disparaître. L'orifice vulvaire se rétrécit, ainsi que la lumière vaginale, et les culs-de-sac vaginaux s'estompent [30]. De plus, la pilosité du pubis et de la vulve tend à disparaître.

Le vagin perd sa souplesse et devient sec, cela est dû à l'hypœstrogénie. Il existe dans le vagin des récepteurs aux hormones ovariennes qui, stimulés, permettent le maintien d'une certaine humidité, de la souplesse et de la trophicité [24]. De plus, l'épithélium vaginal se modifie, s'amincit, et la charge en glycogène des cellules disparaît, favorisant la sécheresse. L'atrophie est responsable d'une dyspareunie (douleur génitale persistante ou récurrente, lors de la pénétration vaginale) et peut entraîner une baisse des rapports sexuels [3].

La sécheresse va (en quelques mois ou quelques années) gagner l'ensemble du vagin, en commençant par l'entrée du vagin qui va d'abord se rétrécir, gênant puis finissant par

interdire la pénétration. Le délai d'apparition de la sécheresse est propre à chaque femme. Il se peut aussi, que la trophicité vaginale reste suffisante [28].

De plus, la période de la ménopause voit augmenter le risque d'infection vaginale. Les cellules superficielles et intermédiaires de la muqueuse vaginale ne produisent plus de glycogène. Or, les lactobacilles produisent, par hydrolyse du glycogène, de l'acide lactique responsable d'un pH inférieur à 5. Le pH étant alors plus élevé, le vagin n'est plus protégé des infections. S'ajoute à ce phénomène, le risque de saignement au cours des rapports sexuels en raison de l'atrophie et de la sécheresse [21]. Il faudra donc veiller à différencier des démangeaisons dues à une simple sécheresse, de celles provoquées par une infection.

#### **1.4.1.1.3.2. L'utérus et les ovaires**

L'atrophie du col utérin est marquée par une diminution de la taille du col. Les lèvres du col se rapprochent et l'orifice cervical tend à se fermer, voire même à disparaître [24]. Le volume de l'utérus diminue, ainsi que l'épaisseur de l'endomètre, passant de 2-3 mm dans les premières années de la ménopause, à une épaisseur non mesurable.

Les ovaires vont eux aussi s'atrophier et devenir quasiment non visibles à l'échographie.

#### **1.4.1.1.3.3. Les troubles urinaires**

Même si l'effet du vieillissement semble prédominer, la ménopause joue un grand rôle dans l'apparition d'une incontinence d'effort [31]. L'urètre va devenir moins souple, et moins fonctionnel. Physiologiquement, lorsque la vessie atteint un seuil de volume de remplissage, le detrusor se contracte et les sphincters se relâchent, permettant ainsi la miction, le vidage de la vessie. A la ménopause il peut y avoir un dysfonctionnement du detrusor, qui commence à se contracter dès qu'une petite quantité d'urine est emmagasinée dans la vessie, entraînant une fréquence augmentée des mictions. De plus, une diminution de la tonicité des muscles pelviens favorise l'incontinence urinaire et anale. Les œstrogènes ayant de nombreux récepteurs à ces niveaux semblent très impliqués dans ces mécanismes [2].

### **1.4.1.2 Modifications corporelles**

#### **1.4.1.2.1. La peau**

Le vieillissement cutané est un processus physiologique défini par l'ensemble des altérations du revêtement cutané qui survient au fil des ans. Trois types de vieillissement peuvent être différenciés : le vieillissement extrinsèque, le vieillissement hormonal et le vieillissement intrinsèque. Ce dernier peut être défini comme l'horloge biologique qui affecte la peau de la même façon que les autres organes [32]. Le vieillissement extrinsèque sera avant tout déterminé par l'exposition au rayon ultra-violet mais aussi au tabac, et récemment, on y rajoute également l'exposition à la pollution atmosphérique. La peau après l'utérus, est le tissu de l'organisme qui contient le plus de récepteurs aux œstrogènes, tout particulièrement au niveau du visage. La carence en œstrogène majore donc les paramètres du vieillissement cutané.

On note un amincissement de l'épiderme, par diminution de l'hydratation de la couche cornée. La peau devient sèche et rugueuse, et la cicatrisation est plus longue. Un éclaircissement de la peau par diminution du nombre de mélanocytes est aussi observé.

Au niveau du derme, les concentrations en acide hyaluronique, en eau, et en glycosaminoglycanes chutent. Le maillage du collagène (qui confère à la peau ses propriétés mécaniques) devient lâche et les fibres élastiques (qui confèrent à la peau ses propriétés élastiques) se rigidifient et se dégradent, l'organisation de ces protéines de la matrice extracellulaire apparaît alors désordonnée. La vascularisation du derme est plus faible. Ces phénomènes conduisent à l'augmentation de la laxité de la peau provoquant des rides [8]. La perte d'élasticité cutanée entraîne un affaissement général de la peau, visible notamment au niveau du cou.

En péri-ménopause, une hyperandrogénie peut entraîner une hyper-séborrhée du visage et du cuir chevelu, provoquant de l'acné. A la ménopause, il y a également un arrêt de la production de sébum.

#### **1.4.1.2.2. Les phanères**

Les phanères possèdent des récepteurs aux hormones stéroïdes.

Dans un premier temps, les cheveux seront gras puis deviendront secs, ternes et cassants dans un second temps. On assiste à une dépigmentation pilaire responsable du grisonnement, une diminution de la densité capillaire, une réduction du diamètre des tiges pilaires, rendant la chevelure plus fine. Les zones les plus touchées sont le vertex de la tête et parfois les côtés [33]. Dans certain cas, ce phénomène peut conduire à une alopecie androgénique par déséquilibre de la balance androgène/oestrogène/progestérone.

Cette hyperandrogénie peut conduire à une pilosité anormalement importante au niveau des joues et de la lèvre supérieur. A contrario, on observe une diminution de la pilosité dans les zones où cette pilosité dépend des oestrogènes. Elles se situent au niveau axillaire et pubien, au niveau des jambes et des bras [31].

La croissance des ongles ralentit avec une perte de la transparence prenant même un aspect atrophique au niveau des ongles des orteils [8].

#### **1.4.1.2.3. Les seins**

Le sein à la ménopause est constitué essentiellement de tissu adipeux. La glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux due à la prise de poids souvent observée (voir précédemment, 1.4.1.1.2. Variations pondérales). La taille et la pigmentation des mamelons diminuent, et leur pouvoir érectile disparaît [21].

#### **1.4.1.3 Altérations de l'humeur et du comportement**

Au cours de la ménopause, et plus particulièrement de la péri-ménopause, des troubles de l'humeur sont souvent présents, même si aucun lien n'a été confirmé. Ils peuvent prendre la forme d'irritabilité, de nervosité, d'insomnies ou de syndrome dépressif. Selon une étude

publiée par « l'International Health Foundation », 40% des patientes incluses en souffraient [34].

16 à 38 % des femmes ménopausées souffrent d'asthénie, 30 % d'insomnies, souvent dues aux réveils nocturnes occasionnés par les bouffées de chaleur et, 10 % auraient un syndrome dépressif. Ce syndrome dépressif prend la forme d'une morosité, d'une démotivation, d'angoisse et d'une tristesse inhabituelle. Il est d'ailleurs reconnu que le 2<sup>e</sup> pic de fréquence des suicides chez les femmes s'étale entre 45 et 55 ans. Les altérations semblent proportionnelles à l'importance des bouffées de chaleur car celles-ci provoquent des perturbations de la qualité de vie [23].

Il semble que la progestérone agirait comme un tranquillisant, et que les œstrogènes auraient un effet antidépresseur. Ces derniers ont des récepteurs dans des régions cérébrales actives sur l'humeur et le comportement : l'hippocampe, l'hypothalamus, les amygdales et le cortex cérébral. Des études animales ont montré que les œstrogènes contribuent à augmenter l'activité de la tryptophane hydroxylase, enzyme impliquée dans la synthèse de la sérotonine. De plus, ils augmenteraient la densité des sites du transporteur de la sérotonine [21]. L'hypœstrogénie entraînerait donc un syndrome dépressif. De même, les œstrogènes diminueraient le nombre d'éveils nocturnes par diminution des sueurs nocturnes.

On peut cependant affirmer que ces manifestations psychologiques se retrouvent plus souvent chez des femmes ayant déjà une fragilité émotionnelle ou ayant des antécédents de dépression [24].

Les troubles du sommeil sont aussi très présents dans les plaintes chez les femmes au cours la ménopause. Leur étiologie n'est pas encore très connue [35]. Il n'y aurait pas de lien direct entre la baisse des hormones stéroïdes et les insomnies. En effet, selon une étude, l'efficacité sur la qualité du sommeil d'un traitement hormonal de la ménopause (THM) ne serait notable seulement chez les femmes ayant des troubles vasomoteurs [36]. De plus, de nombreux autres facteurs entreraient en jeu, tels qu'un syndrome dépressif associé, l'anxiété, les situations familiales et professionnelles, *etc.* [37]. Cependant, les troubles du sommeil peuvent conduire à une dépression. Il est donc important de ne pas les négliger.

N'oublions pas que le moment de la ménopause est très souvent associé à une période de transition chez la femme : départ des enfants du foyer, problème pour retrouver un emploi en cas de chômage, acceptation de devenir grands-parents, perte de ses propres parents, *etc.*

#### **1.4.1.4 Troubles sexuels**

Bien que peu souvent évoqués, de par leur caractère intime, les troubles sexuels sont assez fréquents à la ménopause. Il peut s'agir d'une baisse de la libido, d'une difficulté à avoir des orgasmes ou de dyspareunies. Leurs causes sont multifactorielles : anatomique, physiologique, psychologique et social.

L'hypœstrogénie va entraîner, comme mentionné plus haut, une atrophie génitale avec une sécheresse vaginale pouvant causer des dyspareunies. On note aussi une baisse de la sensibilité clitoridienne mais dans certains cas une augmentation. Les bouffées de chaleurs et l'incontinence peuvent diminuer et annuler la libido.

Le rôle de la testostérone sur la libido a été largement démontré. Dans une étude, trois groupes de femmes ménopausées chirurgicalement prenaient respectivement de la testostérone ou des œstrogènes ou un placebo. Le groupe ayant l'augmentation des fantasmes et du désir sexuel la plus grande était celui ayant reçu la testostérone [38]. En effet, la baisse du désir sexuel serait en lien avec une baisse des taux de testostérone libre et d'androstènedione [39].

A ces causes, se rajoute l'impact psychologique. La libido est propre à chacune. Elle est influencée par de nombreux facteurs : vécu, éducation, climat conjugal, tempérament, *etc.* Souvent l'homme est tenu pour responsable par la femme. En effet, pour qu'une femme ait envie de rapports sexuels, elle doit se sentir elle-même désirable et désirée [24].

Cette perte de désir n'est pas valable pour toutes les femmes, certaines verront au contraire leur libido augmenter. En outre, elle n'est pas irréversible. La plupart des femmes qui se plaignent de cette perte de désir sont celles qui avaient une sexualité satisfaisante avant la ménopause. Le ralentissement des fonctions sexuelles doit entraîner des ajustements qui peuvent ne pas être entrepris car le partenaire craint lui aussi d'avoir des problèmes en vieillissant.

De plus, avec l'âge, des pathologies cardiovasculaires, un diabète de type II, la prise de médicaments (antihistaminiques, antihypertenseurs, neuroleptiques..) peuvent affecter les relations sexuelles.

Dans notre société, la ménopause présente une connotation négative, elle signe la diminution du désir et la perte d'un corps jeune synonyme de beauté et de performance physique. L'image socioculturelle véhiculée par les médias est fort inégale pour l'homme ou la femme. Le séducteur aux tempes grisonnantes n'a pas encore d'égal dans le sexe opposé. Cette survalorisation de l'image de la jeunesse porte bien plus préjudice à la femme qu'à l'homme [40].

#### **1.4.1.5 Les autres manifestations**

Elles englobent tous les troubles fonctionnels rencontrés au moment de la ménopause. Ils sont différents en fonction des femmes et peuvent toucher tous les organes. Leur physiopathologie est encore méconnue, étant donné qu'aucune lésion organique n'a été trouvée. Il est encore difficile de faire la part entre les manifestations qui incombent à la ménopause ou celles provoquées par le vieillissement. Nous allons donc aborder une liste non exhaustive de ces manifestations :

- douleurs articulaires

Elles sont très fréquentes avec l'avancée en âge et peuvent toucher toutes les articulations. Leur retentissement sur la qualité de vie peut aggraver un syndrome anxio-dépressif. Bien que les antécédents familiaux, l'IMC, les traumatismes aient une importance majeure, les stéroïdes et donc la ménopause joueraient aussi un grand rôle. Les femmes ménopausées souffrent deux fois plus d'arthralgie, notamment au niveau des mains que les hommes. Selon une étude anglaise, ces douleurs aux mains apparaissent dans les 4 ans suivant la ménopause ou l'arrêt d'un THM [41]. Si la présence de récepteurs aux œstrogènes au niveau du cartilage, de l'os sous-chondral, des tendons et des muscles n'est plus à prouver,



les études sont contradictoires sur la relation entre la baisse d'œstrogène et l'apparition de l'arthrose [42].

- céphalée et migraine

Il semblerait que la fréquence de migraine diminuerait de 2/3 à la ménopause. Ceci n'est pas vrai chez toutes les femmes [43]. De plus, les céphalées de tension et les réveils avec céphalée paraissent augmenter [44].

## **1.4.2. Les conséquences à long terme**

### **1.4.2.1 Ostéoporose**

L'ostéoporose et les fractures associées représentent un véritable problème de santé publique. Aujourd'hui, on estime que 39% des femmes autour de 65 ans souffrent d'ostéoporose et 70% après 80 ans. En France, chaque année, l'ostéoporose provoque 70000 fractures de vertèbre, 60000 du col du fémur et 35000 du poignet [45]. Entre 60 ans et la fin de sa vie, 1 femme sur 3 aura une fracture ostéoporotique, 1 sur 10 sera une fracture de l'extrémité supérieur du col du fémur, responsable d'une mortalité à 1 an, estimée à 20% [46].

Il s'agit d'une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et d'une altération de la microarchitecture du tissu osseux, responsables d'une fragilisation osseuse et d'une augmentation du risque de fracture [47]. Il existe un déséquilibre entre la formation de la matrice par les ostéoblastes et la résorption assurée par les ostéoclastes. Tous les os peuvent être atteints. Mais, chronologiquement, c'est d'abord l'os trabéculaire (vertèbres, poignets) qui est touché, l'ostéoporose corticale (fémur) est plus tardive. L'ostéoporose est asymptomatique en l'absence de fracture.

Deux types d'ostéoporose sont à différencier :

- ostéoporose primaire ou "primitive" : forme la plus fréquente, elle est liée à l'âge et survient en particulier chez la femme lors de la ménopause. On parle alors d'ostéoporose post-ménopausique. La forme sénile apparaît, quant à elle, vers l'âge de 70 ans. Lorsqu'elle apparaît chez des individus très jeunes (25-30 ans), la maladie présente alors une forte composante génétique.
- ostéoporose secondaire survient après certaines maladies (polyarthrite rhumatoïde, hyperactivité de la glande thyroïde ou des glandes parathyroïdes, certaines tumeur, etc.) ou certains traitements (corticothérapie ou certains traitements utilisés dans les suites de cancers du sein) [45].

L'acquisition du capital osseux se fait à l'adolescence. Si le gain de masse osseuse au cours de la croissance n'est pas optimal, il y aura un risque d'ostéoporose. Entre 20 et 30 ans une perte progressive de tissus osseux débute et se poursuit jusqu'à la fin de la vie. A partir de la ménopause, cette perte s'accélère et évolue avec 10 ans d'avance en comparaison à un homme. Ce phénomène est dû à la chute des œstrogènes.

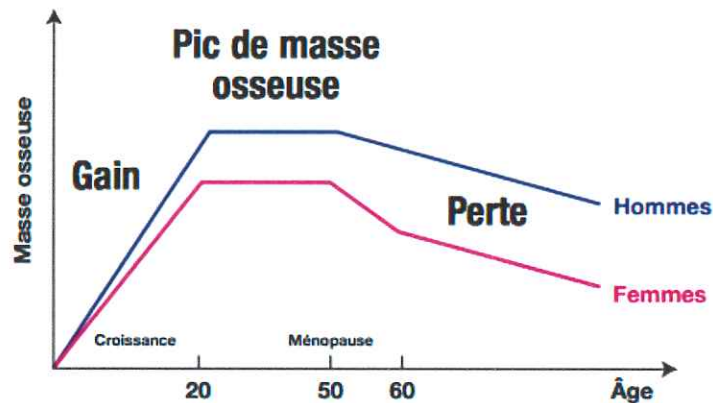


Figure 9 : Évolution de la densité minérale osseuse lombaire au cours de la vie chez la femme et chez l'homme

Source : SCD Université de Limoges, *Ostéoporose*, Dr Rousière M., *La du praticien*, vol. 60, mai 2010

L'activité des ostéoclastes est régulée par diverses molécules de signalisation, notamment par le RANK ligand. Celui-ci favorise la différenciation, l'activation, et la survie des ostéoclastes *via* une interaction avec son récepteur RANK. Une fois activé, les ostéoclastes déclenchent la résorption osseuse. Il semble que les œstrogènes répriment la signalisation du RANK ligand. La régulation négative de l'expression du RANK ligand entraîne une réduction de l'activation du RANK et une baisse consécutive de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Les œstrogènes stimulent aussi l'ostéoprotégérine qui inhibe l'activité du RANK ligand en l'empêchant d'interagir avec son récepteur. La chute du taux d'œstrogènes à la ménopause augmente la production du RANK ligand qui est donc associée à une résorption osseuse, ce qui conduit à une perte de densité osseuse [48].

Classiquement, le diagnostic d'ostéoporose se fait par la mesure de la Densité Minérale Osseuse ou DMO chez les patientes ménopausées avec fracture non traumatique et chez les patientes ménopausées sans fracture mais présentant des facteurs de risque fracturaire :

- âge > 60 ans,
- antécédents personnels : fractures « de fragilité », fractures à l'âge adulte, ménopause précoce, immobilisation prolongée, carence vitaminocalcique, corticothérapie,
- antécédents familiaux : fracture du col fémoral chez les parents de 1er degré,
- insuffisance de masse corporelle (IMC < 19 kg/m<sup>2</sup>),
- tabagisme,
- situations entraînant des risques de chutes : baisse de l'acuité visuelle, troubles neuromusculaires ou orthopédiques, prise d'hypotenseurs ou d'hypnotiques.

La mesure de la densité osseuse se fait au niveau du rachis lombaire et/ou à l'extrémité supérieure du fémur, par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Elle mesure une densité minérale osseuse par unité surfacique, exprimée en  $\text{g}/\text{cm}^2$ . Ce résultat est défini par le T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe au même site osseux. Les définitions de l'OMS chez les femmes ménopausées sont :

- densité osseuse normale : T-score  $> - 1$  ;
- ostéopénie :  $- 2,5 < \text{T-score} \leq - 1$  ;
- ostéoporose : T-score  $\leq - 2,5$  ;
- ostéoporose sévère : T-score  $\leq - 2,5$  et présence d'une ou plusieurs fractures.

S'ajoute au diagnostic une évaluation du risque fracturaire réalisée par l'index : FRAX. Il a été créé par John Kanis et est accessible en ligne depuis 2008. Il donne une estimation de la probabilité de survenue à 10 ans d'une fracture du col du fémur et d'une fracture dite majeure (de l'humérus, du poignet, et les fractures vertébrales à manifestation clinique). L'évaluation par l'index FRAX reste un élément d'orientation thérapeutique [47].

#### **1.4.2.2 Risque cardiovasculaire**

En France, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les femmes. Elles entraînent 77300 décès chaque année dans la population féminine ce qui représente 30% des décès féminins. 20% de ces décès cardiovasculaires sont des décès coronaires et  $\frac{1}{4}$  d'entre eux des décès par maladie cérébrovasculaire. Avant la ménopause, le nombre d'événements coronaires observés chez les femmes est 5 fois moins élevé que celui observé chez les hommes du même âge. Ces différences entre sexes s'estompent par la suite ; les taux féminins restent cependant, à tous âges, inférieurs aux taux masculins (ratio hommes/femmes de 1,5 aux âges les plus tardifs) [49]. Cette protection avant la ménopause a tendance à diminuer par l'évolution du mode de vie des femmes depuis 30 ans : en vivant au même rythme que les hommes, elles en ont adopté les mauvaises habitudes (tabac, mauvaise alimentation, stress, manque d'exercice physique, etc.) [50].

La carence œstrogénique provoque des perturbations, notamment métabolique. En effet, le cholestérol total augmente ainsi que le LDL-cholestérol et les triglycérides, alors que le HDL-cholestérol diminue. Il y a une modification qualitative des lipoprotéines. De plus, on assiste au développement d'une résistance à l'insuline et à l'apparition d'une hypercoagulation par modifications de certains facteurs de la coagulation (augmentation du facteur VII, fibrinogène). S'ajoute à ces phénomènes, une augmentation de la pression artérielle, une diminution de la vasoréactivité artérielle et des dysfonctionnements endothéliaux favorisant la progression de l'athérosclérose [23].

Les femmes sont moins sujettes avant la ménopause au risque cardio-vasculaire. Ceci laisse supposer un rôle protecteur des œstrogènes. Pourtant, divers points de vue scientifiques s'opposent sur le rôle des œstrogènes dans l'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes. Une étude menée sur 6000 femmes âgées de plus de 65 ans par une équipe de chercheurs de l'Inserm dirigée par Pierre-Yves Scarabin, montre que des taux élevés d'œstradiol sanguin exposent à un risque augmenté d'infarctus du myocarde ou d'accident

vasculaire cérébral sans que le lien de cause à effet ne soit démontré. Les œstrogènes semblent affecter certains mécanismes impliqués dans l'obstruction des artères. L'effet coagulant des œstrogènes est bien établi, mais leur rôle dans le processus inflammatoire pourrait jouer un grand rôle, en particulier chez les femmes obèses où l'accumulation de tissus adipeux est associée à des taux élevés d'œstrogènes [51].

Pourtant, l'action vasculoprotectrice des œstrogènes a été démontrée dans tous les modèles animaux de développement athéromateux. Des singes traités par œstrogène et ayant subi une ovariectomie ont une réduction de 50-70% du risque d'athérosclérose coronarienne par rapport au groupe castré non supplémenté. De même, l'ovariectomie de souris hypercholestérolémiques est suivie par une accélération du dépôt athéromateux qui peut être prévenue par l'administration d'œstradiol [49].

En outre, la survenue précoce de la ménopause est associée à un risque cardio-vasculaire plus élevé. Une méta-analyse récente estime à 25 % l'augmentation de risque de survenue de maladies cardiovasculaires lorsque la ménopause survient avant 50 ans en comparaison avec les femmes dont l'âge de survenue de la ménopause est supérieure à 50 ans. Par ailleurs, ce risque est doublé chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale en comparaison à une ménopause naturelle. Cette augmentation du risque serait liée à une déficience en testostérone, dont la production persiste dans les ovaires des femmes ménopausées [52]. Il a aussi été démontré que les troubles vaso-moteurs augmentent le risque de maladies cardiovasculaires [53]. De même que les ostéoporotiques ont un risque accru d'AVC et de maladie coronarienne, les malades artériopathes ou coronariens ont eux, un risque de fracture ostéoporotique augmenté [54].

### **1.4.2.3 Les cancers gynécologiques**

L'incidence des cancers gynécologiques augmente après 50 ans, donc en post-ménopause. Le rôle que peut jouer la ménopause semble être exclu dans certains cancers, tandis qu'elle semble avoir un impact pour d'autres.

#### **1.4.2.3.1. Le cancer de l'endomètre**

En France, il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes. 80% apparaissent après la ménopause [55]. Les symptômes les plus fréquents chez la patiente ménopausée sont les métrorragies post-ménopausiques. Malgré les faibles taux d'œstrogènes circulant en post-ménopause et l'atrophie du tissu endométrial, des tumeurs peuvent apparaître. Elles seraient dues à l'œstrone produit à la ménopause, ce qui remet donc en cause les termes de cancer « hormono-dépendant » et de cancer « non hormono-dépendant » [56]. La production périphérique de l'œstrone, notamment par les adipocytes, explique la corrélation entre l'obésité et le risque de cancer de l'endomètre. Le pronostic sera alors le même en post et pré ménopause et sera fonction du grade de la tumeur (survie à 5 ans et à 10 ans de 72 % et de 68 % respectivement). Les principaux facteurs de risque dits « environnementaux » correspondent donc aux situations d'hyperœstrogénie endogène et exogène, à savoir : traitement hormonal de la ménopause et contraception œstro-progestative, puberté précoce et ménopause tardive. Ces facteurs sont à rajouter à la prédisposition génétique [57].

#### **1.4.2.3.2. Le cancer du col utérin**

Le cancer du col utérin représente la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme et la dixième cause de cancer féminin. Le principal facteur de risque est l'infection par le papillomavirus 16 et 18, transmise par voie sexuelle. D'autres facteurs tels que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le tabac sont également reconnus. La ménopause ne semble pas jouer un rôle dans sa survenue. C'est un cancer très souvent curable avec un taux de survie de près de 85 % aux stades I et II, et de plus de 50 % en cas de tumeur évoluée [58]. D'où l'importance de poursuivre le dépistage par frottis cervical en post-ménopause, ce qui a tendance à être « oublié ».

#### **1.4.2.3.3. Le cancer de l'ovaire**

En France, ce cancer est au septième rang des cancers féminins et au quatrième rang des décès par cancer chez la femme. Les deux tiers des cancers de l'ovaire surviennent après 55 ans. Un antécédent familial au premier degré de cancer de l'ovaire augmente le risque d'un facteur 3. Ce risque est également particulièrement élevé chez les femmes présentant une mutation chromosomique délétère des gènes *BRCA1* et *BRCA2* [59]. Il est souvent asymptomatique et ne semble pas avoir de lien avec la ménopause.

#### **1.4.2.3.4. Le cancer du sein**

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en terme de fréquence. Il est la première cause de décès féminins par cancer avec environ 11800 décès en 2016. Le taux de survie à cinq ans est estimé à près de 87% tous types confondus. Une femme sur huit développe un cancer du sein au cours de sa vie et huit cancers du sein sur dix se déclarent après 50 ans [60]. Seulement 5 à 10 % des cancers du sein sont des formes héréditaires liées à une mutation génétique du gène *BRCA*.

Une longue imprégnation œstrogénique au cours de la vie serait corrélée à une augmentation du risque de cancer du sein. Ainsi, une puberté précoce, une ménopause tardive, une exposition à un THM ou un contraceptif oral et une obésité seraient des facteurs de risques. A contrario, une multiparité, un âge précoce de première maternité (<30 ans), un allaitement prolongé seraient des facteurs protecteurs [61]. Même si la ménopause ne semble pas avoir un lien direct avec la survenue d'un cancer du sein, une étude a montré que les femmes n'ayant pas ressenti de trouble climatérique ont un risque considérablement réduit de développer un cancer du sein. Inversement, celles ayant eu ces désagréments, et en particulier les bouffées de chaleur voient le risque augmenté [62].

Tous ces facteurs exogènes montrent l'importance de la prévention et du dépistage dans le cancer du sein.

#### I.4.2.4 Troubles cognitifs

Chez les femmes en post-ménopause, la prévalence des troubles cognitifs est supérieure à celle des hommes au même âge. Ces troubles englobent la dégradation des capacités de mémorisation, des performances verbales, de l'attention et du raisonnement abstrait. La maladie d'Alzheimer y est donc associée. Rappelons que cette pathologie touche 850000 personnes, avec près de 225000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Ce qui représente 1 français sur 4 de plus de 65 ans. On estime qu'en 2020, la France comptera 1275000 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer pour laquelle, actuellement, aucun traitement efficace n'est connu [63]. Il n'existe pas d'étude ayant clairement établi le lien entre ménopause et perte cognitive mais de nombreuses pistes vont néanmoins dans ce sens.

Une expérience chez la rate montre que la castration provoque une baisse dramatique du nombre de synapses, en particulier au niveau de l'hippocampe. Cette atteinte peut être réversible avec l'administration d'œstrogène. De plus, 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. Ces zones sont très riches en récepteurs aux œstrogènes. Cette hypothèse est renforcée par la baisse des performances cognitives chez les femmes ménopausées. On observe chez des jeunes femmes après une castration chimique par des agonistes du GnRH ou après une ménopause chirurgicale, une diminution des performances à différents tests psychométriques [12]. De même, une ovariectomie chez une femme réglée expose à un risque de démence, qui est annulé par la prise d'un THM [64].

Les œstrogènes ont de nombreux effets sur le système nerveux central et notamment sur l'encéphale :

- neuro-protecteur : antioxydant et anti-apoptotique ;
- neuro-trophique: modulation de la plasticité neuronale et induction de la synthèse du « nerve growth factor » (NGF) ;
- augmentation du débit sanguin cérébral, du métabolisme et du transport du glucose ;
- stimulation du système cholinergique notamment des neurones impliqués dans les processus d'apprentissage et de mémorisation.

Tout ceci peut expliquer un effet protecteur sur la survenue de troubles cognitifs. De plus, selon une méta-analyse récente, l'âge de la ménopause n'est pas associé au risque de démence et de maladie d'Alzheimer [65].

<p><b>Risk factors for Alzheimer's disease &amp; dementia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Advancing age</li> <li>▪ Family history of Alzheimer's disease or dementia</li> <li>▪ Depression</li> <li>▪ Sleep deprivation</li> <li>▪ Low vitamin D</li> <li>▪ Obesity</li> <li>▪ Insulin resistance</li> <li>▪ Dyslipidemia</li> <li>▪ Hypertension</li> <li>▪ Vascular disease</li> <li>▪ Traumatic brain injury</li> <li>▪ Down's syndrome</li> <li>▪ ApoE E4 genotype</li> </ul> <p><b>Factors that may be protective against Alzheimer's disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cognitive training</li> <li>▪ Mediterranean diet</li> <li>▪ Mental, physical and social activity</li> <li>▪ Use of angiotensin II receptor blockers</li> <li>▪ Use of <math>\beta</math>-blockers</li> <li>▪ Use of aspirin in women at high risk of cardiovascular disease</li> <li>▪ Use of NSAIDs</li> </ul>
--

Figure 10 : Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer et la démence

Source : SCD Université de Limoges, *Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment and the menopause: a « window of opportunity »?*, Dennis A Davey, *Women's Health*, mai 2013

#### 1.4.2.5 Autres conséquences

- L'apnée du sommeil

Sa prévalence augmente au moment de la ménopause. Cette augmentation serait due à un modèle différent d'obstruction des voies aériennes respiratoires comparé aux femmes non ménopausées et aux hommes du même âge avec le même IMC. La prise de poids y jouerait alors un grand rôle. Ce ne serait donc pas la ménopause et la chute hormonale qui aurait une grande importance mais plutôt la répartition des graisses [66].

- Les dents

L'épaisseur de la mandibule est diminuée à la ménopause, rendant des actes comme l'implantologie plus délicats [67]. La raison d'un tel phénomène, hormis une ostéoporose, reste inconnue. De plus, il a été démontré que la prise de THM diminuerait le risque d'édentation [68].

## - La maladie de Parkinson

Bien que le sex-ratio prédomine légèrement pour les hommes, une récente étude semble montrer le rôle des œstrogènes dans la maladie de Parkinson. La déplétion en œstradiol augmenterait le système rénine angiotensine et les marqueurs de l'inflammation provoquant par la suite une dégénérescence des neurones dopaminergiques par l'action de facteurs pathogène : nombre élevé de mitochondries, de transporteurs de dopamine, concentration importante de  $Ca^{2+}$ , etc. La supplémentation en œstradiol dans une fenêtre propice permettrait une neuro-protection vis à vis de cette maladie.

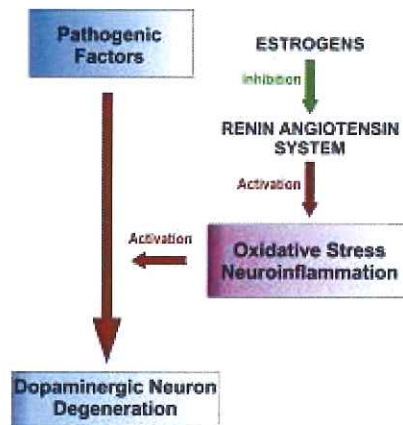


Figure 11 : Action des œstrogènes sur la dégénérescence des neurones dopaminergiques

Source : SCD Université de Limoges, *Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration*, Jose L., *Frontiers in Neuroendocrinology*, oct 2016

En outre, l'âge de la ménopause, la durée de l'activité génitale, la maternité, l'utilisation de contraceptifs oraux ne sont pas associés à un risque de maladie de Parkinson [69].



## **II. Le traitement hormonal de la ménopause**

### **II.1. Le traitement hormonal de la ménopause en France**

#### **II.1.1. Définition**

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) consiste à administrer des œstrogènes par voie orale ou extradiestive, le but étant de traiter les troubles climatériques (bouffées de chaleur, sécheresse cutanéomuqueuse, troubles vaginaux, etc.) et la perte osseuse causés par la carence œstrogénique [5]. Certains de ces THM ne seront utilisés que par voie vaginale pour traiter les affections vulvo-vaginales dues au déficit œstrogénique de la post-ménopause naturelle ou chirurgicale : atrophie vaginale, prurit vulvaire et dyspareunie. Chez la femme n'ayant pas subi d'hystérectomie, la prise d'un œstrogène seul par voie orale ou transdermique peut induire une hyperplasie ou un cancer de l'endomètre. Ainsi, elle doit obligatoirement être associée à celle d'un progestatif. Pour la voie vaginale, il n'y a pas de recommandation.

Depuis 2006, le terme « THM » remplace celui de « THS » pour Traitement Hormonal Substitutif. Le terme « THS » n'est alors plus réservé qu'au traitement des femmes jeunes ayant été ménopausées très précocement. Le terme « THM » est destiné aux femmes ménopausées après 50 ans [70]. En cas de ménopause précoce, le THS est systématique pour toutes les femmes qui ne présentent pas de contre-indications, et ce quel que soit la cause de cette ménopause (insuffisance ovarienne primitive ou ménopause induite par un traitement, une radiothérapie ou une chimiothérapie, à tout âge avant 45 ans). Une carence hormonale précoce n'est pas physiologique, et favorise la survenue de maladies cardiaques, d'ostéoporose, et de troubles neuro-dégénératifs. Le THS est donc nécessaire même en l'absence de troubles gênants [71]. Il sera arrêté vers 50 ans.

#### **II.1.2. Indications**

En 2014, la HAS a réévalué les THM et ainsi, deux indications remboursables ont pu être maintenues. La première indication est la prise en charge des symptômes climatériques gênants au point d'altérer la qualité de vie des femmes. Les THM sont recommandés en première intention et ce quel que soit le statut de la patiente vis-à-vis de l'ostéoporose.

La deuxième indication est la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et qui ont une intolérance ou une contre-indication aux autres médicaments indiqués en prévention. Ils seront donc proposés chez les femmes présentant une ostéopénie (T-Score compris entre -1 et -2,5) ou une ostéoporose avérée (T-Score < -2,5) en cas d'intolérance ou de contre-indication aux biphosphonates ou au raloxifène prescrits en première intention. La supplémentation vitamino-calcique peut également être envisagée en première intention dans les ostéopénies.

#### **II.1.3. Modalité de prescription**

Après avoir confirmé la réalité de la ménopause, évalué la sévérité du syndrome climatérique sans que l'application de mesures hygiéno-diététiques ait montrée une efficacité, un THM pourra être proposé. La HAS précise qu'à l'instauration, toute information

utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes (notamment sur les risques du traitement).

S'en suit un interrogatoire mené par le prescripteur qui va permettre de recueillir les antécédents personnels et familiaux de la patiente à la recherche de contre-indications au THM et de faire préciser l'existence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire. La prescription peut-être réalisée par un médecin (gynécologue le plus souvent ou médecin traitant) mais pas par une sage-femme.

Un examen clinique est réalisé avec une mesure du poids, de la taille et de la pression artérielle, une palpation des seins et un examen gynécologique, avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal si le dernier frottis réalisé date de plus de 3 ans ou s'il existe une modification d'aspect du col [72]. Une mammographie bilatérale sera aussi demandée. Un bilan biologique avec un dosage de la glycémie et une exploration des anomalies lipidiques (triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol) sera prescrit. En cas de signes d'appel, une échographie pelvienne permet de vérifier l'absence de pathologie de l'utérus et des ovaires.

Le suivi de la femme ménopausée sous THM ne doit pas différer de celui de la femme ménopausée ne prenant pas de traitement. La patiente doit faire l'objet d'une surveillance régulière, au minimum annuelle. La première consultation a lieu quelques mois après l'introduction du traitement, pour en évaluer l'efficacité et la tolérance : persistance de signes de carence œstrogénique gênants ou, à l'inverse, recherche de saignements anormaux, présence de mastodynies, mesure du poids, de la pression artérielle, palpation mammaire. Une mammographie doit être réalisée tous les 2 ans entre 50 et 74 ans. Au-delà, le dépistage devient individuel et doit tenir compte des facteurs de risque propres à chaque femme [71]. Souvent, une échographie mammaire sera demandée car l'œstrogénothérapie augmente la densité mammaire et peut gêner la lecture des clichés. De même, en cas de métrorragies abondantes et/ou récidivantes, une échographie utérine sera réalisée. Les frottis cervico-vaginaux seront répétés tous les 3 ans [73].

## **II.1.4. Molécules sur le marché**

### **II.1.4.1 Œstrogènes**

En France, seuls le 17 $\beta$ œstradiol (œstrogène ovarien naturel) et le 17 $\beta$ œstradiol hémi hydraté (ester du 17 $\beta$ œstradiol humain naturel) sont disponibles pour la voie orale et vaginale. Les œstrogènes conjugués équins (CEE) qui sont la règle dans les pays anglo-saxons et notamment aux Etats-Unis, ne sont pas admis dans notre pays. Pour la voie vaginale, ce sont l'œstradiol, l'œstriol et le promestriène qui sont utilisés. En cas d'hystérectomie, les œstrogènes sont administrés seuls. Mais dans le cas contraire, ils seront toujours associés à un progestatif pour diminuer le risque de cancer ou d'hyperplasie de l'endomètre. Ils existent sous la forme de gels, de timbres que l'on applique sur la peau (patches) et de comprimés.

L'adaptation de la dose d'œstrogènes est fonction des signes cliniques. Il est cependant recommandé une dose minimale efficace. Pour la voie cutanée, en ce qui concerne les gels d'œstradiol, des posologies considérées comme faibles ou modérées vont de 0,5 à 1 mg par jour (1 à 2 pressions ou 1 sachet de Delidose®) et la posologie maximale est de 1,5 mg par

jour (3 pressions). L'application se fait sur une large surface comme les avant-bras, les cuisses, l'abdomen ou le bas du dos mais jamais sur les seins ou les muqueuses. Il est important de bien se laver les mains après l'application afin d'éviter un surdosage.

Pour les patchs, la posologie maximale est de 50 µg par 24 h. Le dispositif transdermique doit être collé sur une peau sèche et non irritée. Il est placé sur les fesses, l'abdomen ou dans la région lombaire afin éviter les frottements et les plis. A chaque renouvellement, le site doit être changé. L'exposition au soleil doit également être évitée. Pour la voie orale, les posologies vont de 1 mg à 2 mg d'œstradiol par jour. En cas d'oubli, le comprimé doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise. La persistance de troubles climatériques peut conduire à augmenter progressivement la dose d'œstrogène, en particulier lorsqu'ils sont administrés par voie transcutanée. En effet, il existe une grande variabilité de biodisponibilité liée à cette modalité d'administration. L'apparition de signes d'hyperestrogénies (mastodynies) conduit à réduire la dose d'œstrogènes.

Les médicaments se composant uniquement d'œstradiol sont inscrits sur la liste II des substances vénéneuses. Le Service Médical Rendu est important pour les œstrogènes par voie orale ou transdermique et modéré pour les œstrogènes par voie vaginale. Ils sont pour la plupart remboursés à hauteur de 65 % par l'Assurance Maladie.

DCI	Présentation	Spécialité
<b>17β-œstradiol</b>	Gel	Oestrodose
<b>œstradiol hémihydraté</b>	Comprimé	Estrofem®
		Oromone®
		Progynova®
		Provames®
	Dispositif transdermique	Dermestril®
Estrapatch®		
Femsept®		
Oesclim®		
Thais®		
		Vivelledot®
	Gel en sachet dose	Délidose®
	Gel en flacon pression	Estreva®

Tableau 1 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les œstrogènes par voie cutané ou orale

DCI	Présentation	Spécialité
<b>œstradiol</b>	Gel vaginal	Blissel®
	Crème vaginale	Gydrelle® Physiogine® Trophicreme®
	Ovule	Physiogine®
	Anneau vaginal	Estring®
<b>œstradiol + lactobacillus casei var rhamnosus Döderleini + progestérone</b>	Gélule vaginale	Flogynal® Trophigit®
<b>promestriène</b>	Crème vaginale	Colpotrophine®
	Capsule vaginale	Colpotrophine®

Tableau 2 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les œstrogènes par voie vaginale

### II.1.4.2 Progestatifs

Chez les femmes non hystérectomisées, l'association aux œstrogènes est indispensable, afin de prévenir le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre. En France, les produits commercialisés sont la progestérone naturelle et les progestatifs de synthèse comprenant les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone, les pregnanes et les norpregnanes. Ils doivent être prescrits au moins 10 jours par mois.

Avant la ménopause, les progestatifs de synthèse sont très utilisés car ils sont efficaces pour diminuer les ménorragies et les mastodynies.

Des études épidémiologiques ont montré que la progestérone naturelle avait moins d'effet vis-à-vis du risque de cancer du sein et de phlébite que les progestatifs de synthèse, notamment la dydrogestérone, ce qui explique pourquoi on la privilégie dans le THM [71].

Les différentes classes de progestatif se différencient par leur activité androgénique plus ou moins importante. Cette activité peut entraîner des perturbations métaboliques (intolérance au glucose, prise de poids). En France, sont privilégiés les progestatifs qui sont peu ou pas androgéniques, en particulier la progestérone et la dydrogestérone. Les norpregnanes (promégestone, nomégestrol) ont une très faible, voire aucune, activité androgénique. Les pregnanes (médrogestone, chlormadinone) ont, pour la majorité d'entre eux, peu d'activité androgénique [73].

DCI	Présentation	Spécialité
<b>Chlormadinone</b>	Comprimé	Lutéran®
<b>Dydrogestérone</b>	Comprimé	Duphaston®
<b>Médrogestone</b>	Comprimé	Colprone®
<b>Nomégestrol</b>	Comprimé	Lutenyl®
<b>Progestérone</b>	Capsule orale et vaginale	Utrogesan®
<b>Promégestone</b>	Comprimé	Surgestone®

Tableau 3 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les progestatifs

### II.1.4.3 Associations œstro-progestatives fixes

Plusieurs traitements combinés contenant des œstrogènes et des progestatifs existent sur le marché. Ils se présentent sous forme de comprimés ou de patchs et permettent de rendre plus facile la prise du THM. La voie orale reste peu utilisée en France en raison de l'augmentation du risque artériel et veineux [74].

Les associations œstro-progestatives appartiennent à la liste I des substances vénéneuses et sont remboursées à 65 % par l'Assurance Maladie.

DCI	Présentation	Spécialité
œstradiol + cyprotérone	Comprimé	Climene®
œstradiol + diénoGEST	Comprimé	Climodiene®
œstradiol + drospirénone	Comprimé	Angeliq®
œstradiol + dydrogestérone	Comprimé	Climaston
œstradiol + lévonorgestrel	Dispositif transdermique	Femseptcombi® Femseptevo®
œstradiol + médroxyprogestérone	Comprimé	Divina® Duova®
œstradiol + noréthistérone	Comprimé	Activelle® Kliogest® Novofemme® Trisequens®

Tableau 4 : Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : les associations

### II.1.4.4 Tibolone

La tibolone est un progestatif norstéroïde, il occupe une place à part. Il s'agit d'un traitement hormonal commercialisé sous le nom de LIVIAL®. Après une administration orale, elle est rapidement métabolisée en 3 composants :

- 3 $\alpha$ -OH-tibolone et 3 $\beta$ -OH-tibolone ayant une activité œstrogénique,
- $\Delta$ 4 isomère de la tibolone ayant une activité progestative et androgénique.

Sa seule indication est le THM de la ménopause pour des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an. La posologie est de 1 comprimé dosé à 2,5 mg chaque jour. Compte tenu de ses effets progestatifs, l'association

d'un progestatif n'est pas nécessaire pour la protection de l'endomètre. Il est classé en liste I mais n'est pas pris en charge par l'Assurance Maladie [75].

### II.1.5. Les différents schémas de prise

Rappelons que les progestatifs doivent toujours être associés aux œstrogènes et cela, au moins 10 jours par mois pour éviter l'hyperplasie de l'endomètre, excepté chez les femmes hystérectomisées. Dans ce dernier cas, il sera privilégié un traitement par œstrogène seul. Plusieurs schémas d'associations sont possibles, en fonction du souhait de la patiente de conserver ou non les menstruations. Selon le mode d'administration du progestatif, on note deux grands types de schémas : le schéma séquentiel dit « avec règles » et le schéma combiné dit « sans règles ».

Lorsque les menstruations sont toujours présentes, le traitement comporte une association du progestatif à l'œstrogène uniquement en fin de mois, pendant 12 à 14 jours. L'œstrogène peut être administré soit pendant 21 à 28 jours par mois, soit sans interruption. A l'arrêt du progestatif, il y aura une hémorragie de privation artificiellement.

Quand les menstruations ont disparu, le schéma de THM consiste en l'association d'œstrogène à un progestatif sans interruption ou 25 jours par mois [76].

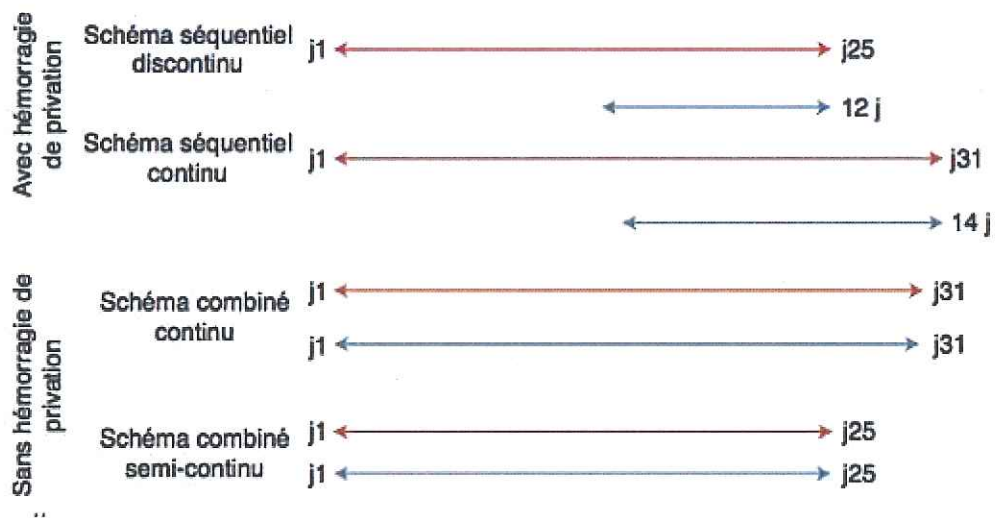


Figure 12 : Différents schémas de traitement hormonaux de la ménopause  
En rouge : œstrogènes ; en bleu : progestatifs

Source : Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. Ménopause. EMC-Traité Médecine Akos. 2012

### II.1.6. Interactions médicamenteuses

La prise des œstrogènes et des progestatifs avec des médicaments inducteurs enzymatiques, en particulier des enzymes P450 (CYP450), comme les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) et les anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, névirapine) doit se faire avec prudence. En effet, il y a un risque d'augmentation du métabolisme des œstrogènes et des progestatifs et donc un risque de diminuer leur effet thérapeutique. Il en est de même pour le millepertuis, puissant inducteur enzymatique du CYP450. Paradoxalement, le nelfinavir et le ritonavir qui sont des inhibiteurs des CYP450, ont des propriétés inductrices lorsqu'ils sont utilisés avec des hormones stéroïdiennes. Notons, qu'une œstrogéno-thérapie par voie orale associée à des hormones thyroïdiennes peut provoquer une hypothyroïdie clinique sans que le mécanisme ne soit actuellement élucidé [76].

### II.1.7. Effets indésirables mineurs

Les effets indésirables les plus fréquents que peuvent provoquer les THM sont : douleurs abdominales, maux de tête, douleurs dorsales et douleurs et/ou tensions mammaires. Ce dernier symptôme peut être le signe d'un surdosage.

De plus, le traitement progestatif, après un surdosage en particulier *per os*, peut entraîner une somnolence ou des sensations vertigineuses fugaces, une à trois heures après l'ingestion du produit.

## II.2. Un peu d'histoire

L'histoire du THM est longue et semée de multiples rebondissements avec une répercussion sur sa prescription et sur les ventes.

### II.2.1. Avant les années 2000 : l'ère du tout THM

La première forme d'œstrogène chimique synthétisée fut l'œstrone en 1920 par Allen et Doisey à partir d'urine de femmes enceintes. En Europe, en 1928, le Progynon, forme injectable d'œstrogène hémihydraté, dérivé du placenta humain est développé. Puis 17 $\beta$ -œstradiol et l'œstrogène synthétique oral (l'ethinyl œstradiol) réservé à la contraception orale apparaissent. Les Etats-Unis, en 1943 mettent sur le marché des œstrogènes par voie orale bon marché : les œstrogènes conjugués équins CEE. Ils sont obtenus à partir d'urine de jument gestante et sont commercialisés sous le nom Prémarin® [77]. Les études sont unanimes sur le bénéfice des œstrogènes dans le traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause, de l'ostéoporose, et de l'amélioration de la trophicité vaginale. Les ventes ne cessent de croître. Ces dernières vont s'accélérer avec la publication en 1966 du livre de Robert Wilson : *Feminine for ever*. Il présente la ménopause comme une maladie, mais une maladie curable par les œstrogènes. Ainsi entre 1966 et 1975, les ventes d'œstrogènes augmentent de 400 %, et le THM fait partie des 5 traitements les plus prescrits aux Etats-Unis.

Mais, en 1975, une publication dans le *New England Journal of Medicine* montre que les CEE augmentent le risque de survenue de cancer de l'endomètre [78]. Pour éviter cet effet,



ils sont associés aux progestatifs. Au niveau de l'endomètre, les progestatifs provoquent une atrophie. Or, les femmes ayant une hyperplasie, ont plus de risques de développer un cancer que les femmes ayant un endomètre atrophié. Aux Etats-Unis, l'acétate de médroxyprogestérone devient le progestatif de référence.

En France, les premiers traitements sont disponibles dans les années 1970. Très rapidement, une spécificité française se dégage : l'administration par voie percutanée à l'aide d'un gel (Oestrogel®) commercialisé en 1975, puis par des dispositifs transdermiques (Estraderm®) en 1988. Cette voie évite le premier passage hépatique, provoquant moins de risques vasculaires artériels et veineux que la voie orale. De plus, l'utilisation d'hormones naturelles, considérée comme physiologiquement plus acceptable, est préconisée [79].

Dans les années 1980-1990, plusieurs études épidémiologiques d'observation de cohorte et des études cas-témoins, concluent que le THM est associé à une prévention de l'ostéoporose, à une protection cardio-vasculaire, à une diminution du risque du cancer du côlon et à une diminution de l'incidence de la maladie d'Alzheimer. La plus célèbre est la Nurse's Health Study, cohorte de 121700 femmes de 30 à 55 ans, suivies de 1976 à 1982. Cette étude conclut que pour toutes les doses et toutes les associations confondues, l'effet du THM est globalement neutre sur le risque cardiovasculaire [80].

Bien qu'il soit aussi trouvé une augmentation du risque de cancer du sein, de cholécystite, ou d'accidents veineux thrombo-emboliques, le rapport bénéfice/risque reste favorable. En France, les ventes de THM ont régulièrement augmenté et ont été multipliées par 6 en 20 ans.

La première critique émise vis-à-vis du THM provient de l'étude HERS (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study) publiée en 1998 [81]. Son but était de démontrer le rôle préventif des œstrogènes dans la survenue d'événements coronariens. Il s'agit d'un essai randomisé en double-aveugle, ayant inclus 2763 femmes ménopausées de moins de 80 ans, non hystérectomisées, souffrant d'une pathologie coronarienne établie. Elles ont reçu soit 0,625 mg de CEE associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), soit un placebo. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de diminution du risque de survenue d'évènement coronarien sous THM en prévention secondaire mais plutôt une augmentation la première année de traitement, puis une réduction entre 3 et 5 ans [82].

Une seconde publication après 6,8 années de suivi (HERS II) a confirmé l'absence d'efficacité en prévention secondaire du THM sur les évènements coronariens [82].

### **II.2.2. Après les années 2000 : la chute des prescriptions**

En 2002, un peu plus de 2 millions de françaises suivaient un THM, ce qui représentait environ 20% de l'ensemble des femmes ménopausées ou près de 2 femmes sur 5 entre 50 et 65 ans [83]. Mais en Juillet 2002, puis en Août 2003, ont été publiées 2 grandes études, l'une américaine, la Women's Health Initiative (WHI) [84] et l'autre britannique, la Million Women Study (MWS) [85], remettant en question le rapport bénéfice/risque favorable du THM.

### II.2.2.1 Women's Health Initiative

La WHI est un essai multicentrique, prospectif, randomisé, en double-aveugle, ayant pour objectif de démontrer la prévention primaire de pathologie cardio-vasculaire par les THM. Cet essai a été conduit entre 1993 à 2005 et a inclus 16608 femmes âgées de 50 à 79 ans, ménopausées, n'ayant pas subi d'hystérectomie. Un groupe recevait un traitement comportant 0,625 mg de CEE et 2,5 mg de MPA et l'autre groupe un placebo, pendant une durée de 8,5 ans. Cette étude fut prématurément interrompue après 5,2 années de traitement en moyenne à cause de l'augmentation de l'incidence des cancers du sein dans le groupe traité. Les auteurs ont aussi constaté une augmentation du risque coronarien, d'accident vasculaire cérébral et de maladie thromboembolique veineuse. De plus, le THM ne semblait pas prévenir la détérioration cognitive chez les femmes de plus de 65 ans. En revanche, il diminuait le risque de fractures (hanche, vertèbre, et autre) et de survenue de cancer colorectal [86]. L'étude WHI remettait donc en question la certitude, bien établie, de la prévention du risque cardio-vasculaire.

Événements	Nombre	Risque relatif [IC 95 %]	Risque absolu pour 10 000 femmes-année (THS vs placebo)
Accident cardio-vasculaire	286	1,29 [1,02-1,63]	+ 7 (37 vs 30)
Accident vasculaire cérébral	212	1,41 [1,07-1,85]	+ 8 (29 vs 21)
Embolie pulmonaire	101	2,13 [1,39-3,25]	+ 8 (16 vs 8)
Thrombophlébite veineuse			+ 13 (26 vs 13)
Cancer du sein	290	1,26 [1,00-1,59]	+ 8 (38 vs 30)
Cancer colo-rectal	112	0,63 [0,43-0,92]	- 6 (10 vs 16)
Fracture du col fémoral	106	0,66 [0,45-0,98]	- 5 (10 vs 15)
Décès de toutes causes	449	0,98 [0,74-1,14]	

Figure 13 : Analyse des résultats de l'étude WHI

Source : SCD Université de Limoges, THS : données actuelles sur les effets secondaires cardio-vasculaires et mammaires, Trémollière F., Ribot C., RIBOT, *Le concours médical*, n° 23, juin 2003

### II.2.2.2 Million Women Study

L'étude MWS va confirmer ces résultats. Cette étude de cohorte avait pour objectif d'évaluer les risques de cancer du sein et la mortalité en fonction des différents modes de traitements hormonaux. Elle portait sur une population de 1084110 femmes âgées de 50 à 64 ans, recrutées entre 1996 et 2001, afin de participer au dépistage organisé du cancer du sein dans 61 centres de dépistage du Royaume-Uni. La moitié des patientes avait déjà reçu un THM à un moment de leur vie.

La MWS a confirmé le risque accru de cancer du sein sous THM (RR=1.66 [1.58-1.75]). Cette augmentation est la même, quelle que soit la voie d'administration, orale ou

percutanée, des œstrogènes. Mais elle affirme que les progestatifs associés aux œstrogènes auraient une forte part de responsabilité (association œstro-progestative RR=2 [1.88-2.12], œstrogènes seuls RR=1.30 [1.21-1.40], ou tibolone RR=1.5 [1.25-1.68] (85)). Elle prouve en outre, que les œstrogènes administrés par voie cutanée ne semblent pas être associés à un risque d'accidents veineux thromboemboliques comme les œstrogènes donnés par voie orale [79].

### II.2.2.3 L'étude E3N et ESTHER

D'autres études françaises sont venues par la suite pondérer les premiers résultats de l'étude WHI. L'étude E3N (Etude Epidémiologique de l'Education Nationale), cohorte prospective sur 54000 femmes assurées à la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) a évalué les facteurs de risque de cancer chez des femmes de 40 à 65 ans [87]. Elle a débuté en 1990 et s'est terminée en décembre 2014. Elle montrait également un risque relatif plus important pour les associations œstrogène + progestérone que pour les œstrogènes seuls. Les résultats variaient aussi en fonction du type de progestatif : le risque était supérieur avec des progestatifs synthétiques par rapport à un traitement contenant de la progestérone micronisée ou naturelle quelle que soit la voie d'administration [79].

L'étude ESTHER menée en France de 1999 à 2006, dans huit hôpitaux évaluait l'impact du mode d'administration des œstrogènes sur le risque thromboembolique veineux chez les femmes ménopausées (89). Cette étude multicentrique, de type cas-témoin, a montré une augmentation du risque thromboembolique avec les œstrogènes administrés par voie orale. Cette augmentation n'est pas retrouvée avec la voie transdermique. Ce risque est augmenté avec les norpregnanes (OR=3.9 [1.5-10.2]), mais pas avec les pregnanes (OR=0.9 [0.4-2.4]) ni avec la progestérone micronisée (OR=0.7 [0.3-2]).

L'ensemble des études américaines a conduit l'EMA, l'Agence Européenne du Médicament et l'ANSM, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (anciennement l'Afssaps) à émettre le 03 Décembre 2003, de nouvelles recommandations encadrant et restreignant l'emploi du THM. Ces résultats médiatisés ont provoqué une baisse des prescriptions aussi bien aux Etats-Unis qu'en Europe. Ils ont aussi pour conséquence une perte de confiance des femmes mais aussi des prescripteurs.

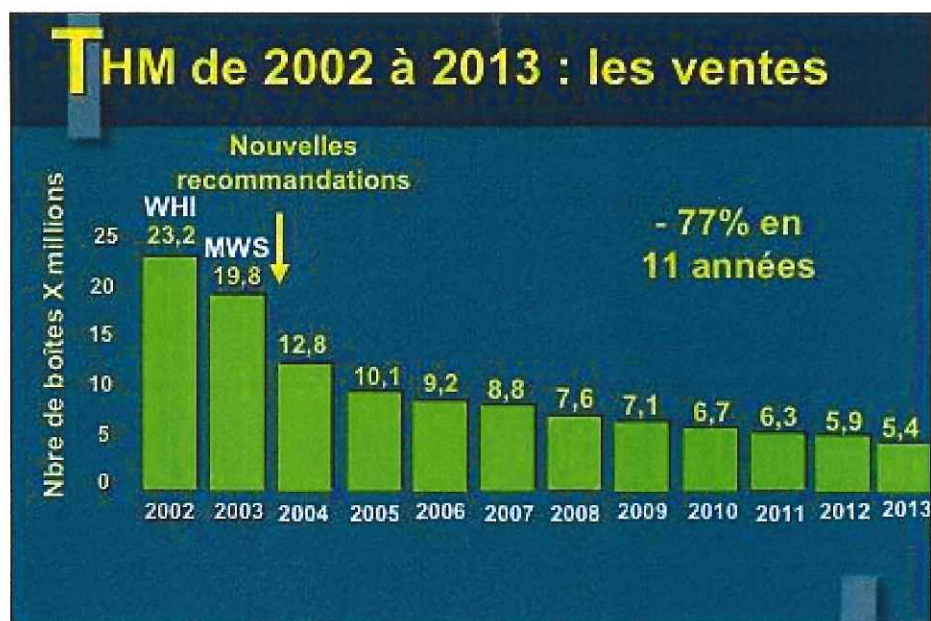


Figure 14 : Evolution des ventes de THM en France

Source : Le THM en France aujourd'hui, AFEM, Mai 2014

#### II.2.2.4 Critiques des études

Ces études ont apporté des résultats contradictoires avec les études épidémiologiques préalablement menées. Ces différences peuvent s'expliquer par plusieurs biais :

- Le biais du « sujet bien portant »

Dans les études d'observation, il a été mis en évidence que les utilisatrices des THM étaient en « meilleure santé » avant la prise de traitement ; d'où l'impact coronaire des THM moins délétère que dans des essais contrôlés randomisés.

- Adhésion au traitement

Dans les essais contrôlés randomisés portant sur le domaine cardio-vasculaire, il a été montré que les sujets qui suivaient consciencieusement leur traitement, même s'ils appartenaient au groupe placebo, avaient un effet estimé différent de ceux qui suivaient mal leur traitement. Cette prise scrupuleuse peut traduire un souci personnel de protection de sa santé. Le niveau social et d'éducation peuvent aussi jouer un rôle bien important.

- Critère d'inclusion

Dans certaines cohortes, les femmes ayant rapidement développé un événement type cancers ou accidents cardio-vasculaires, à la suite d'une prise de THM, ont été exclues. Ainsi, il n'était pris en compte que les femmes tolérant bien le THM, et ne permettait pas de mettre en évidence le risque de survenu d'évènement indésirable précoce [88].

Les études sont elles mêmes critiquables. Les critères d'inclusion de l'étude HERS sont discutables : âge inférieur à 80 ans avec une moyenne de 66,7 ans, la présence d'un utérus et d'une maladie coronarienne. De plus, la dose reçue (0,625 mg) de CEE était plutôt élevée.

L'étude WHI, comme pour l'étude HERS, comporte un biais d'inclusion. Elle s'est intéressée à une population âgée (63 ans d'âge moyen) avec une instauration du traitement très tardive : 66 % après 60 ans et 50 % après 65 ans. Elle intervient donc à un moment où des lésions athéromateuses ont déjà eu largement le temps de se constituer. De plus, une grande partie des patientes présentait des facteurs de risques cardio-vasculaires : 69,5 % étaient en surpoids dont 33 % d'obèses avec un IMC supérieur à 30, 35,7 % étaient hypertendues traitées et 10,5 % tabagiques [89]. Un biais de détection était aussi prévisible : l'étude ne pouvait pas rester en double insu. Les femmes sous THM ont développé des symptômes comme une sensibilité mammaire et une augmentation du volume des seins, des saignements inter-menstruels. En raison de cette levée de l'aveugle, il y avait un risque de différences d'observances des traitements car les femmes ont été averties deux fois des risques d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde. Ces mises en garde ont, en outre, pu augmenter l'anxiété des utilisatrices.

Ces deux études, ont en commun l'administration d'un CEE par voie orale, voie non recommandée en France. De plus, le progestatif utilisé était le MPA alors que les pratiques française ne privilégient pas ce dérivé. On peut donc se demander si les résultats de ces études sont extrapolables à notre pays.

Dans l'étude MWS, il existe très probablement un biais de détection. Les femmes avec un cancer, quel qu'il soit, ont été exclues avant le recrutement. Mais les cancers des seins diagnostiqués au cours de la mammographie effectuée pendant le recrutement étaient inclus dans les résultats de l'étude. De plus, les femmes réalisant des mammographies sont plus souvent des femmes sous THM ou des femmes présentant des masses au niveau du sein non encore diagnostiquées cancer. En effet, l'anxiété du risque de cancer sous traitement œstro-progestatif et/ou la présence de masse conduisent à l'examen radiologique. De plus, l'intervalle de temps entre le diagnostic et le décès pour cause de cancer de sein était en moyenne de 1,7 ans seulement. Ceci ne peut être expliqué que si un nombre substantiel de cancers du sein étaient déjà présents depuis longtemps au moment du recrutement [90].

L'étude E3N, comme toute étude de cohorte, reste très critiquable au plan méthodologique. La prévalence à l'inclusion des facteurs de risque de cancer du sein était significativement différente entre les femmes traitées et celles qui ne l'étaient pas : âge de la ménopause, âge des premières règles, le niveau d'études et l'utilisation d'une contraception orale. L'interprétation des résultats est limitée en raison des effectifs réduits et les schémas séquentiels ou combinés, continus ou discontinus, ne sont pas décrits [91].

Bien que ces différentes études possèdent un niveau 1 ou 2 de preuves scientifiques, elles sont pour le moins discutables. Elles ont tout de même le mérite d'avoir ébranlé les convictions sur le THM et plus largement sur les études épidémiologiques (y compris les essais contrôlés randomisés qui imposent une sélection particulière de patientes). Elles rappellent aux professionnels de santé de se méfier des effets d'annonce et pousse à la réflexion et au sens critique.

### **II.2.3. Rapport Bénéfice/Risque de la Haute Autorité de Santé en 2014 et nouvelles connaissances [5]**

La commission de la transparence a publié le 28 mai 2014 un rapport de réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause, réalisé grâce à une analyse de l'ensemble des données scientifiques disponibles depuis 2008. Les résultats seront en italique dans les prochains paragraphes.

#### **II.2.3.1.1. Bénéfices prouvés des THM**

##### **II.2.3.1.1.1. Troubles vasomoteurs**

Selon la HAS : « *Le THM est le traitement le plus efficace des troubles du climatère, en particulier des symptômes vasomoteurs* ».

Plusieurs études dont l'étude PEPI (postmenopausal estrogen/progestin interventions) [92] et l'étude HERS ont conclu à une diminution significative des troubles vasomoteurs (bouffée de chaleur et sueur nocturne) chez les femmes symptomatiques et donc, à une amélioration de la qualité de vie. L'étude WHI confirme que les THM améliorent la qualité de vie des femmes présentant des bouffées vasomotrices, l'amélioration étant corrélée à leur intensité. L'addition d'un progestatif ne semble pas modifier ces données. Notons que le THM en post-ménopause n'améliore pas la qualité de vie chez des femmes dénuées de bouffées de chaleur.

De nouvelles conclusions semblent montrer que l'intensité et la durée des troubles vasomoteurs de la ménopause sont associés à une augmentation du risque d'hypertension, d'ostéoporose et de diabète [93] [94].

##### **II.2.3.1.1.2. Ostéoporose**

« *Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, les traitements œstrogéniques ou œstroprogestatifs de la ménopause sont indiqués chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose* ».

Les THM ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention primaire et secondaire de la perte osseuse post-ménopausique et des fractures ostéoporotiques (étude de niveau 1 et 2).

La société scientifique d'endocrinologie américaine montre qu'un traitement par œstroprogestatif ou par œstrogène non combiné, chez les femmes âgées de 50 à 59 ans permettrait d'éviter respectivement 4,9 et 5,9 cas de fractures ostéoporotiques pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans. Cet effet positif sera plus important si le THM est pris tôt. La dose n'est pas encore définie. Les différentes voies d'administration et les différents types d'œstrogènes présentent les mêmes résultats positifs. À l'arrêt du THM, il existe une reprise évolutive de la perte osseuse qui est très variable selon l'âge de la femme, la durée et les doses du THM. Ce risque devient plus marqué 5 ans après la fin du traitement.

La tibolone a les mêmes effets bénéfiques que le THM sur le contenu minéral osseux comme sur le risque fracturaire [95].

#### **II.2.3.1.1.3. Mortalité**

*« Aucune publication n'a conclu à une augmentation de la mortalité toutes causes chez les femmes traitées par rapport aux femmes non traitées ou sous placebo ».*

Une méta-analyse parue en 2008, regroupant 19 études randomisées et 8 études observationnelles, conclut que la mortalité associée au traitement hormonal substitutif comparé à un placebo ou à l'absence de traitement était inchangée. La mortalité totale est plus faible chez les femmes ménopausées jeunes (moins de 60 ans) et traitées, que chez les femmes du même âge non traitées.

#### **II.2.3.1.1.4. Atrophie vaginale et désir sexuel**

*« Un traitement œstrogénique à très faible dose a diminué la dyspareunie et sécheresse vaginale dans une étude de niveau de preuve 2 ».*

L'association œstrogène-progestatif ou œstrogène seul en application local, favorise la recolonisation par les lactobacilles, baisse le pH, augmente la vascularisation vaginale, et améliore l'épaisseur et l'élasticité vaginale. L'incidence des infections récurrentes du tractus urinaire diminue et il y a une amélioration des dyspareunies. Ainsi, la libido se trouve améliorée. Rappelons qu'un effet systémique des œstrogènes par voie vaginale n'est pas à craindre.

La tibolone, en plus d'améliorer l'atrophie urogénitale, présenterait une efficacité supérieure sur le désir, l'excitation, la satisfaction par rapport à une association œstro-progestative [96].

#### **II.2.3.1.1.5. Incontinence urinaire**

*« Les données sont actuellement insuffisantes ou de niveau de preuve trop limité pour pouvoir conclure ».*

Selon une revue systématique d'études contrôlées sur les traitements non chirurgicaux de l'incontinence urinaire chez les femmes, l'administration d'un œstrogène par voie orale seul ou associé à un progestatif provoque une augmentation du risque d'incontinence urinaire par rapport au placebo. Mais l'administration d'un œstrogène par voie transdermique conduit à une amélioration de l'incontinence urinaire [97].

#### **II.2.3.1.1.6. Diabète de type 2**

*« Les nouvelles données confirment la diminution du risque de diabète associée au traitement ».*

L'ensemble des études concorde pour montrer que les THM préviennent l'apparition du diabète de type 2 et entraînent une amélioration de la sensibilité à l'insuline. L'étude E3N conclut aussi que l'incidence du diabète a été plus faible chez les femmes utilisant ou ayant utilisé un THM que chez celles n'en ayant jamais utilisé. De plus, l'administration de l'œstrogène par voie orale est associée à une plus grande diminution du risque que l'administration par voie transdermique et il n'y a pas de différence de risque en fonction du progestatif utilisé.

## II.2.3.1.2. Bénéfices probables des THM

### II.2.3.1.2.1. Cancer colorectal

*« Les études ont conclu à une absence de modification ou à une diminution du risque sous œstrogènes seuls et sous traitement œstro-progestatif ».*

Il ne semble pas qu'il y est de sur-risque de cancer du colon sous THM. Il semblerait même qu'ils aient un rôle protecteur et pourraient diminuer le risque de l'ordre de 20 %. Ces résultats trouvés dans l'essai WHI sont encore discutés car les cancers diagnostiqués dans le groupe traité l'étaient à un stade plus avancé que dans le groupe placebo. De plus, le pronostic n'est pas différent qu'il y ait ou non un THM et cette baisse n'est pas retrouvée avec les œstrogènes par voie parentérale [16].

### II.2.3.1.2.2. Risque cardiovasculaire

*« Aucun essai randomisé n'a été réalisé afin de confirmer l'absence d'augmentation du risque thromboembolique veineux associé à la prise d'œstrogènes transdermiques et d'œstro-progestatifs contenant de la progestérone ou des dérivés pregnanes observées dans les études épidémiologiques ».*

*« Les données de suivi de l'étude WHI ont confirmé les données précédentes en les complétant :*

- *l'augmentation de risque cardiovasculaire est limitée aux femmes de plus de 60 ans prenant un traitement par œstrogènes conjugués équinés et MPA, et disparaît à l'arrêt du traitement ;*
- *les données de suivi mettent en évidence une diminution du risque d'infarctus du myocarde associé à la prise d'œstrogènes seuls chez les femmes de 50 à 59 ans ».*

Les nouvelles études et des sociétés savantes internationales s'accordent pour dire que le THM n'augmente pas le risque cardiovasculaire et qu'il a probablement un effet préventif sur le plan artériel s'il est administré dans les dix années suivant l'installation de la ménopause. D'ailleurs, en mai 2012, l'étude WHI est analysée à nouveau. Il en ressort le concept de fenêtre d'intervention : un THM débuté avant 60 ans et moins de 10 ans après le début de la ménopause réduit le risque cardiovasculaire, tandis qu'un THM débuté après 70 ans augmenterait le risque.

Avant 2002, les travaux menés par Clarkson sur des guenons montraient qu'à la ménopause, l'atteinte au niveau des vaisseaux des plaques d'athérome augmentait. Mais la prise précoce d'un THM maintient le vaisseau avec une petite plaque d'athérome, tandis qu'après 60 ans, il y a un risque de migration de la plaque d'où un risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) [98].



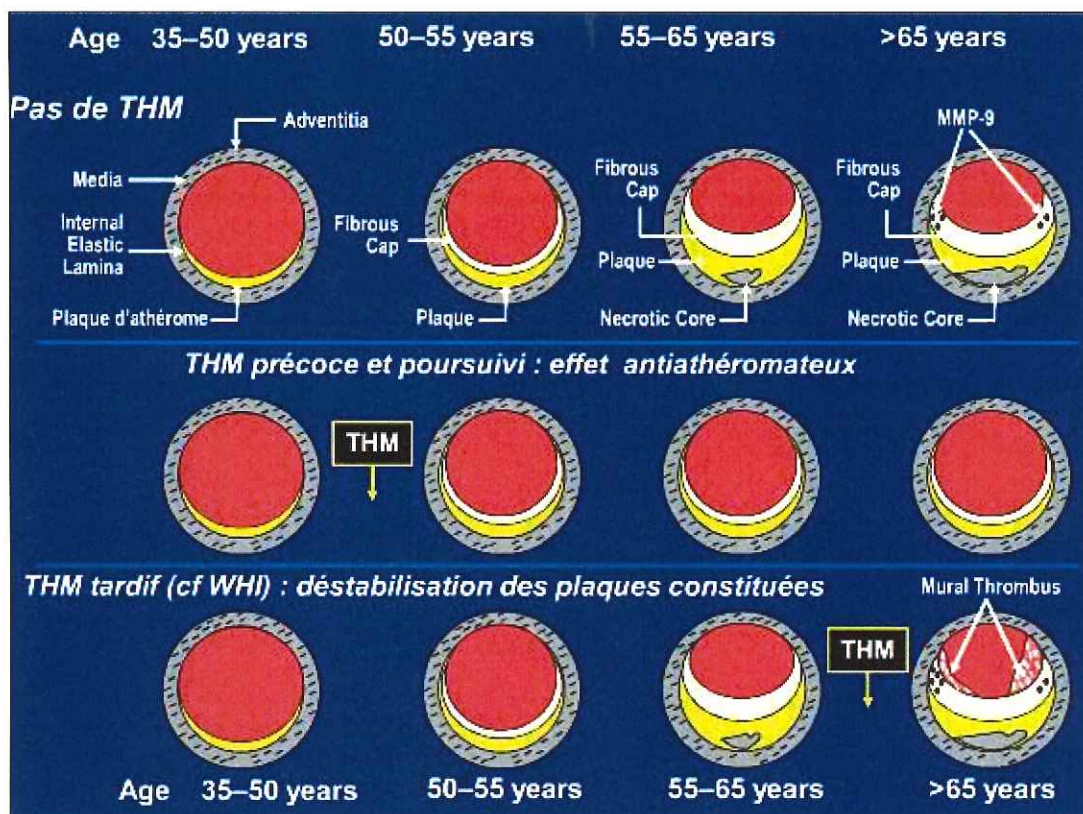


Figure 15 : Evolution des plaques d'athérome en fonction du moment de prise d'un THM d'après les travaux de Clarkson

Source : Retour du 14<sup>e</sup> Congrès de l'IMS à Cancun : le cœur et les vaisseaux des femmes après 50 ans, Lydia Marié-Scemama, oct 2014

Les deux grandes études récentes démontrant cette fenêtre d'intervention sont :

- l'étude ELITE (Early versus Late Intervention Trail with Estradiol), étude randomisée, contrôlée, en double aveugle versus placebo qui avait pour objectif de mesurer l'épaisseur intima-média de la carotide en fonction du début précoce ou tardif du traitement. Un groupe de femme recevait 1 mg/j d'œstradiol *per os* associé à de la progestérone et un autre le placebo [99].

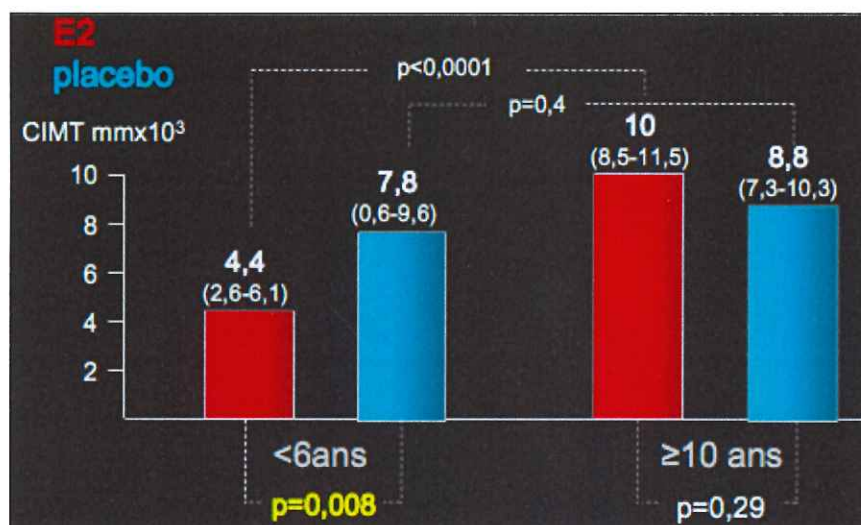


Figure 16 : Étude ELITE, Variation de l'épaisseur intima-média de la Carotide

Source : Retour du 14<sup>e</sup> Congrès de l'IMS à Cancun : le cœur et les vaisseaux des femmes après 50 ans, Hodis H, oct 2014

Après 5 ans de traitement, l'augmentation de l'épaisseur intima-média de la carotide, était significativement plus faible chez les femmes traitées en début de ménopause par rapport à celle ayant reçu le placebo (p=0,007). Aucune différence en termes de progression de l'athérosclérose n'a été notée dans le groupe ayant été traité tardivement entre les femmes sous THM et celles ayant reçu le placebo.

- l'étude KEEPS (Kronos Early Estrogen Progestin Study) dont le principal objectif était l'évaluation des effets de différents THM initiés en début de ménopause sur le risque cardio-vasculaire (évalué par des mesures de la progression de l'athérome). Il s'agit aussi d'une étude randomisée en double aveugle : un premier groupe prenant le placebo, un deuxième prenant des CEE par voie orale associés à de la progestérone et un troisième prenant de l'œstradiol transdermique associé à de la progestérone. Elle aussi conclut à la grande probabilité d'une protection cardiovasculaire et montre un intérêt majeur de la voie transdermique. En effet, elle diminue la glycémie et améliore la résistance à l'insuline [100].

Malgré cette protection que joue le THM sur le risque cardiovasculaire, il est important de rappeler que les œstrogènes par voie orale sont connus pour augmenter le risque thromboembolique veineux d'un facteur 2 à 3 selon les études. Comme pour la contraception orale, il y a une augmentation de ce risque pendant la première année d'utilisation avec 2 fois plus de risque qu'ultérieurement [101]. En effet, les œstrogènes oraux induisent une hypercoagulabilité, liée à une résistance à la protéine C activée. Cet effet est dû au premier passage hépatique [102]. Avec la voie orale, le risque thromboembolique est dose-dépendant que ce soit pour l'œstradiol ou pour les CEE, mais cette différence ne se retrouve pas pour la voie transdermique. Il faut aussi noter que les progestatifs ne sont pas tous

égaux face à ce risque. Par voie cutanée, la progestérone naturelle et les dérivés pregnanes n'augmentent pas le risque associé au traitement hormonal, tandis que les norpregnanes augmentent ce risque. La voie la plus à risque reste la voie orale tous progestatifs confondus [103]. Ces différents progestatifs joueraient donc un rôle sur la protéine C activée.

Ainsi, chez les femmes sans antécédent ou sans risque cardio-vasculaire, l'association œstrogène par voie transdermique et progestérone naturelle ou pregnanes dans la fenêtre thérapeutique définie n'a pas d'impact négatif sur le réseau artério-veineux et sur les maladies qui en découlent [104].

### **II.2.3.1.3. Les risques des THM**

#### **II.2.3.1.3.1. Le cancer du sein**

*« Les données publiées depuis 2008 ont confirmé les résultats des études antérieures : augmentation du risque sous traitement œstro-progestatif, alors qu'il semble peu ou pas augmenté sous traitement œstrogénique seul. Plusieurs études de niveau de preuve 2 suggèrent un risque du cancer du sein plus important pour des traitements débutés peu de temps après la ménopause, que ce soit pour les traitements œstrogéniques ou œstro-progestatifs. Les études observationnelles n'ont pas mis en évidence de différence de risque selon la voie d'administration. »*

L'étude WHI confirme un risque accru de cancer du sein (augmentation de 8/10 000 années-femmes du risque absolu). L'implication des progestatifs sur l'apparition de cancer du sein se confirme.

De récentes études, tendent à prouver que le rôle des progestatifs dans le développement de cancer du sein est différent en fonction du type de progestatif. L'étude de cohorte E3N montre que l'association d'œstrogène avec la progestérone naturelle ou avec un progestatif micronisé n'augmentent pas le risque de cancer du sein. Le risque est cependant augmenté à partir de la 5<sup>e</sup> année de prise [105].

Les CEE tant décriés n'augmentent pas non plus ce risque. L'analyse du suivi de l'étude WHI confirme que le traitement associant CEE et acétate de progestérone augmentait la mortalité par cancer du sein, alors que les œstrogènes seuls la diminuaient. Chez la femme hystérectomisée, l'utilisation d'un THM sans progestatif est la règle. Les modalités du traitement et le terrain sont donc fondamentaux dans la prescription [106].

#### **II.2.3.1.3.2. Le cancer de l'endomètre**

*« Les études observationnelles ont confirmé la diminution du risque associée à la prise de traitement continu ».*

L'action proliférative des œstrogènes est éloquent et l'action protectrice de la progestérone et des progestatifs paraît prouvée. La durée du traitement progestatif est corrélée à la diminution du risque de cancer de l'endomètre. Si le progestatif est pris moins de 10 jours par mois, le risque de cancer est augmenté, mais il est réduit si la prise se fait quotidiennement ou plus de 12 jours par mois. De plus, le risque est augmenté avec la durée

du traitement. L'étude E3N suggère que les doses de progestérone utilisées en France, ne suffisent pas pour prévenir le risque de cancer de l'endomètre. Mais dans les années 1990-2000, les habitudes de prescription font que la dose reçue est souvent de 10 jours/mois en référence à la durée de prise en périménopause.

#### **II.2.3.1.3.3. Le cancer de l'ovaire**

*« Les études observationnelles sont en faveur d'une augmentation de risque associée à la prise d'œstrogènes seuls et d'une augmentation moindre du risque associée à la prise de traitements œstro-progestatifs ».*

En l'état actuel des connaissances, la relation entre THM et cancer ovarien reste incertaine car aucune étude prospective randomisée n'a fixé comme objectif principal l'analyse de l'association cancer de l'ovaire et THM [107]. Les résultats globaux publiés rapportent avec tous types de traitement et sur des durées variables, des risques relatifs de cancers de l'ovaire entre 0,6 à 2,6. Ainsi, pour les femmes prenant un THM pendant 5 ans à partir de 50 ans, il y aurait un cas supplémentaire de cancer de l'ovaire pour 1000 utilisatrices et un décès supplémentaire par cancer de l'ovaire pour 1700 utilisatrices [105].

#### **II.2.3.1.3.4. Lithiase biliaire**

Le risque des lithiases biliaires serait augmenté de 50 % environ par le THM et serait dû à une modification de la bile. Ceci n'est pas observé avec l'utilisation des œstrogènes par voie cutanée [108].

#### **II.2.3.1.3.5. Fonction cognitive**

*« Absence de diminution du risque de démence associée à la prise de THM, et peut-être augmentation chez les femmes âgées ».*

Dans l'étude WHI, il y a une augmentation de l'incidence des démences, retrouvée uniquement chez les femmes pour lesquelles le THM a débuté à distance de la ménopause. Les études épidémiologiques d'observation ont montré que le THM semblait prévenir la détérioration cognitive, au moins en prévention primaire. Pour la prévention secondaire, le THM était inefficace. Les études expérimentales indiquent que l'administration d'œstradiol par voie transdermique est associée à une diminution des dépôts de protéine  $\beta$ A dans le cerveau.

L'ensemble de ces travaux semble montrer le bénéfice d'un THM sur le risque de démence et de déclin cognitif lorsqu'il est instauré dès le début de la ménopause. La notion de fenêtre d'intervention comme pour le risque coronaire semble primer.

#### **II.2.3.1.4. Contre-indication à la prise de THM**

L'ensemble de ces conclusions a conduit aux contre-indications suivantes :

- cancer du sein ou de l'endomètre connu ou antécédent,
- hémorragie génitale non explorée,
- antécédent d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique veineux en évolution,
- accident thromboembolique artériel récent ou en évolution,
- tumeur hypophysaire, lupus, porphyrie, insuffisance rénale et hépatique.

#### **II.2.3.1.5. Rapport bénéfice/risque et recommandations de l'HAS**

Dans le traitement des troubles climatiques, le rapport bénéfice/risque du THM est favorable lorsque les troubles du climatère perçus par la patiente sont suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie. Le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible.

Dans la prévention du risque fracturaire, le rapport bénéfice/risque est défavorable. L'administration d'un THM pourra être envisagée chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures :

- si elle présente des troubles du climatère qu'elle perçoit comme altérant sa qualité de vie,
- si elle présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose.

Les recommandations sont les suivantes :

- le THM ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique,
- le THM n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes climatiques ni de facteurs de risque d'ostéoporose,
- la patiente traitée doit être informée et volontaire,
- le THM doit être prescrit ou renouvelé à la dose minimale efficace,
- la durée du traitement doit être limitée à la durée des troubles gênants,
- une réévaluation régulière (au moins chaque année) de l'intérêt de la poursuite du THM doit être réalisée.

Notons que pour les femmes ayant eu une ménopause précoce, le THS est recommandé jusqu'à l'âge théorique de la ménopause.

#### II.2.4. Consensus international

En 2016, The International Menopause Society a publié des recommandations approuvées par les associations suivantes : The North American Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The Asia Pacific Menopause Federation, The International Osteoporosis Foundation and The Federation of Latin American Menopause Societies [109].

Elle aborde des points non évoqués par la HAS et qui pourtant, permettraient une meilleure mise en place du THM :

- la fenêtre d'intervention : pas de traitement après 60 ans et après 10 ans de ménopause ;
- l'atrophie vulvo-vaginale et ses symptômes peuvent être pris en charge par une œstrogène-thérapie locale à faible dose ;
- les bouffées de chaleur sont des marqueurs de risque cardiovasculaire ;
- le traitement est individuel ; ainsi, il faut utiliser les différents produits et les différentes voies d'utilisation (la voie transdermique est privilégiée pour son effet moindre sur le risque thromboembolique).

De plus, elle apporte comme conclusions que le THM:

- est le traitement le plus efficace pour les symptômes vasomoteurs et l'atrophie urogénitale ;
- peut améliorer les douleurs musculaires et articulaires, les troubles du sommeil et le dysfonctionnement sexuel liés à la ménopause ;
- a fait ses preuves dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ;
- peut diminuer le risque d'infarctus du myocarde chez les femmes de moins de 60 ans et/ou dans les 10 ans suivant la ménopause ;
- augmente le risque de thrombo-embolie veineuse et d'accident ischémique cérébral avec l'administration orale, mais ce risque est plus faible avec la voie transdermique ;
- peut entraîner un risque accru de cancer du sein dû à l'utilisation d'un progestatif avec l'œstrogène chez les femmes sans hystérectomie qui peut être lié à la durée d'utilisation. Ce risque reste assez rare et équivaut à une incidence de inférieure à 1,0 pour 1000 femmes par année d'utilisation. Il est similaire ou inférieur au risque accru associé à des facteurs communs tels que la sédentarité, l'obésité et la consommation d'alcool ;
- amorcé au début de la ménopause, il n'a pas d'effet sur la cognition, mais peut prévenir la maladie d'Alzheimer plus tard dans la vie. S'il est initié chez les femmes âgées de plus de 65 ans, il augmente le risque de démence.

### **III. Etude des facteurs influençant la prise d'un traitement à la ménopause et des nouvelles alternatives thérapeutiques**

#### **III.1. Etude**

##### **III.1.1. Objectifs**

L'objectif principal de notre étude est d'analyser l'évolution des pratiques vis-à-vis de la prise d'un traitement médicamenteux ou non au cours de la ménopause. Nous cherchons à déterminer les facteurs influençant la prise de THM ou d'une autre thérapeutique : âge de la ménopause, présence d'un conjoint ou d'une activité professionnelle, troubles climatiques.

L'hypothèse de travail est que la prise de THM est en lien avec le mode de vie des femmes.

Les objectifs secondaires de notre travail étaient :

- d'étudier l'impact de l'étude WHI sur la prise d'un THM au cours de ces dernières années,
- d'évaluer la satisfaction d'un THM comparé à un traitement non hormonal,
- de connaître vers quel traitement orientent les professionnels de santé et quel professionnel le prescrit ou le conseille,
- d'étudier le suivi gynécologique en post ménopause.

##### **III.1.2. Matériel et méthode**

###### **III.1.2.1 Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude quantitative transversale dont la cible est l'ensemble des femmes ménopausées en France. Ce type d'étude a été choisi car elle est rapide et simple à mettre en œuvre et permet de décrire à un instant donné, une population donnée.

###### **III.1.2.2 Population de l'étude, recueil des données**

L'étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire (voir annexe 1) remis aux 43 étudiants inscrits en 6<sup>e</sup> année de pharmacie à la faculté de pharmacie Limoges. Ils étaient des relais dans les officines afin de toucher plus facilement la cible visée. Au total, 344 questionnaires ont été distribués, soit 8 par étudiants, le 8 février 2017 lors d'un retour à la faculté pour une formation. Une lettre d'information a également été remise aux maîtres de stage afin d'expliquer ma démarche (voir annexe 2). La collecte des réponses s'est déroulée de février à mai 2017. Le recueil des données, selon la localisation de mes camarades, s'est fait soit de la main à la main, par mail ou par fax.

Le questionnaire était destiné aux patientes vues au cours du stage de fin d'études réalisé en officine. Les futurs pharmaciens devaient sélectionner dans leur patientèle des femmes ménopausées sans aucun critère d'exclusion. Les modalités du recueil des données étaient :

- un anonymat strict, précisé à la patiente,

- les questions pouvaient être posées directement à la patiente dans un espace confidentiel et sans commentaire de la part du pharmacien ou les patientes pouvaient remplir le questionnaire tranquillement à leur domicile.

Le questionnaire remis aux patientes comportait :

- une introduction expliquant le but de l'étude ;
- une première partie permettant la description de la population d'étude : âge actuel, âge de la ménopause, emploi et conjoint au moment de la ménopause. Elle nous permet aussi de comparer ces facteurs avec la prise d'un traitement ;
- une deuxième partie axée sur la prise ou non de traitement et sur les effets qui ont motivé cette prise. Nous souhaitons mettre en avant la raison d'un refus de traitement et dans le cas contraire l'effet qui conduit le plus à une prise de traitement ;
- une troisième partie centrée plus spécifiquement sur le type de traitement permettant d'analyser l'existence d'une éventuelle évolution entre la prise d'un THM ou d'un autre traitement au cours du temps et la recherche d'une différence d'efficacité selon les patientes ;
- une quatrième partie axée sur le suivi gynécologique après la ménopause.

Le questionnaire était construit avec :

- des questions dichotomiques avec réponse OUI / NON,
- des questions ouvertes (âge, traitement, *etc.*),
- des questions à choix multiples.

### III.1.2.3 Analyse des données

Au total, 111 questionnaires ont été recueillis, soit un taux de participation de 32,3%. Tous les questionnaires recueillis ont été inclus dans l'étude.

### III.1.2.4 Méthode de recherche bibliographique

Les mots clefs selon la terminologie « mesh » (medical subject heading) utilisés pour la recherche documentaire ont été les suivants :

- estrogen replacement therapy,
- menopause/postmenopause,
- hot flushes.

Des recherches ont également été effectuées sur Internet : Google®, Google® Scholar. Des informations issues des congrès virtuels InfoGyn et de l'étude menée par BOIRON « Explorations des freins et motivations des femmes pour le traitement des symptômes de la ménopause » ont été utilisées. Toutes les données bibliographiques recueillies ont été sauvegardées et organisées avec l'aide du logiciel de gestion de référence Zotero.



### III.1.2.5 Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, leur écart-type, et leur intervalle de confiance. Les effectifs et pourcentages ont été utilisés pour décrire les variables catégorielles. La comparaison de proportions a été réalisée à l'aide du test du Chi-2 d'indépendance au seuil de significativité de 5 %. En cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5, un test de Fisher a été utilisé. Dans notre étude, NS signifie non significatif.

### III.1.3. Résultats

#### III.1.3.1 Population de l'étude

Au total, 111 femmes ont répondu à l'enquête. Nous avons étudié la population de femmes selon deux groupes d'âge : les 46-65 ans correspondant aux femmes ménopausées après le scandale de l'étude WHI en 2002 et les 66-92 ans correspondant à celles ménopausées avant. Soixante-onze femmes avaient entre 46 et 65 ans, et quarante femmes avaient entre 66 et 92 ans.

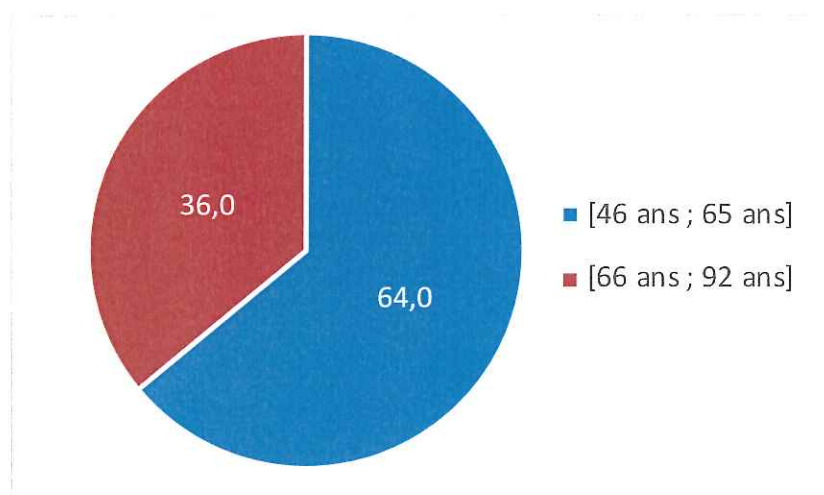


Figure 17 : Répartition de la population selon les deux groupes d'âge

#### III.1.3.1.1. Âge au moment de l'étude

Pour l'ensemble de l'échantillon, la moyenne d'âge était de  $63,56 \pm 9,28$  ans (IC 95 % : 62,1-65,6). L'âge minimum était de 46 ans, l'âge maximum de 92 ans.

Dans le groupe des 46 et 65 ans, la moyenne d'âge était de  $58,03 \pm 4,07$  ans (IC 95 % : 57,1-59,0). Dans le groupe des 66 et 92 ans, la moyenne d'âge était de  $74,20 \pm 6,45$  ans (IC 95 % : 72,2-76,2).

### III.1.3.1.2. Âge de début de ménopause

La moyenne d'âge était de  $50,34 \pm 3,69$  ans (IC 95 % : 50,1-51,6). L'âge minimum était de 42 ans, l'âge maximum de 57 ans.

Dans le groupe des 46 et 65 ans, la moyenne d'âge était de  $50,51 \pm 4,12$  ans (IC 95 % : 49,6-51,6). Dans le groupe des 66 et 92 ans, la moyenne d'âge était de  $51,42 \pm 3,48$  ans (IC 95 % : 50,3-52,5).

### III.1.3.1.3. Présence d'une activité professionnelle

Dans l'échantillon, 1 femme n'a pas répondu. Nous avons compté 91 femmes qui exerçaient une activité, et 19 qui ne travaillaient pas au moment de la ménopause. Dans le groupe des moins de 65 ans, 10 femmes ne travaillaient pas et 61 travaillaient. Pour les plus de 66 ans, 30 étaient en activité et 9 sans activité.

A la ménopause, la différence entre les femmes exerçant un emploi et celles qui n'en avaient pas n'est pas significative en fonction de l'âge.

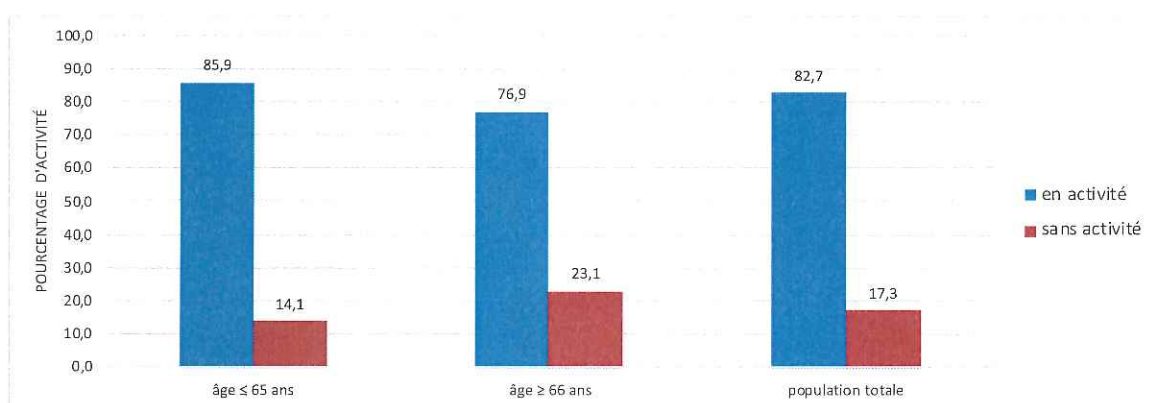


Figure 18 : Proportion de femmes exerçant une activité au moment de la ménopause par catégorie d'âge

### III.1.3.1.4. Présence d'un conjoint

Sur un effectif de 110 femmes, 1 n'a pas répondu à la question, 86 avaient un conjoint au moment de la ménopause et 24 n'en n'avaient pas. Dans le groupe des moins de 65 ans, 53 femmes étaient en couple et 17 étaient célibataires. Pour les plus de 66 ans, 33 étaient en couple, et 7 étaient célibataires.

A la ménopause, la différence entre les femmes ayant un conjoint et celles célibataires n'est pas significative en fonction de l'âge.

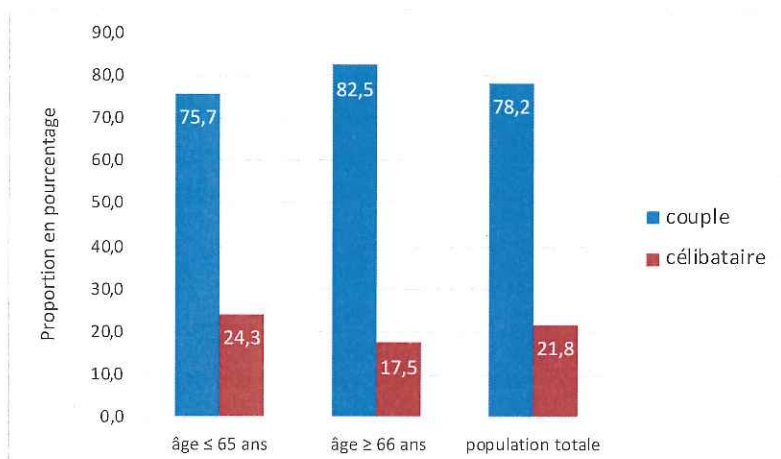


Figure 19 : Proportion de femmes ayant un conjoint au moment de la ménopause par catégorie d'âge

### III.1.3.2 Prise de traitement médicamenteux ou non au cours de la ménopause

Le traitement pris peut être un THM ou un traitement non hormonal.

Toutes les femmes sondées ont répondu. 74 femmes ont pris un traitement et 37 n'en ont pas pris au moment de la ménopause. Dans le groupe des moins de 65 ans, 45 femmes ont été traitées et 26 ne l'ont pas été. Parmi les plus de 66 ans, 28 ont pris un traitement et 12 non.

Il n'y a pas de différence significative entre la prise et le refus d'un traitement en fonction de l'âge.

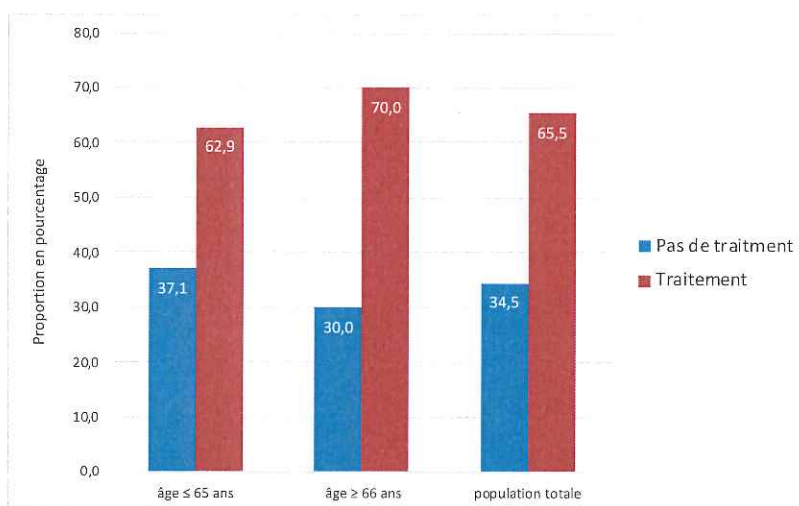


Figure 20 : Proportion de femmes ayant pris un traitement au moment de la ménopause par catégorie d'âge

### III.1.3.3 Prise de THM comparée à la prise d'un traitement non hormonal ou à l'absence de traitement au cours de la ménopause

Pour cette analyse, les femmes incluses dans le groupe « prise d'un THM » sont celles qui ont pris soit un THM seul, ou un THM et un autre traitement. Les patientes « autres traitements » sont celles ayant pris de l'Abufène®, ou des plantes, ou des huiles essentielles, ou de l'homéopathie, ou des lubrifiants, ou des compléments alimentaires, ou d'autres traitements.

Parmi les 74 femmes traitées, 46 ont pris un THM et 28 ont pris un traitement non hormonal. Dans le groupe des moins de 65 ans, 24 femmes ont été traitées par THM et 24 ne l'ont pas été. Pour les plus de 66 ans, 22 ont pris un THM, et 6 ont pris un autre traitement.

Il y a une différence significative entre la prise d'un THM et la prise d'un traitement non hormonal en fonction de l'âge (OR = 0.255, IC95%=(0.07 ; 0.80), p=0.014). La prise d'un THM a tendance à reculer au profit d'un traitement non hormonal.

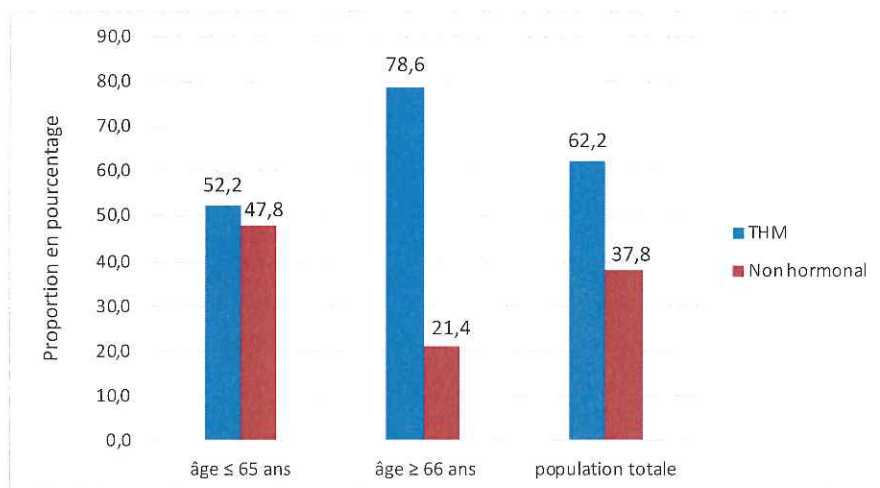


Figure 21 : Proportion de femmes ayant pris un THM ou un traitement non hormonal au moment de la ménopause par catégorie d'âge

### III.1.3.4 Prise de traitement en fonction du profil des patientes

Dans notre enquête, nous avons cherché à savoir si le profil des patientes influençait la prise d'une thérapeutique à la ménopause.

	Avec THM	Autre traitement	Sans Traitement	p
<b>N</b>	46	28	37	
<b>Moyenne âge actuel</b>	64,46	64,29	64,40	NS
<b>Moyenne âge ménopause</b>	51,27	51,39	50,40	NS
<b>Femmes en activité</b>	39	22	30	NS
<b>Femmes sans activité</b>	7	6	7	
<b>En couple</b>	36	22	27	NS
<b>Célibataire</b>	9	6	10	

Tableau 5 : Relation entre le profil des femmes et la prise d'un traitement médicamenteux ou non

On n'observe pas de différence significative entre la prise d'un THM, d'un autre traitement ou le refus de traitement en fonction :

- de l'âge de la ménopause,
- de la présence d'un emploi,
- de la présence d'un conjoint.

### III.1.3.5 La prise d'un traitement en fonction des effets de la ménopause

Nous souhaitons repérer si un symptôme climatérique influençait la prise d'un traitement.

Effets	Bouffée de chaleur	Sécheresse vaginale	Baisse de la libido	Ostéoporose	Prise de poids	Trouble de l'humeur
Majeur	27	3	1	3	6	3
Important	16	8	4	4	5	4
Modéré	8	7	10	2	13	10
Mineur	4	12	14	4	14	10
Inexistant	8	27	27	40	22	32
Pas de réponse	9	15	16	19	12	13

Tableau 6 : Fréquence des symptômes ayant motivé la prise d'un traitement en fonction du ressenti des femmes

Il existe une différence significative entre les symptômes en fonction du niveau d'effet ( $p < 0.01\%$  / Chi-2). En outre, on remarque que l'effet qui semble le plus motiver la prise d'un traitement est l'effet « bouffées de chaleur » ; en effet 43 femmes sur 72 classent cet effet dans une des 2 catégories : effet majeur ou important.

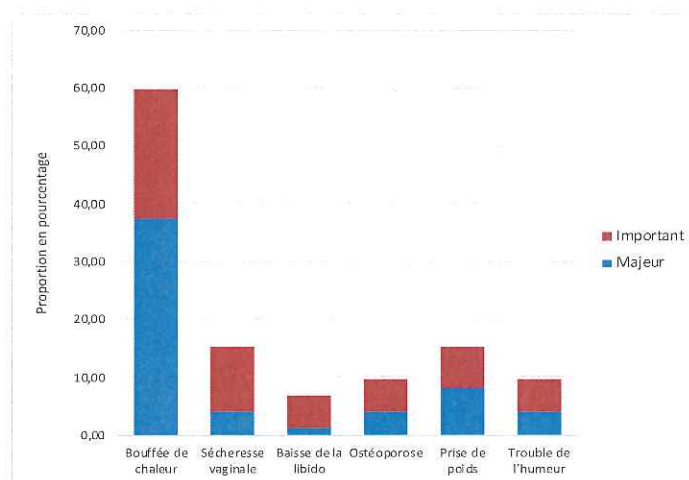


Figure 22 : Proportion des symptômes considérés comme important ou majeur ayant entraîné la prise d'un traitement

### III.1.3.6 Satisfaction des traitements

Nous souhaitons savoir s'il existait une différence de satisfaction entre les THM et les traitements non hormonaux.

	Satisfaction	
	Non	Oui
THM	8	45
Traitement non hormonal	6	20

Tableau 7 : Satisfaction entre un THM et un traitement non hormonal

Il n'existe pas de différence significative. Il semble que l'efficacité des traitements soit jugée comme identique.

### III.1.3.7 Choix du traitement en fonction du professionnel de santé

Nous avons cherché à connaître vers quels traitements orientaient le plus les professionnels de santé et lequel d'entre eux influençait le plus la prise d'une thérapeutique.

	THM	Autre traitement	Total
Gynécologue	22	4	26
Médecin Traitant	6	5	11
Pharmacien	1	6	7
Sage-femme	0	3	3

Tableau 8 : Fréquence d'avis en fonction du professionnel de santé ayant conduit à la prise d'un THM ou d'un autre traitement

Il existe une différence significative du nombre d'avis entre les différents professionnels ( $p < 0.01\%$  / chi-2). Nous remarquons que les gynécologues sont les premiers à conseiller la prise d'un THM. Les autres professionnels arrivent dans un second temps dans le conseil de toutes thérapeutiques confondues.

### III.1.3.8 Cause d'abstention thérapeutique au moment de la ménopause

Aucune femme n'a répondu que le refus de traitement était dû à une prise trop contraignante ; nous avons donc voulu savoir si une autre cause pouvait influencer ce refus.

	Pas de symptôme	Peur du traitement	Autre
Effectifs (%)	14 (35%)	13 (32%)	13 (32%)

Tableau 9 : Cause d'abstention thérapeutique au moment de la ménopause

Sur les 13 femmes ayant répondu « autre », il y a 8 refus de prise de traitement en raison d'une contre-indication aux THM : 4 cancers de sein, un antécédent d'AVC, un antécédent familial de cancer de sein, un fibrome et une mastose bilatérale. Aucun autre traitement n'a été pris.

### III.1.3.9 Suivi gynécologique

Après la puberté, une femme doit réaliser de façon périodique des examens médicaux. Nous avons cherché à savoir si, après la ménopause, le suivi est toujours réalisé.

	palpation	mammographie	frottis	Bilan sanguin
Non	8	8	20	13
Oui	98	100	88	95

Tableau 10 : Cause d'abstention thérapeutique au moment de la ménopause

Il semble que la palpation et les mammographies des seins soient effectuées régulièrement tandis que la réalisation du frottis et du bilan sanguin est plus aléatoire ou plus espacée ( $p=0.033$ ). Nous avons donc cherché à savoir pourquoi certains examens n'étaient pas réalisés.

	Méconnaissance	Peur des résultats	Oubli	Autres
Effectifs (%)	5 (28%)	4 (22%)	4 (22%)	5 (28%)

Tableau 11 : Cause de la non réalisation des examens de suivi gynécologique



Il ne semble pas y avoir une raison qui prédomine sur une autre. De plus, nous pouvons nous demander si l'examen a bien été prescrit par le médecin. N'ayant pas envisagé ce cas, nous ne pouvons répondre.

### **III.1.4. Analyse des résultats**

#### **III.1.4.1 Biais de l'étude**

##### **III.1.4.2 Echantillon**

Avec 111 femmes incluses dans l'enquête, la taille de l'échantillon est satisfaisante si l'on tient compte de la courte durée de recueil des données et du public délicat à atteindre. Cependant, il reste assez faible pour une étude scientifique. Il est difficile d'obtenir des résultats statistiques significatifs ; notre étude a probablement manqué de puissance statistique.

Elle a été menée en France, en majorité dans le Limousin. Les résultats auraient été certainement très différents si l'étude avait été réalisée dans d'autres pays car l'impact socio-culturel a une importance majeure dans le vécu de la ménopause. Par exemple, les symptômes vasomoteurs ne sont pas aussi largement rapportés dans les pays tels que l'Inde, le Japon, la Chine[110]. Une étude a montré que 0 % des femmes mayas au Mexique, 18% des femmes chinoises, 70% des femmes américaines mentionnent des bouffées de chaleur [111].

##### **III.1.4.2.1. Questionnaire**

Même si le questionnaire était élaboré avec un langage simple et testé sur plusieurs femmes de mon entourage avant d'être distribué, des formulations maladroitement ont été soulevées par mes collègues pharmaciens. Très souvent la prise d'un THM suivait l'essai d'un traitement non médicamenteux jugé pas assez efficace. N'ayant pas envisagé ce cas de figure, nous n'avons pas pu le montrer. De plus, cette prise de plusieurs thérapeutiques a entraîné une difficulté de réponse à la question « sur quel avis a été pris le traitement », car l'avis dépendait du traitement. Mais mes camarades m'ont toujours indiqué que tel produit avait été conseillé par tel professionnel.

La classification des effets motivant la prise d'une thérapeutique a soulevé un autre problème : certaines patientes ont eu du mal à quantifier leurs symptômes, tandis que d'autres ont découvert que la sécheresse vaginale ou l'ostéoporose pouvait avoir un lien avec la ménopause. Cette méconnaissance de l'atrophie vulvo-vaginale a souvent entraîné des questions sur la physiologie et sur l'existence de traitement. Nous pouvons donc nous demander si ces femmes n'auraient pas été candidates à la prise d'un traitement si ce trouble du climatère avait été identifié. Notons que cette classification en 5 paliers a rendu l'interprétation des résultats complexe.

De plus, le THM par voie vaginale était souvent classé dans autre traitement, non considéré comme des THM je cite : « ce ne sont pas de réels, de vrais traitements hormonaux ».

#### **III.1.4.2.2. Etudiants en pharmacie**

Certains de mes camarades n'ont pas pu effectuer l'enquête dans leur officine. Leur maître de stage jugeait le sujet de la ménopause trop intime pour être abordé avec leur patientèle.

Il existe un biais de recrutement. Des étudiants n'ont pas donné le questionnaire de manière aléatoire à leur patiente. Certains m'ont rapporté qu'il était plus facile pour eux et notamment pour les hommes de proposer l'étude à des femmes se présentant avec une ordonnance de THM ou venant acheter un traitement en vente libre pour le traitement des troubles climatiques. Il est donc possible que la prise d'une thérapeutique soit surestimée dans notre étude.

#### **III.1.4.2.3. Patientes**

Un biais de mémorisation peut être mis en avant dans notre étude. Certaines femmes ont oublié le traitement pris, ce qu'elles ont ressenti lors des premières années de leur ménopause, surtout dans le groupe des plus de 66 ans.

Bien que le questionnaire soit anonyme, il existe un biais de valorisation : certaines patientes ont pu répondre aux questions dans l'optique de se valoriser ou de décrire un comportement idéal.

#### **III.1.5. Discussion**

L'âge moyen de la ménopause dans l'échantillon était de 50 ans, ce qui correspond à l'âge moyen retrouvé dans la population française, européenne et mondiale.

La majorité des femmes dans notre étude travaillaient au moment de la ménopause et avaient un conjoint, ce qui est en accord avec la population française [112] [113].

Dans l'analyse du baromètre santé 2010 de l'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) sur les comportements de santé des 55-85 ans, parmi les femmes de 55-85 ans, 10,9 % déclarent prendre des médicaments en rapport avec la ménopause (homéopathie, phytothérapie, traitement hormonal...) [114]. L'enquête menée par Boiron en mai 2013, sur les explorations des freins et motivations des femmes pour le traitement des symptômes de la ménopause montre que 35 % des femmes ont pris ou prennent un traitement pour la ménopause [115]. Dans notre étude, 66% des femmes ont pris un traitement. Cette proportion élevée peut s'expliquer par le biais de recrutement. Notons que cette étude a été effectuée dans des pharmacies ce qui sous-entend que les femmes interrogées étaient déjà des consommatrices d'autres médicaments et donc moins réticentes à la prise de nouveaux.

Selon notre enquête, il n'y a pas une cause qui semble prédominer dans l'abstention thérapeutique. L'étude Boiron fait la même conclusion, bien que certaines raisons semblent ressortir plus fréquemment : « la ménopause est une étape qui ne nécessite pas de se traiter » et « les symptômes n'ont pas de conséquences sur mes relations sociales et amicales et sur mon bien-être ».

Dans l'analyse du baromètre santé 2010, parmi les femmes prenant un traitement à la ménopause, dans 70,1 % des cas, le traitement mentionné est hormonal. Dans l'enquête de Boiron, 50 % des femmes traitées prenaient un THM. Dans notre étude, sur l'ensemble de l'échantillon, 62,2 % des femmes ont pris un THM. Nos résultats semblent donc en accord avec les différentes études.

Depuis le scandale de la WHI et les nouvelles recommandations de l'ANSM en 2004, la baisse des ventes de THM n'a cessé de s'accroître pour atteindre une diminution de 74 % en dix ans [116]. Nous observons cette tendance avec notre étude ; la différence entre la prise d'un THM et la prise d'un autre traitement chez les femmes âgées de plus de 66 ans est plus marquée avec une préférence pour les THM, comparé au groupe des femmes de moins de 65 ans ( $p < 0,05$ ). Ainsi, nous pouvons nous demander si la médiatisation négative des résultats de l'étude WHI n'est pas la cause de cette différence.

L'institut de veille sanitaire a publié en 2004 une étude sur les caractéristiques des femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause. Il est observé que la prise d'un THM est plus fréquente chez les femmes mariées (51,8 %) et chez les femmes ayant un diplôme élevé (57,7 %) sans qu'il soit démontré de différence significative [117]. Bien que l'on puisse penser que l'exercice d'un emploi ou la présence d'un partenaire poussent à la consommation d'un traitement afin de pallier les troubles climatériques, notre étude ne met pas en évidence l'aspect déterminant de ces facteurs dans la prise d'un traitement quel qu'il soit. Cependant, le manque de puissance ne permet pas de conclure avec certitude sur l'influence de ces facteurs.

Si le statut professionnel et matrimonial, ainsi que l'âge de la ménopause ne semblent pas jouer un rôle important, les symptômes du climatère semblent être déterminants dans la décision de traitement. Une étude du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) publiée en 2010, a montré la prévalence des signes suivants chez les femmes ménopausées:

- bouffées vasomotrices : elles touchaient 79 % des femmes ;
- humeur dépressive : 23 % ;
- troubles du sommeil : 45 % ;
- difficultés sexuelles : 42 à 88 % ;
- symptomatologie vaginale : sécheresse vaginale gênante 47 % [118].

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude The CLOSER parue en 2013, avec des variations entre l'Europe du Nord et l'Europe du Sud [119]. Respectivement, les résultats étaient les suivants :

- bouffées de chaleur : 67% / 70 % ;
- sécheresse vaginale : 74% / 73 % ;

- sueurs nocturnes : 61% / 52 % ;
- gain de poids : 41% / 57 % ;
- sautes d'humeur : 48 % (Europe du Sud).

Dans l'étude d'Ayers *et al* de 2010, les symptômes les plus fréquemment rapportés par les femmes étaient les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes, qui touchaient environ 70% des femmes en Europe et en Amérique du Nord [110].

Dans notre étude, sur les 109 femmes ayant répondu, seulement 22 n'ont jamais eu de bouffée de chaleur (14 ne prenant pas de traitement car aucun ressenti de la ménopause et 8 prenant un traitement mais ayant répondu « effet inexistant » pour le symptôme bouffée de chaleur); ainsi, 80% des femmes ont eu des troubles vaso-moteurs. Il existe une différence significative entre les effets ressentis et leur classification. Le trouble « bouffée de chaleur » a été classé comme un effet majeur ou important par 60 % des femmes. Ce symptôme semble être déterminant dans la prise d'un traitement. L'étude de Boiron montre que les 2 symptômes déterminants chez les femmes actuellement sous traitement sont les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. Lorsqu'une femme en âge d'être ménopausée se présente à l'officine, le pharmacien devrait donc se renseigner en priorité sur la présence ou non de ces symptômes afin de permettre une prise en charge plus rapide. Il ne faut pas pour autant oublier les autres symptômes classés par ordre depuis les plus décrits comme majeurs ou importants jusqu'aux effets mineurs voire inexistants : prise de poids, sécheresse vaginale, trouble de la libido, trouble de l'humeur et enfin ostéoporose.

Tout effet confondu, les patientes semblent être autant satisfaites par un THM que par un autre traitement : aucune différence n'a été mise en avant dans notre étude. Rappelons que les études WHI et HERS ont démontré une amélioration de la qualité de vie avec un THM, surtout chez les femmes se plaignant à l'inclusion de bouffées de chaleur [118]. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en 2005, a conclu qu'aucune action thérapeutique revendiquée par les phyto-œstrogènes n'est démontrée. Une revue systématique et une méta-analyse en 2010 portant sur le soja a déduit qu'il y avait une tendance significative en faveur de cette plante mais que les résultats étaient encore trop hétérogènes pour pouvoir établir une conclusion [120].

Selon l'étude Boiron, pour 83 % des femmes, le médecin (généraliste ou gynécologue) est la principale source d'information sur la ménopause, suivi par le pharmacien et les sites internet spécialisés en santé (type Doctissimo) mis au même niveau. Dans notre enquête, le gynécologue est celui qui a conduit à la prise d'un traitement et plus particulièrement d'un THM. Vient ensuite le médecin traitant, qui lui semble conseiller autant un THM qu'un autre traitement. Le pharmacien semble plus en retrait dans le conseil sur la prise d'une médication à cette période ; s'il conseille une patiente, il l'oriente vers un traitement non hormonal. Il serait profitable aux femmes et à la profession de s'investir sur ce thème en approfondissant les connaissances sur les troubles climatiques et leurs traitements, afin que le pharmacien devienne un réel acteur de santé, et que sa place ne soit pas prise par

internet ou les médias. Il pourrait ainsi confirmer la prescription du médecin en apportant des informations supplémentaires, ou proposer des thérapeutiques à sa disposition.

Dans notre étude, on observe une différence de réalisation entre les examens qui doivent normalement être effectués périodiquement chez toutes les femmes. En effet, si la majorité des femmes continuent d'être suivies régulièrement, il semble que le frottis cervico-utérin et le bilan sanguin soient moins souvent effectués périodiquement que la palpation des seins ou la mammographie. Aucune cause ne semble être plus mise en avant. Mais nous pouvons nous demander si ces femmes qui ne sont pas suivies régulièrement, l'étaient dans le passé avant la ménopause. Notre étude ne nous permet pas de conclure. En 2016, l'institut national de veille sanitaire estime que plus de 40% des femmes n'ont pas réalisé de frottis dans les trois ans. Il montre que la couverture diminuait avec l'âge, passant de 70-71% chez les femmes de moins de 34 ans à 47,5% chez celles de 60-65 ans [121]. L'étude Boiron montre un meilleur suivi gynécologique chez les femmes qui se traitent. Le pharmacien pourrait avoir un rôle plus important à jouer dans le suivi gynécologique de la femme ménopausée.

## **III.2. Nouvelles alternatives médicamenteuses**

### **III.2.1. Complexe œstrogénique spécifique à un tissu ou « Tissue Selective Estrogen Complex » (TSEC)**

Ce nouveau concept a été développé pour passer outre la crainte vis-à-vis du risque de cancer du sein qui est souvent l'élément limitant de la prise d'un THM. Il provient de l'idée que le THM idéal serait celui qui maintiendrait les avantages des œstrogènes (prévention des symptômes climatiques et de l'ostéoporose) et éviterait leurs effets stimulants sur la prolifération épithéliale des organes cibles : utérus et sein, et ce avec un profil de tolérance et de sécurité optimal [122]. Cet objectif pourrait être atteint par le complexe œstrogénique spécifique à un tissu ou TSEC. C'est l'association d'un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes ou « Specific Estrogen-Receptor Modulators » (SERM) avec un ou plusieurs œstrogènes. L'absence d'un progestatif diminuerait le risque de cancer de sein.

#### **III.2.1.1 Oestrogènes conjugués équins**

Le choix des CEE peut tout d'abord s'expliquer par le fait que les études de développement de ce TSEC se sont faites en Amérique, pays où priment les CEE et non les œstrogènes naturels. Mais il peut également être expliqué par l'intérêt que représente par eux même les CEE. Dans l'étude WHI, il a été mis en évidence une diminution du risque de cancer du sein sous CEE seul, tandis que l'association CEE/MPA augmentait ce risque. Cette diminution serait due aux molécules qui composent les CEE. En effet, ils ne sont pas composés d'une seule molécule, mais d'une « soupe » de composés dans laquelle on trouverait des SERM probablement responsables de cet effet protecteur. De plus, l'ensemble de ces composés s'exprimerait en fonction du polymorphisme et de l'équipement enzymatique propre à chaque femmes [123].

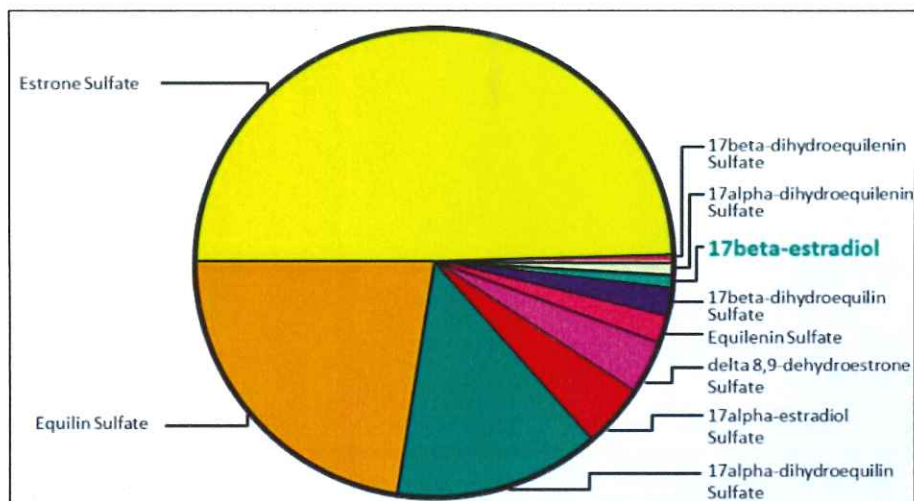


Figure 23 : Composition des œstrogènes conjugués équins

Source : InfoGyn2016, Le nouveau paradigme dans le traitement de la ménopause, Florence Trémollières, oct 2016

### III.2.1.2 SERM

Le mécanisme d'action des SERM résulte de leur liaison sur le récepteur des œstrogènes avec des effets selon les tissus, soit de type agoniste de celui des œstrogènes, soit de type antagoniste. En fonction de leur structure biochimique de base, ils sont divisés en 3 groupes:

- les dérivés du triphényléthylène avec le tamoxifène comme chef de file, utilisés dans le traitement du cancer du sein,
- les dérivés du benzothiophène avec le raloxifène, seul SERM indiqué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique
- le bazedoxifène (BZA) appartenant à la classe des indoles, indiqué dans le traitement des troubles de la ménopause [124].

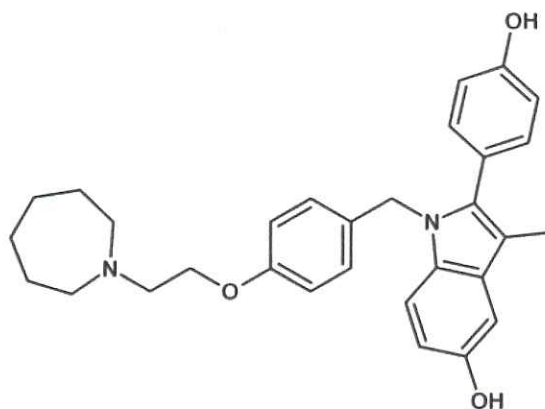


Figure 24 : Le bazedoxifène

Source : SCD Université de Limoges, Buxeraud J., Faure S., Les nouveaux médicaments en diabétologie et en endocrinologie, Actualités Pharmaceutiques, 2017

### III.2.1.3 Spécialités

#### III.2.1.3.1. Duavive® : 0,45 mg CEE / 20 mg BZA

Le seul TSEC ayant une autorisation de mise sur le marché en France est l'association de 0,45 mg de CEE et de 20mg de bazedoxifène. Il était commercialisé sous le nom de Duavive®. Depuis le 9 janvier 2018, cette spécialité a été retirée du marché français pour des raisons commerciales, mais est encore disponible en Espagne, en Italie, au Royaume-Unis et au Portugal.

Il se présente sous la forme d'un comprimé à libération modifiée ; le BZA est libéré immédiatement tandis que les CEE sont libérés en retardé. Il n'était pas remboursé par la Sécurité Sociale.

Le bazedoxifène a été sélectionné dans le traitement des troubles de la ménopause en raison de son activité tissu-spécifique : il est le SERM le plus antagoniste des récepteurs aux œstrogènes au niveau de l'endomètre et du sein. En comparaison avec les autres SERM, le bazedoxifène présente la meilleure tolérance gynécologique ; il n'induit aucune pathologie endométriale et vaginale, ni aucune pathologie gynéco-bénigne (pertes vaginales, polype, vulvo-vaginite) [125].

De multiples études, allant de 3 mois à 2 ans, sur ce TSEC chez des femmes en post-ménopause à l'utérus intact ont été menées. Notamment l'étude SMART (Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy) qui se compose de 5 sous-études, toutes randomisées, en double-aveugle, versus soit placebo, soit œstrogène seul, soit œstrogène + MPA, soit raloxifène. Il en ressort que ce TSEC permet la correction des manifestations vaso-motrices, améliore la qualité de vie et le sommeil, et diminue l'atrophie vaginal ; il possède donc les mêmes bénéfices que le THM [126]. Les associations BZA/CEE ont démontré des taux de saignements utérins, des douleurs mammaires et des changements de densité mammaire similaires au placebo [125]. Ces saignements sous THM peuvent être une source d'inquiétude pour les femmes et les médecins et nécessiter des examens complémentaires, qui augmentent les coûts de santé. De plus les douleurs mammaires sont l'une des causes d'inobservance des THM.

Le Duavive® a démontré son efficacité dans le maintien de la masse osseuse et la diminution du risque de fracture. Cet effet serait dû à l'augmentation du nombre de récepteurs aux œstrogènes au niveau du tissu osseux. Dans les études SMART 1 et 5, l'incidence de l'hyperplasie de l'endomètre avec BZA/ECE était basse et similaire à celle du placebo. Aucun cas confirmé de cancer de l'endomètre n'a été observé avec BZA/ECE [127]. Pour la sécurité mammaire, aucune étude n'a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein. Il a été montré qu'en plus de son effet tissu-spécifique, le BZA réduit l'expression des récepteurs aux œstrogènes [128]. Mais il semble que le BZA empêcherait le développement de cancer du sein dû aux œstrogènes en diminuant la vitesse de croissance des tumeurs. Ces tumeurs devenant trop petites pour être détectées à la palpation ou à la mammographie. Ainsi, il reste donc à différencier si ce TSEC diminue réellement le risque de cancer du sein, ou s'il diminue la détection de cancer du sein [129]. Il serait donc nécessaire qu'un essai clinique mené sur une longue période soit réalisé pour affirmer ou infirmer ces données.

Dans l'étude SMART-1, aucune différence en termes d'accidents thromboemboliques veineux (RR = 0,48) ou cardio-vasculaires (incidence < 1%) n'a été rapportée pour les différents groupes de traitement. Or, l'augmentation de ce risque est bien connu pour les SERM, et pour les œstrogènes par voie orale [124].

En l'absence de connaissances plus approfondies sur le risque de cancer du sein et le risque thromboembolique, Duavive® a les mêmes contre-indications et recommandations de prescriptions que les THM par voie orale.

### III.2.1.3.2. Ospemifene

L'ospemifene est un SERM ayant reçu une autorisation de mise sur le marché le 15 janvier 2015 par l'Agence Européenne du Médicament. Cependant, il n'est pas encore commercialisé en Europe. Il se présente sous la forme d'un comprimé dosé à 60 mg. Il est indiqué dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée.

Ce SERM stimule les récepteurs des œstrogènes dans le tissu vaginal, mais ne stimule pas les récepteurs des œstrogènes dans les tissus tels que les seins et l'utérus, où une stimulation pourrait provoquer une hyperplasie des tissus susceptible de mener à un cancer [130].

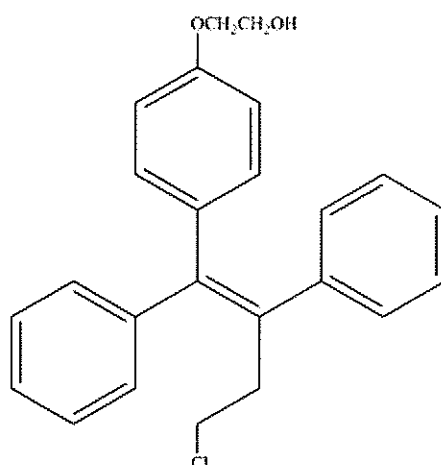


Figure 25 : L'ospemifene

Source : SCD Université de Limoges, Wurz G., and all., *Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer, Maturitas*, 2012

L'efficacité de l'ospemifene sur les troubles vulvo-vaginaux et sur la dyspareunie s'avère supérieure à celle d'un placebo [131] [132]. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a estimé que son profil de sécurité était conforme aux autres SERM. Il a toutefois noté qu'une utilisation à long terme des SERM pouvait être associée à des risques tels qu'une hyperplasie endométriale, un accident vasculaire cérébral et une thrombose veineuse [133]. Des études complémentaires devront être réalisées pour évaluer ces



risques. Notons que la voie d'administration orale de l'ospemifene en fait une alternative précieuse pour les femmes chez lesquelles un traitement local est inapproprié.

### III.2.2. Ovule à la DHEA

L'ovule à la DHEA commercialisé sous le nom d'Intrarosa® a été approuvé en novembre 2016 aux USA par la Food and Drug Administration et a obtenu une autorisation en Europe le 14 février 2018 [134]. Il n'est pas encore disponible sur le marché français. Il est indiqué dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée présentant des symptômes modérés à sévères.

La quantité de DHEA diminue de 60 % au cours de la vie chez la femme [132]. La DHEA administrée dans le vagin est un précurseur inactif qui pénètre dans les cellules vaginales et est converti de manière intracellulaire en petites quantités d'œstrogènes et d'androgènes spécifiques aux cellules, en fonction du niveau d'enzymes exprimées dans chaque type de cellule. La hausse du taux d'œstrogène vaginal entraîne une augmentation du nombre de cellules superficielles et intermédiaires et une réduction du nombre de cellules parabasales dans la muqueuse vaginale. Le pH vaginal diminue et se rapproche de la normale, ce qui facilite le développement de la flore bactérienne normale. Selon plusieurs études, l'efficacité de la DHEA sur les symptômes provoqués par l'atrophie urogénitale est supérieure au placebo, ainsi que la diminution des dyspareunies entraînant une augmentation de la libido .

Dans les études cliniques principales de phase III, il n'a pas été découvert de risque de cancers du sein, de cancers de l'endomètre ou d'accidents thromboemboliques veineux. Cela s'expliquerait par l'augmentation de l'exposition systémique aux métabolites, tout en restant dans les valeurs normales retrouvées chez des femmes ménopausées. Cependant, Intrarosa® appartient aux THM, et par mesure de précaution, il possède les mêmes contre-indications et recommandations de prescriptions.

Intrarosa® se présente sous la forme d'un ovule de 6,5 de DHEA, administré une fois par jour avec un applicateur ou non au coucher. L'effet indésirable le plus couramment observé a été les pertes vaginales, s'expliquant par la fonte de la graisse solide utilisée comme excipient, qui s'ajoute à une augmentation prévisible des sécrétions vaginales en raison du traitement.

### III.2.3. Estérol

L'estérol (E4) est un œstrogène naturel produit en grande quantité par le foie fœtal humain uniquement au cours de la grossesse. Il est détecté dans les urines maternelles dès la 9<sup>e</sup> semaine de grossesse, et sa concentration sanguine augmente chez la femme enceinte pour atteindre des taux de l'ordre du nanomolaire en fin de grossesse. E4 n'a pas été retrouvé dans d'autres espèces (singe, rate, lapine, jument). A ce jour, son rôle physiologique durant la grossesse demeure inconnu [135].

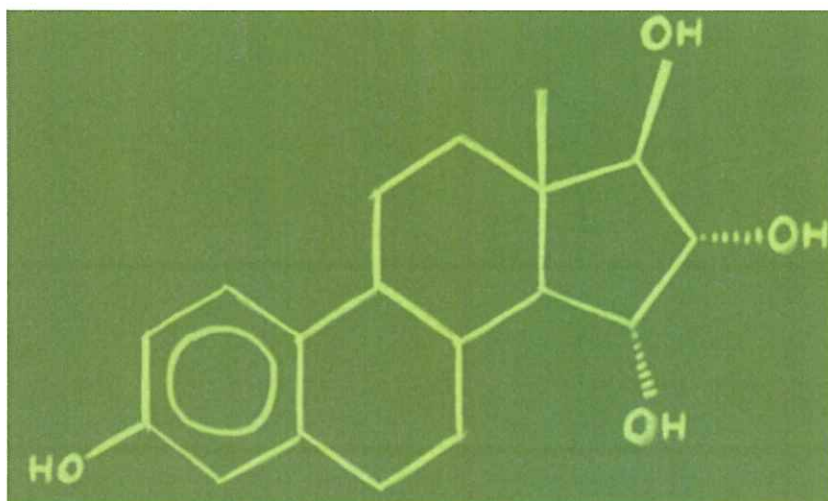


Figure 26 : L'estérol

Source : *mithra*

Il peut être considéré comme un SERM naturel car il exerce une activité œstrogénique au niveau des os, du cerveau et de l'endomètre alors qu'en présence d'œstradiol, son activité au niveau du sein est anti-œstrogénique. L'activité des récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  au niveau vaginal entraîne une prolifération de l'épithélium et une lubrification, sans induire une hyperplasie. Son efficacité sur les bouffées de chaleurs et l'atrophie vaginale est démontrée dans des études menées sur la rate et des études de phase II [136]. Il semblerait que l'E4 préviendrait le développement de l'ostéoporose.

L'utilisation d'estérol semble moins à risque vasculaire que l'utilisation d'œstrogènes classiques. En effet, il est directement métabolisé par conjugaison et ne présente aucun métabolite actif, et n'influence pas les fonctions de synthèse hépatique.

L'E4 est un agoniste des récepteurs aux œstrogènes au niveau mammaire, quand il est administré seul. Mais associé à de l'œstradiol, il devient un puissant antagoniste. Chez la souris et la rate, il est observé une diminution de la croissance tumorale [137].

L'estérol semble présenter des propriétés thérapeutiques prometteuses de par sa sécurité d'utilisation et son efficacité qui devront être confirmées.

## Conclusion

La ménopause n'est pas une maladie. C'est un phénomène naturel chez les femmes vers l'âge de 50 ans, dû à une chute des hormones ovariennes et notamment des œstrogènes. La ménopause entraîne à court terme des symptômes climatériques pouvant être gênants voir invalidants. Elle peut, en outre, conduire à long terme à des graves conséquences tel qu'une ostéoporose, une pathologie cardiovasculaire, des cancers, etc.

Pour corriger cette carence en œstrogène et ainsi supprimer ces troubles, le traitement de référence est le traitement hormonal. Longtemps prescrit sans limitation, le THM a vu ses ventes chuter à la suite de plusieurs études dont la WHI. Elle faisait état d'un rapport bénéfice/risque défavorable et a été très largement relayée par les médias entraînant l'apparition d'une méfiance chez les patientes. Bien que cette étude soit contrôlée et randomisée, certaines de ses conclusions sont remises en question et les nouvelles données semblent être rassurantes. Ainsi, devant toute publication médicale, le professionnel de santé doit garder un esprit critique. Actuellement, l'ensemble des sociétés savantes s'intéressant à la ménopause s'accorde sur un rapport bénéfice/risque du THM favorable, sans pour autant nier les risques de certains THM chez certaines femmes.

Notre étude vient confirmer que la prise d'un traitement est le plus souvent motivée par des bouffées de chaleur et non par le statut professionnel ou marital. Le THM est dans la plupart des cas pris après la prescription par un gynécologue. Le pharmacien semble être trop peu sollicité. En raison des complications que peut engendrer la ménopause, le suivi gynécologique est indispensable. Il semble que le frottis cervico-utérin et le bilan sanguin soient moins souvent effectués que la palpation des seins ou la mammographie. Or, ces examens permettent de diagnostiquer des cancers du col et de l'utérus ainsi que des maladies cardio-vasculaires.

Comme défini dans la loi Hôpital, patients, santé et territoire (HPST), le pharmacien d'officine doit contribuer aux soins de premier recours qui englobent notamment la dispensation et l'administration des médicaments, le conseil pharmaceutique, la prévention, le dépistage et l'orientation dans le parcours de soins. Il doit donc être capable de renseigner toutes patientes sur les traitements de la ménopause qu'ils soient hormonaux ou non, de donner les conseils opportuns lors d'une délivrance et de veiller au suivi gynécologique.

En Amérique, en cas d'échec ou de contre-indication aux THM, les femmes se voient prescrire un antidépresseur. Devrions-nous, en France, nous aussi adopter ses pratiques ou les nouveaux traitements décrits dans notre travail seraient-ils la solution sûre et efficace? Les données sont rassurantes mais doivent être complétées. Cette thèse nous montre que la prise en charge des femmes au moment de la ménopause est complexe et que le THM garde toute son utilité.

## Références bibliographiques

- [1] C. Quéreux, « Les troubles du cycle en péri-ménopause », *Concours Méd.*, n° 28, p. 1653-1656, oct. 2004.
- [2] E. Drapier-Faure, *La ménopause*. Paris: Masson, 2003.
- [3] S. Ouzounian et S. Christin-Maitre, « Qu'est-ce que la ménopause ? », *Rev. Prat.*, n° 363, février 2005.
- [4] N. Clere, « Prise en charge officinale des symptômes de la ménopause », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 564, p. 37-39, mars 2017.
- [5] Haute Autorité de Santé et Commission de la Transparence, « Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause-Rapport d'évaluation ». mai-2014.
- [6] J. Poirier et J. Poirier, *Leçons d'embryologie humaine*. Paris: Maloine, 2005.
- [7] C. Boury-Heyler et J. Cohen, *Abrégé de physiologie gynécologique*. Paris ; New York: Masson, 1976.
- [8] H. Bensaleh, F. Z. Belgnaoui, L. Douira, L. Berbiche, K. Senouci, et B. Hassam, « Peau et ménopause », *Ann. Endocrinol.*, vol. 67, n° 6, p. 575-580, déc. 2006.
- [9] CNGOF, « Le cycle menstruel » . .
- [10] J. Young, « Faut-il prescrire la DHEA ? », *Rev. Prat.*, n° 53, 2003.
- [11] K. Tran, J.-M. Guilbert, et M. Didou-Manent, *La ménopause sans hormone: thérapie biomagnétique, diététique, phytothérapie, traitement moderne de la ménopause*. Montpellier: Sauramps médical, 2003.
- [12] P. Lopès, *Guide pratique de la ménopause*. Paris: Masson, 2004.
- [13] C. Gonzales, « Apport de la phytothérapie dans le traitement des symptômes de la ménopause », Université de Limoges, Faculté de Pharmacie, 2014.
- [14] J.-C. Gagnault, *Stérols et stéroïdes*. Paris: Ellipses, 1997.
- [15] M.-E. Papel, « Consensus sur le traitement hormonal de la ménopause », Université de Limoges, Faculté de Pharmacie, France, 2006.
- [16] P. Lopes, F. Trémollières, et A. Gompel, « Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer de l'ovaire », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 43, n° 4, p. 324-325, avr. 2015.
- [17] S. Christin-Maitre, « Cycle menstruel », in *La Contraception en Pratique*, Elsevier, 2013, p. 3-8.
- [18] G. Robin et S. Catteau-Jonard, « Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel », in *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*, Elsevier, 2012, p. 63-79.
- [19] F. Kuttann, J.-C. Souberbielle, C. Cormier, H. Scherrer, J. Conard, et O. Melik-Pashayan, « Exploration de la ménopause », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2006, n° 379, Supplement 1, p. 26-31, févr. 2006.

- [20] M. Piketty-Desfeux, « Une élève brillante et angoissée souffre de douleurs au bas-ventre avant ses règles », *Concours Méd.*, n° 8, oct. 2014.
- [21] A.-L. Petit, « Les modifications physiologiques de la ménopause ont-elle un impact sur la sexualité de la femme? », Université de Limoges, Faculté de Médecine, 2015.
- [22] J.-L. Schlienger, F. Luca, S. Vinzio, et A. Pradignac, « Obésité et cancer », *Rev. Médecine Interne*, vol. 30, n° 9, p. 776-782, sept. 2009.
- [23] P. Lopes et F. Tremollières, « Ménopause et andropause », *Rev. Prat.*, vol. 62, p. 399, mars 2012.
- [24] Association Française pour l'étude de la ménopause, « Les troubles de la ménopause ». 2013.
- [25] F. Kronenberg et A. Fugh-Berman, « Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials », *Ann. Intern. Med.*, vol. 137, n° 10, p. 805-813, nov. 2002.
- [26] G. Boutet, « Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein ». Elsevier Masson, 2012.
- [27] N. Clere, « Conseil officinal et ménopause », *Actual. Pharm.*, vol. 52, n° 525, p. 34-36, avr. 2013.
- [28] Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement hormonal, « Les troubles de la ménopause ». 03-avr-2013.
- [29] « La prise en charge nutritionnelle d'un adulte présentant un syndrome métabolique », *Actual. Pharm.*, vol. 53, n° 537, p. 57-60, juin 2014.
- [30] M. Moyal-Barracco, « La vulve à la ménopause. Variations physiologiques en image ». GEMVI, juin-2010.
- [31] F. A. Valentini, B. G. Marti, G. Robain, et P. P. Nelson, « De la ménopause jusqu'au grand âge, pourquoi demande-t-on un bilan urodynamique? Quelle information obtient-on? From menopause to oldest age, why ask for urodynamics? What information is obtained? », *Pelvi-Périnéologie*, vol. 6, n° 1, p. 35-41, mars 2011.
- [32] M. Khayati, « Vieillissement cutané : physiologie, clinique, prévention et traitements », *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*, vol. 9, n° 50, p. 65-71, avr. 2009.
- [33] « Préménopause, ménopause et perte de cheveux | Clauderer », *Centre Clauderer*.
- [34] B. Blanc, M. Heim, et D. Rossi, « Ménopause et andropause », nov-2005. [En ligne]. Disponible sur: <http://docplayer.fr/7544977-Menopause-et-andropause-55-bernard-blanc-marc-heim-dominique-rossi-novembre-2005.html>. [Consulté le: 16-nov-2017].
- [35] M. Fabbrini *et al.*, « Sleep disorders in menopause: results from an Italian Multicentric Study », *Arch. Ital. Biol.*, vol. 153, n° 2-3, p. 204-213, sept. 2015.
- [36] D. Cintron *et al.*, « Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis », *Endocrine*, vol. 55, n° 3, p. 702-711,

- mars 2017.
- [37] H. Joffe *et al.*, « Independent Contributions of Nocturnal Hot Flashes and Sleep Disturbance to Depression in Estrogen-Deprived Women », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, n° 10, p. 3847-3855, oct. 2016.
- [38] D. R. Ambler, E. J. Bieber, et M. P. Diamond, « Sexual function in elderly women: a review of current literature », *Rev. Obstet. Gynecol.*, vol. 5, n° 1, p. 16-27, 2012.
- [39] S. Wåhlin-Jacobsen *et al.*, « Androgens and Psychosocial Factors Related to Sexual Dysfunctions in Premenopausal Women(\*): (\*)2016 ISSM Female Sexual Dysfunction Prize », *J. Sex. Med.*, vol. 14, n° 3, p. 366-379, mars 2017.
- [40] S. Mimoum, « Ménopause, andropause et fonction sexuelle », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, mai 2002.
- [41] R. Watt, S. Davis, et T. De Villiers, « Menopause and hormone replacement therapy are important etiological factors in hand osteoarthritis: results from a cross-sectional study in secondary care. » *Maturitas*, 2015.
- [42] A. Fenton et N. Panay, « Estrogen, menopause and joints », *Climacteric*, vol. 19, n° 2, p. 107-108, mars 2016.
- [43] N. Karlı *et al.*, « Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women », *J. Headache Pain*, vol. 13, n° 7, p. 557-565, oct. 2012.
- [44] L. M. Lucchesi, H. Hachul, F. Yagihara, R. Santos-Silva, S. Tufik, et L. Bittencourt, « Does menopause influence nocturnal awakening with headache? », *Climacteric J. Int. Menopause Soc.*, vol. 16, n° 3, p. 362-368, juin 2013.
- [45] S. Berthélémy, « Ostéoporose, une maladie du squelette », *Actual. Pharm.*, vol. 53, n° 539, p. 48-52, oct. 2014.
- [46] E. Legrand, B. Bouvard, et B. Gobron, « Actualités de l'ostéoporose », *Rev. Prat.*, n° 965, déc. 2016.
- [47] VIDALRECOS, « Ostéoporose ». oct-2017.
- [48] Tout sur l'ostéoporose, *L'ostéoporose post-ménopausique*. .
- [49] D. Arveiler, « Le risque cardiovasculaire chez la femme française : quelle évolution, quelles différences régionales ? » GEMVI, 22-nov-2013.
- [50] X. Ruan et A. O. Mueck, « Oral contraception for women of middle age », *Maturitas*, vol. 82, n° 3, p. 266-270, nov. 2015.
- [51] Institut national de la santé et de la recherche médicale, « Œstrogènes et risques cardiovasculaires chez les femmes ménopausées ». juin-2012.
- [52] « Ménopause, diabète, et risque cardiovasculaire : étude cas-témoins », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 11, n° 2, p. 195-199, mars 2017.
- [53] T. Muka *et al.*, « Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis », *PloS One*, vol. 11, n° 6, p. e0157417, 2016.
- [54] M. Laroche, V. Pécourneau, et all, « Ostéoporose et maladies

- cardiovasculaires ischémiques », *Rev. Rhum.*, vol. 84, n° 2, p. 117-122, mars 2017.
- [55] A. Hüsing *et al.*, « An epidemiological model for prediction of endometrial cancer risk in Europe », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 31, n° 1, p. 51-60, janv. 2016.
- [56] E. Sivridis et A. Giatromanolaki, « The pathogenesis of endometrial carcinomas at menopause: facts and figures », *J. Clin. Pathol.*, vol. 64, n° 7, p. 553-560, juill. 2011.
- [57] Claire Sénéchal et E. Cottreau, « Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'endomètre », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 102, n° 3, p. 256-269, mars 2015.
- [58] Y. Pointreau, A. Ruffier Loubière, F. Denis, et I. Barillt, « Cancer du col utérin », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 14, p. S147-S153, nov. 2010.
- [59] S. Taieb, M. Ben Haj Amor, A. Mailliez, C. Adenis, et E. Leblanc, « Dépistage des cancers de l'ovaire : chez qui, comment et pour quelle efficacité ? », *Imag. Femme*, vol. 26, n° 2, p. 66-71, juin 2016.
- [60] Fondation Recherche Médicale, « Les chiffres du cancer du sein » .
- [61] A. Nkondjock et P. Ghadirian, « Facteurs de risque du cancer du sein », *médecine/sciences*, vol. 21, n° 2, p. 175-180.
- [62] Y. Huang, K. E. Malone, K. L. Cushing-Haugen, J. R. Daling, et C. I. Li, « Relationship between menopausal symptoms and risk of postmenopausal breast cancer », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 20, n° 2, p. 379-388, févr. 2011.
- [63] France Alzheimer et Maladies Apparentées, « Les chiffres France Alzheimer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.francealzheimer.org/comprendre-maladie/chiffres>. [Consulté le: 05-déc-2017].
- [64] D. A. Davey, « Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment and the menopause: a "window of opportunity"? », *Womens Health Lond. Engl.*, vol. 9, n° 3, p. 279-290, mai 2013.
- [65] M. Georgakis, E. Kalogirou, et all, « Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 73, p. 224-243, nov. 2016.
- [66] S. K. Koo *et al.*, « Obstructive sleep apnea in postmenopausal women: a comparative study using drug induced sleep endoscopy », *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, vol. 83, n° 3, p. 285-291, juin 2017.
- [67] C. Y. Zhang *et al.*, « Buccal Bone Thickness in the Esthetic Zone of Postmenopausal Women: A CBCT Analysis », *Implant Dent.*, vol. 25, n° 4, p. 478-484, août 2016.
- [68] P. Elizabeth A Krall, M. D. Bess Dawson-Hughes, P. Marian T Hannan, M. D. Peter W. F Wilson, D. P. Kiel, et M. Mph, « Postmenopausal Estrogen Replacement and Tooth Retention », *Am. J. Med.*, vol. 102, n° 6, p. 536-542,

juin 1997.

- [69] L. Jose et al., « Menopause and Parkinson's disease. Interaction between estrogens and brain renin-angiotensin system in dopaminergic degeneration », *Front. Neuroendocrinol.*, vol. 43, p. 44-59, oct. 2016.
- [70] Afssaps, « Questions/Réponses: Informations générales sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause ». juillet-2006.
- [71] GEMVI, « Le traitement hormonal de la ménopause (dit THM) ». mars-2013.
- [72] D. Jupin, « La prise en charge de la ménopause en médecine générale en Limousin », Faculté de Médecine de Limoges, 2014.
- [73] eVIDAL, « VIDAL Recos: Ménopause : traitement hormonal ». 20-mars-2018.
- [74] C. Sonigo, G. Dray, et N. Chabbert-Buffet, « Le traitement hormonal de la ménopause : aspects pratiques », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 41, n° 7, Supplement, p. F3-F12, nov. 2012.
- [75] ANSM, « Monographie LIVIAL ». 15-févr-2018.
- [76] S. Faure, « Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause », *Actual. Pharm.*, vol. 55, n° 552, p. 57-61, janv. 2016.
- [77] P. Chanson, « Historique du traitement hormonal substitutif de la ménopause », *Rev. Prat.*, n° 55, 2005.
- [78] H. K. Ziel et W. D. Finkle, « Increased Risk of Endometrial Carcinoma among Users of Conjugated Estrogens », *N. Engl. J. Med.*, vol. 293, n° 23, p. 1167-1170, déc. 1975.
- [79] G. Plu-Bureau, « Le traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie percutanée », *Rev. Prat.*, vol. 60, p. 1122, oct. 2010.
- [80] M. Beaufile, « Risques et bénéfices du THS », *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*, vol. 4, n° 23, p. 49-53, oct. 2004.
- [81] D. Grady, W. Applegate, T. Bush, C. Furberg, B. Riggs, et S. B. Hulley, « Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics », *Control. Clin. Trials*, vol. 19, n° 4, p. 314-335, août 1998.
- [82] D. Grady *et al.*, « Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) », *JAMA*, vol. 288, n° 1, p. 49-57, juill. 2002.
- [83] L'Association Française pour l'Etude de la Ménopause, « Mai 2014 Le THM en France aujourd'hui ». .
- [84] M. L. Stefanick, B. B. Cochrane, J. Hsia, D. H. Barad, J. H. Liu, et S. R. Johnson, « The Women's Health Initiative postmenopausal hormone trials: overview and baseline characteristics of participants », *Ann. Epidemiol.*, vol. 13, n° 9 Suppl, p. S78-86, oct. 2003.
- [85] « The Million Women Study: design and characteristics of the study population », *Breast Cancer Res.*, vol. 1, n° 1, p. 73-80, 1999.
- [86] J. E. Rossouw *et al.*, « Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative



- randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 288, n° 3, p. 321-333, juill. 2002.
- [87] A. Fournier, F. Berrino, E. Riboli, V. Avenel, et F. Clavel-Chapelon, « Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort », *Int. J. Cancer*, vol. 114, n° 3, p. 448-454, avr. 2005.
- [88] Jean C. Thalabard et G. Plu-Bureau, « Traitement hormonal substitutif : comment expliquer les apparentes contradictions entre les études ? », *Rev. Prat.*, n° 55, 2005.
- [89] P. Lopes, « Que penser des résultats de la Women Health Initiative (WHI) et de la Million Women Study (MWS) qui remettent en question l'intérêt du traitement hormonal de la ménopause ? », *Rev. Sage-Femme*, vol. 3, n° 2, p. 79-81, avr. 2004.
- [90] S. Shapiro, « Effets du THS sur le risque de cancer du sein et de maladie cardiovasculaire : la validité des preuves épidémiologiques », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 32, n° 5, p. 382-390, mai 2004.
- [91] P. Lopès, A. Lesur, et F. Trémollières, « La publication de l'étude française E3N va-t-elle modifier la prescription du traitement hormonal de la ménopause ? », sept. 2008.
- [92] E. Barrett-Connor *et al.*, « The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women », *Maturitas*, vol. 27, n° 3, p. 261-274, juill. 1997.
- [93] N. Erkal, M. Cağlar, B. Sahillioglu, C. Gulerman, Y. Guray, et S. Korkmaz, « Is there any association between mild hypertension and hot flash experience among women? », *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, vol. 41, n° 4, p. 409-414, 2014.
- [94] J.-M. M., « Les hot flashes de la ménopause, facteur de risque de diabète ? », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 499, Fév 2018.
- [95] C. G. Jamin, « Le traitement hormonal de la ménopause : après sept ans de polémiques », *Médecine Longévité*, vol. 1, n° 1, p. 31-37, sept. 2009.
- [96] M. Gambacciani *et al.*, « Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women », *Maturitas*, vol. 44, n° 2, p. 157-163, févr. 2003.
- [97] T. A. Shamliyan, R. L. Kane, J. Wyman, et T. J. Wilt, « Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women », *Ann. Intern. Med.*, vol. 148, n° 6, p. 459-473, mars 2008.
- [98] Michael R. Adams *et al.*, « Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17 $\beta$ -estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an Effect of Added Progesterone ». 1990.
- [99] H. N. Hodis *et al.*, « Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol », *N. Engl. J. Med.*, vol. 374, n° 13, p. 1221-1231, mars 2016.
- [100] S. M. Harman *et al.*, « KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study », *Climacteric J. Int. Menopause Soc.*, vol. 8, n° 1, p. 3-12, mars 2005.
- [101] R. L. Reid *et al.*, « Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism

Consensus Opinion from an International Workshop held in Berlin, Germany in December 2009 », *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*, vol. 36, n° 3, p. 117-122, juill. 2010.

- [102] P.-Y. Scarabin et M. Canonico, « Administration d'oestrogènes et risque de la maladie veineuse thromboembolique chez les femmes: une revue des données actuelles », *Femmes Au Coeur Risque Cardiovasculaire*, sept. 215apr. J.-C.
- [103] M. Canonico et P.-Y. Scarabin, « Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women », *Climacteric*, vol. 12, n° sup1, p. 76-80, janv. 2009.
- [104] V. Olié, M. Canonico, et P.-Y. Scarabin, « Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism », *Thromb. Res.*, vol. 127, p. S26-S29, févr. 2011.
- [105] Institut National du Cancer, « Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancer ». fév-2015.
- [106] P. Lopes et F. Tremollières, « Traitement Hormonal de la ménopause », *Rev. Prat.*, vol. 29, n° 952, déc. 2015.
- [107] L. P. GEMVI, « Cancer de l'ovaire et THM ». déc-2014.
- [108] Société Française d'Endocrinologie, « Ménopause ». .
- [109] T. J. de Villiers *et al.*, « Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy », *Maturitas*, vol. 91, p. 153-155, sept. 2016.
- [110] B. Ayers, M. Forshaw, et M. S. Hunter, « The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: a systematic review », *Maturitas*, vol. 65, n° 1, p. 28-36, janv. 2010.
- [111] I. Kowalcek, D. Rotte, C. Banz, et K. Diedrich, « Women's attitude and perceptions towards menopause in different cultures. Cross-cultural and intra-cultural comparison of pre-menopausal and post-menopausal women in Germany and in Papua New Guinea », *Maturitas*, vol. 51, n° 3, p. 227-235, juill. 2005.
- [112] C. Afsa Essafi et S. Buffeteau, « L'activité féminine en France: quelles évolutions récentes, quelles tendances pour l'avenir? » ÉCONOMIE ET STATISTIQUE, mai-2007.
- [113] « Évolution et structure de la population en 2014/ Couples - Familles - Ménages en 2014 ». INSEE.
- [114] « Les comportements de santé des 55-85 ans Analyses du Baromètre santé 2010 ». INPES.
- [115] BOIRON, « Explorations des freins et motivations des femmes pour le traitement des symptômes de la ménopause ». 04/13.
- [116] « Le THM en France : les chiffres ». AFEM.
- [117] Kuntz C, Spyckerelle Y, et Giordanella JP, « Caractéristiques des femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause : étude descriptive dans la population fréquentant les Centres d'examen de santé ». Institut de veille

sanitaire, avr-2004.

- [118] B. Letombe, « Le syndrome climatérique et la qualité de vie : balance bénéfiques/risques du THM et des traitements symptomatiques », *Collège Natl. Gynécologues Obstétriciens Fr.*, déc. 2010.
- [119] R. E. Nappi, L.-Å. Mattsson, M. Lachowsky, R. Maamari, et A. Giraldi, « The CLOSER survey: impact of postmenopausal vaginal discomfort on relationships between women and their partners in Northern and Southern Europe », *Maturitas*, vol. 75, n° 4, p. 373-379, août 2013.
- [120] R. Bolaños, A. Del Castillo, et J. Francia, « Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis », *Menopause N. Y. N.*, vol. 17, n° 3, p. 660-666, juin 2010.
- [121] « Résultats finaux de l'évaluation du dépistage du cancer du col de l'utérus organisé dans 13 départements en France, 2010-2014 ». Institut de veille sanitaire, sept-2016.
- [122] M.-C. Valéra *et al.*, « L'association estrogènes et modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes : un renouveau du traitement hormonal ? », *Presse Médicale*, vol. 44, n° 7-8, p. 805-811, juill. 2015.
- [123] Jamin, *Les nouvelles données cliniques des TSEC*. Info Gyn 2016 Pau.
- [124] F. Tremollières, « Association SERM et estrogènes : le THM de demain ? » Journées de Techniques Avancées en Gynécologie et Obstétriques PMA Périnatalogie et Pédiatrie, 2011.
- [125] J. H. Pickar, M. Boucher, et D. Morgenstern, « Tissue selective estrogen complex (TSEC): a review », *Menopause*, p. 1, mars 2018.
- [126] L. Abraham, A. G. Bushmakina, E. Dragon, B. S. Komm, et J. V. Pinkerton, « Direct and indirect effects of conjugated estrogens/bazedoxifene treatment on quality of life in postmenopausal women », *Maturitas*, vol. 94, p. 173-179, déc. 2016.
- [127] « Le « Tissue-Selective Estrogen Complex (TSEC) » : un nouveau concept de THM », *REVUE GENESIS*.
- [128] S. E. Wardell *et al.*, « Efficacy of SERD/SERM Hybrid-CDK4/6 Inhibitor Combinations in Models of Endocrine Therapy-Resistant Breast Cancer », *Clin. Cancer Res.*, vol. 21, n° 22, p. 5121-5130, nov. 2015.
- [129] W. Yue *et al.*, « Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: Role of unique properties of conjugated equine estrogen: Tissue selective estrogen complex and breast cancer », *Int. J. Cancer*, avr. 2018.
- [130] EMA Agence Européenne du médicament, « Résumé à destination du public de Senshio ». févr-2015.
- [131] D. J. Portman, G. A. Bachmann, et J. A. Simon, « Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy », *Menopause*, vol. 20, n° 6, p. 623-630, juin 2013.
- [132] F. Labrie *et al.*, « Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a

- physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy », *Menopause N. Y. N.*, vol. 16, n° 5, p. 907-922, oct. 2009.
- [133] S. W. Goldstein, A. G. Winter, et I. Goldstein, « Improvements to the Vulva, Vestibule, Urethral Meatus, and Vagina in Women Treated With Ospemifene for Moderate to Severe Dyspareunia: A Prospective Vulvoscopic Pilot Study », *Sex. Med.*, avr. 2018.
- [134] « Intrarosa: Résumé des caractéristiques du produit » .
- [135] T. Benoit *et al.*, « Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor  $\alpha$  Activation », *Am. J. Pathol.*, vol. 187, n° 11, p. 2499-2507, nov. 2017.
- [136] « Phase IIb positive pour l'estétrol dans la ménopause ». APM international, avr-2018.
- [137] M. S. Giretti *et al.*, « Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton », *Front. Endocrinol.*, vol. 5, p. 80, 2014.

## Annexes

---

Annexe 1. Questionnaire .....	103
Annexe 2. Lettre d'information.....	105

Annexe 1. Questionnaire

**Questionnaire pour thèse d'exercice**

Dans le cadre de ma thèse de fin d'études en pharmacie portant sur les traitements de la ménopause, je sollicite un peu de votre temps afin de répondre aux questions suivantes. Grâce à vos réponses, je souhaiterais connaître l'évolution des pratiques vis-à-vis de la prise d'un traitement médicamenteux ou non durant cette période.

✓ **Votre profil**

- 1. Votre âge actuel : .....
- 2. A quel âge avez vous été ménopausée ? .....
- Durant votre ménopause :
- 3. Exerciez vous une profession ?  Oui:.....  Non 4. Etiez vous :  seule  en couple

✓ **Les traitements**

- 5. Avez vous pris un traitement pour remédier aux effets de la ménopause ?  
 Oui  Non
- 6. Si **NON**, pourquoi :
  - Vous n'aviez pas ressenti de manifestation liée à la ménopause
  - Vous aviez peur de la prise de traitement
  - Vous trouviez la prise du traitement trop contraignante
  - Autres : .....

7. Si **OUI**, noter de 1 à 5, les effets qui ont motivé cette prise (1 : effet inexistant ; 2 : effet mineur ; 3 : effet modéré ; 4 : effet important ; 5 : effet majeur)

- bouffées de chaleur : ....
- sécheresse vaginale : ....
- baisse de la libido : ....
- ostéoporose : ....
- prise de poids : ....
- troubles de l'humeur : ....
- autres : .....

8. Quel traitement avez vous pris ?

<p><input type="checkbox"/> <b>Traitement hormonal de la ménopause</b> (le plus souvent association d'un œstrogène et de progestérone ; ex : Estreva, Provames , Oesclim, Climara, Climaston, Tibolone, Oromone, Delidose, Dermestril, Estrapatch, Femsept, Thais, Lutéran, Duphaston, Lutenyl, Surgestone, Climène, Duova, Activelle, Gydrelle, Physiogine, Trophicreme, Trophigil, Colpotrophine)</p> <p>- Quel était son nom: .....</p> <p>- Quelle était sa voie d'utilisation (orale, patch, crème): .....</p> <p>- Continuez vous à avoir vos règles? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>9. Etiez vous satisfaite du traitement ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>10. Avez vous essayé d'arrêter chaque année le traitement ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>11. Le cas échéant, au bout de combien de temps avez vous stoppé définitivement le traitement : .....</p>	<p><input type="checkbox"/> <b>Autres traitements</b> (précisez le nom du produit le cas échéant)</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Abufène®</li><li><input type="checkbox"/> Plante : .....</li><li><input type="checkbox"/> Huile essentielle : .....</li><li><input type="checkbox"/> Homéopathie : .....</li><li><input type="checkbox"/> Ovule ou crème vaginale : .....</li><li><input type="checkbox"/> Complément alimentaire : .....</li><li><input type="checkbox"/> Autres : .....</li></ul> <p>12. Sur quels avis (médecin traitant, gynécologue, sage-femme, pharmacien, internet, presse): .....</p> <p>13. En étiez vous satisfaite : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>
---	---

✓ **Le suivi gynécologique**

14. Avez vous bénéficié régulièrement des examens suivants :

- |                          |     |                          |     |                          |
|--------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|
| - palpations des seins : | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |
| - mammographie:          | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |
| - frottis cervical :     | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |
| - bilan sanguin:         | Oui | <input type="checkbox"/> | Non | <input type="checkbox"/> |

15. Si **NON**, pourquoi :

- méconnaissance de la surveillance
- peur des résultats
- oubli
- autres : .....

**Merci**

## Annexe 2. Lettre d'information

A l'attention des maîtres de stage

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse de fin d'études en pharmacie portant sur les traitements de la ménopause, je réalise un questionnaire afin de connaître les motivations des femmes qui font le choix d'un traitement substitutif hormonal, d'un autre type de traitement ou qui choisissent l'abstention de traitement.

Je me permets de tirer profit du stage officinal de 6<sup>e</sup> année pour solliciter l'aide de mes camarades à la réalisation de ce projet, afin d'avoir un nombre suffisant de réponses. Cette évaluation concerne toutes les femmes considérées comme ménopausées, sans limite d'âge, ayant pris ou non un traitement.

Bien évidemment, si vous le désirez, je vous enverrai la synthèse de mon travail.

Respectueusement,

Delphine Teulier



## 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.

## **Ménopause et traitement hormonal de la ménopause : passé, présent, futur. Etude des facteurs influençant la prise d'un traitement**

---

La ménopause est associée à un état de carence en œstrogènes. Cet état peut entraîner des bouffées de chaleur, une atrophie urogénitale, une ostéoporose, un déclin plus rapide des fonctions cognitives, des maladies cardiovasculaires et une expression accrue de certains cancers. Le traitement hormonal de la ménopause (THM), utilisé pour pallier à ses troubles, a longtemps été remis en question suite à plusieurs publications et notamment à l'étude Women's Health Initiative. Actuellement, le THM est le traitement le plus efficace pour les symptômes vasomoteurs et l'atrophie urogénitale. Il diminuerait les risques d'infarctus du myocarde et de maladie d'Alzheimer, s'il est pris avant 60 ans et dans les 10 ans suivant la ménopause. Mais dans certains cas, il peut augmenter le risque thrombo-embolique, et le risque de cancer du sein.

L'enquête menée sur 111 femmes dans des officines, révèle que les bouffées de chaleur motivent la prise d'un traitement. S'il s'agit d'un THM, il est prescrit en priorité par des gynécologues. La réalisation d'un frottis cervico-utérin et d'un bilan sanguin est moins régulière que la mammographie. La part d'un traitement autre qu'hormonal semble augmenter au détriment du THM. La prise en charge de la femme doit être individualisée en fonction des symptômes, du besoin de prévention, des antécédents personnels et familiaux, de son attente et des risques des différents traitements. Certaines nouvelles molécules tentent de conserver les effets bénéfiques du THM, tout en supprimant les risques. Mais de nouvelles études sont nécessaires pour évaluer leur sécurité. •

---

Mots-clés : ménopause, troubles climatiques, traitement hormonal de la ménopause

## **Menopause and post-menopausal hormone replacement therapy: past, present, future. Survey of the factors influencing the taking of a treatment**

---

Menopause is associated with estrogen deficiency. This condition can lead to hot flashes, urogenital atrophy, osteoporosis, more rapid decline in cognitive function, cardiovascular disease and increased expression of some cancers. Post-Menopausal Hormone Replacement Therapy (PMHRT), used to alleviate its disorders has long been called into question following several publications and in particular the Women's Health Initiative study. Currently, PMHRT is the most effective treatment for vasomotor symptoms and urogenital atrophy. It would reduce the risk of cardiovascular stroke and Alzheimer dementia, if PMHRT is taken before age 60 and within 10 years of menopause. But in some cases, it can increase the thromboembolic risk, and the risk of breast tumor. The survey conducted on 111 women in pharmacies reveals that hot flashes motivate treatment. If it's a PMHRT, it's prescribed primarily by gynecologists. Cervical smear and blood test are less regular than mammographies. The share of a treatment other than hormonal seems to increase to the detriment of PMHRT. The management of the woman must be individualized according to the symptoms, the need for prevention, the personal and family history, her expectations and the risks of the different treatments. Some new molecules try to maintain the beneficial effects of PMHRT while eliminating the risks. But further studies are needed to assess their safety.

---

Keywords : menopause, menopausal disorders, post-menopausal hormone replacement therapy

