

Année 2014

N° 062

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Ambroise LEYRAT SAVIN

Présentée et soutenue publiquement le 11/12/2014

**CONSEILS ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA
PRISE EN CHARGE DE LA MÉNOPAUSE. ÉVOLUTION DEPUIS
2002.**

Président : Mr Alain PINEAU, PU-PH de toxicologie.

Membres du jury : Mr Patrice LOPES, PU-PH de gynécologie.
Mme Michèle KOENIG, Pharmacien.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Alain Pineau,

Vous me faites l'honneur et le plaisir de présider le jury de cette thèse.
Je vous remercie pour l'aide apportée pendant mes études en tant que doyen de la faculté et par la qualité de vos enseignements.
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Monsieur Patrice Lopes,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir guidé et aidé dans la réalisation de celle ci.
Recevez ce travail en témoignage de mon profond respect.

A Madame Michèle Koenig,

En m'ayant accueilli dans votre officine et en ayant accepté de m'aider pour la réalisation de ma thèse, vous avez participé activement à ma formation.
Je suis heureux de vous compter aujourd'hui parmi les membres de mon jury.

A Monsieur Alain Thouzeau,

Pour m'avoir reçu dans votre officine pour mon stage de 6eme année, pour m'avoir permis de profiter de vos connaissances professionnelles et pour avoir su prendre le temps de me transmettre votre savoir, je tiens à vous remercier : vous m'avez appris à être le pharmacien que je suis.

A mes frères Antoine et Olivier,

Qui ont toujours veillé sur moi.
Merci pour votre soutien.
Merci pour les bons moments passés avec vous.

A mes parents,

Merci de m'avoir donné la chance de faire des études, merci pour votre patience, votre amour et merci pour le soutien permanent dans les bons moments mais aussi dans les moments de doutes.

A mes amis de la faculté,

Pour tous ces moments agréables sur les bancs des amphis, à la BU ou en soirée.
Et une mention plus spéciale pour Emilie ma binôme, et pour Audrey qui m'a beaucoup aidé lors des révisions

Sommaire

PARTIE 1 : La ménopause, un problème de santé publique.	3
1) Définition et épidémiologie.	3
2) Physiopathologie.	6
a) <u>Le cycle hormonal féminin : rappels.</u>	6
b) <u>Diagnostic de la ménopause.</u>	11
c) <u>Endocrinologie de la ménopause.</u>	13
d) <u>Conséquences de la ménopause.</u>	15
e) <u>Autres conséquences liées à la ménopause.</u>	16
PARTIE 2 : Conseil et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la ménopause.	20
1) Méthodologie.	20
2) Etude BOIRON, évaluation de la demande chez la femme.	20
3) Etat des lieux des connaissances et de l'offre de soins du pharmacien d'officine.	22
a) <u>Questionnaire : Présentation et commentaires généraux.</u>	22
b) <u>Réponses obtenues.</u>	23
4) Rôle du pharmacien d'officine.	31
a) <u>Missions du pharmacien d'officine :</u>	31
b) <u>Prévention, dépistage, diagnostic.</u>	31
c) <u>La dispensation des médicaments et le suivi des patients.</u>	32
d) <u>L'orientation dans le système de soins.</u>	33
e) <u>Education pour la santé.</u>	34
PARTIE 3 : Les traitements de la ménopause.	35
1) Règles hygiéno-diététiques.	35
a) <u>Tabac.</u>	35
b) <u>Alcool.</u>	37
c) <u>Apport alimentaire pauvre en graisse.</u>	37
d) <u>Calcium et vitamine D.</u>	38
e) <u>Activité physique.</u>	39
2) Compléments alimentaires.	39
a) <u>Compléments à base d'hormones.</u>	39
b) <u>Compléments non-hormonaux.</u>	43

c) <u>Médicaments</u>	45
3) <u>Traitement hormonal de la ménopause</u>	54
a) <u>Modalités d'utilisation</u>	55
b) <u>Schéma de prise en charge</u>	56
c) <u>Molécules utilisées</u>	57
d) <u>Effets indésirables et contre-indications</u> :	60
e) <u>Autre traitement hormonal : Tibolone</u>	61
4) <u>Les traitements utilisés sans AMM</u>	64

PARTIE 4 : Evolutions depuis 2002.....65

1) <u>Etude WHI : Résumé</u>	65
a) <u>Contexte et objectifs</u>	65
b) <u>Population d'étude</u>	65
c) <u>Schéma d'étude, randomisation et binding</u>	66
d) <u>Suivi et collecte des données</u>	67
e) <u>Résultats</u>	67
2) <u>Etude WHI et difficultés de transposition sur le modèle français</u>	70
3) <u>Notion de fenêtre d'intervention</u>	72
a) « <u>Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy</u> ».....	73
b) « <u>Estrogen therapy and coronary-artery calcification</u> »	74
c) « <u>Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease</u> ».....	76
d) « <u>Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy</u> ».[53]	77
e) « <u>Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause</u> ».....	78
f) « <u>Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: The cash country study</u> ».....	79
g) « <u>Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life</u> ».....	81
4) <u>Molécules utilisées</u>	82
a) <u>Etude française « E3N »</u>	82
b) « <u>Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy</u> ».....	83
c) <u>Etude PEPI : The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial</u>	84
5) <u>Impact de la voie d'administration</u>	85
a) « <u>Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women</u> ».....	85

b) <u>Etude ESTHER : « EStrogen and THromboEmbolism Risk study group ».</u>	87
c) <u>KEEPS « Kronos Early Estrogen Prevention Study ».</u>	87
6) <u>Rapport d'évaluation des THM de la Commission de la Transparence.</u>	90
a) <u>Résumé du rapport d'évaluation de la CT (HAS) sur les THM du 28 mai 2014:</u>	90
b) <u>Conclusions et discussions :</u>	90
c) <u>Historique des recommandations françaises sur le THM :</u>	91
7) <u>Recommandations clefs du consensus international sur le traitement de la ménopause.</u>	94
CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE :	98
ANNEXE 1 : Questionnaire	105
ANNEXE 2 : Fiche info-patient Gemvi	107
ANNEXE 3 : SMR et ASMR	113
ANNEXE 4 : Niveau de preuve des études scientifiques.	114

Table des abréviations

- **ASMR** : Amélioration du service médical rendu.
- **Afssaps** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, (remplacée par ANSM en 2011).
- **ANAES** : Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé (remplacé par l'HAS en 2004).
- **ANSM** : Agence national de sûreté des médicaments et des produits de santé.
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral.
- **BVM** : Bouffée de chaleur vasomotrice.
- **CAC** : Calcification des artères coronaires.
- **CRP** : Protéine C réactive.
- **CSA** : Conseil supérieur de l'audiovisuel.
- **CT** : Commission de la transparence.
- **DMO** : Densité minérale osseuse.
- **DRESS** : Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques.
- **E3N** : Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN
- **ECE** : Estrogènes conjugués équins.
- **EPIC** : Etude : « European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ».
- **ESTHER** : Etude : « EStrogen and THromboEmbolism Risk study group ».
- **FESF** : Fracture de l'extrémité supérieure du fémur.
- **FSH** : Hormone folliculostimulante.
- **GEMVI** : Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement.
- **Gn-RH** : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
- **HAS** : Haute autorité de santé.
- **HDL** : Lipoprotéine de haut poids moléculaire.
- **HERS** : Etude : « Heart and Estrogen/progestin Replacement Study ».
- **HR** : Risque relatif ajusté.
- **IMC** : Indice de masse corporel.
- **JAMA** : Journal of the American Medical Association.
- **KEEPS** : Etude : « Kronos Early Estrogen Prevention Study ».
- **LDL** : Lipoprotéine de faible poids moléculaire.
- **LH** : Hormone lutéinisante.
- **MWS** : Million women study.
- **MPA** : Acétate de médroxyprogestérone.
- **OD** : Odds ratio.
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- **PEPI** : Etude : « Post menopausal Estrogen/Progestin Intervention ».
- **RR** : Risque relatif.
- **SMR** : Service médical rendu.
- **TG** : Triglycéride.
- **THM** : Traitement hormonal de la ménopause.
- **THS** : Traitement hormonal de substitution.
- **TSB** : « The short blessed test » (test d'évaluation de l'atteinte cognitive).
- **WHI** : Etude : « Women's health initiative ».

Table des figures

Figure 1 : schéma de la commande hypothalamo-hypophysaire sur le cycle hormonal féminin (p. 7).

Figure 2 : schéma du rétrocontrôle des hormones ovariennes sur l'hypophyse (p.10)

Figure 3 : Le cycle menstruel (p. 11).

Figure 4 : Schéma de la métabolisation de l'œstradiol expliquant l'effet anti-estrogène du tabac (p. 36).

Figure 5 : Schéma sans règles, œstro-progestatif tous les jours du mois (p. 56).

Figure 6 : Schéma sans règles, œstro-progestatif 25 jours par mois (p. 56).

Figure 7 : Schéma avec règles, œstrogène tout le mois et progestatif pendant 12 jours (p. 56).

Figure 8 : Schéma avec règles, œstrogène 21 à 28 jours par mois et progestatif pendant 12 jours (p. 57).

Figure 9 : Schéma de la métabolisation de la tibolone (p. 62).

Table des tableaux.

Tableau 1 : Proportion des femmes ménopausées, par tranche d'âge, en France. (p.3).

Tableau 2 : Sources alimentaires des phyto-estrogènes (p.41).

Tableau 3 : Résultats des bras E + P et E seul de la WHI après un suivi de 5,2 ans (p.68).

Tableau 4 : Résultats du suivi post-interventionnel de la WHI (2013) (p.69).

Tableau 5 : Survenue des événements coronariens, par tranche d'âge du bras ECE seul contre placebo (p.73).

Tableau 6 : Score de calcification des artères coronaires selon le traitement (p.75).

Tableau 7 : Risque relatif de mortalité associé à un risque cardiovasculaire par rapport aux femmes de références (p.77).

Tableau 8 : Risque relatif de déclin cognitif avec un intervalle de confiance à 95 % (p.78).

Tableau 9 : Résultats des 5 groupes sur les paramètres biologiques étudiés (p.84).

Tableau 10 : Evolutions des paramètres biologiques sanguins selon la voie d'administration par rapport au placebo (p.86)

Tableau 11 : Effets du traitement par groupe pour l'étude KEEPS (p.89).

Table des graphiques.

Graphique 1 : évolution des ventes de THS en France depuis 2002 (p.5).

Graphique 2 : Sécrétions hormonales au cours du temps chez la femme (p.8).

Graphique 3 : Fréquence (%) des symptômes ressentis chez les femmes de 45 à 65 ans de l'étude BOIRON-CSA-GEMVI (p.17).

Graphique 4 : Profil des femmes participant à l'étude (p.20).

Graphique 5 : Les causes d'arrêt du traitement des troubles de la ménopause (p.21).

Graphique 6 : Réponses à la question 3 du questionnaire (p.23).

Graphique 7 : Réponse à la question 4 du questionnaire (p.24).

Graphique 8 : Réponse à la question 5, sur les bouffées de chaleur, du questionnaire (p.25).

Graphique 9 : Réponse à la question 5, sur les troubles de l'humeur, du questionnaire (p.25).

Graphique 10 : Réponse à la question 5, sur la sécheresse vaginale, du questionnaire (p.26).

Graphique 11 : Réponse à la question 5, sur l'ostéoporose, du questionnaire (p.26).

Graphique 12 : Réponse à la question 6 du questionnaire (p.27).

Graphique 13 : Réponse à la question 7 du questionnaire (p.28).

Graphique 14 : Réponse à la question 8 du questionnaire (p.29).

Graphique 15 : Réponse à la question 9 du questionnaire (p.30).

Graphique 16 : Réponse à la question 10 du questionnaire (p.30).

Graphique 17 : Incidence des démences. PAQUID 1988-2001 (p.80).

INTRODUCTION

Lors de mon exercice professionnel, j'ai pu constater une demande importante de conseils de la part des femmes ménopausées avec une réponse très variable au sein de l'équipe de l'officine.

L'objectif poursuivi dans ma thèse est d'explorer les éléments de prise en charge, au comptoir, des femmes se plaignant de troubles liés à la ménopause, de réaliser un état des lieux des connaissances des professionnels officinaux et de chercher à améliorer le conseil relatif aux troubles physiologiques de la ménopause, en explorant les traitements existants et en tenant compte des évolutions scientifiques depuis 2002.

La ménopause, ou arrêt des règles chez la femme, est un phénomène fréquent, secondaire aux variations physiologiques des hormones sexuelles, lié le plus souvent à l'âge.

La carence oestrogénique qu'elle entraîne est responsable de troubles et de certaines pathologies pour lesquelles il existe des traitements basés sur des règles hygiéno-diététiques, des compléments alimentaires et des médicaments comprenant ou non des hormones.

Les médicaments hormonaux de la ménopause (THM) ont fait l'objet de nombreuses études, l'une d'elles, la WHI, interrompue précocement en 2002 en raison de complications, a entraîné un déferlement médiatique responsable d'une remise en question de ces traitements.

La dernière évaluation des THM effectuée par la Haute Autorité de Santé (HAS), datant de mai 2014, reprend les résultats des dernières études.

Il sera réalisé, pour commencer, un rappel sur le cycle hormonal féminin et les conséquences physiques, psychiques et sociales pouvant se manifester lors de son arrêt. La bonne connaissance et la compréhension de ces modifications ou changements chez la femme sont nécessaires au bon accompagnement de la patiente dans son parcours de soin.

Secondairement aux rappels, l'offre de soins fournie au niveau officinal, évaluée par un questionnaire déposé en officine, sera alors comparée à la demande des femmes, explorée grâce à l'étude BOIRON réalisée en collaboration avec le groupe d'étude GEMVI : « Explorations des freins et motivations des femmes pour le traitement des symptômes de la ménopause ».

Cette étude et le questionnaire seront présentés et analysés afin de dresser un état des lieux de l'efficacité de l'approche officinale relative à la ménopause.

Puis, il sera dressé une liste des règles hygiéno-diététiques, des actifs contenus dans les compléments alimentaires hormonaux et non hormonaux utilisés pour corriger les troubles de la ménopause ainsi que les différents médicaments existants.

Enfin, une revue des études scientifiques importantes ou innovantes et des recommandations officielles relatives au traitement hormonal substitutif de la ménopause sera effectuée depuis 2002.

Cette mise au point permettra également de mieux comprendre les différences pouvant exister entre les sociétés savantes et les organismes officiels.

Ces connaissances sont indispensables à la qualité du conseil et répondent à la demande des professionnels officinaux retrouvée lors de l'examen des questionnaires diffusés en pharmacie.

PARTIE 1 : La ménopause, un problème de santé publique.

1) Définition et épidémiologie. [1] [2] [3] [4] [68] [74]

La ménopause, du grec « méno », règles et « pausis », cessation, appelée aussi âge climatérique, correspond à l'arrêt des règles depuis au moins 12 mois.

Deux types de ménopause sont à distinguer :

- La ménopause naturelle, quand elle est liée à l'épuisement du stock de follicules ovariens.
- La ménopause dite chirurgicale en cas d'ovariectomie bilatérale (ablation des ovaires).

L'arrêt de la production des hormones ovariennes (estrogène et progestérone) se traduit par l'arrêt des menstruations et l'apparition d'éventuels troubles climatériques.

Lors de la ménopause, la femme ne possède plus suffisamment de follicules car ceux-ci ont été utilisés pour le cycle ovarien ou alors les cellules folliculaires ont dégénéré par le phénomène appelé l'atrésie folliculaire.

Elle est divisée en plusieurs étapes :

- La pré ménopause : période d'irrégularités des cycles menstruels précédant la ménopause et l'année qui suit l'arrêt apparent des règles.
- La post-ménopause : ménopause confirmée.

La ménopause est un phénomène physiologique inévitable qui se manifeste chez toutes les femmes vers la cinquantaine.

En France, 7 % des femmes de 40-44 ans et 83 % des femmes de 50-54 ans sont ménopausées.

Tranche d'âge	Pourcentage de femmes ménopausées
40-44 ans	7 % (ménopause précoce naturelle ou non)
45-49 ans	33 %
50-54 ans	83 %
au-delà de 60 ans	≈100 %

Tableau 1 : proportion des femmes ménopausées, par tranche d'âge, en France.

Deux adjectifs qualifient la ménopause chez les femmes qui ne sont pas ménopausées aux alentours de l'âge moyen :

- Précoce (si la ménopause survient avant 40 ans).
- Tardive (après 55 ans).

L'âge moyen de la survenue de la ménopause, en France, se situe entre 50,5 et 52 ans.

En 2010, le nombre de femmes ménopausées était estimé à 10 millions et 400.000 à 500.000 nouvelles françaises arrivent à l'âge de la ménopause chaque année.

En 2014, selon l'INSEE, l'espérance de vie d'une femme en France est de 85,1 ans contre 83,7, il y a 10 ans, et, au 1^{er} janvier 2014, 39,3 % des femmes en France ont plus de 50 ans.

L'augmentation de l'espérance de vie et l'évolution du rôle de la femme dans la société moderne font que la femme est encore en pleine activité alors qu'elle est ménopausée.

Ainsi, l'augmentation de la longévité crée une situation nouvelle dans les pays développés : les femmes devront passer un tiers de leur vie sans leurs sécrétions hormonales ovariennes.

L'âge de survenue de la ménopause ne peut être calculé, cependant il existe une relation bien documentée avec certains facteurs :

- L'hérédité : mère et fille seront ménopausées vers le même âge.
- L'ethnie, le climat, les conditions socio-économiques.
- L'état fibromateux qui retarde l'âge de survenue de la ménopause.
- Le tabagisme l'avance de 18 mois en moyenne.
- La survenue de cancer chez la femme et les traitements subis (agents alkylants, irradiation ou ovariectomie unilatérale) entraînent une avance de 4 à 7 ans de l'âge moyen de la ménopause. [3]
- Les femmes épileptiques traitées par antiépileptiques ont une ménopause d'autant plus précoce que leur maladie est ancienne. [4]

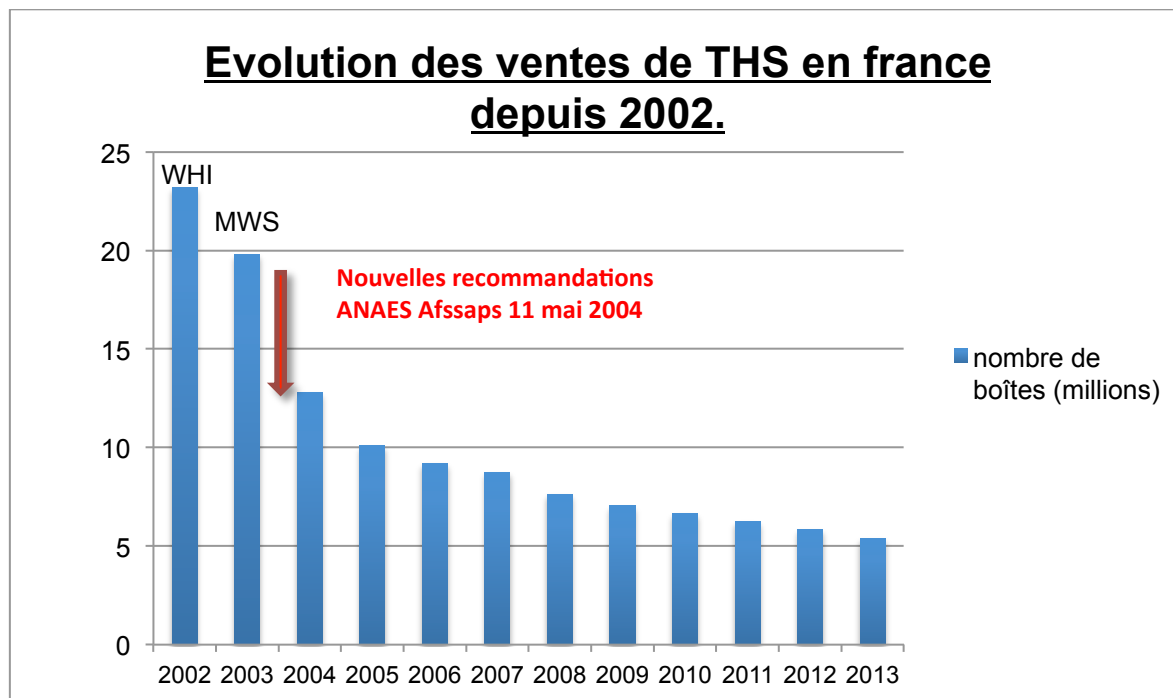
Contrairement aux idées reçues, la prise d'un contraceptif œstro-progestatif, les grossesses multiples ou un âge précoce de la puberté ne modifient pas l'âge de survenue de la ménopause.

La ménopause va entraîner et favoriser une multitude de troubles ou d'affections touchant l'ensemble de l'organisme.

Hormis les estrogènes, il n'y a pas d'équivalent pharmaceutique capable d'induire autant d'effets bénéfiques portant sur les troubles vaso-moteurs, les troubles psychologiques, la tonicité de la peau et des phanères, la prévention de l'ostéoporose et la diminution de la fréquence du cancer du côlon.

Pourtant, depuis 2002, la diminution des prescriptions de traitement hormonal substitutif a été chiffrée à plus de 76,8 % alors que le nombre de traitements prescrits avant 2002 augmentait sans cesse.

En 2002 1,5 à 2,7 millions de femmes, âgées de 48 à 64 ans, bénéficiaient d'un traitement hormonal substitutif.



Graphique 1 : évolution des ventes de THS en France depuis 2002. [68]

La raison de cette diminution est liée à la publication des premiers résultats de l'étude WHI (*Women's Health Initiative*).

La diffusion internationale de ces résultats a provoqué un bouleversement des habitudes de prescription, persistant plus de 12 ans après cette publication et cela probablement en raison d'une attitude conforme au principe de précaution.

En 2007, la DRESS (Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques, branche du ministère de la Santé et de la protection sociale) rappelle que la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) est la complication la plus grave de l'ostéoporose, entraînant fréquemment une incapacité physique permanente résiduelle et pouvant être la cause du décès (10 % de mortalité à 3 mois).

Le nombre de FESF en 2007 a été à l'origine de 77300 séjours en milieu hospitalier pour les patients âgés de 55 ans ou plus, dont les trois quarts étaient des femmes.

L'âge moyen d'hospitalisation chez la femme était de 83,2 ans pour une durée de séjour moyen de 13,5 jours. [74]

Le coût pour la société de ces hospitalisations est non négligeable et, malgré une campagne de sensibilisation et de prévention des chutes, la diminution des prescriptions de THS ces 12 dernières années ne contribuera certainement pas à améliorer ces dépenses dans le futur.

En mai 2014, l'HAS a réévalué les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause en se basant sur les données publiées de la littérature, ce rapport sera repris dans le chapitre 6 de la troisième partie de la thèse.

2) Physiopathologie.

a) Le cycle hormonal féminin : rappels. [5]

L'ovaire assure la sécrétion, au cours d'un cycle de 28 jours, de trois types d'hormones sexuelles :

- Les oestrogènes : l'oestrone, l'oestradiol et l'oestriol.
- La progestérone.
- Les androgènes : le principal est l'androstènedione.

Ce fonctionnement cyclique chez la femme se réalise depuis la puberté jusqu'à la ménopause.

A la ménopause, le vieillissement de l'ovaire et donc la réduction de la production d'oestrogènes et de progestérone ne permettent plus la pérennité du cycle et provoquent progressivement son arrêt.

Avant la puberté, deux phases d'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire se produisent :

- Chez le fœtus où la différenciation sexuelle concourt au développement du capital folliculaire.
- À la naissance, la disparition des oestrogènes maternels provoque une élévation de LH (hormone lutéinisante), de FSH (hormone folliculostimulante) et d'oestradiol.

Pendant toute l'enfance, cette fonction endocrinienne se stabilise.

La puberté surrénalienne est le premier signe avant l'activation ovarienne.

La sécrétion des androgènes surrénaliens est augmentée et la pilosité pubienne se développe.

La puberté ovarienne correspond à une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Il y a une sécrétion progressive de Gn-RH (gonadostimulin releasing hormon) et une sécrétion pulsatile de LH de plus en plus fréquente. La croissance folliculaire est stimulée ainsi que la sécrétion d'oestrogènes.

Ces derniers agissent alors sur les tissus cibles.

En fin de puberté, les mécanismes de feed-back négatif et positif apparaissent.

C'est une petite glande, l'hypothalamus, située à la base du cerveau qui va déclencher et contrôler, via un mécanisme complexe, la sécrétion des hormones sexuelles.

L'hypothalamus permet l'interconnexion entre le système neuronal et le système hormonal.

L'hypothalamus est lui-même sous la dépendance du cortex cérébral et du psychisme de la femme, c'est pour cela que tout événement important (choc émotionnel ou perturbation psychologique) peut agir sur la physiologie de la femme en différant ou en bloquant son cycle et ainsi l'ovulation.

L'hypothalamus sécrète ainsi la GnRH (neuro-hormone) de façon pulsatile qui va aller stimuler directement une autre glande, l'hypophyse, située juste en dessous de l'hypothalamus.

À son tour l'hypophyse, sous l'action de la GnRH, va sécréter les gonadostimulines, la LH et la FSH. Ces deux hormones vont avoir une action sur les ovaires.

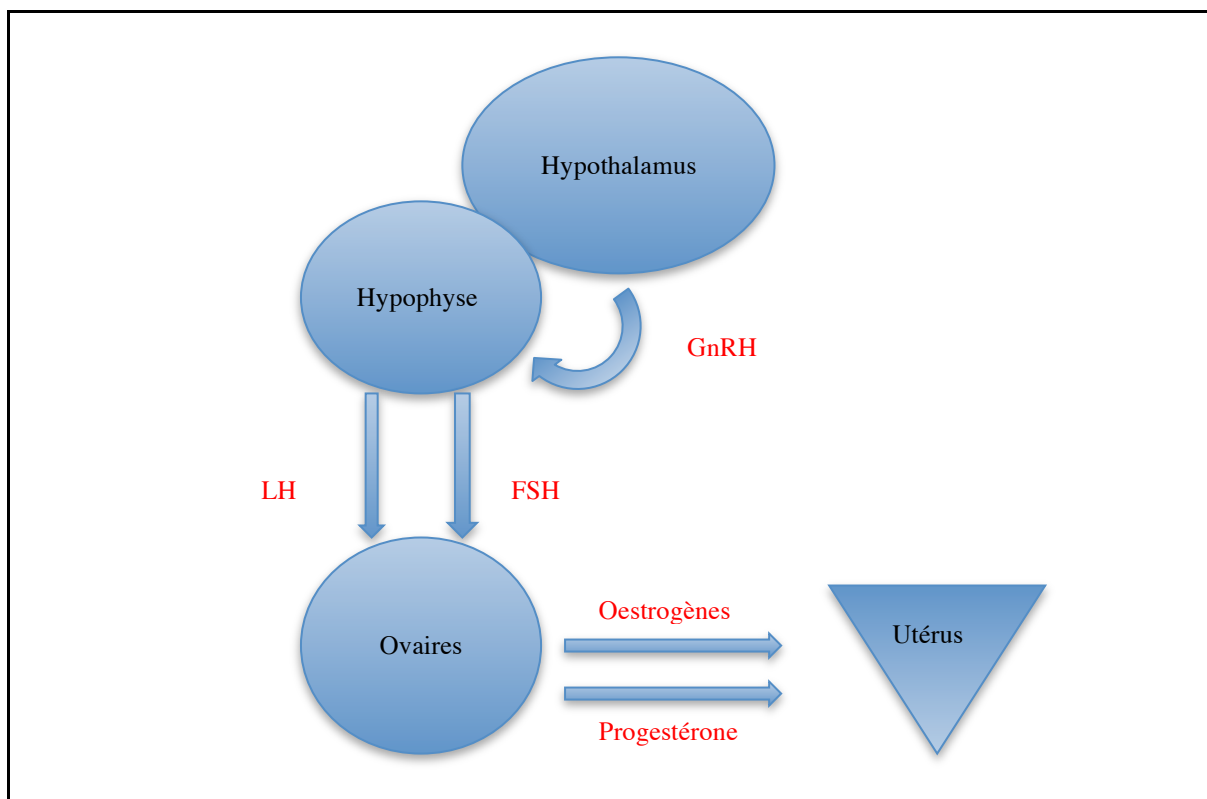


Figure 1 : schéma de la commande hypothalamo-hypophysaire sur le cycle hormonal féminin.

La FSH va stimuler la maturation des follicules ovariens et la sécrétion d'oestrogènes, en première partie du cycle, il s'agit de la phase folliculaire qui dure environ 14 jours, cette durée est variable d'une femme à une autre et d'un cycle à un autre.

Un seul follicule arrivera à maturité en milieu de cycle.

La LH va provoquer, lors de son pic de sécrétion, en milieu de cycle (à J14), l'ovulation, c'est-à-dire l'expulsion d'un ovocyte par le follicule arrivé à maturité. Un

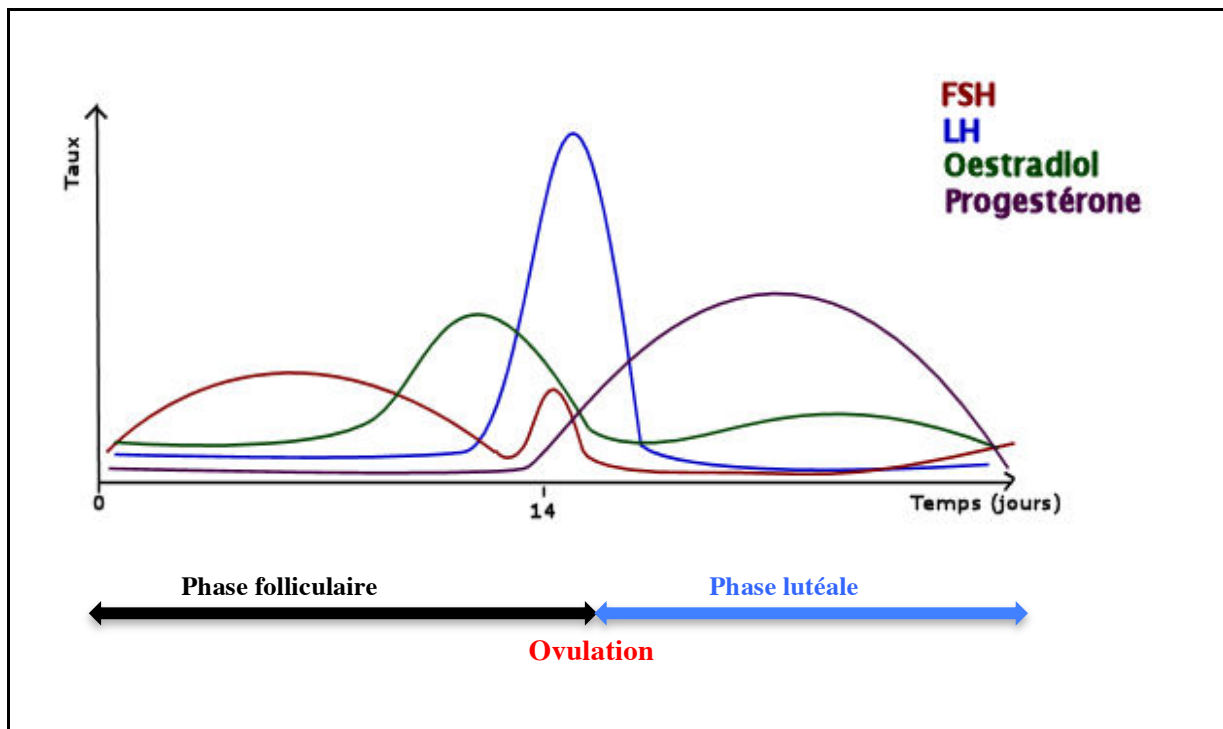
ovocyte est ainsi libéré dans la trompe, la phase folliculaire est alors terminée et la phase lutéale débute.

Le follicule qui a expulsé l'ovocyte se transforme ensuite en corps jaune.

La LH stimule alors la sécrétion de progestérone par le corps jaune ainsi qu'une faible quantité d'oestrogènes.

La LH et la FSH ont besoin l'une de l'autre pour agir, on parle de synergie d'action.

Puis au bout de 14 jours, en l'absence de nidation, le corps jaune dégénère entraînant une diminution de la sécrétion de progestérone et d'oestrogènes et provoquant le début des règles appelées aussi hémorragies de privation.



Graphique 2 : Sécrétions hormonales au cours du temps chez la femme [6]

➤ Rôle des œstrogènes et de la progestérone. [7]

Les oestrogènes sont produits tout au long du cycle, et vont réaliser les fonctions suivantes :

- Ils assurent et maintiennent le développement des caractères sexuels secondaires féminins, notamment la trophicité de la vulve et du vagin.
- Ils provoquent le développement de l'endomètre par multiplications cellulaires intenses (mitoses) en phase folliculaire de manière à le rendre réceptif à une éventuelle implantation et génèrent une prolifération des cellules du myomètre avec augmentation de leur contractilité.

- Ils vont entraîner, sur le col utérin, la sécrétion d'une glaire cervicale abondante et filante qui est favorable à la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus.
- Ils maintiennent la trophicité de la muqueuse et l'hydratation du vagin.
- Au niveau des seins, les oestrogènes assurent le développement des canaux galactophores.
- Ils participent au rétrocontrôle du cycle hormonal.
- Les oestrogènes ont une activité anabolisante protéique, certes beaucoup plus faible que celle des androgènes, mais non négligeable.
- Ils s'opposent à l'ostéoporose.
- Ils participent au bon fonctionnement du système cardio-vasculaire par une diminution des lipoprotéines LDL et une augmentation des HDL mais aussi par une vasodilatation et ils s'opposeraient aux phénomènes de resténose réduisant ainsi la fréquence des coronaropathies et d'infarctus du myocarde.
- Ils diminuent également la concentration sérique de certains facteurs de coagulation (fibrinogène, antithrombine et protéine S).

La progestérone est produite en deuxième partie du cycle et, par action sur les récepteurs nucléaires des cellules cibles, elle modifie la transcription des gènes.

La fonction principale de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la gestation :

- Au niveau de l'endomètre, elle entraîne un arrêt des mitoses provoquées par les oestrogènes et l'apparition d'un aspect sécrétoire dit de « dentelle utérine » avec vacuoles remplies de glycogènes. L'endomètre est de loin le tissu le plus riche en récepteurs à la progestérone.
- Au niveau du col utérin, elle supprime la glaire cervicale induite par les oestrogènes.
- Au niveau du myomètre, elle a une action antagoniste vis-à-vis des oestrogènes se traduisant par une diminution de la contractilité utérine.
- Au niveau des seins, elle agit en synergie avec les oestrogènes et les hormones hypophysaires pour induire le développement des acini et inhiber, après une stimulation transitoire, les mitoses épithéliales provoquées par les oestrogènes
- Elle joue un rôle dans la régulation de la sécrétion hypophysaire en inhibant la production des gonadostimulines.
- Elle présente une action anti-œstrogène par accélération du catabolisme de l'oestradiol en oestrone et par induction de l'oestrogène sulfotransférase.
- Elle possède un effet hyperthermisant responsable de l'augmentation d'environ 0,5°C au cours de la deuxième partie du cycle menstruel.
- Elle entraîne un effet anti-minéralocorticoïde en inhibant les récepteurs à l'aldostérone entraînant ainsi une diminution du sodium plasmatique par augmentation de son élimination urinaire.
- Une action sédatrice en potentialisant l'effet du GABA sur le canal GABA-A
- Probablement une action stimulante de la synthèse de myéline

➤ Mécanisme de rétrocontrôle positif et négatif induit par les hormones ovariennes. [8]

Au cours de la première phase du cycle, l'hypophyse, avec la FSH provoque la croissance du follicule ovarien.

Ce follicule, en grossissant, sécrète de plus en plus d'oestrogènes qui vont alors agir en retour sur l'hypophyse et ainsi freiner la synthèse de FSH et de LH : c'est le rétrocontrôle négatif des oestrogènes sur le complexe hypothalamo-hypophysaire.

Vers le 13ème jour du cycle, le follicule est mûr et libère donc une grande quantité d'oestrogènes. Or, à forte concentration, les oestrogènes inversent leur effet sur l'hypophyse et la stimulent : c'est le rétrocontrôle positif des oestrogènes qui provoque alors le pic de LH du 14ème jour qui lui-même est responsable de l'ovulation.

Après l'ovulation, le follicule n'existe plus et donc la production d'oestrogènes diminue. Mais le corps jaune est alors stimulé par la LH et se met à produire de la progestérone. Cette seconde hormone ovarienne agit, elle aussi, sur l'hypophyse et permet de maintenir les taux de FSH et de LH assez bas au cours de la deuxième phase du cycle : c'est le rétrocontrôle négatif par la progestérone.

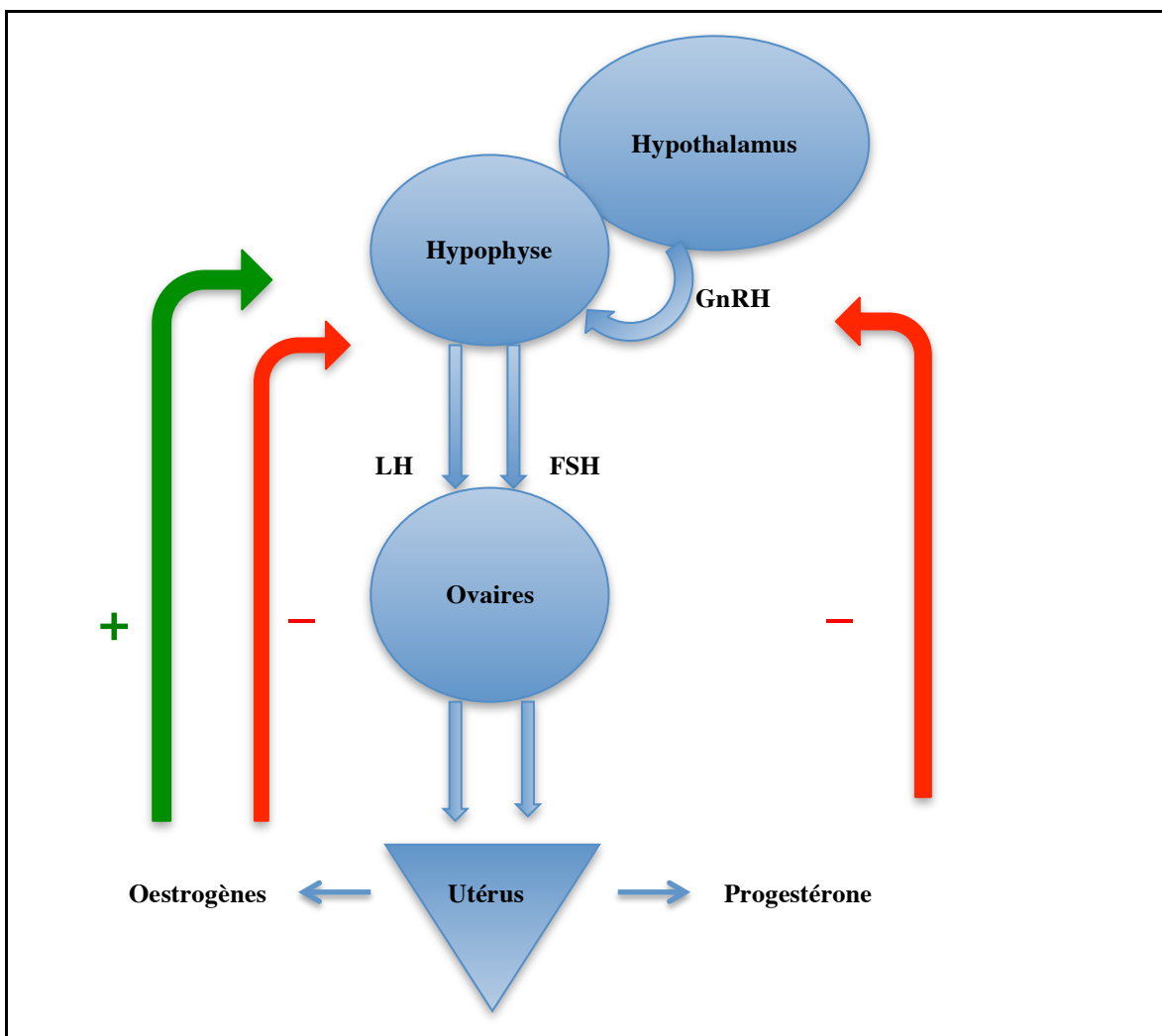


Figure 2: schéma du rétrocontrôle des hormones ovariennes sur l'hypophyse

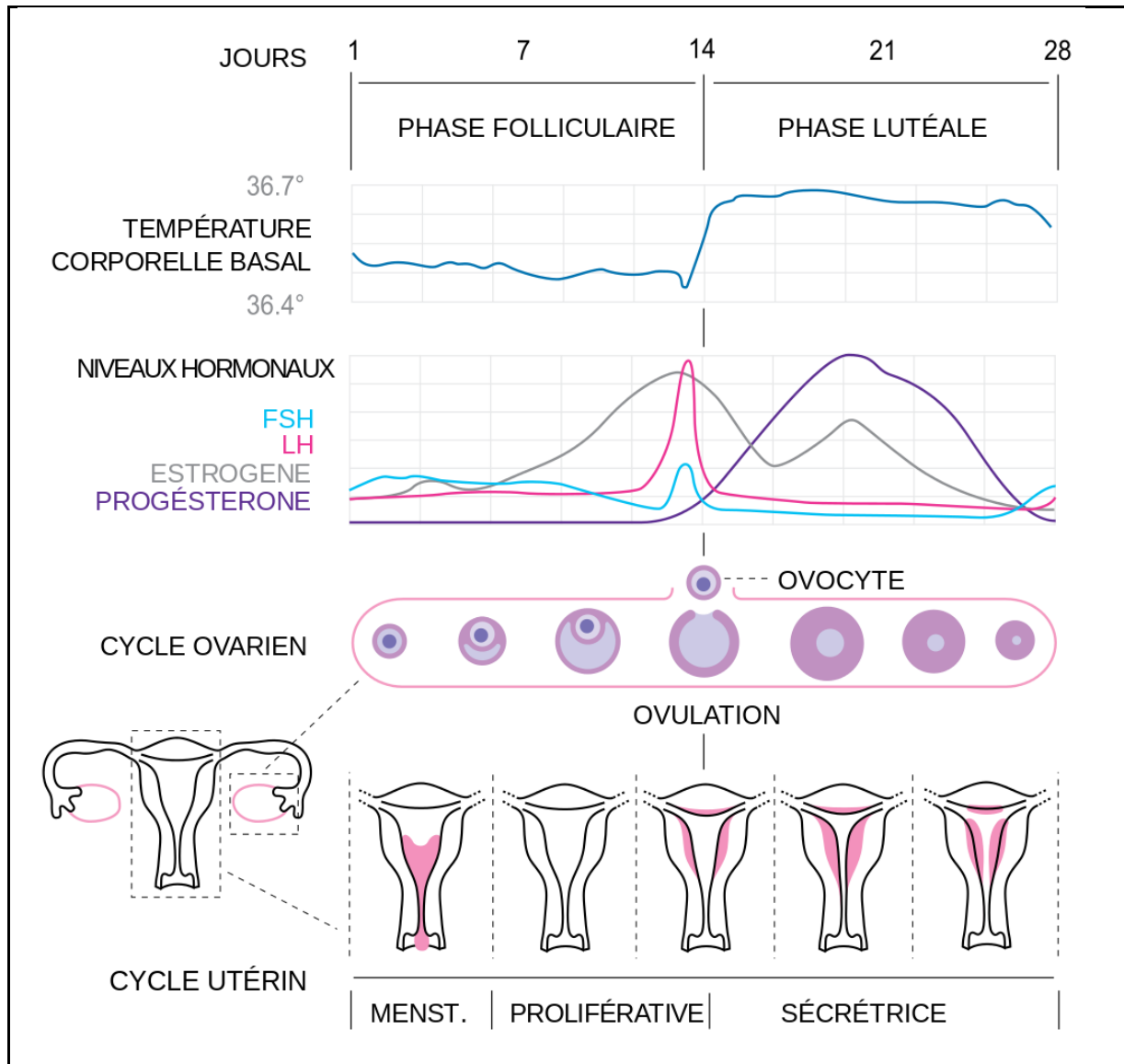


Figure 3 : Le cycle menstruel. [75]

b) Diagnostic de la ménopause. [9] [10]

On désigne par ménopause le moment où les règles s'arrêtent définitivement. Cependant, il n'est pas toujours aisé de déterminer cet instant puisqu'une ou plusieurs menstruations sporadiques peuvent encore survenir après une période d'aménorrhée de quelques mois.

Le diagnostic de ménopause est clinique et rétrospectif, il repose sur la constatation de l'aménorrhée spontanée depuis au moins 1 an chez une femme de plus de 45 ans, après élimination d'une aménorrhée psychogène.

En cas de doute, le médecin peut recourir au « test à la progestérone ».

Cela consiste à prescrire cette hormone 10 jours par mois, pendant trois mois d'affilée. Une absence de règles pendant 3 mois malgré l'administration cyclique d'un progestatif établira le diagnostic de la ménopause, car l'hémorragie de privation

nécessite la présence d'œstrogènes, son absence confirme donc la carence oestrogénique.

Il ne faut pas se laisser abuser ou impressionner par les premières bouffées de chaleur ou les dosages hormonaux dits « de ménopause » qui sont transitoires et peuvent précéder la ménopause clinique de plusieurs mois à plusieurs années.

Les dosages hormonaux ne sont pas indispensables au diagnostic de la ménopause.

Classiquement, l'aménorrhée, vers l'âge de 50 ans, est associée à d'autres signes d'appel dit signes « climatériques » :

- Bouffées de chaleur
- Crises de sueurs nocturnes
- Sécheresse vaginale...

D'autres signes seront recherchés : troubles du sommeil, céphalées, douleurs articulaires, troubles de l'humeur et du caractère.

Préalablement à l'examen clinique, le médecin relèvera tout d'abord, lors de l'interrogatoire, les antécédents personnels et familiaux de la patiente, il vérifiera l'existence de l'aménorrhée et appréciera l'importance des troubles climatériques.

Puis le praticien procédera à un examen clinique général (tension artérielle, prise de poids, taille, état veineux...) et enfin à un examen gynécologique (seins, trophicité de la vulve, présence de glaire au niveau du col utérin et recherche de pathologie pelvienne).

Si des doutes persistent sur le diagnostic de la ménopause (âge inhabituel, hystérectomie sans ovariectomie...) un dosage de la concentration de FSH et d'estradiol dans le sang pourra être réalisé.

Pour valider un diagnostic de ménopause, les valeurs suivantes seront attendues :

- FSH > 30 UI/l
- Estradiol < 30 pg/l

Puis, pour évaluer les risques et les bénéfices d'un traitement hormonal éventuel, les examens suivants seront indispensables :

- Biologie : cholestérol, triglycérides, glycémie.
- Mammographie.
- Frottis ou résultat de frottis de moins de 3 ans.
- Densitométrie minérale osseuse (DMO), surtout s'il existe des facteurs de risques de l'ostéoporose.

- Echographie pelvienne, surtout en cas de signe d'appel, afin de dépister des anomalies utérines (fibromes, polypes, ou hyperplasie de l'endomètre) ou plus rarement de l'ovaire (tumeurs).

Enfin le médecin pourra prendre le temps d'informer ses patientes sur les risques et les complications de la ménopause ainsi que sur ceux d'un éventuel traitement hormonal substitutif.

c) Endocrinologie de la ménopause. [2]

Les mécanismes régulateurs de la fonction génitale féminine mettent en jeu l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les acteurs intervenant sur cet axe sont nombreux : stéroïdes sexuels et peptides du liquide folliculaire au niveau ovarien, gonadotrophines au niveau hypophysaire, enfin peptides hypothalamiques et neurotransmetteurs centraux.

L'origine exacte du dérèglement de la fonction ovulatoire aboutissant à la ménopause n'est pas connue.

La ménopause est généralement précédée par plusieurs mois à plusieurs années d'irrégularités menstruelles où le tableau hormonal est dominé par une insuffisance en progestérone. Parallèlement à l'épuisement du stock folliculaire, l'activité inhibine ovarienne se tarit progressivement. Il en résulte une levée du rétrocontrôle négatif exercé sur la sécrétion de FSH ; peu à peu le taux de FSH s'élève, et ceci malgré des taux normaux ou élevés d'estradiol. Le taux de FSH peut s'élever dans le plasma plusieurs années avant la ménopause.

Après la ménopause, la production quotidienne de FSH est généralement multipliée par 10 avec un taux relativement stable d'un jour à l'autre. Ce taux reste élevé de très nombreuses années après la ménopause. La LH voit son taux plasmatique s'élever plus tardivement que la FSH et souvent seulement à l'installation de la ménopause. Le taux est multiplié par 5. Encore totalement dépendant de la pulsatilité du Gn-RH, son taux peut varier dans une même journée et d'un jour à l'autre.

L'élévation du taux de FSH plasmatique est responsable d'une maturation folliculaire accélérée et donc de cycles plus courts (phase folliculaire raccourcie).

Ces cycles, d'abord, ponctués d'une ovulation, mais avec une phase lutéale très souvent inadéquate, perdent progressivement leur caractère ovulatoire.

Peu à peu apparaissent des hémorragies de privation irrégulières en l'absence de décalage thermique lorsque le taux sérique des estrogènes baisse. Des périodes, parfois prolongées, d'aménorrhée totale peuvent donner une fausse impression de ménopause confirmée alors qu'il existe une hyperestrogénie relative.

Globalement, la période pré-ménopausique coïncide avec une diminution progressive des œstrogènes (estradiol) avec parallèlement une diminution du rapport estradiol/estrone.

Quand la ménopause est installée, l'insuffisance œstrogénique est la règle. L'œstrogène majeur est alors l'estrone. Son origine est essentiellement périphérique par aromatisation des androgènes surrénaliens ou ovariens.

En effet, malgré l'extinction du capital folliculaire, les ovaires ne sont pas complètement au repos et le stroma ovarien conserve la faculté de synthétiser des androgènes (androstènedione et testostérone). Par ailleurs, les surrénales ont entamé un ralentissement de leur production stéroïdienne.

De ce fait, malgré la diminution de la production androgénique, plusieurs facteurs concourent à l'instauration d'un état d'hyperandrogénie relative plus ou moins important selon les femmes : insuffisance œstrogénique, diminution de la production de la protéine porteuse SBP (« Sex Binding Protein ») et augmentation du taux d'aromatisation qui passe de 1,4 % à 2,7 % après la ménopause.

L'aromatisation de l'androstènedione en œstrogène ayant lieu essentiellement au niveau des adipocytes, ceci explique les taux d'œstrogènes plus importants trouvés chez les femmes obèses et donc la disparité observée dans les manifestations cliniques majeures de l'hypo-œstrogénie post-ménopause : l'ostéoporose et le risque cardio-vasculaire.

➤ Bilan hormonal : [2]

Directement dépendants de la fonction ovulatoire, les taux circulants de stéroïdes sexuels trouvés pendant la période péri ménopausique sont extrêmement variables.

En présence d'une irrégularité des cycles menstruels, le dosage de la FSH, s'il est élevé, témoigne de l'entrée en période de péri ménopause de la femme, mais il n'est absolument pas prédictif de la chronologie des événements ultérieurs. La conséquence majeure de ces irrégularités demeure malgré tout l'insuffisance en progestérone, mise en évidence par des taux bas, voire effondrés en deuxième partie du cycle. Ce qui explique les symptômes rencontrés pendant cette période et fournit également les bases physiopathologiques nécessaires au traitement hormonal de la péri-ménopause. Parallèlement, on observe assez souvent, un taux d'œstradiol normal ou élevé et une LH normale ou peu augmentée.

Après un an d'aménorrhée, l'association typique de gonadotrophines élevées (FSH et LH) et d'un estradiol bas témoigne d'une ménopause définitivement installée dans 90 % des cas.

Les résultats des dosages de FSH et d'estradiol effectués en péri ménopause, parfois paradoxaux, témoignent de l'extrême variabilité du fonctionnement ovarien pendant cette période intermédiaire.

Si le taux d'estradiol diminue progressivement au cours de ces années, le taux d'estrone reste identique et peut même s'élever du fait de l'augmentation progressive du taux d'aromatisation périphérique de l'androstènedione d'origine surrénalienne.

d) Conséquences de la ménopause. [9] [11] [12]

➤ Le syndrome climatérique.

Il correspond aux conséquences de l'hypo-œstrogénie.

Ces manifestations sont très variables d'une femme à l'autre, dans leur fréquence, leur intensité, leur moment d'apparition et leur durée.

Les bouffées de chaleur se manifestent chez la femme de deux façons différentes, la première, non invalidante, correspond à une simple rougeur de la face tandis que la seconde, beaucoup plus handicapante, est appelée bouffée de chaleur vasomotrice (BVM), elle se manifeste par une rougeur de la face au tronc et entraîne des sueurs importantes forçant parfois la femme à se changer ou la réveillant dans la nuit.

Les bouffées de chaleur apparaissent à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit, précipitées par les émotions, la digestion ou la chaleur ambiante.

Avec le temps, la femme retrouve une sensation de température corporelle normale jusqu'à la prochaine BVM.

Cependant leur caractère imprévisible pénalise fortement les femmes qui les ressentent et elles peuvent survenir des années après la ménopause avec une durée moyenne de 4 ans et 15 % des femmes de 75 ans se plaignent encore de BVM.

Les bouffées de chaleur ont une incidence sur les activités quotidiennes, sur les loisirs, le travail ou encore le sommeil, provoquant ainsi une fatigue et des troubles de la concentration, aggravant aussi les troubles de l'humeur souvent retrouvés chez les femmes en période de ménopause.

Ces bouffées de chaleur peuvent également avoir un retentissement sur l'équilibre d'un couple en entravant les relations sexuelles et les rapports avec le partenaire.

Ces symptômes vasomoteurs seraient dus à une modification de la métabolisation des amines cérébrales (principalement la norépinephrine) entraînant un rétrécissement de la zone « thermo-neutre » du cerveau et provoquant des répercussions vasculaires périphériques.

Ce désordre serait directement lié à la carence œstrogénique.

De plus, les symptômes vasomoteurs sembleraient être associés à différentes variations métaboliques (stress oxydatif, augmentation de l'IMC, augmentation de la pression artérielle, diminution du taux de HDL) établissant un profil favorable au développement de pathologies cardiovasculaires.

D'autres troubles climatériques sont parfois ressentis par les femmes en période ménopausique. Ces troubles ne sont pas toujours liés à la carence œstrogénique.

Il s'agit de trouble de l'humeur avec irritabilité, état dépressif, anxiété et/ou tristesse. Il est aussi retrouvé comme symptômes chez ces femmes des insomnies, des pertes de mémoire, une sécheresse vaginale, pouvant être à l'origine de dyspareunie, de modifications de la libido et parfois même d'un changement de la voix.

➤ **Effets sur l'appareil uro-génital.**

L'atrophie de l'urothélium de l'urètre et de la vessie peut favoriser des troubles urinaires comme une dysurie, une incontinence urinaire et/ou une impériosité mictionnelle.

L'atrophie de la vulve et du vagin survient plus ou moins rapidement après la ménopause, la muqueuse, devenant sèche et fragile, saigne facilement au moindre contact. De plus, il est observé en parallèle une diminution de la flore de protection vaginale par augmentation du pH vaginal, conférant ainsi une plus grande sensibilité de l'épithélium aux infections.

Ces troubles sont oestrogène-dépendants et 50 % des femmes âgées de plus de 60 ans signalent un trouble génito-urinaire (incontinence urinaire : 30 %).

e) Autres conséquences liées à la ménopause. [77]

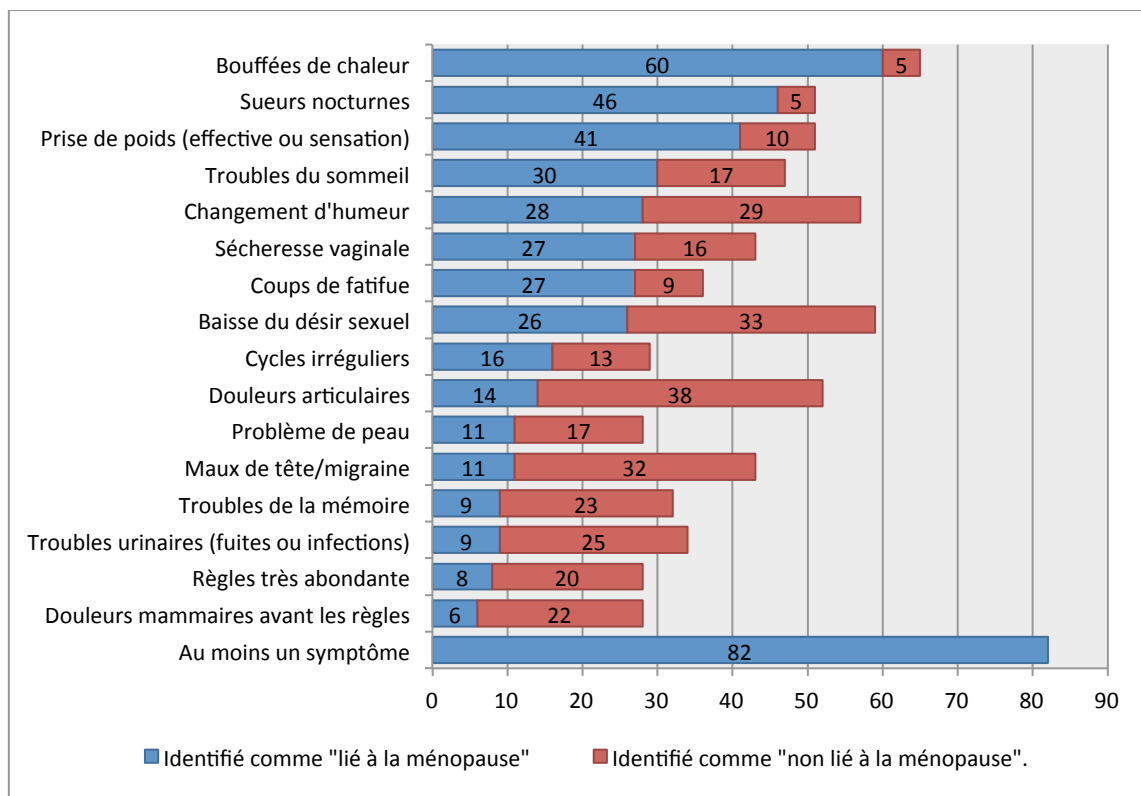
La carence oestrogénique est aussi responsable d'un amincissement de la peau, les poils et les cheveux tendent à se clairsemer dans les zones dépendantes des oestrogènes et à l'inverse, il peut apparaître une pilosité de type androgénique (lèvre supérieure, joues).

L'indice de masse corporelle augmente après 50 ans, en raison de la diminution des dépenses énergétiques, de l'augmentation de l'apport calorique et enfin de la redistribution de la masse corporelle (augmentation de la masse grasse abdominale et diminution de la masse maigre).

Selon le sondage BOIRON-CSA-GEMVI, 82 % des femmes de 45 à 65 ans (n = 1001) ont déjà ressenti un symptôme lié à la ménopause.

Les symptômes les plus fréquents sont, les bouffées de chaleur (60 %), les sueurs nocturnes (46 %) ainsi que la prise de poids (41 %).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le graphique ci-dessous :



Graphique 3 : Fréquence (%) des symptômes ressentis chez les femmes de 45 à 65 ans de l'étude BOIRON-CSA-GEMVI. [77]

➤ Ostéoporose post-ménopausique.

L'ostéoporose par déminéralisation osseuse est un phénomène physiologique lié au vieillissement, mais dont le processus s'accélère à la ménopause.

La perte osseuse est de 1 à 2 % par an à cette période contre 0,3 % à 30 ans, « la carence estrogénique est le déterminant physiopathologique majeur de l'ostéoporose post-ménopausique » (Florence Trémollières, Prise en charge du risque fracturaire en début de ménopause : une génération sacrifiée ? *Réalités en gynécologie-obstétrique*. Janvier/février 2014, 171, p9).

L'ostéoporose se définit par un état du squelette caractérisé par une diminution de la solidité osseuse exposant la femme à un risque accru de fracture.

La trame osseuse, en perpétuel remaniement, se raréfie en raison d'une diminution de l'activité des ostéoblastes qui la construisent et d'une augmentation de celle des ostéoclastes qui la détruisent.

L'ostéoporose post-ménopausique constitue la complication la plus grave de la carence œstrogénique responsable d'une accélération brutale de la perte osseuse.

Elle se manifeste 7 à 10 ans après l'arrêt des règles.

Sur les 10 millions de femmes françaises ménopausées, 2,5 millions seront donc atteintes de cette affection.

L'ostéoporose favorise la survenue de fractures pour des traumatismes minimes.

Les fractures sont la conséquence d'une diminution de la solidité osseuse. Cette solidité doit intégrer la masse osseuse et la qualité osseuse (microarchitecture, remodelage, minéralisation). Les fractures les plus fréquentes siègent au niveau des vertèbres et des poignets (os trabéculaire spongieux) alors que les fractures liées à l'âge sont celles des os longs (os cortical).

➤ Athérosclérose.

Avant la ménopause, les maladies coronariennes sont beaucoup plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. Après la ménopause, progressivement la fréquence des coronaropathies féminines va rejoindre celles des hommes. Le rôle respectif de l'âge et de la carence œstrogénique est controversé.

L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations, elles-mêmes liées à la carence œstrogénique :

- Perturbations métaboliques avec majoration du cholestérol total, de la fraction LDL, des triglycérides et augmentation de la résistance à l'insuline.
- Certains facteurs de la coagulation se modifient dans le sens d'une hypercoagulabilité.
- Altérations directes de la paroi vasculaire avec modifications de la résistance artérielle et augmentation de la pression sanguine artérielle associée à un dysfonctionnement de l'endothélium.
- Modifications de certains facteurs de coagulation (facteur VII, fibrinogène)

Il existe un doublement de la fréquence des accidents coronariens après la ménopause.

Un certain nombre d'études semble confirmer l'effet favorable des traitements œstrogéniques chez la femme ménopausée sur le risque cardiovasculaire si ce traitement est donné précocement (dans les 10 premières années de la ménopause, on parle alors de « fenêtre d'intervention thérapeutique ») en utilisant de l'œstradiol par voie transdermique et un progestatif non thrombogène.

Actuellement, les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez la femme en France. L'étude WHI (Women Health Initiative 2002) a montré que l'administration orale d'une association d'œstrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone entraînait une augmentation significative des accidents cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

➤ Altération des fonctions cognitives.

La carence œstrogénique est suspectée comme étant à l'origine d'une dégradation des fonctions cognitives après la ménopause (capacité de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait) et pourrait jouer un rôle dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Il est cependant très difficile de faire la part de ce qui est attribuable à la ménopause et au vieillissement.

Cependant, une ménopause précoce s'accompagne d'un risque majoré de déclin cognitif et de démence et un traitement par les estrogènes, au moins jusqu'à l'âge de 50 ans, annule, dans les études épidémiologiques, l'observation de ce surrisque. [55] [56]

Des études de même type suggèrent qu'un traitement hormonal administré précocement après le début de la ménopause pourrait diminuer le risque de maladie d'Alzheimer, mais nous ne disposons aujourd'hui d'aucune étude randomisée contre placebo (niveau de preuve de grade 1) pour le démontrer avec certitude.

PARTIE 2 : Conseil et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la ménopause.

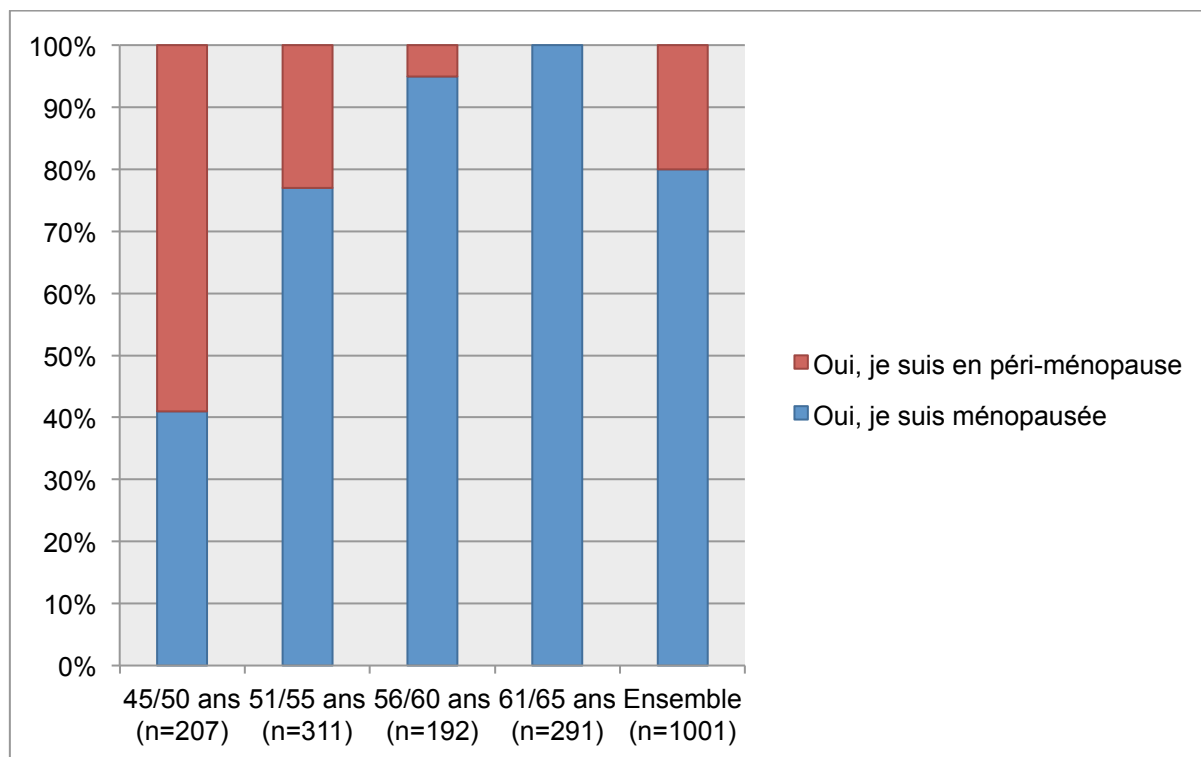
1) Méthodologie.

Pour préciser le conseil et le rôle du pharmacien d'officine, nous avons décidé d'évaluer la demande des femmes en se basant sur l'étude effectuée par le laboratoire Boiron et sur un état des lieux des connaissances et de l'offre de soins réalisé en distribuant un questionnaire dans les officines dont les réponses nous ont permis de mieux cerner la situation actuelle et d'envisager d'éventuelles pistes d'amélioration

2) Etude BOIRON, évaluation de la demande chez la femme. [77]

Les laboratoires BOIRON® ont réalisé, en collaboration avec le groupe d'étude GEMVI, un questionnaire destiné aux femmes afin d'étudier les freins et les motivations à traiter les troubles de la ménopause.

Cette enquête a réuni 1001 femmes, âgées de 45 à 65 ans, se déclarant être en péri-ménopause ou ménopausées, et représentatives en terme d'âge, de catégorie socio-professionnelle, de région et de taille d'agglomération.



Graphique 4 : Profil des femmes participant à l'étude.

L'enquête montre tout d'abord une grande discordance entre le nombre de femmes ressentant des symptômes liés à la ménopause et celles qui se traitent :

- 88 % des femmes sondées ont déjà ressenti au moins un symptôme (n = 833) et 74 % d'entre elles identifient bien ces symptômes comme étant liés à la ménopause.
- 74 % des femmes interviewées souffrent actuellement d'au moins un symptôme de la ménopause.
- 13 % seulement de celles qui ressentent des symptômes se traitent.
- 23 % des femmes qui ressentent un symptôme prenaient un traitement, mais l'ont arrêté.

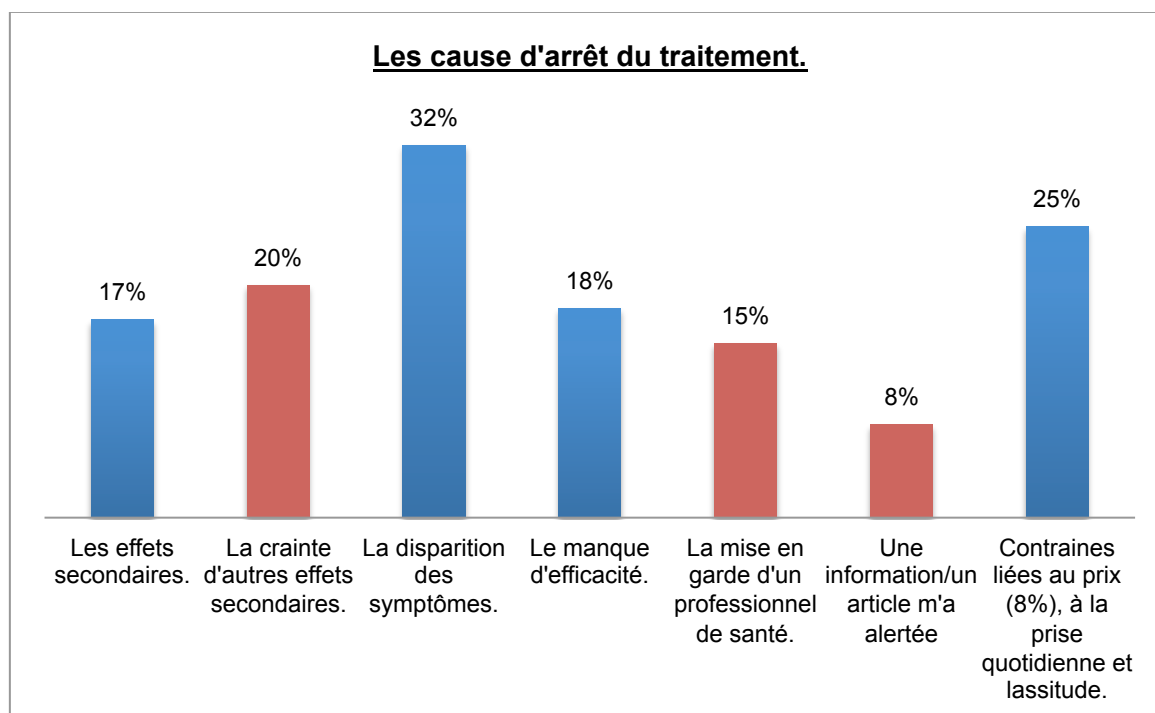
Ces chiffres peuvent s'expliquer pour différentes raisons.

Tout d'abord, pour une majorité des sondées (40 %), « la ménopause est une étape de la vie qui ne nécessite pas de traitement » et pour 12 % elles n'osent pas signaler leurs troubles au médecin ou au pharmacien.

De plus, l'image associée aux traitements et à leur accessibilité explique certainement, en partie, la faible proportion des femmes prenant un traitement malgré la présence de symptômes :

- 70 % de l'ensemble des sondées ne savent pas que des traitements peuvent être disponibles directement en pharmacie.
- 72 % de l'ensemble des sondées ont peur des traitements hormonaux

On remarque également que l'arrêt d'un traitement chez une personne traitée est motivé par la disparition des symptômes (32 %) mais aussi, dans 43 % des cas, par une crainte des effets secondaires, une mise en garde de la part d'un professionnel de santé ou bien de la lecture d'article.



Graphique 5 : Les causes d'arrêt du traitement des troubles de la ménopause.

Il paraît clair qu'un grand nombre de femmes ne bénéficient pas des éléments d'information, vis-à-vis des traitements de la ménopause, qui pourraient leur apporter un confort de vie optimal.

Un besoin d'informations semble nécessaire afin de donner aux femmes le choix et la possibilité de mieux vivre leur ménopause.

La disponibilité et les connaissances du pharmacien d'officine placent ce dernier en première ligne pour instruire le public sur l'ensemble des traitements existants.

L'officine peut aussi être un lieu propice à la diffusion et à la réalisation de campagnes de prévention et de dépistage pour les personnes qui la fréquentent.

3) Etat des lieux des connaissances et de l'offre de soins du pharmacien d'officine (Questionnaire).

a) Questionnaire : Présentation et commentaires généraux.

De nombreux questionnaires, dont une version vierge est disponible en annexe, ont été distribués dans le département des Pays de la Loire et de la Vendée.

Les pharmaciens titulaires, adjoints et les étudiants en pharmacie ayant validé leur 5^{ème} année ainsi que les préparateurs et préparatrices en pharmacie étaient invités à y répondre.

Il était proposé différents choix de réponses pour faciliter l'interprétation des résultats ainsi que de la place supplémentaire dans les cas où les choix de réponses proposées pouvaient ne pas correspondre aux désirs du professionnel remplissant le questionnaire.

Les questions étaient les suivantes :

- 1) Vous êtes ? (fonction au sein de l'officine)
- 2) Combien voyez-vous par mois de personnes se plaignant de troubles de la ménopause ?
- 3) Parmi celles-ci quel est le pourcentage de patientes bénéficiant d'une prescription médicale ?
- 4) En général quel est le traitement médical proposé (%) ?
- 5) Selon vous, quel est le traitement (homéo, complément, THM, autre) le mieux adapté pour prévenir : Des bouffées de chaleur, des troubles de l'humeur, la sécheresse vaginale, l'ostéoporose ?
- 6) Que proposez-vous habituellement aux patientes sans prescription dans le traitement des troubles climatiques ?
- 7) Vous avez probablement remarqué une diminution des prescriptions de THM ces dix dernières années, selon vous comment cela se justifie-t-il ?
- 8) Vous sentez-vous suffisamment informé sur les évolutions des recommandations des THM ?

- 9) Si NON, voudriez-vous avoir plus d'informations à ce sujet ?
10) Si OUI, sous quelle forme ?
11) Avez-vous des remarques à me communiquer, si OUI lesquelles ?

Ces derniers ont eu pour le faire un délai suffisant, permettant d'y répondre le plus librement possible, cependant la question numéro 4 (quel est en général le traitement médical proposé chez les patientes bénéficiant d'une prescription médicale ?) a pu soulever des difficultés.

Effectivement, il peut être difficile de se souvenir précisément du type de traitement prescrit (homéopathie, THM, compléments hormonaux, compléments non hormonaux) et de traduire ces chiffres en pourcentage, de plus consulter l'historique informatique, en raison du nombre important de traitements existants, est une tâche pouvant prendre beaucoup de temps.

Les résultats obtenus pour la question numéro 4 ne feront donc pas l'objet de commentaires détaillés.

Le questionnaire proposé a tout de même été bien reçu par les personnes ayant accepté de le faire.

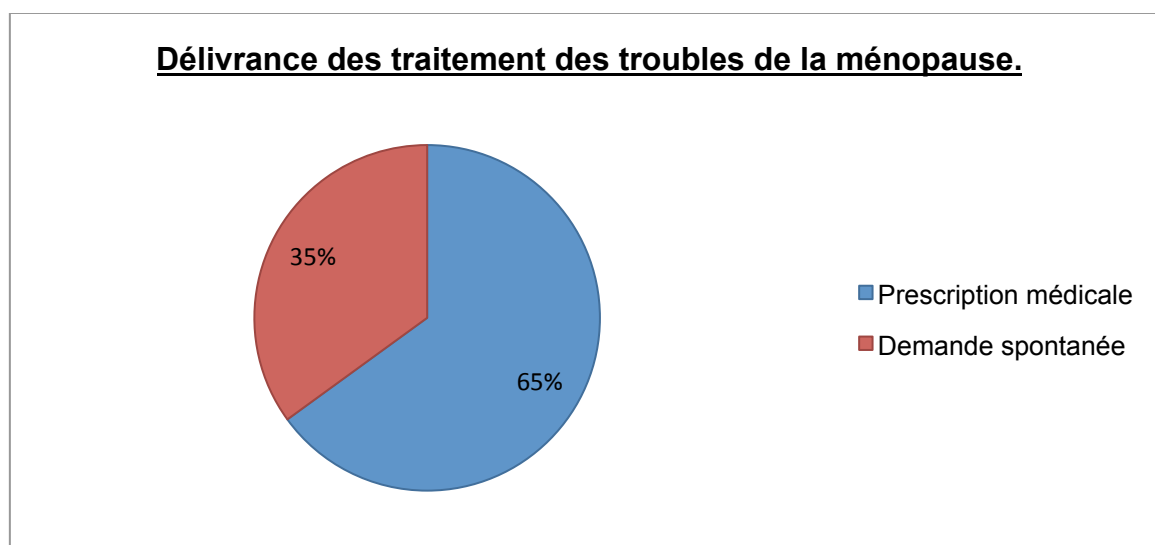
Une réticence moyennement forte a toutefois été retrouvée ce qui explique le nombre peu élevé de réponses obtenues malgré la grande quantité de questionnaires déposés en officine.

Les motifs de cette réticence peuvent être un manque de temps, un manque d'envie ou alors une peur d'être jugé sur la qualité des réponses retrouvées.

b) Réponses obtenues.

- Question 2/3 :

Combien voyez-vous par mois de personnes se plaignant de troubles de la ménopause ? En général quel est le traitement médical proposé (%) ?

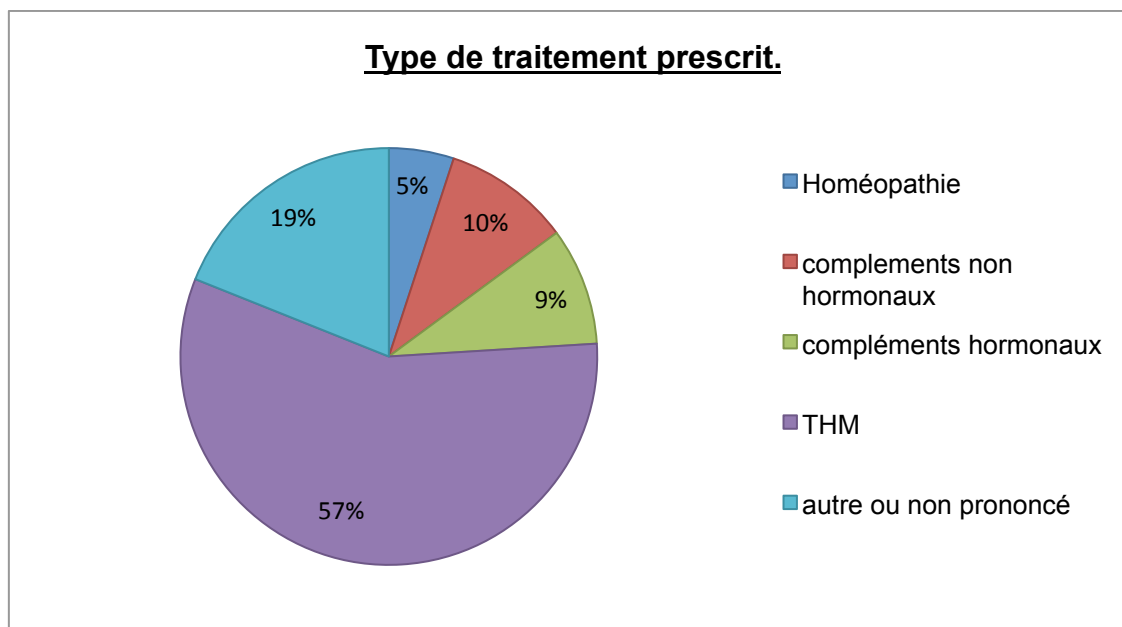


Graphique 6 : Réponses à la question 3 du questionnaire.

Il a été recensé 831 plaintes (demande spontanée ou délivrance d'ordonnance) dans la totalité des pharmacies sondées, dans 65 % des cas, il s'agit d'une délivrance d'un traitement médical et dans 35 % des cas il s'agit d'une demande spontanée.

- Question 4 :

En général quel est le traitement médical proposé (%) ?



Graphique 7 : Réponse à la question 4 du questionnaire.

Malgré les difficultés d'interprétation de cette question en raison d'un manque de précision rapporté par les professionnels de santé, il est tout de même possible de remarquer que les compléments alimentaires occupent une place non négligeable (19 %) au sein des prescriptions médicales, il aurait été intéressant de connaître la part de ces compléments dans les ordonnances au début des années 2000. Les THM occupent néanmoins une place importante dans le traitement prescrit des troubles de la ménopause.

- Question 5 et 6 :

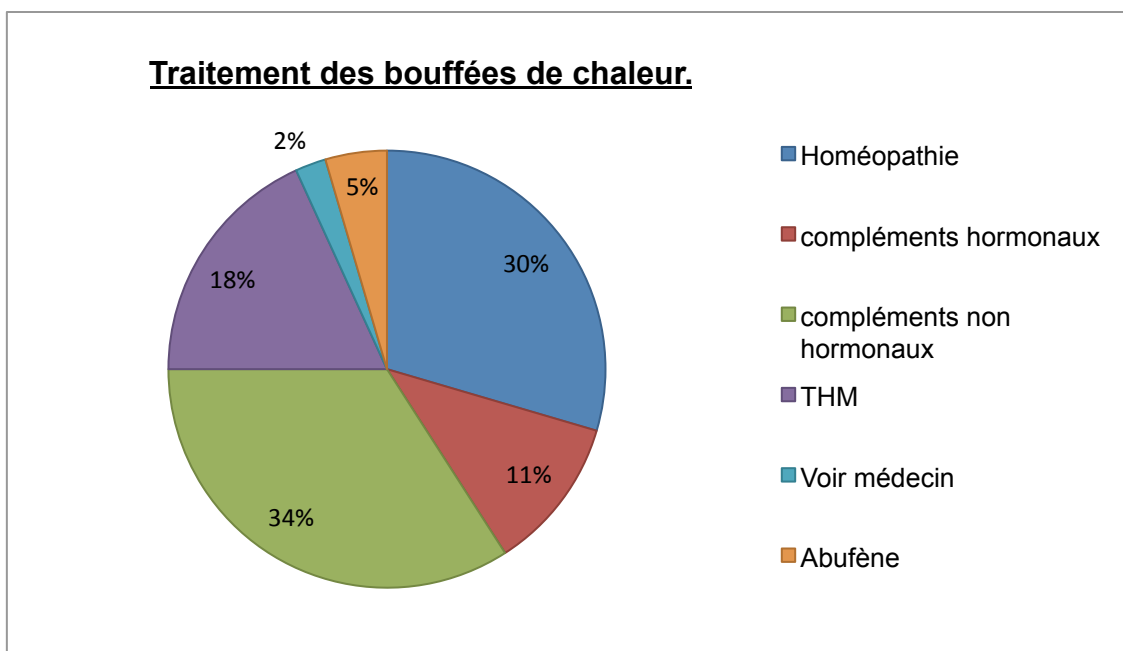
Selon vous, quel est le traitement (homéo, complément, THM, autre) le mieux adapté pour prévenir : Des bouffées de chaleur, des troubles de l'humeur, la sécheresse vaginale, l'ostéoporose ?

Que proposez-vous habituellement aux patientes sans prescription dans le traitement des troubles climatiques ?

Le traitement le mieux adapté devrait être celui qui apporte le plus de bénéfices et le moins d'inconvénients, c'est-à-dire le traitement qui a la meilleure balance bénéfices-risques.

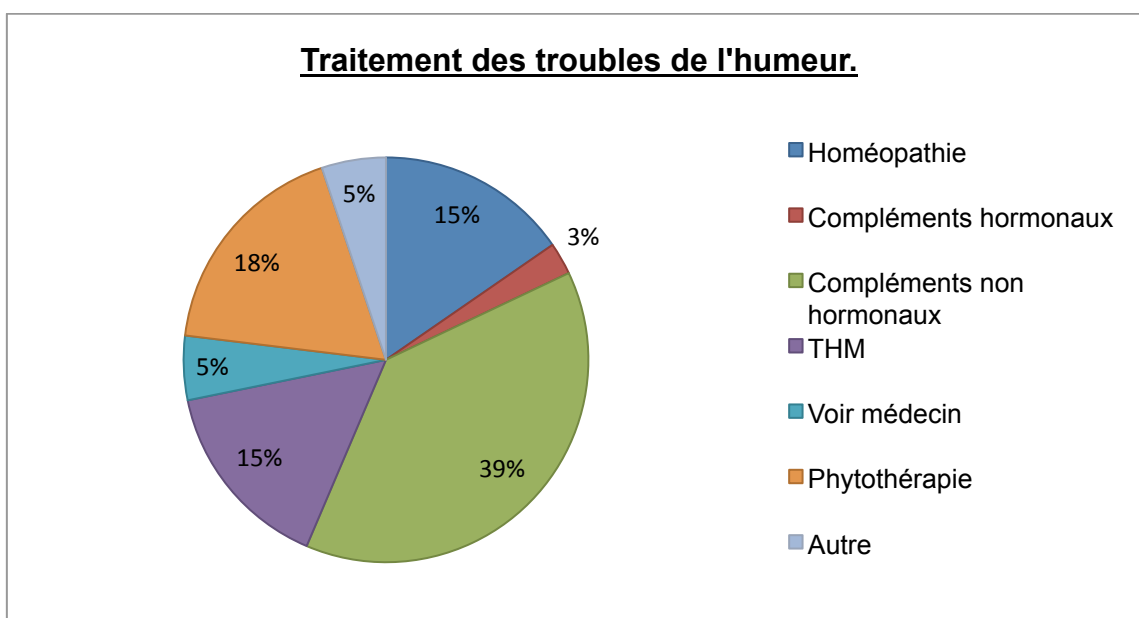
La notion de facilité d'utilisation est également à prendre en compte.

Pour la question numéro 5, le choix de réponse était libre pour ne pas influencer le professionnel.



Graphique 8 : Réponse à la question 5, sur les bouffées de chaleur, du questionnaire.

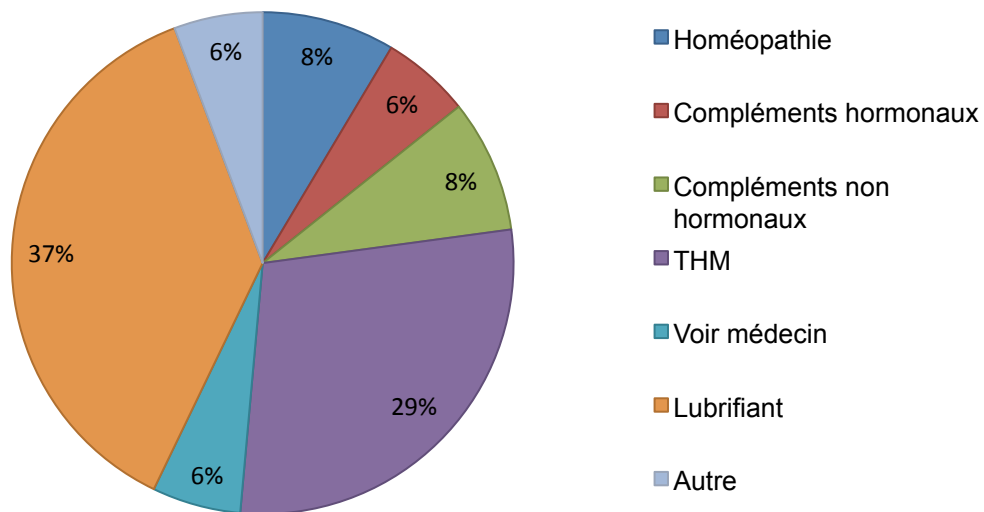
Dans le traitement des bouffées de chaleur, l'utilisation de compléments alimentaires (45 %) ainsi que de l'homéopathie (30 %) correspondent au choix préféré des pharmaciens et préparateurs en pharmacie, puis il s'agit du THM (18 %).



Graphique 9 : Réponse à la question 5, sur les troubles de l'humeur, du questionnaire.

Pour les troubles de l'humeur, le traitement choisi est également l'utilisation de compléments alimentaires (42 %), suivi par l'homéopathie (15 %) et le THM (15 %).

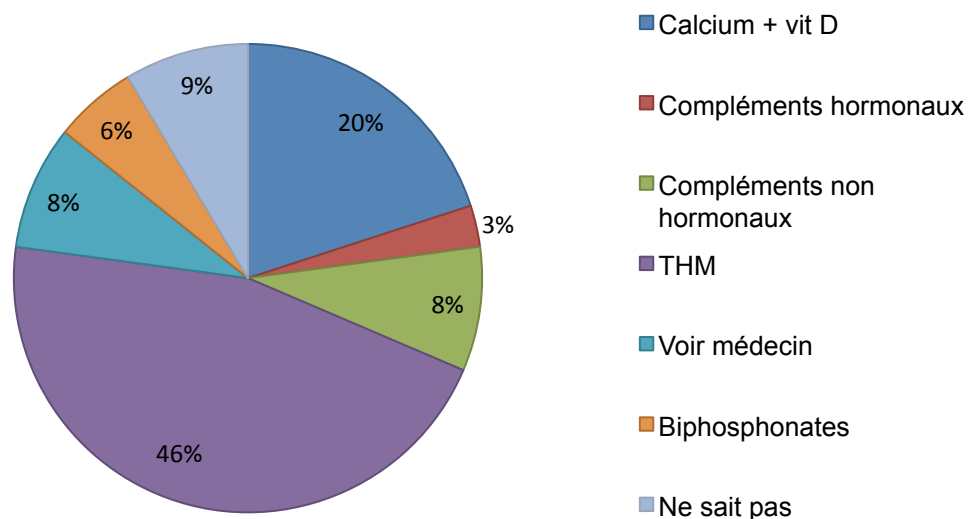
Traitement de la sécheresse vaginale.



Graphique 10 : Réponse à la question 5, sur la sécheresse vaginale, du questionnaire.

En ce qui concerne la sécheresse vaginale, mise à part l'utilisation de lubrifiants qui reste un traitement symptomatique, le THM correspond au choix de traitement le mieux adapté (29 %).

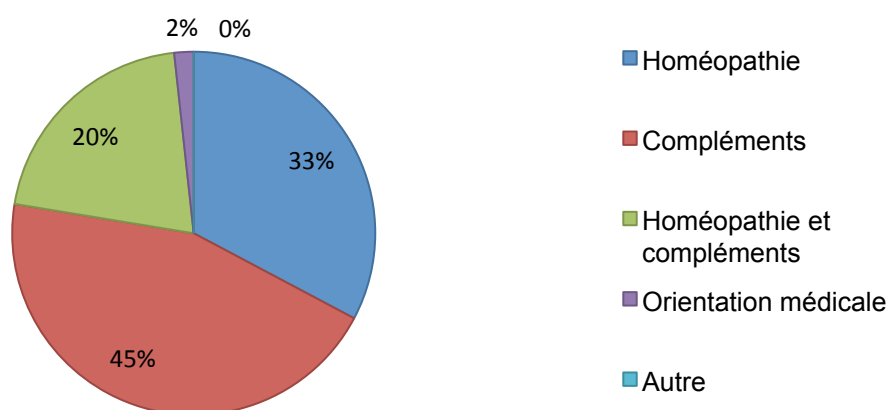
Traitement de l'ostéoporose.



Graphique 11 : Réponse à la question 5, sur l'ostéoporose, du questionnaire.

Pour l'ostéoporose, le THM (46 %) semble, aux yeux des officinaux, le traitement le mieux adapté. Pour cette même pathologie, 8 % des professionnels favorisent l'orientation médicale.

Conseil en pharmacie aux patientes sans prescription médicale dans le traitement des troubles climatiques.



Graphique 12 : Réponse à la question 6 du questionnaire.

Ces deux questions ont été posées pour évaluer la facilité d'orientation médicale des officinaux.

Même s'il était bien évident qu'une proportion non négligeable dans le choix du conseil des professionnels officinaux correspond à la délivrance de compléments, de traitements phyto-thérapeutiques, de médicaments homéopathiques ou de traitements symptomatiques, il était tout de même attendu une orientation plus importante de la patiente vers un spécialiste.

Effectivement, comme le montre l'étude BOIRON sur les freins et les motivations à traiter les troubles de la ménopause, 18 % des femmes qui ont arrêté leur traitement l'ont fait en raison d'un manque d'efficacité, principalement sur les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes (51 %) mais aussi en raison du prix de ces derniers (8 % des abandons).

De plus, l'étude BOIRON précise que les traitements entrepris puis abandonnés étaient à plus de 30 % des traitements à base de plantes. L'étude ne précise pas l'origine des autres traitements délivrés directement en pharmacie (homéopathie, complément, ABUFENE® etc.), il semblerait donc que les traitements disponibles directement en pharmacie manquent d'efficacité.

Le faible taux d'orientation médicale peut aussi se justifier par une absence de retour, de la part de la patiente insatisfaite, sur l'efficacité du traitement conseillé.

L'étude BOIRON montre une certaine fatalité ressentie par la femme dans la survenue de troubles à cette période de la vie (40 % des sondées), fatalité qui peut s'accroître après une prise inefficace d'un traitement médical et ainsi pourrait pousser les femmes à ne pas se plaindre d'une absence ou d'une insuffisance d'effet thérapeutique.

C'est pourtant lors d'un retour négatif que le pharmacien aurait vraisemblablement le plus tendance à orienter une patiente vers un spécialiste ou un généraliste afin de conforter la femme dans son parcours de soins.

Il peut être intéressant de se demander si ce faible taux d'orientation vers un médecin se justifie par une volonté marquée, des pharmaciens et du personnel officinal, de shunter le circuit classique de prise en charge.

Ces professionnels pourraient penser que les médicaments prescrits (THM) ne sont pas adaptés au traitement de la ménopause pour diverses raisons, par exemple une fréquence d'effets secondaires trop importante.

Pourtant, la prise en considération de cette dernière raison devrait être réservée au médecin ou à la patiente et ne devrait pas intervenir dans le choix du conseil officinal, bien au contraire, l'information du pharmacien devrait renseigner la patiente sur l'existence de traitements efficaces, disponibles grâce au médecin.

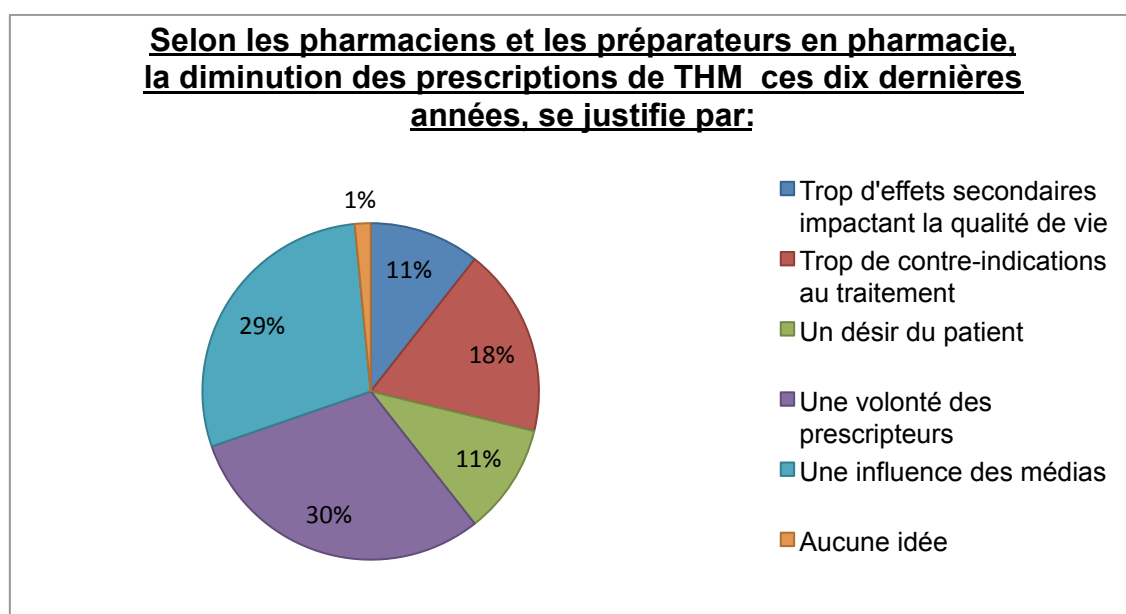
De plus, les réponses à la question 5 montrent que les professionnels officinaux reconnaissent l'efficacité du THM et le considèrent comme le traitement le mieux adapté pour les symptômes suivants :

- Bouffées de chaleur : 18 %.
- Troubles de l'humeur : 15 %.
- Sécheresse vaginale : 29 %.
- Ostéoporose : 46 %.

Un autre regret se manifeste également lors de la lecture des réponses de cette sixième question ; il s'agit de l'inexistence de conseils proposés sur l'amélioration des symptômes grâce à la mise en place de règles simples de diététique et d'hygiène de vie.

- Question 7 :

Vous avez probablement remarqué une diminution des prescriptions de THM ces dix dernières années, selon vous comment cela se justifie-t-il ?



Graphique 13 : Réponse à la question 7 du questionnaire.

Nous retrouvons ici différents paramètres responsables de la diminution des prescriptions de THM ces 12 dernières années.

En grande majorité, les professionnels officinaux considèrent que les critères « une influence des médias » (29 %) et « une volonté des prescripteurs » (30 %) sont responsables de la diminution de l'utilisation des THM.

Ces résultats traduisent le principe de précaution qui est, face aux recommandations de l'ANSM, favorisé lors du traitement des troubles de la ménopause par les prescripteurs, ainsi que l'impact négatif du déferlement médiatique mis en place lors des premiers résultats du bras ECE + MPA de la WHI (2002).

Les critères « trop d'effets secondaires impactant la qualité de vie » et « trop de contre-indications au traitement » représentent 29 % des réponses.

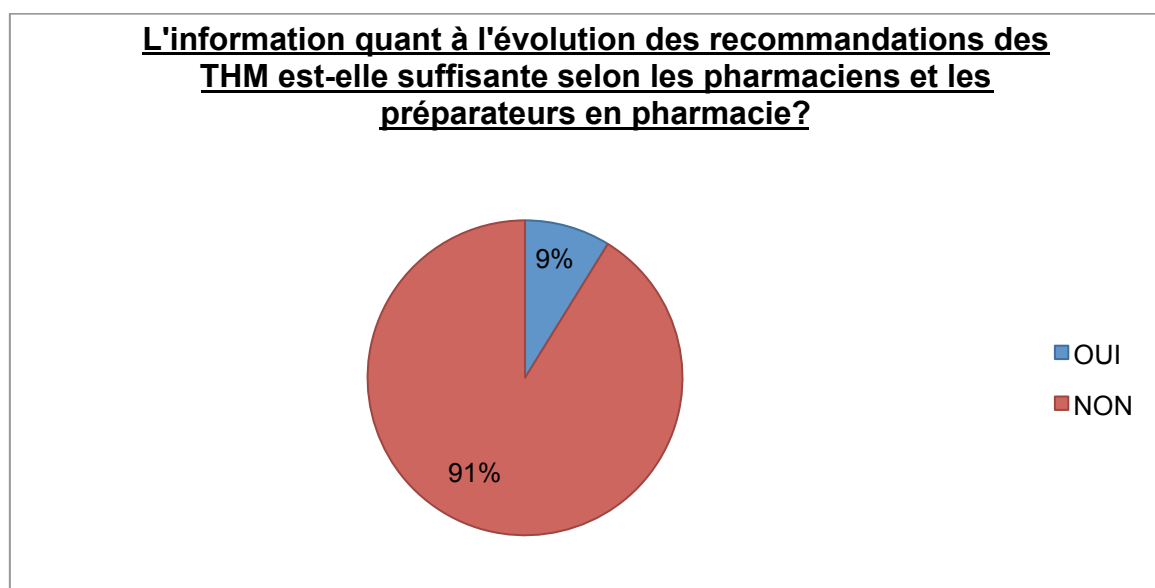
Ces réponses sont légitimes, cependant, elles ne peuvent être généralisées à toutes les femmes ménopausées. La balance bénéfices-risques de la mise en place d'un THM est, dans la majorité des cas, fortement positive, à condition de respecter les recommandations relatives à la mise en place du traitement :

- Ne pas prescrire de façon systématique un THM lors de la ménopause.
- Utilisation de la voie transdermique pour les oestrogènes.
- Préférer l'utilisation de la progestérone naturelle ou de son isomère.
- Mettre en place le traitement dans les premières années qui suivent le début de la ménopause.
- Réévaluer, chaque année, la nécessité de poursuivre le traitement.
- Question 8, 9 et 10 :

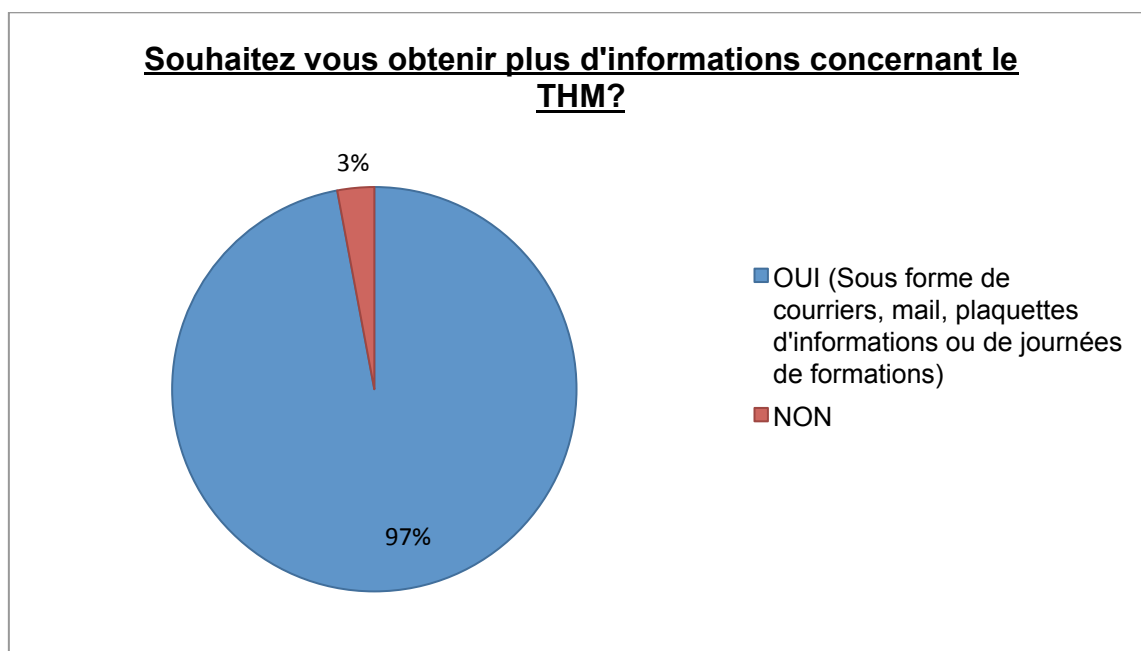
Vous sentez-vous suffisamment informé sur les évolutions des recommandations des THM ?

Si NON, voudriez-vous avoir plus d'informations à ce sujet ?

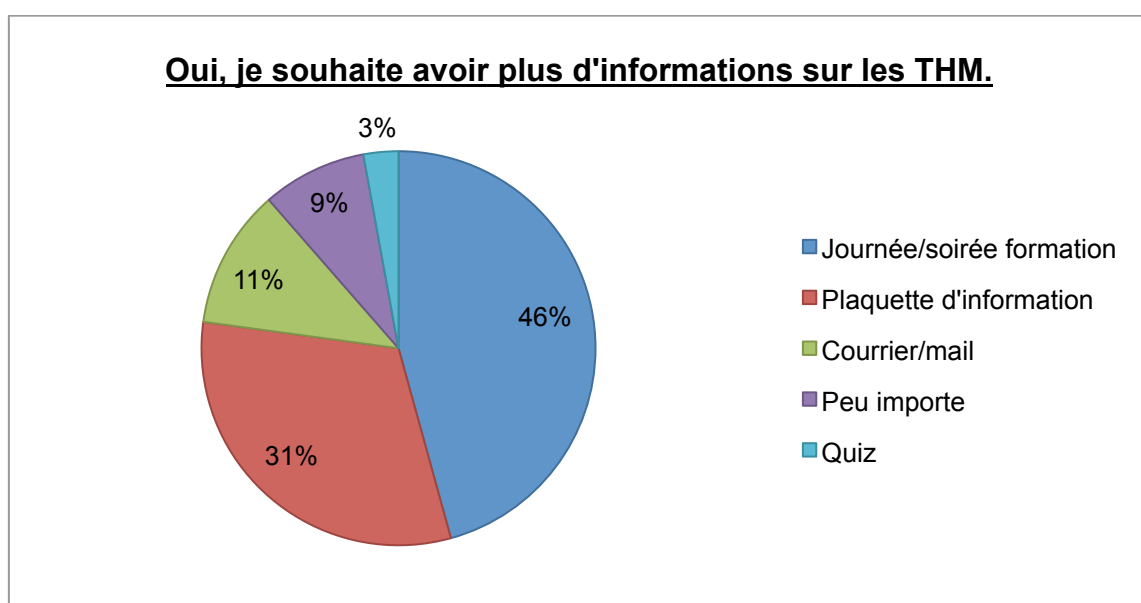
Si OUI sous quelle forme ?



Graphique 14 : Réponse à la question 8 du questionnaire.



Graphique 15 : Réponse à la question 9 du questionnaire.



Graphique 16 : Réponse à la question 10 du questionnaire.

Ces dernières questions manifestent sans aucun doute le besoin et l'envie des officinaux d'acquérir plus de connaissances sur les THM.

La réalisation et la diffusion d'une fiche d'information résumant les recommandations des autorités de santé et des médecins spécialistes de la ménopause et du THM pourrait dans un premier temps satisfaire à cette demande, même si à 46 % les professionnels préféreraient obtenir ces informations de manière interactive lors d'une journée ou soirée de formation ou par la venue à l'officine d'un collaborateur pharmacien ou médecin.

La diffusion de la « fiche d'information patiente » réalisée par GEMVI (disponible en annexe de la thèse) pourrait permettre l'acquisition d'informations intéressantes, au quotidien, pour le conseil officinal.

4) Rôle du pharmacien d'officine.

Le pharmacien d'officine, présenté auparavant comme le dernier maillon de la prise en charge d'un patient suite à la mise en œuvre d'un traitement, voit son rôle devenir de plus en plus important au sein du parcours de soins et il est en train d'en devenir le référent privilégié grâce à sa proximité avec les patients sur le territoire, du surcroît de travail et du manque de personnel dans les hôpitaux ainsi qu'en raison d'un manque croissant de médecins dans de nombreux départements et ceci malgré l'augmentation du numerus clausus des études médicales.

La loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) prévoit d'augmenter les fonctions et les responsabilités des pharmaciens d'officine afin de mieux répartir l'offre de soins sur le territoire français.

a) Missions du pharmacien d'officine : [13]

Les missions du pharmacien d'officine sont définies dans le respect des exigences de proximité. L'accès aux soins est organisé, au niveau territorial par l'ARS et conformément au schéma régional d'organisation, les soins comprennent pour le pharmacien d'officine :

- La prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des patients.
- La dispensation et l'administration des médicaments, produits et dispositifs médicaux, ainsi que le conseil pharmaceutique.
- L'orientation dans le système de soins et le secteur médico-social.
- L'éducation pour la santé.

b) Prévention, dépistage, diagnostic. [14] [15]

La pharmacie française est faite pour être à l'écoute des patients qui la côtoient. Effectivement le titulaire de l'officine et le personnel qui l'assiste connaissent bien les patients qui reviennent chaque mois pour renouveler leur traitement.

Un climat de confiance s'installe ainsi peu à peu permettant un dialogue propice au bon suivi du patient dans son parcours de soin.

Le pharmacien peut ainsi apprécier le bon état de santé des patients et il peut facilement lui conseiller ou lui rappeler les éléments de prévention et de dépistage correspondant à son état de santé.

Ces éléments peuvent être, par exemple, le rappel de l'importance de la réalisation d'examen biologiques comme le dosage de l'INR (International Normalized Ratio)

chez le patient prenant un AVK (Anti-Vitamine K) au moins tous les mois ou lors de modification de posologie ou encore lors de la survenue de modifications de l'état physiologique du patient (Fièvre, amaigrissement, vomissement, diarrhée, période de canicule, interaction résultante de l'introduction d'un médicament supplémentaire...), ou par exemple, rappeler l'importance de réaliser un dosage de l'HbA1c chez le diabétique ou encore, chez les personnes à risque, conseiller les vaccinations recommandées.

En général, le pharmacien connaît aussi la famille du patient et peut être en connaissance des antécédents familiaux favorisant ainsi la sollicitation du particulier aux campagnes de dépistage.

Les campagnes de dépistage et les examens complémentaires recommandés chez la femme ménopausée sont :

- Le dépistage remboursé, même en l'absence de mutuelle, proposé par courrier par l'association départementale (85 : AUDACE, 44 : CAP SANTE PLUS) dans le cadre du plan cancer, il s'agit de réaliser une mammographie recommandée tous les deux ans chez les femmes de 50 à 75 ans.
- Le frottis cervical utérin, pour dépister le cancer du col, à réaliser au moins tous les trois ans, jusqu'à 65 ans comme le précisent les recommandations de l'HAS de 2010.
- Le dépistage du cancer colorectal, par recherche de sang dans les selles, proposé à tous les français à partir de 50 ans par l'association départementale.

c) La dispensation des médicaments et le suivi des patients.

La dispensation est un moment privilégié pour le pharmacien et la patiente.

La première délivrance permettra au pharmacien et au personnel officinal de présenter les médicaments composant le traitement et d'expliquer à quoi sert chaque boîte dispensée.

Dans le cadre de la mise en place d'un THM, le pharmacien devra s'assurer que le schéma de prise est bien compris par la patiente et ce dernier rappellera l'importance, pour l'efficacité du traitement, de respecter une bonne observance.

Ce moment permettra également de s'assurer qu'il ne persiste aucun doute ou questionnement, chez la patiente vis-à-vis de son traitement ou des affections liées à la ménopause. Le pharmacien en profitera aussi pour rappeler les règles hygiéno-diététiques associées à la ménopause, règles qui, dans un premier temps, réduiront de façon significative la survenue des symptômes et, dans un deuxième temps, diminueront la survenue de pathologies liées à au vieillissement.

Il ne s'agit, en aucun cas, de rendre la tâche pénible au patient ou d'outrepasser le rôle du pharmacien, si la patiente paraît réticente à de nouvelles informations, le renouvellement de l'ordonnance pourra être un meilleur moment pour communiquer par la suite de façon efficace.

Lors de chaque renouvellement, le pharmacien aura la possibilité de vérifier et de s'assurer du bon déroulement de la thérapie et offrira également l'occasion à la patiente de poser de nouvelles questions qui peuvent survenir entre deux renouvellements.

Grâce à des questions simples, l'officinal évaluera la bonne efficacité du traitement ainsi que l'absence d'effets secondaires.

Le pharmacien vérifiera également la bonne observance au traitement par le nombre de boîtes consommées depuis la dernière délivrance.

Tous les ans, le professionnel de santé devra orienter la patiente vers un spécialiste ou son médecin traitant afin de réévaluer la pertinence de poursuivre le THM. Le pharmacien pourra également rappeler à sa patiente l'ensemble des examens complémentaires et la pousser à participer aux campagnes de dépistage.

d) L'orientation dans le système de soins.

Les missions du pharmacien d'officine s'inscrivent dans le cadre des protocoles de coopération entre professionnels de santé.

Ses connaissances, acquises au cours de son cursus et de sa vie professionnelle (formations continues), lui permettent de posséder des notions dans de nombreux domaines (pharmacie, parapharmacie, anatomie, sémiologie, diététique, médecine vétérinaire, mycologie, botanique, environnement, santé publique).

L'ensemble de ces connaissances font de lui un expert de l'orientation du patient dans le système de soins.

L'encombrement des services d'urgence des hôpitaux français ainsi que le délai d'attente des consultations de médecine générale pousse de plus en plus le patient à se tourner vers son pharmacien pour obtenir rapidement un premier avis sur son état de santé.

Bien souvent le pharmacien, par principe de précaution et en présence de signes de gravité de la symptomatologie d'un patient, oriente celui-ci vers un médecin généraliste ou un médecin spécialiste voire dans les cas les plus graves vers un service d'urgence.

De temps en temps, il s'avère que l'état de santé du plaignant ne justifie pas de consultation médicale.

Quatre avantages principaux se dégagent de cette démarche :

- Le désengorgement progressif des services d'urgence et des salles d'attente des médecins généralistes.
- Un gain financier non négligeable pour le gouvernement.

- Un raccourcissement de la durée de prise en charge efficace du patient (dans le cadre de la ménopause et de l'instauration d'un THS, il est préférable de passer directement chez le spécialiste plutôt que de solliciter une consultation de médecine générale qui aboutirait à l'orientation vers le gynécologue).
- Une pérennité du contrat de confiance entre le patient et son pharmacien.

Comme le prévoit la loi HPST, le pharmacien titulaire, l'adjoint et le pharmacien gérant de l'officine peuvent être choisis par le patient comme pharmacien correspondant, ce statut prévoit le suivi du patient et de ses pathologies chroniques.

Cet élargissement des compétences du pharmacien d'officine confirme la place importante du professionnel au cœur du système de soins et ainsi son rôle d'orientation médicale.

e) Education pour la santé.

L'éducation pour la santé a été définie par l'OMS comme « tout ensemble d'activité d'information et d'éducation qui incitent les gens à vouloir être en bonne santé, à savoir comment y parvenir, à faire ce qu'ils peuvent individuellement et collectivement pour conserver la santé, à recourir à une aide en cas de besoin ».

L'éducation pour la santé à visée préventive ne doit pas seulement consister en une information du public, même si celle-ci est indispensable, l'information doit être co-conduite entre les individus et les professionnels de santé.

Dans le cadre de la prise en charge de la ménopause, le pharmacien, en considérant le message négatif entretenu par les médias vis-à-vis des traitements hormonaux de la ménopause, a un rôle important à jouer, que ce soit en matière d'information ou d'orientation médicale.

Mais pour remplir ces objectifs, le pharmacien d'officine doit être disponible et en mesure de répondre aux demandes et aux interrogations des patientes qu'il côtoie. C'est à ce moment-là que la notion de formation continue et de mise à jour des connaissances médicales et pharmaceutiques devient indispensable pour la mise en place et la pérennité du système.

La place du pharmacien permet ainsi la bonne application de la politique de santé française grâce à l'officine qui est un lieu d'échange et de partage des connaissances entre le public et les professionnels de santé.

PARTIE 3 : Les traitements de la ménopause.

1) Règles hygiéno-diététiques. [11]

Les règles hygiéno-diététiques, dans le cadre de la diminution des symptômes de la ménopause, sont fondamentales et permettent d'améliorer la qualité et le confort de vie de la patiente et de diminuer les risques de comorbidité liés à la ménopause et aux modifications des sécrétions hormonales.

Ces règles simples seront mises en place au moment de la ménopause, même si elles pourraient être mises en place beaucoup plus tôt, car les personnes qui maintiennent un mode de vie sain ont tendance à vivre relativement plus longtemps et en meilleure santé.

Elles permettront principalement de lutter contre les troubles climatiques et contribueront à diminuer l'excès de poids et les troubles de l'humeur.

a) Tabac. [16] [17]

En perturbant le métabolisme oestrogénique, le tabac peut entraîner la survenue précoce de la ménopause.

L'ensemble des études montre que la ménopause survient plus tôt chez les fumeuses, la différence avec les non-fumeuses se situant entre 1 et 1,5 ans.

Parmi ces études, certaines mettent en évidence une influence de la dose quotidienne de tabac, d'autres non.

Mais le tabagisme entraîne également une réduction de la densité osseuse, voire de l'ostéoporose, pouvant favoriser les fractures.

Selon une étude anglo-saxonne : « A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture : recognition of a major effect », chez la femme et lors de la ménopause, le risque de fracture de la hanche est augmenté de moitié en période post-ménopausique à cause du tabagisme. [17]

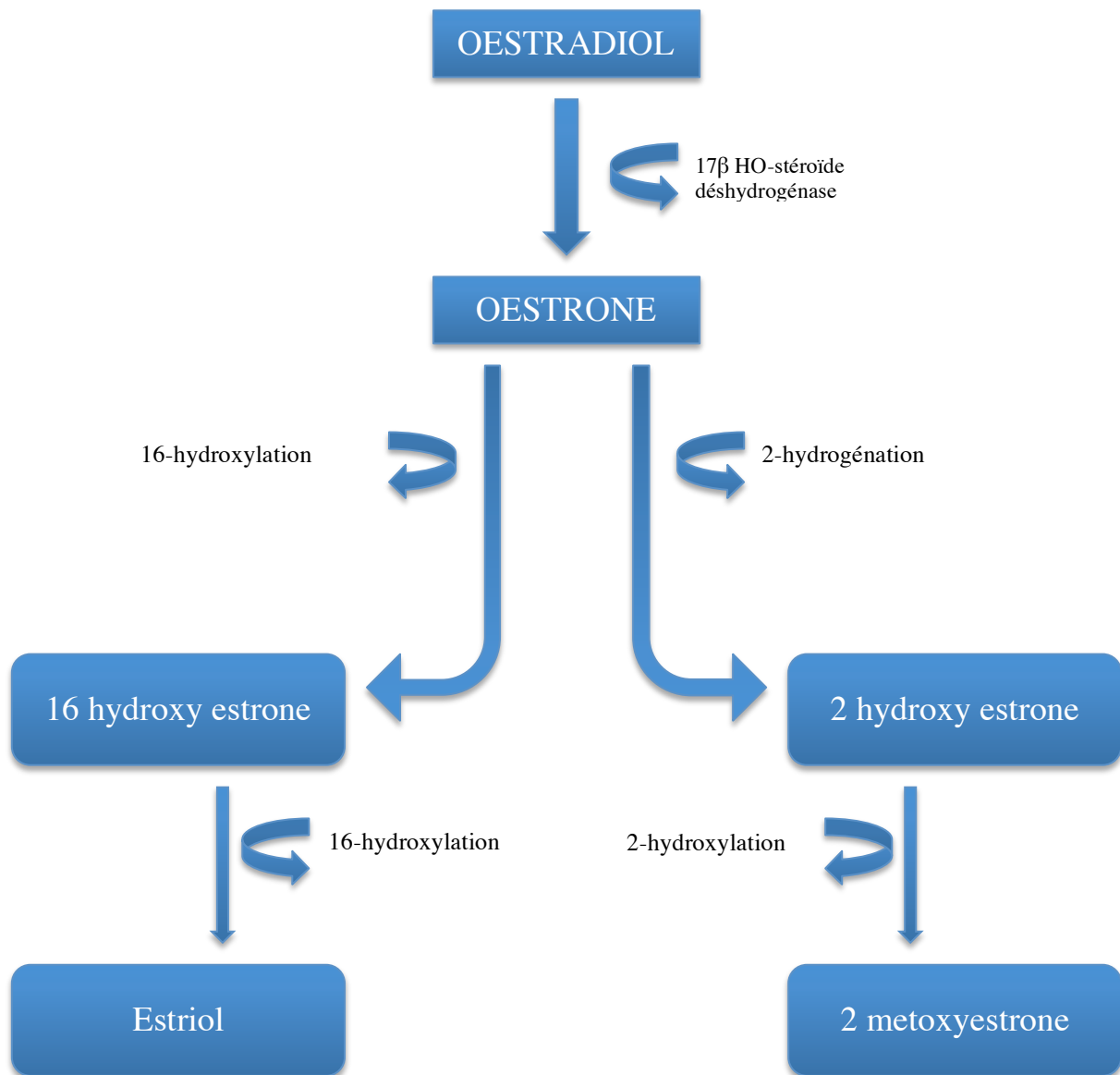
Ce risque cumulé de fracture du col du fémur est de 19 % à 80 ans pour les fumeuses contre 12 % pour les non-fumeuses et de 37 % à 90 ans chez les tabagiques contre 22 % chez les non tabagiques.

Cette augmentation du risque fracturaire s'accompagne d'une baisse du contenu minéral osseux mesuré au niveau vertébral (spongieux) radial, alvéolaire (cortical).

Un effet toxique direct du tabac sur les cellules osseuses est suspecté, en particulier sur les ostéoblastes et le risque de fractures plus faible chez les anciens fumeurs indique que l'arrêt du tabac empêche la perte osseuse excessive.

L'interruption du tabac au moment de la ménopause devrait éviter l'excès de risque.

Figure 4 : Schéma de la métabolisation de l'oestradiol expliquant l'effet anti-estrogène du tabac.



16 hydroxy estrone et estriol possèdent une faible activité oestrogénique.

Pas d'activité oestrogénique pour ces molécules.

Le 2 metoxyestrone est un inhibiteur compétitif de l'oestradiol sur les récepteurs = activité anti estrogène
Voie de métabolisation privilégiée chez les fumeurs.

La dégradation de l'oestradiol se fait par deux voies de métabolisation différentes apportant d'un coté deux composés possédants une activité oestrogénique (16 hydroxy estrone et estriol) et d'un autre coté deux composés n'ayant pas d'activité oestrogénique (2 hydroxy estrone et 2 metoxyestrone) le 2 metoxyestrone possède même une activité anti-oestrogénique par inhibition compétitive sur les récepteurs oestrogéniques. La deuxième voie décrite est favorisée chez les fumeuses.

b) Alcool.

L'alcool est très énergétique, il apporte 7,1 kcal par gramme d'alcool, aggravant ainsi la prise de poids physiologique de la ménopause.

L'alcool serait également responsable de phénomènes de dilatations des vaisseaux sanguins, éléments déclencheurs des bouffées de chaleur.

Au niveau du métabolisme calcique, l'alcool entraîne une augmentation de l'élimination urinaire du calcium et une diminution de l'absorption intestinale du calcium exogène.

De plus sous l'effet de l'alcool, la métabolisation de la vitamine D sous sa forme active serait diminuée.

Néanmoins, certains auteurs révèlent qu'une consommation d'alcool modérée permettrait de prévenir la perte osseuse. [18]

Une étude a évalué les effets du sevrage d'alcool sur le remodelage ou renouvellement osseux chez des femmes ménopausées qui buvaient un ou deux verres par jour, plusieurs fois par semaine. Les chercheurs constatent une augmentation significative des marqueurs sanguins du remodelage osseux chez ces femmes, seulement deux semaines après qu'elles aient cessé de boire. L'échantillonnage de cette étude étant trop faible (n = 40) ce dernier point est difficilement transposable au sein d'une population entière.

c) Apport alimentaire pauvre en graisse. [19]

Un régime pauvre en graisses et en sucres d'absorption rapide, riche en légumes verts, crudités, poisson et comportant 1 à 2 fruits par jour est conseillé.

Une chercheuse américaine, Barbara V. Howard de l'institut de recherche Medstard s'est penchée sur l'influence de l'alimentation chez la femme ménopausée. Elle a travaillé sur des bases de données de l'étude « *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial : low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease* ».

Cette étude a duré 7,5 ans, pendant lesquels le Dr Howard a analysé les courbes de poids de 48.835 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans. Ces femmes ont été réparties en deux groupes : un groupe d'intervention (40 % des sondées) qui a suivi des sessions pour manger moins gras avec un régime pauvre en graisses et riche en fruits, légumes et céréales complètes. Et un second groupe, dit "de contrôle" (60 %) qui a maintenu son régime alimentaire, tout en bénéficiant d'un programme d'informations nutritionnelles.

Ces données semblent indiquer qu'un régime pauvre en graisses, mais riche en apports glucidiques, peut s'avérer efficace pour diminuer les risques de prise de poids qui surviennent chez les femmes après la ménopause.

Toutefois, l'étude WHI Dietary Modification Trial révèle que ce type d'alimentation (pauvre en graisse et riche en légumes, fruits et céréales) ne permet pas de réduire de façon significative le risque de maladie coronarienne, accidents vasculaires cérébraux ou autres affections cardiovasculaires chez la femme post-ménopausée. Néanmoins, nous savons que l'apport trop important en acides gras insaturés trans (graisses et viande de ruminants, produit laitier de vache ou de chèvre...) entraîne la formation d'un dépôt athéromateux sur les vaisseaux sanguins augmentant le risque de pathologies cardiovasculaires.

L'hypertension artérielle, le diabète de type 2 et l'obésité sont également favorisés lors d'excès alimentaires chroniques en acides gras insaturés trans et en acides gras saturés.

Ces règles hygiéno-diététiques correspondent en réalité au régime idéal que devrait adopter tout individu désirant une alimentation saine et équilibrée.

d) Calcium et vitamine D.

Un apport suffisant en calcium et en vitamine D est également conseillé : la quantité de calcium recommandée est de 1000 à 1200 mg/j, en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (Contrexville®, Hépar®, Courmayeur®).

Le calcium, associé à la vitamine D, enrichit la trame osseuse en minéraux, la vitamine D permet au calcium de se fixer sur les os et favorise son absorption intestinale. Le calcium est un oligo-élément intervenant directement dans la solidité osseuse sous forme de sels de phosphates de calcium, le calcium joue également un rôle dans le phénomène de contraction musculaire, de coagulation sanguine et dans de nombreuses réactions enzymatiques.

La vitamine D est synthétisée au niveau de la peau à partir du cholestérol et sous l'influence du rayonnement UVB, une exposition au soleil de 15 à 30 minutes par jour peut suffire pour permettre la synthèse endogène de vitamine D mais cette absorption diminue avec l'âge et compte tenu de la fréquence des déficits en vitamine D, un apport exogène de 800 UI par jour ou de 100.000 UI de vitamine D3 (cholécalférol) ou D2 (ergocalciférol) par trimestre peut être conseillé, particulièrement durant les mois d'hiver où le rayonnement solaire se raréfie.

e) Activité physique. [20]

Une activité physique régulière est préconisée de 30 à 45 minutes de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2 à 3 heures d'exercice physique hebdomadaire.

Les sports non violents comme la marche rapide, la natation ou le golf doivent être privilégiés par rapport à un sport susceptible d'user l'organisme (risque de fractures, et risque cardio-vasculaire).

Elle permet de limiter la survenue de maladies cardio-vasculaires, de cancers, de l'ostéoporose et de la prise de poids.

Elle aide au maintien des muscles qui sont aussi un facteur de prévention des fractures et des chutes.

L'activité physique régulière a également des conséquences positives d'ordre psychologique atténuant les dépressions, les troubles de l'anxiété et de l'humeur.

La sexualité bénéficie également des bienfaits du sport par une bonne endurance du muscle cardiaque, enfin, l'activité physique a un rôle dans le maintien de la bonne qualité des rapports dans le temps.

2) Compléments alimentaires.

Pour le traitement des troubles du climatère, il existe différentes spécialités vendues en pharmacie pouvant améliorer les symptômes de la ménopause, ces traitements permettent de lutter contre les bouffées de chaleur, la prise de poids et les troubles de l'humeur, ils peuvent se classer en deux catégories distinctes :

Les compléments hormonaux et les compléments non hormonaux.

a) Compléments à base d'hormones.

Avec la polémique sur les traitements hormonaux de la ménopause, de nombreuses femmes ont été tentées par l'utilisation de traitements autres que les THM afin de soulager leurs symptômes.

Le règne végétal renferme une quantité incroyable de substances actives chez l'homme, parmi elles les phyto-estrogènes.

➤ Les phyto-estrogènes. [21]

Le terme de « phyto-estrogènes » regroupe plusieurs molécules issues du monde végétal. Ils possèdent tous une similarité avec la structure de l'estradiol, et sont capables de se lier aux récepteurs des estrogènes.

Ils appartiennent aux classes des isoflavonoïdes, des coumestanes, des flavonoïdes, des stilbènes, des lignanes ou entéro-lignanes, et l'ensemble de ces substances fait partie du vaste ensemble des polyphénols.

Dans les conditions de consommation qui ont été rapportées jusqu'à ce jour, les phyto-estrogènes ne sont pas décrits comme des produits toxiques.

Ces substances entrent dans l'alimentation humaine, notamment par la prise de fruits et de légumes, mais plus encore par la consommation de soja dans les populations asiatiques. Les phyto-estrogènes bénéficient ainsi d'une réputation de sécurité liée à l'historique de leur consommation.

Les phyto-estrogènes actuellement sur le marché sont présents dans des compléments alimentaires dont l'objectif est majoritairement focalisé sur l'amélioration potentielle des troubles de la ménopause.

Ces compléments alimentaires relèvent du statut réglementaire encadrant les denrées alimentaires mais aussi, de par leur présentation et leur formulation auprès du consommateur, une position située entre l'aliment et le médicament.

Les études relatives à ce type de produit ne sont pas aussi exigeantes que pour les médicaments, ainsi le devenir des phytoestrogènes dans l'organisme reste mal connu, ce qui n'empêche pas leur mise sur le marché.

Famille chimique	Molécules actives	Plante source
- Isoflavonoïde	-Génistéine -Dadzéine -Biochanine A Formononétine -Glycitéine -8C- glucoside dadzéine = puerarine -7-O- glucoside et 7-O-glucosides acylés de génistéine, dadzéine, biochanine A formononétine, glycitéine.	Soja et dérivés ; Haricots. Pois ; Pois chiches, Lentilles ; Arachide ; Orge ; Seigle ; Trèfle rouge ; Kudzu ; Houblon ; Thé ; Iris Astragalus.
-Isoflavanes	-Glabridine	Régliasse
-Isoflavènes	-Glabtène	
-Flavanones	-Naringénine -8-prénylnaringénine 6 (1-1) diméthylallyl naringénine -Isoxanthohumol - Liquiritigénine	Houblon Régliasse
-Chalcones	-Isoliquiritigénine -Xanthohumol	Régliasse Houblon
-Coumestanes	Coumestrol 4-méthoxy coumestrol	Alfalfa (luzerne) ; Pousses de soja (vigna radiata) ; Trèfle ; Epinard.
-Lignanes	-Matairésinol -Sécoisolaricirésinol -Pinorésinol -Synrigarésinol -Arctigénine -Sésamine	Graines de lin ; Tournesol ; Seigle ; Sésame ; Céréales entières ; Courge ; Fruits (cerises, pommes, poires) ; Légumes (carottes, fenouil, ail, oignon, céleri) ; Thé ; Café ; Sapin ; Pin ; Boulot.

-Oestrone		Noyau de datte ; Graine de grenade.
-Stilbènes	-Rhaponticine -Isorhapontine -Picéatanol	Rhubarbe Polygonum sp

Tableau 2 : Sources alimentaires des phyto-estrogènes.

Ces substances présentent une activité estrogénique démontrée in vivo et in vitro.

Mécanisme d'action :

Les phyto-estrogènes se lient aux récepteurs aux oestrogènes et induisent, selon le tissu considéré, des effets antagonistes ou agonistes aux oestrogènes après activation du récepteur.

Les actions observées, à des fortes concentrations de phyto-estrogènes sont :

- une perturbation de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
- un blocage de la voie des facteurs de croissance
- une modification du métabolisme des estrogènes
- un pouvoir antioxydant

Effets sur les symptômes de la ménopause : [21]

- Bouffées de chaleur : Les études épidémiologiques, menées au Japon, ont dans l'ensemble montré que la consommation de produits dérivés du soja est associée à une survenue, quantitativement et qualitativement, moindre des bouffées de chaleur. Mais ces études ne mettent pas en évidence les différences de résultats liées à l'utilisation traditionnelle des phytoestrogènes (soja) qui sont très différentes chez les populations asiatiques et européennes. Effectivement, une imprégnation de phytoestrogènes dès le plus jeune âge (cas des populations asiatiques) pourrait être responsable d'un effet différent de ces derniers au moment de la ménopause.

Les essais randomisés d'un apport de protéines de soja n'ont pas montré de bénéfice significativement supérieur à celui d'un placebo sur les bouffées de chaleur.

- Risque fracturaire : aucune étude clinique évaluant l'impact des phyto-estrogènes sur le risque fracturaire n'est actuellement disponible.
- Densité minérale osseuse : dans les populations asiatiques, les études épidémiologiques d'observation montrent une densité minérale osseuse importante mais cet effet doit être interprété avec précaution car, comme pour le symptôme bouffée de chaleur, aucun élément ne permet de mettre en évidence les différences de résultats sur le tissu osseux liées à une utilisation traditionnelle de PE pour ces populations.

- Remodelage osseux : Aucune différence significative de l'activité ostéoclastique et ostéoblastique liée à une utilisation de PE de courte durée n'a pu être mise en évidence.
- Fonction cognitive : Les études réalisées montrent des résultats bénéfiques sur la fonction cognitive mais il existe encore trop peu d'études avec un niveau de preuve élevé pour constituer une preuve solide. La réalisation de nouvelles études sur un grand échantillonnage pourrait permettre de confirmer ce bénéfice et ainsi d'autoriser l'allégation de prévention de la dégradation des fonctions cognitives chez la femme pour les produits contenant des PE en quantité suffisante.

Effets des phyto-estrogènes sur le risque de cancers :

Chez la femme asiatique, la consommation de PE sous forme de produits dérivés du soja montre une réduction du risque lié au cancer du sein et de l'endomètre, cependant ces résultats n'ont pas été retrouvés chez la femme occidentale. Là encore, la notion d'imprégnation, tout au long de la vie chez les femmes asiatiques pourrait être à l'origine des différences de résultats obtenus chez les femmes occidentales.

De nombreuses études explorent le risque lié à une exposition aux PE en début de vie alors que celles étudiant le risque chez la femme ménopausée sont encore peu nombreuses. Le risque chez les femmes possédant ou non des antécédents de cancer hormonaux dépendant nécessite la réalisation de nouvelles études afin de s'assurer de la non toxicité de ce type de complément.

Un apport de plus de 1mg/kg/j en phyto-estrogènes n'est pas recommandé chez la femme enceinte, chez la femme ménopausée et chez les femmes ayant un antécédent personnel de cancer hormono-dépendant.

Une contre-indication devrait être mentionnée concernant l'utilisation de ces compléments chez la femme enceinte et en cas de cancer hormono-dépendant.

Les phyto-estrogènes ne sont pas recommandés pour le traitement des troubles de la ménopause, d'une part, ils ne se révèlent pas plus efficaces que le placebo pour le traitement des bouffées de chaleur et d'autre part les effets bénéfiques qui leurs sont associés nécessiteraient un apport en phyto-estrogènes dès l'adolescence et en respectant tout au long de la vie un régime alimentaire et un mode de vie correspondant à celui de la femme asiatique.

La DHEA ou déhydroépiandrostérone est un stéroïde présent physiologiquement dans l'organisme avec un pic de concentration plasmatique entre 20 et 30 ans, les taux de DHEA diminuent ensuite avec l'âge.

Elle est produite, chez l'homme et chez la femme, au niveau de la corticosurrénale sous le contrôle d'une autre hormone : l'ACTH.

C'est un précurseur androgénique et oestrogénique dont les fonctions propres n'ont pas été établies.

Il n'est pas possible, en l'état actuel des connaissances, d'identifier une concentration plasmatique de base en dessous de laquelle un déficit avec retentissement clinique justifierait un traitement substitutif.

Une étude clinique utilisant la DHEA a été réalisée. Cette étude appelée DHEAge avait pour but d'évaluer les effets de la DHEA sur la sensation de bien-être ainsi que sur d'autres critères liés au vieillissement chez la personne âgée.

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'amélioration de la sensation de bien-être ni aucune autre preuve formelle d'efficacité sur les autres critères étudiés.

Une baisse significative du cholestérol-HDL retrouvée dans l'étude DHEAge et observée dans d'autres études, pourrait traduire une augmentation du risque cardiovasculaire, cet effet pourrait être expliqué par l'effet androgénique de la DHEA.

Les effets androgéniques et oestrogéniques de la DHEA laissent penser qu'une utilisation à long terme pourrait favoriser la croissance et le développement des cancers hormonaux-dépendants.

Selon les données actuellement disponibles, il n'est pas possible de recommander l'utilisation de la DHEA dans la lutte contre le vieillissement ni d'abandonner un traitement oestro-progestatif en faveur de la DHEA.

Rappelons également que la DHEA (stéroïde anabolisant) figure sur la liste des produits interdits par l'AMA (agence mondiale anti-dopage).

En France, la DHEA est disponible uniquement sur prescription médicale sous forme de préparation magistrale non remboursée.

b) Compléments non-hormonaux.

Les compléments non hormonaux de la ménopause ont, en général, une formulation renfermant plusieurs actifs.

Il existe très peu d'études sérieuses évaluant leur efficacité dans le traitement des troubles de la ménopause.

Il sera ainsi simplement réalisé une revue succincte des différents actifs contenus dans les produits pouvant être vendus en pharmacie.

➤ Phospholipides.

Les phospholipides sont des composants des membranes (cellules, mitochondries) leur conférant certaines propriétés (rigidité, perméabilité), ils interviennent également dans la structure et le métabolisme des lipoprotéines ainsi que dans la composition des gaines de myélines.

- Endophospholipides® (MANHAE®) associés à un complexe antioxydant (bêta-carotène, la vitamine E et zinc), au fer et à la vitamine B9, à des oméga 3 et à des flavonoïdes de citrus (stimulation de la circulation sanguine).

Les laboratoires NUTRISANTE® ont déposé un brevet pour la molécule « endophospholipides® » et elle serait responsable de l'effet du complément sur la réduction des bouffées de chaleur.

Ce complément a également été testé sur les troubles psycho-sociaux, les troubles somatiques et les troubles uro-génitaux liés à la ménopause où il a été constaté, contre placebo, une différence significative en faveur d'une réduction de ces troubles selon l'étude des laboratoires NUTRISANTE de juin 2009. [76]

➤ Acides gras.

Un apport d'oméga 3 et 6, à condition de respecter le rapport : oméga 6 / oméga 3 inférieur ou égal à 5, permettrait de lutter contre le syndrome métabolique, le diabète de type 2 et les pathologies cardio-vasculaires.

- Oméga 3 : acide linoléique (huile noix, huile de colza, huile de pépin de raisin), acide éicosapentaénoïque et docosahéxaénoïque (huiles de poisson gras).
- Oméga 6 : Ces lipides sont principalement représentés par l'acide linoléique (huile de tournesol et huile de maïs).

Ils possèdent un rôle dans l'inflammation, la vasomotricité et l'agrégation plaquettaire.

➤ Antioxydants.

Les antioxydants luttent contre le vieillissement en diminuant la formation de radicaux libres provenant de la métabolisation de l'oxygène et de l'azote.

- Zinc
- Vit E
- Vit C

➤ **Extraits cytoplasmiques de pollens.** [23]

L'extrait cytoplasmique de pollen purifié contient de nombreux actifs parmi lesquels des prostaglandines, des acides gras et des vitamines.

Cet extrait serait efficace sur les symptômes de la ménopause, en particulier sur les bouffées de chaleur.

- SERELYS® :

Cette spécialité est composée d'extraits purifiés de pollens et de vitamine E.

La prise de 2 comprimés par jours permettrait de diminuer les bouffées de chaleur et les troubles de l'humeur.

c) Médicaments.

➤ **Bêta-alanine : ABUFENE®.** [24] [25]

La β -alanine ou acide-3-aminopropanoïque est un composé naturel qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique comme inhibiteur non-hormonal des bouffées de chaleur de la ménopause.

Elle est utilisée dans la prise en charge des bouffées de chaleur de la ménopause, pour laquelle elle possède l'AMM depuis le 23 septembre 1991, et n'impose pas de prescription médicale pour sa délivrance au public.

Cette molécule est commercialisée par le laboratoire BOUCHARA-RECORDATI sous la dénomination commerciale « ABUFENE® 400mg ».

Le 21 septembre 2005, la commission de transparence s'est prononcée, définissant le service médical rendu de cette spécialité comme « faible ».

Le 6 avril 2011, cette spécialité a été réévaluée jugeant finalement le service médical rendu comme « insuffisant » et la commission de transparence a précisé que « l'efficacité de cette spécialité pharmaceutique ne semblait pas se distinguer de celle d'un placebo ».

L'ABUFENE®, depuis ce dernier avis, n'est plus remboursé.

➤ **UVEDOSE® 100 000 U.I. : Cholécalférol.** [25]

La vitamine D existe sous deux formes, le cholécalférol (vitamine D3) et l'ergocalférol (vitamine D2). Elle est indiquée dans le traitement et/ou la prévention de la carence en vitamine D.

La vitamine D augmente la capacité d'absorption intestinale du calcium et des phosphates et favorise la minéralisation du squelette.

Physiologiquement, la vitamine D est synthétisée au niveau de la peau sous l'action des UV.

Elle est retrouvée dans les compléments alimentaires et, à des doses plus fortes, dans certains médicaments.

UVEDOSE® 100 000 U.I (cholécalférol) en solution buvable (ampoule de 2 ml)
SMR : important, remboursement à 65 %.

Chez l'adulte ou la personne âgée, les doses recommandées sont de :

- 1 ampoule de 100.000 U.I. de vitamine D tous les trois mois, pour la prévention de la carence.
- 1 à 2 ampoules de 100.000 U.I. par mois dans le traitement de la carence.

Pour la carence, une surveillance de la calciurie et de la calcémie est à réaliser pendant le traitement pour éviter le surdosage (calcémie > 2,65 mmol/L et calciurie > 300 mg/L) et l'administration est recommandée jusqu'au rétablissement de la carence.

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la vitamine D
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Effets indésirables :

- Réaction d'hypersensibilité
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Surdosage :

- Céphalée, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance
- Nausées, vomissements.
- Polyurie, polydipsie, déshydratation.
- Hypertension artérielle.
- Lithiase calcique, calcification tissulaire.
- Insuffisance rénale.

L'ampoule est à prendre en une seule prise, pure ou diluée dans un peu d'eau.

Dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose la vitamine D est, en général, prescrite avec du calcium.

De nombreuses spécialités existent en association et sous différents dosages (Calcium/vitamine D).

➤ Calcium :

Le calcium est utilisé en association avec la vitamine D dans le traitement d'appoint de l'ostéoporose comme il l'a été expliqué dans la partie de cette thèse sur les règles hygiéno-diététiques.

➤ Homéopathie, ACTHEANE®. [25]

L'Acthéane® est un médicament homéopathique du laboratoire BOIRON® indiqué dans les bouffées de chaleur.

C'est la seule spécialité homéopathique existante pour traiter les troubles de la ménopause.

Cette spécialité n'est pas admise au remboursement.

Ce médicament est composé de plusieurs souches homéopathiques :

- Arnica montana en 4 CH
- Actea racemosa en 4 CH
- Cimicifuga en 4 CH
- Glonoinum en 4 CH
- Lachesis mutus en 4 CH
- Sanguinaria canadensis en 4 CH

Il n'existe aucune contre-indication à la prise de médicament homéopathique, néanmoins même si les quantités sont faibles, cette spécialité possède 2 excipients à effets notoires, le saccharose et le lactose.

Le saccharose, qui possède un indice glycémique élevé, sera déconseillé chez les diabétiques.

Le lactose est contre-indiqué chez les intolérants au lactose afin d'éviter des potentiels troubles digestifs.

Il est conseillé de prendre Acthéane® à raison de 1 comprimé, 2 à 4 fois par jour lors de l'apparition des bouffées de chaleur jusqu'à disparition de ces dernières.

Les comprimés doivent être sucés lentement à distance des repas et le nombre de prises doit être diminué progressivement dès la diminution des symptômes jusqu'à leur disparition.

➤ Autres médicaments homéopathiques. [26]

- Traitement de fond :

Belladonna peut être donné systématiquement surtout si la ménopause s'accompagne de bouffées de chaleur

En 9 CH, 3 granules 1 fois par jour.

FSH est une souche issue de la dilution de l'extrait de glandes endocrines (hypophyse).

En 9 CH à raison de 3 granules 1 fois par jour.

Ces deux souches peuvent être données tant que durent les symptômes de la ménopause.

- Pour les bouffées de chaleur :

Lachesis mutus (sensations de constriction), Sanguinaria (rougeurs au niveau du visage) ou Liliun tigrum (sueurs nocturnes froides).

En 9 CH, et en 4 CH pour Sanguinaria, 3 granules 1 fois par jour, à distance des repas.

- Pour la prise de poids :

Natrum sulfuricum (rétention d'eau, sensation d'être serré dans les vêtements), Thuya (rétention d'eau, cellulite sur le ventre et les fesses et tendance à la peau grasse) ou Graphites (constipation et frilosité).

En 9 CH, 3 granules 1 fois par jour, à distance des repas.

- Pour les troubles de l'humeur :

Sepia (tendance dépressive), Ignatia (angoisse, boule au ventre), Lachesis (sautes d'humeur, abattement, colère).

En 9 CH, 3 granules 1 fois par jour, à distance des repas.

- Pour les troubles du sommeil :

Coffea (réveils nocturnes), Nux vomica (femmes actives, stress journalier), Chamomilla (insomnies liées au stress, femmes irritables).

En 12 CH pour Coffea et 9 CH pour les autres, 3 granules au coucher

Deux autres spécialités existent pour améliorer les troubles du sommeil :

L 72 : 30 gouttes au dîner et 60 gouttes au coucher.

Sédatif PC® : 2 pastilles à sucer 3 fois par jour, à distance des repas.

- Baisse de la libido :

Pulsatilla (femme qui craint de ne plus plaire), Sepia (femme déprimée sans désir sexuel).

En 9 CH, 3 granules 1 fois par jour, à distance des repas.

- Sécheresse vaginale :

Pour traiter la sécheresse vaginale pouvant être la cause d'une baisse de la libido, il peut être prescrit des ovules de Calendula ou d'Endometrol®, à raison d'un ovule au coucher en position allongée.

➤ Les traitements spécifiques de l'ostéoporose.

Les SERM : [25] [27]

Cette classe de médicaments possède des propriétés analogues à celles des œstrogènes sur l'os.

Il s'agit de modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (Selective Estrogen Receptor Modulators) et ils vont exercer une action agoniste ou antagoniste en fonction du type de récepteur sur lequel ils se fixent.

Le tamoxifène (SERM de première génération) va ainsi avoir une activité œstrogénique agoniste sur le tissu osseux ainsi que sur l'endomètre, mais présentera une activité œstrogénique antagoniste sur les seins.

Les autres molécules de la famille des SERM peuvent avoir des propriétés différentes sur d'autres tissus, en fonction du type et de la quantité des récepteurs exprimés et de l'affinité du SERM pour ces récepteurs ou sous-types de récepteur aux œstrogènes.

Le raloxifène ou encore le bazedoxifène, par exemple, exercent un effet agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes du squelette et du foie et un effet antagoniste sur les récepteurs aux œstrogènes du sein et de l'utérus.

Cependant les SERM sont inefficaces sur les signes climatiques et ne peuvent remplacer la supplémentation en hormones pour le traitement de ces symptômes.

Indication :

Le raloxifène (EVISTA®, OPTRUMA®) est le SERM qui est utilisé depuis le plus longtemps en France possède une AMM pour l'indication suivante avec un SMR Important :

- Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures vertébrales, mais pas au niveau de la hanche, a été démontrée.

Les autres SERM commercialisés sont le tamoxifène (NOLVADEX®) ou le torémifène (FARESTON®) mais ils sont utilisés dans le traitement du carcinome mammaire.

Effets indésirables du raloxifène :

- Vasodilatation avec flushs.
- Crampes musculaires.
- Accidents thrombo-emboliques veineux.
- Augmentation de la tension artérielle.
- Augmentation des transaminases.
- Risque de cancer de l'ovaire.
- Céphalée incluant des migraines.
- Troubles gastro-intestinaux.
- Douleurs, gonflement et tension mammaire.

Contre-indications du raloxifène :

- Episodes actuels ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux.
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère.
- Hémorragie génitale d'origine inconnue.
- Femme en âge de procréer.
- Hypersensibilité au produit.
- Femmes ayant des signes ou symptômes de cancers de l'endomètre.

Évolution :

DUAVEE® est l'association d'un SERM (bazédoxifène 20 mg) et d'un œstrogène (ECE 0,45 mg) qui est commercialisée aux Etats-Unis depuis 2014.

Cette association posséderait les avantages des THM sans les inconvénients avec en plus une meilleure tolérance endométriale (75 % de métrorragies de moins qu'avec les THM). Cependant, l'impact encore mal connu, sur le sein reste à être évalué. [28]

Les biphosphonates. [25]

Cette classe de médicaments est efficace pour traiter l'ostéoporose uniquement. Les biphosphonates ou diphosphonates ont un effet anti-ostéoclastique, réduisant la résorption osseuse sans effet direct sur la formation osseuse, la balance entre la dégradation de l'os et sa formation devient ainsi en faveur d'un gain progressif de masse osseuse.

Indications :

- Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée.
- Prévention primaire de l'ostéoporose post-ménopausique.

- Prévention de la perte osseuse chez la femme ménopausée nécessitant une corticothérapie de plus de 3 mois et à une dose supérieure à 7,5 mg/ jour d'équivalent-prednisone.
- Maladie de Paget (acide risédronique et acide étidronique).
- Traitement des hypercalcémies induites par des tumeurs (acide ibandronique).

Effets indésirables :

Les biphosphonates peuvent provoquer des troubles digestifs (douleur abdominale, nausée, dyspepsie, constipation, diarrhée, flatulence, régurgitation acide, vomissement et météorisme) mais aussi des douleurs ostéo-musculaires, des céphalées, des troubles oculaires, des allergies, une diminution de la calcémie et de la phosphorémie. Enfin des cas d'ostéonécrose de la mâchoire principalement en cas de corticothérapie, de radiothérapie ou de chimiothérapie lourdes.

Contre-indications :

La découverte ou la présence d'une insuffisance rénale sévère, une hypocalcémie ou une hypersensibilité à l'un des constituants du traitement seront des causes de contre-indication.

Modalités d'utilisation :

Il est conseillé d'administrer le médicament à distance d'une prise alimentaire (2h minimum) avec de l'eau, afin d'éviter toute interaction pouvant altérer l'absorption digestive.

Il est également fortement recommandé de ne pas s'allonger dans la demi-heure suivant l'administration pour éviter les reflux gastro-oesophagiens.

La co-administration d'ions bivalents (Ca^{2+} , Fe^{2+} , Al^{3+}) provoquera une diminution voire une annulation de l'effet du médicament.

Médicaments existants :

- Acide alendronique : FOSAMAX® 70 et 10 mg, FOSAVANCE® 70 et 5 mg.
- Acide risédronique : ACTONEL® 5, 30 ou 35 mg.
- Acide ibandronique : BONDRONAT® 1 mg/ml, BONVIVA® 150 mg et 1 mg/ml.
- Acide étidronique : DIDRONEL® 200 et 400 mg.

Les autres biphosphonates commercialisés (acides tiludronique, l'acide zolédronique et acide pamidronique ne sont pas utilisés dans le traitement de l'ostéoporose chez la femme ménopausée (hypercalcémies malignes, ostéolyses malignes, myélomes).

Le ranélate de strontium : PROTELOS® : [25] [29] [30]

Il s'agit d'un cation divalent proche du calcium, stimulant la réplication des précurseurs ostéoblastiques et la formation osseuse. Le ranélate de strontium diminue également la différenciation des ostéoclastes et leur activité, réduisant ainsi la résorption osseuse.

Indications :

Depuis 2004, le PROTELOS® a fait l'objet de réévaluation par les autorités françaises en matière de santé en raison d'un risque accru de cas graves de syndromes d'hypersensibilité tels des syndromes DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systémique Symptoms) ainsi qu'en raison d'un risque de thrombo-embolie veineuse et de maladie cardiaque grave (dont l'infarctus).

Ainsi le PROTELOS® est désormais réservé au traitement de l'ostéoporose sévère :

- Chez la femme ménopausée.
- Chez l'homme adulte.

A risque élevé de fracture et pour lesquels les alternatives médicamenteuses pour le traitement de l'ostéoporose ne peuvent être utilisées, par exemple en raison de contre-indications ou d'intolérance (traitement de deuxième intention).

Précautions d'utilisation :

Il est recommandé aux prescripteurs d'évaluer le risque cardiaque ou d'apparition de pathologies cardiovasculaires avant d'instaurer un traitement, de réaliser une surveillance régulière de ce risque tous les 6 à 12 mois, d'arrêter le traitement si leurs patients développent une pathologie cardiaque ischémique, une artériopathie périphérique, une pathologie vasculaire cérébrale, ou en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

Le traitement doit uniquement être instauré par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose (cependant ce médicament, pour le moment, ne fait pas partie de la liste des médicaments à prescription réservée à certains spécialistes).

La nécessité de poursuivre le traitement par PROTELOS® doit être réévaluée chez les patientes de plus de 80 ans à risque d'événement thrombo-embolique veineux.

Les prescripteurs doivent informer les patientes des symptômes des réactions d'hypersensibilité sévère telles que le DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell. Dès l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité, les patientes doivent arrêter immédiatement le traitement et contacter leur médecin. Le risque de survenue de ces réactions cutanées est prédominant pendant les premières semaines de traitements.

Contre-indications :

Le ranélate de strontium est contre-indiqué chez les patients présentant un événement actuel ou des antécédents :

- d'événement veineux thromboembolique incluant la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire,
- une immobilisation temporaire ou permanente (convalescence post-chirurgicale, alitement prolongé),
- de pathologie cardiaque ischémique,
- d'artériopathie périphérique,
- de pathologie vasculaire cérébrale,
- d'hypertension artérielle non contrôlée,
- d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses composants.

Modalités d'utilisation :

La dose recommandée est d'un sachet de 2 g en une seule prise quotidienne par voie orale, le soir à distance des repas, en raison d'une diminution d'absorption du ranélate de strontium par les aliments, le lait et ses produits dérivés.

Ce médicament possède, depuis l'avis de la commission de la transparence du 9 juillet 2014, un SMR « insuffisant » et la commission a donné un avis défavorable au maintien de son inscription sur la liste des spécialités remboursables (actuellement remboursé à 30 %).

Le teriparatide : FORSTEO® : [25] [31]

Le teriparatide appartient à la classe pharmacothérapeutique des hormones parathyroïdiennes et analogues. Il représente la séquence active de la parathormone humaine endogène (PTH). Cette molécule agit directement sur la formation de l'os trabéculaire et cortical en stimulant préférentiellement l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique.

FORSTEO® 20 µg/80 µL est une solution injectable conditionnée en stylo prérempli par boîte de 1 ou 3 stylos contenant chacun 28 doses de 20 µg (par 80 µL). La sécurité sociale lui accorde un remboursement de 65 % (SMR : important).

Indications :

FORSTEO® possède une AMM depuis le 10 juin 2003 et il est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'ostéoporose chez les patients présentant au moins deux fractures vertébrales :

- Ostéoporose post-ménopausique (ASMR : Mineur).
- Ostéoporose masculine (ASMR : Inexistant).

Ainsi que pour le traitement de l'ostéoporose chez le sujet ayant au moins deux fractures vertébrales, recevant une corticothérapie au long cours par voie générale.

Effets secondaires fréquents :

- Nausées.
- Douleurs au point d'injection.
- Hypercalcémie et hypercalciurie

Contre-indications :

- Hypersensibilité au teriparatide ou l'un des composants du médicament.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère, hypercalcémie.
- Maladie métabolique osseuse autre que l'ostéoporose.
- Tumeur osseuse maligne ou métastatique.
- Élévation inexpliquée des phosphatases alcalines.
- Antécédent de radiothérapie du squelette.

Modalités d'utilisation :

L'administration de FORSTEO® se fait une fois par jour en sous-cutané dans la cuisse ou l'abdomen, la durée totale du traitement ne doit pas dépasser 24 mois. Le traitement ne doit pas être renouvelé au delà de cette durée au cours de la vie du patient.

Sa conservation se fait entre 2°C et 8°C, il est important de respecter la chaîne du froid lors de sa délivrance et le médicament doit être remis au réfrigérateur en ayant pris soin de retirer l'aiguille fixée dessus après utilisation.

Il ne faut pas utiliser FORSTEO® si la solution est trouble, colorée ou si elle contient des particules.

3) Traitement hormonal de la ménopause. [25] [32] [33]

Le traitement classique consiste en l'association d'un œstrogène et d'un progestatif. L'administration d'œstrogènes permet de remplacer l'arrêt physiologique des sécrétions hormonales ovariennes et l'utilisation d'un progestatif permet de protéger l'utérus face à l'hyperplasie de l'endomètre induite par les oestrogènes. Les femmes hystérectomisées n'ont ainsi pas besoin de recevoir de progestatif, ce dernier n'apporterait aucun bénéfice.

Le THM est le traitement le plus efficace pour soulager les bouffées de chaleur et les bénéfices l'emportent largement sur les inconvénients à condition que le traitement soit instauré dans les premières années suivant le début des troubles (dans les dix ans suivant la ménopause) et aux doses les plus judicieuses.

Précisons cependant que l'HAS ne reconnaît pas l'avantage d'instaurer le THM dans les premières années suivant le début de la ménopause en raison du manque d'éléments de preuve de niveau 1 (rapport de l'HAS du 28 mai 2014).

Le choix de la mise en place d'un THM doit être une décision individuelle, tenant compte de l'intensité des symptômes et des facteurs de risque propres à chaque patiente.

Il n'y a pas de traitement standard convenant à toutes les femmes mais seulement des traitements individualisés.

Effectivement, chaque femme possède des antécédents et un terrain qui lui sont propres, l'intensité des troubles et l'âge de la mise en place du traitement conditionnent également sa balance bénéfices-risques.

La patiente devra être informée sur les avantages, les inconvénients et les éventuels risques du traitement.

a) Modalités d'utilisation.

Le 28 mai 2014, la commission de la transparence a publié un rapport de réévaluation des traitements substitutifs hormonaux de la ménopause, cette dernière évaluation a été réalisée grâce à une analyse critique de l'ensemble des données scientifiques disponibles depuis 2008 (date du dernier point d'information de l'Afssaps à ce sujet). Nous y reviendrions dans la partie sur les évolutions depuis 2002.

Précisons tout de même que depuis ce rapport, les indications thérapeutiques, les contre-indications et les recommandations sur les THM n'ont pas subi de modifications notables.

➤ Indications thérapeutiques du THM.

Le THM est indiqué en première intention chez la femme présentant des troubles du climatère gênants ou perçus comme tels, quel que soit le statut de la patiente vis-à-vis de l'ostéoporose.

Il est également indiqué en prévention de la perte osseuse post-ménopausique quand l'ostéodensitométrie témoigne d'une ostéopénie (T entre -1 et -2,5 DS) ou d'une ostéoporose (T inférieur à -2,5 DS) chez la femme ménopausée entre 50 et 60 ans présentant des troubles climatiques.

➤ Aspect pratique des recommandations actuelles.

- Le THM n'est pas recommandé chez les femmes n'ayant pas de symptôme.
- La patiente traitée doit être informée et volontaire.
- Le THM doit être prescrit à la dose minimale efficace.
- Le THM ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique.
- La durée du traitement et le nombre de renouvellements doivent être le plus faible possible.
- L'intérêt du THM doit être discuté et réévalué au moins chaque année, il doit être limité aux indications thérapeutiques prévues.
- En cas d'hystérectomie, il est recommandé de prescrire un œstrogène seul.

b) Schéma de prise en charge.

Le choix du schéma d'administration devra être discuté avec le médecin.

Il existe plusieurs types de schémas de prise en charge, avec ou sans règles.

Dans le schéma sans règles, le progestatif est administré en même temps que l'œstrogène sans interruption (continu) ou 25 jours par mois (cyclique).

Figure 5 : Schéma sans règles œstro-progestatif tous les jours du mois :

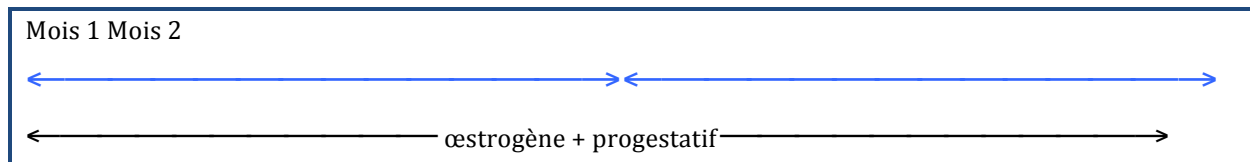
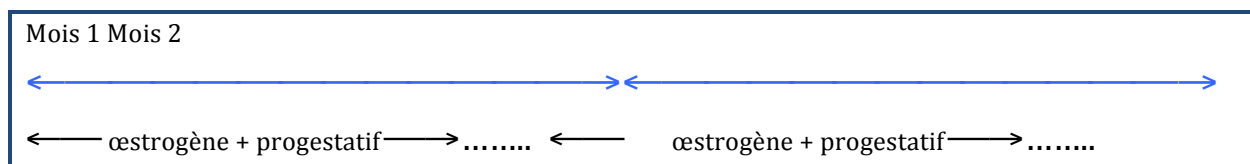


Figure 6 : Schéma sans règles, œstro-progestatif 25 jours par mois :



Dans le schéma avec règles, le progestatif est associé en fin de mois pendant au moins 12 jours (séquentiel) et l'œstrogène est administré pendant 21, 25 ou 28 jours (cyclique) ou tous les jours du mois (continu).

Figure 7 : Schéma avec règles, œstrogène tout le mois et progestatif pendant 12 jours :

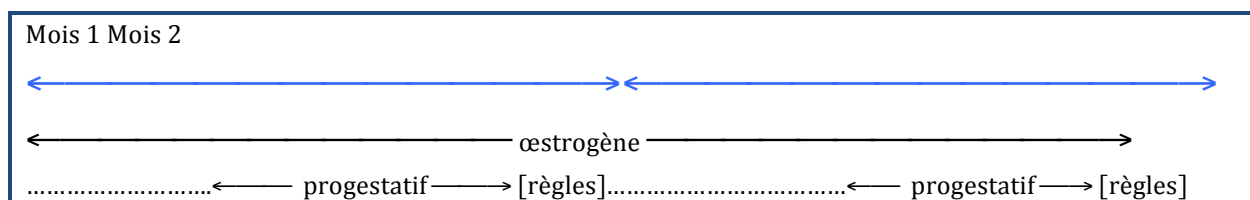
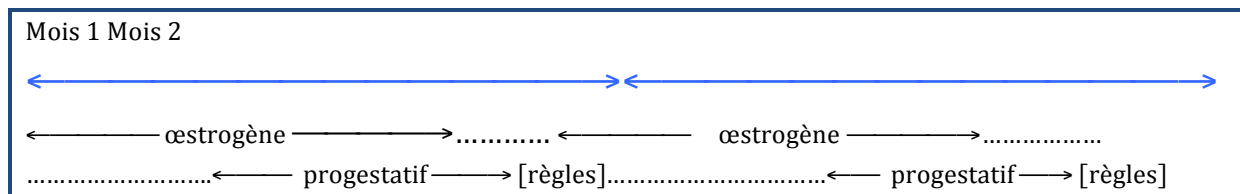


Figure 8 : Schéma avec règles, œstrogène 21 à 28 jours par mois et progestatif pendant 12 jours :



c) Molécules utilisées.

Le THM chez la femme non hystérectomisée comprend un œstrogène et un progestatif.

Le THM se décline sous plusieurs voies d'administration : orale (comprimé), cutanée (patch, gel) et nasale (pulvérisateur) pour l'œstrogène et orale (comprimé) pour le progestatif.

Il existe néanmoins des spécialités pharmaceutiques associant le progestatif et l'œstrogène sous forme orale et sous forme cutanée (patch).

➤ Les oestrogènes à visée systémique.

L'estradiol 17 β est l'œstrogène le plus fréquemment utilisé en France.

La prescription initiale doit se faire à la dose minimale efficace et une adaptation de la dose d'œstrogène sera motivée par la persistance des troubles climatiques, en particulier quand ils sont administrés par voie percutanée, compte tenu de la grande variabilité de biodisponibilité liée à cette voie d'administration.

À l'inverse, l'apparition de signe d'hyperestrogénie (mastodynies) conduira à diminuer la dose d'œstrogène.

L'estriol par voie orale est moins utilisé en raison de la pauvreté du nombre d'études explorant son utilisation au long cours.

Les autres formes d'estriol (crème vaginale) ne sont pas utilisées comme THM, mais seulement dans les troubles trophiques vulvo-vaginaux.

- estradiol per os et spécialité existante :

ESTREVA® 1,5mg comprimé sécable.

ESTROFEM® 1mg et 2 mg comprimé pelliculé.

OROMONE® 1mg et 2mg comprimé pelliculé

PROGYNOVA® 1mg et 2mg comprimés enrobés

PROVAMES® 1mg et 2mg comprimé pelliculé

- estradiol percutané et spécialité existante :

CLIMARA® 50 μ g/24h dispositif transdermique.

DELIDOSE® 0,5 mg gel sachet dose et 1 mg/g gel.

DERMESTRIL® 25, 50 ou 100 μ g/24h dispositif transdermique.

DERMESTRIL SEPTEM® 25, 50 ou 75 µg/24h dispositif transdermique.
 ESTRADERM TTS® 25 µg/24h dispositif transdermique.
 ESTRAPATCH® 40, 60 ou 80 µg/24h dispositif transdermique.
 ESTREVA® 0,1 % gel.
 FEMSEPT® 50, 75 ou 100 µg/24h dispositif transdermique.
 OESCLIM® 25, 37,5 ou 50 µg/24h dispositif transdermique.
 OESTRODOSE® 0,06 % gel pour application cutanée.
 OESTROGEL® 0,06 % gel pour application cutanée tube.
 THAIS® 25, 50 ou 100 µg/24h dispositif transdermique.
 THAIS SEPT® 25, 50, 75 µg/24h dispositif transdermique.
 VIVELLEDOT® 25, 37,5, 50, 75 ou 100 µg/24h dispositif transdermique.

- Estriol per os et spécialité existante :

PHYSIOGINE® 1mg comprimé sécable.

- Promestriène voie vaginale :

COLPOTROPHINE® 10 mg capsule vaginale.

COLPOSEPTINE® 10 mg capsule vaginale

➤ Les progestatifs :

Ils doivent être associés aux oestrogènes, pour pallier à l'hyperplasie de l'endomètre que ces derniers provoquent, sauf chez la femme hystérectomisée.

Il est alors recommandé d'utiliser un progestatif au moins 10 jours par mois, usuellement ils sont plutôt prescrits une douzaine de jours.

Les progestatifs présentent une activité androgénique plus ou moins prononcée selon la classe à laquelle ils appartiennent.

Les progestatifs utilisés en France dans le THM sont choisis, en partie, en raison de leur faible, voire inexistante, activité androgénique afin d'éviter les potentielles perturbations métaboliques associées à cette propriété (masculinisation).

Les études épidémiologiques montrent que l'utilisation de progestérone micronisée ou de son isomère la dydrogestérone n'apportent pas de sur-risque de cancer du sein, ces deux dernières molécules sont ainsi fortement recommandées dans le cadre de la mise en place d'un THM.

La progestérone naturelle n'est pas active par voie orale (dégradation intestinale et hépatique) sauf sous sa forme micronisée.

Les pregnanes (chlormadinone, médrogestrone) ont, pour la majorité d'entre eux, peu d'activité androgénique et les norpregnanes (nomégestrol, promégestone) ont une très faible voire aucune activité androgénique, ces dérivés peuvent faire partie des progestatifs utilisés dans le THM, ce qui n'est pas le cas des estranes (noréthindrone ou lynestrénol) ou des gonanes (lévonogestrel).

- Progestérone micronisée et spécialité existante :

MENAELE® 100 mg capsule molle.

UTROGESTAN® 100 et 200 mg capsule orale.

Progestérone 100 et 200 mg capsule molle (générique).

- Dydrogestérone et spécialité existante.

DUPHASTON® 10 mg comprimé pelliculé.

- Chlormadinone et spécialité existante.

LUTERAN® 2, 5 et 10 mg comprimé.

Chlormadinone 2, 5 et 10 mg comprimé (générique).

- Médrogestone et spécialité existante.

COLPRONE® 5 mg comprimé.

- Nomégestrol et spécialité existante.

LUTENYL® 3,75 mg comprimé et 5 mg comprimé sécable.

Nomégestrol 5 mg comprimé sécable.

- Promégestone et spécialité existante.

SURGESTONE 0,125, 0,25 et 0,5 mg comprimé.

➤ *Association oestro-progestative fixe utilisée par voie orale.*

- Cyprotérone et spécialité existante.

CLIMENE® comprimé enrobé.

- Diénogest et spécialité existante.

CLIMODIENE® 2 mg/2 mg comprimé pelliculé.

- Drospirénone et spécialité existante.

ANGELIQ® 1 mg/2 mg comprimé enrobé.

- Dydrogestérone et spécialité existante.

CLIMASTON® 1 mg/10 mg, 1 mg/5 mg et 2 mg/10 mg comprimé pelliculé.

- Gestodène et spécialité existante.

AVADENE® 1 mg/ 0,025 mg comprimé pelliculé.

- Médroxyprogestérone et spécialité existante.

DIVINA® 10 mg comprimé.

DUOVA® 1 mg/2,5 mg, 1 mg/5 mg et 2 mg/5 mg comprimé.

- Nomégestrol et spécialité existante.

NAEMIS® comprimé.

- Noréthistérone et spécialité existante.

ACTIVELE® comprimé pelliculé.

KLIOGEST® comprimé pelliculé.

NOVOFEMME® comprimé pelliculé.

TRISEQUENS® comprimé pelliculé.

➤ Associations oestro-progestatives fixes utilisées par voie transdermique.

- Lévonogestrel et spécialité existante.

FEMSEPTCOMBI® 50 µg/10 µg/24 h dispositif transdermique.

FEMSEPTEVO® 50 µg/7 µg/24 h dispositif transdermique.

d) Effets indésirables et contre-indications :

Même s'il est reconnu par les autorités de santé française que les risques et les effets indésirables ne sont pas les mêmes pour tous les THM (rapport AFSSAPS juillet 2006) ces mêmes autorités considèrent cependant que le service médical rendu (déterminé selon la balance bénéfices-risques d'un médicament et la place de ce dernier par rapport aux autres traitements existants) est le même pour tous les traitements (sauf PHYSIOGYNE : SMR = modéré), avec un SMR défini comme « important » (Rapport d'évaluation du 28 mai 2014 de la commission de transparence de la HAS).

A ce même titre, les taux de remboursement sont les mêmes pour tous les THM que ce soit pour un traitement à base d'acétate de médroxyprogestérone (réputé délétère dans de nombreuses études le testant) ou pour un traitement à base de progestérone micronisée (pas de sur-risque de cancer du sein montré dans les études françaises E3N ou KEEPS).

➤ Effets indésirables :

La liste des effets secondaires pour l'utilisation d'un THM, malgré les nombreuses études montrant des taux de survenue d'effets indésirables bien différents selon les modalités d'utilisation ou selon les molécules utilisées dans le traitement, est la suivante :

- Risque de cancer du sein.
- Risque de thrombose veineuse.
- Risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral.
- Sein douloureux (tension, gonflement, inconfort, mastodynies).
- Prise de poids et ballonnements abdominaux.

➤ Contre-indications :

Le THM est contre indiqué dans les cas suivants :

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou autres tumeurs oestrogène-dépendantes.
- Antécédents ou maladies thrombo-emboliques veineuses ou artérielles en cours (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Hémorragie génitale non diagnostiquée.
- Pathologie hépatique.
- Porphyrisme.
- Allergie à l'un des composants du THM.

e) Autre traitement hormonal : Tibolone. [25] [34] [35] [36]

La tibolone, commercialisée sous le nom LIVIAL® fait partie de la classe des progestatifs avec action œstrogénique (dérivé de la 19-nor testostérone).

Il s'agit d'un stéroïde de synthèse à effet progestatif dont 2 métabolites hydroxylés possèdent un effet œstrogénique.

La tibolone n'est pas un « traitement hormonal de la ménopause » mais sa métabolisation dans l'organisme lui confère des propriétés similaires.

Ce traitement, en plus de son activité œstrogénique et progestative, possède une action androgénique modérée liée à la formation d'un troisième métabolite actif.

Néanmoins, la tibolone est à distinguer car elle possède des propriétés différentes des THM sur l'organisme, en ce qui concerne ses risques d'utilisation et ses effets, principalement sur le sein, la sexualité et le système cardiovasculaire.

Cela s'explique par une action tissulaire sélective, effectivement, l'équipement enzymatique du tissu cible permettra soit l'activation de la forme sulfatée des métabolites 3 α et 3 β hydroxy-tibolone, leur conférant une action œstrogénique, soit,

au niveau de l'endomètre par exemple, une conversion du 3 β -hydroxy-tibolone en 4 δ -tibolone favorisant ainsi l'action progestative sur ce tissu.

LE LIVIAL® se révèle aussi efficace que les THM pour la prise en charge des troubles vasomoteurs et le traitement ne s'accompagne pas de mastodynies ni d'augmentation de la densité mammographique pouvant être retrouvée avec les THM.

En outre, des études ont révélé une hausse des accidents vasculaires cérébraux chez la femme âgée de plus de 60 ans mais elle n'est pas associée à une hausse des cancers du sein ou de risque thrombo-embolique. [37]

La tibolone montre des résultats sur la sexualité (attirance, satisfaction et plaisir sexuel) supérieurs au placebo ainsi qu'au THM, notamment grâce à son activité androgénique. Cette même activité permet également une moindre fonte musculaire par rapport aux autres traitements réservés à la même indication.

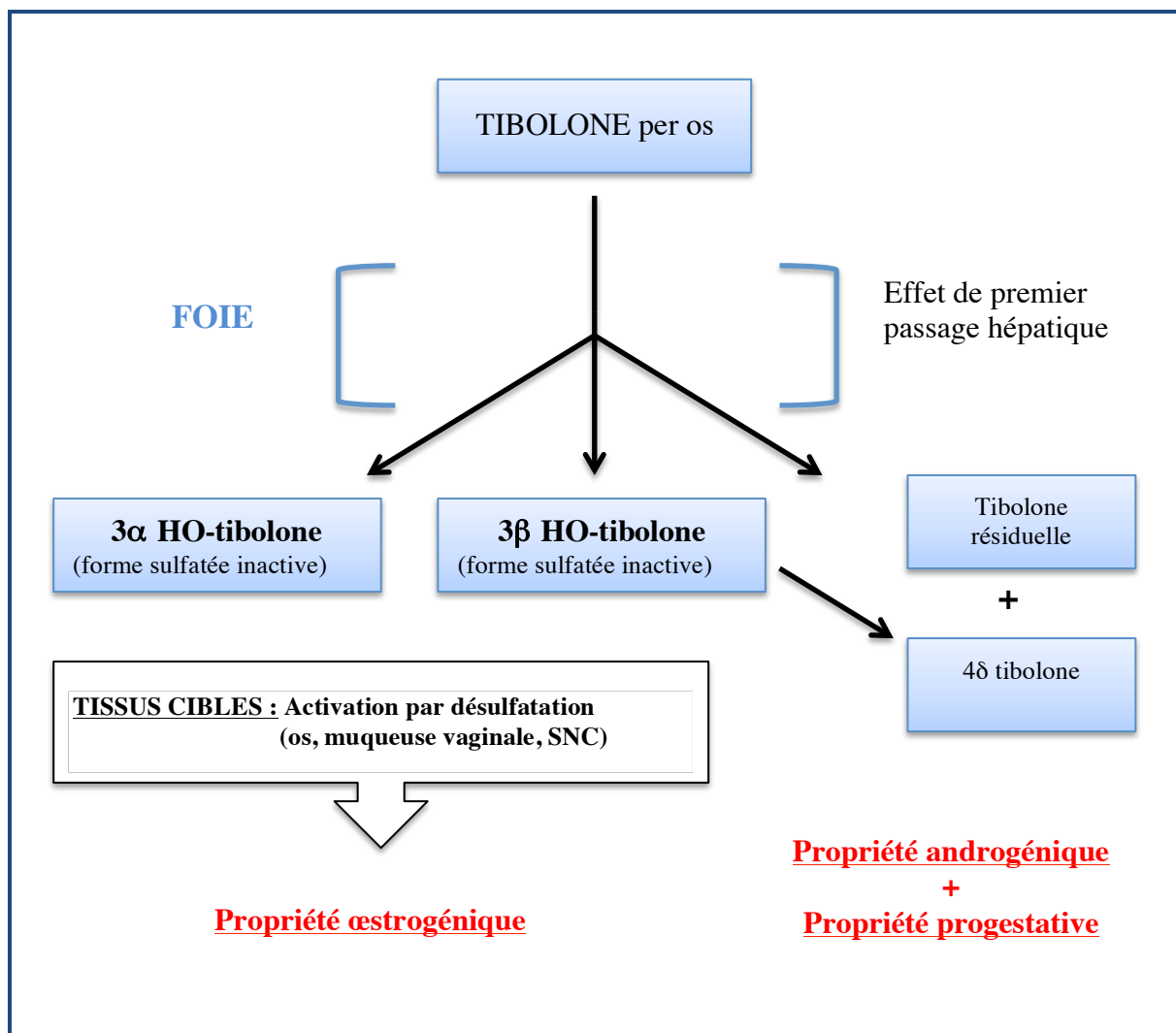


Figure 9 : Schéma de la métabolisation de la tibolone.

Indication :

Le LIVIAL® possède une AMM pour la correction des symptômes liés à la ménopause.

Effets secondaires :

- Douleurs abdominales, douleur pelvienne.
- Augmentation de la pilosité, acné.
- Prise de poids.
- Pertes vaginales.
- Dysplasie cervicale.
- Hémorragie vaginale.
- Épaississement endométrial.
- Prurit génital.
- Candidose vaginale, vulvo-vaginites, infection fongique.
- Tension mammaire et douleur mammaire.

Contre-indications :

- Grossesse, allaitement (risque de masculinisation).
- Tumeur maligne hormono-dépendante (sein, ovaire, endomètre).
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Troubles hépatiques sévères.
- Antécédent ou maladie thrombo-embolique artérielle ou veineuse en cours.
- Galactosémie congénitale.
- Déficit en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose.
- Hypersensibilité au produit ou à l'un de ses composants.
- Lupus érythémateux aigu disséminé.
- Porphyrisme.

Modalité d'utilisation.

La tibolone est utilisée à raison de 1 comprimé de 2,5 mg par jour à prendre de préférence au moment des repas.

En cas d'oubli, le comprimé oublié pourra être pris directement dans un délai de 12h, au-delà des 12h le comprimé oublié ne devra pas être administré et la prochaine prise se fera au moment habituel.

Sa place parmi les thérapies existantes ne permet plus au système de santé français de lui accorder un remboursement.

4) Les traitements utilisés sans AMM. [35]

La recherche de thérapies pouvant soulager les symptômes vasomoteurs est limitée par une mauvaise connaissance des mécanismes à l'origine de ces symptômes. Cependant, l'expérience et l'observation ont permis de mettre en évidence, l'efficacité de traitements non-hormonaux dans la résolution des troubles vasomoteurs.

Ainsi certains médicaments sans AMM montrent des résultats intéressants dans des essais contrôlés, prospectifs et randomisés contre placebo :

- NaSSA (mirtazapine) : Antidépresseur Noradrénergique et sérotoninergique spécifique.
- IRSNA (desvenlafaxine) inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.
- ISRS (paroxétine, fluoxétine, sertraline) inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine.
- Anticonvulsivant (gabapantine).

Même s'il n'est pas actuellement conseillé d'utiliser ces molécules dans le traitement des troubles de la ménopause, car elles sont dépourvues d'AMM pour le traitement des troubles de la ménopause (sauf cas de syndrome dépressif majeur), ces observations pourraient être à l'origine d'un enrichissement de l'arsenal thérapeutique des troubles de la ménopause dans le futur.

PARTIE 4 : Évolutions depuis 2002.

1) Étude WHI : Résumé. [38] [39]

La *Women's Health Initiative* est une gigantesque étude américaine initiée par l'Institut national de la santé (*NIH, National Institutes of Health*) en 1991.

Ce projet à 650 millions de dollars consistait en 3 essais cliniques et 1 étude observationnelle (Hormone therapy intervention, Dietary modification intervention, Calcium/Vitamin D intervention and observationnel study).

La WHI ou « *Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial* » est la première grande étude prospective randomisée multicentrique en double aveugle contre placebo, menée sur l'hormonothérapie (niveau de preuve de grade 1).

Les résultats de la *Women's Health Initiative Randomized Trial* ont été fortement médiatisés et ont placé le THM dans une situation illégitime.

Effectivement la prescription des THM depuis 2002 a diminué de plus de 76 %.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'étude concernant le traitement hormonal de la ménopause.

a) Contexte et objectifs. [38]

Dans les années 90, malgré des décennies de données accumulées la balance des risques et des avantages pour l'utilisation d'hormones chez la femme ménopausée en bonne santé restait incertaine.

L'étude WHI a ainsi été nécessaire afin d'évaluer les principaux avantages et risques pour la santé de l'association d'hormones, la plus couramment utilisée aux Etats Unis, qui pourrait potentiellement réduire l'incidence des maladies cardiaques, du cancer du sein, du cancer colorectal et des fractures, mettant ainsi en place un essai contrôlé et randomisé de prévention primaire d'une durée initialement prévue de 8,5 ans dans laquelle 16.608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans avec un utérus intact, ont été recrutées par 40 centres cliniques aux Etats-Unis de 1993 à 1998.

b) Population d'étude. [38]

La plupart des femmes ont été recrutées par des campagnes de publipostage en conjonction avec des programmes de sensibilisation des médias, les critères d'inclusion nécessitaient d'avoir un âge compris entre 50 et 79 ans (moyenne d'âge de 63 ans) avec un utérus intact, d'être ménopausée, résidente de la région d'étude pour les 3 prochaines années et de fournir un consentement éclairé.

Une femme a été considérée comme ménopausée si elle n'a pas eu de saignements vaginaux durant les 6 derniers mois (12 pour les femmes de 50 à 54 ans) ou si elle avait déjà utilisé un traitement hormonal de la ménopause.

Les principales exclusions ont été liées à des risques concurrents (une condition médicale susceptible d'être associée à une survie de moins de 3 ans), un état de santé inapproprié (cancer du sein ainsi que les autres cancers survenus dans les 10 dernières années sauf le cancer de la peau autre que le mélanome, un trop faible hématokrite ou taux de plaquettes entre autres), ont également été exclues les femmes susceptibles d'avoir des difficultés d'observance au traitement (alcoolisme, démence...).

Cependant il est bon de noter que, en plus d'un âge moyen des participantes de 63 ans, 69 % d'entre elles étaient en surpoids dont 34 % d'obèses et 35 % de ces femmes souffraient d'hypertension artérielle.

Une période de sevrage de 3 mois a été nécessaire avant que ne débute l'évaluation initiale chez les femmes utilisant des traitements hormonaux de substitution au moment du dépistage.

Les formulaires de protocoles et de consentement ont été approuvés par les commissions d'examen institutionnel pour tous les établissements participants.

c) Schéma d'étude, randomisation et binding. [38] [40]

Un essai contrôlé randomisé est un type d'étude scientifique permettant la réalisation d'essais cliniques fiables, ce type d'essai est souvent utilisé pour tester l'efficacité de plusieurs approches thérapeutiques dans une population de patients.

Il peut aussi collecter des informations sur les effets secondaires des traitements.

Après l'évaluation pour éligibilité dans l'étude puis le recrutement, les sujets ont été aléatoirement répartis (randomisation) parmi les groupes correspondants à chaque approche thérapeutique testée.

L'intérêt de la randomisation est qu'elle limite les biais de sélection et permet donc une répartition homogène entre les groupes des facteurs pronostiques connus et inconnus.

Les sujets, les thérapeutes et les évaluateurs sont, dans la mesure du possible, *en aveugle*, c'est-à-dire qu'ils ne savent pas dans quel groupe est le patient. Ceci permet que la seule variable qui soit différente entre les groupes soit le traitement. L'aveugle est maintenu en utilisant des techniques de *placebo* (traitement médicamenteux) ou de fausses procédures (traitement non médicamenteux). Cette stratégie permet un maintien de la comparabilité.

La procédure de randomisation a été développée au Centre de coordination clinique et mise en œuvre localement, en utilisant un algorithme de bloc permuté randomisé, stratifiée par site du centre clinique et par groupe d'âge.

Tous les flacons de médicaments de l'étude avaient un certain nombre de bouteilles uniques avec un code à barres pour permettre la distribution aveugle.

Les participants ont reçu des estrogènes conjugués équins à 0,625mg plus de l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5mg par jour par voie orale (n = 8506) ou un placebo (n = 8102).

d) Suivi et collecte des données. [38]

Les participantes ont été contactées par téléphone durant les 6 semaines suivant la randomisation pour évaluer leurs symptômes et renforcer l'observance au traitement. Le suivi des événements cliniques a eu lieu tous les 6 mois, avec des visites annuelles en clinique et la bonne adhésion des participantes a été évaluée par la pesée des bouteilles consignées.

Toutes les données ont été recueillies sur des formulaires d'étude normalisés par le personnel, certifiés en conformité avec les procédures mises en place.

Les données de l'étude ont été saisies dans une base de données au centre clinique local, reliée au centre de coordination clinique à travers un réseau étendu.

La qualité des données a été assurée par des mécanismes standardisés de saisies de données, par des contrôles de routine des rapports et des bases de données, par des vérifications de dossiers au hasard et par des visites de routine des centres cliniques impliqués.

e) Résultats. [38] [41] [42]

Le 31 mai 2002, après une moyenne de 5,2 ans de suivi, le comité de sécurité a recommandé l'arrêt de l'essai « œstrogène plus progestatif versus placebo » car la statistique de test pour le cancer du sein invasif avait dépassé la limite d'arrêt de cet effet indésirable et ainsi, selon la statistique de l'index global, l'association d'œstrogène et de progestérone présentait une balance bénéfices-risques défavorable à la poursuite de l'essai.

Ce rapport comprend les données sur les principaux résultats cliniques au 30 avril 2002. Les ratios d'estimation du risque et les intervalles de confiance à 95 % [IC] ont été les suivants :

Coronaropathie : 1.29 (1,02 - 1,63) avec 286 cas ;

Cancer du Sein : 1,26 (1,00 - 1,59) avec 290 cas ;

Accident vasculaire cérébral : 1.41 (1,07 - 1,85) avec 212 cas ;

Embolie pulmonaire : 2,13 (1,39 - 3,25) avec 101 cas ;

Cancer colorectal : 0,63 (0,43 - 0,92) avec 112 cas ;

Cancer de l'endomètre : 0,83 (0,47 à 1,47) avec 47 cas ;

Fracture de la hanche : 0,66 (0,45 à 0,98) avec 106 cas ;

Décès dû à d'autres causes : 0,92 (0,74 à 1,14) avec 331 cas.

L'excès de risque absolu pour 10.000 années-personnes attribuable à l'association « œstrogène plus progestatif » était de :

- 7 cas de plus pour les événements coronariens.
- 8 cas d'AVC en plus.
- 8 cas de plus d'embolies pulmonaires.
- 8 cancers invasifs du sein en plus.

Tandis que la réduction du risque absolu pour 10.000 années-personnes était de :

- 6 cancers colorectaux de moins.
- 5 fractures de la hanche de moins.

L'excès de risque absolu d'événements inclus dans l'index global était de 19 pour 10.000 années-personnes.

	Effets supposés sur les risques	Bras ECE + MAP		Bras ECE seul	
		Risque relatif avec IC à 95 %	Nombre de cas par rapport au placebo	Risque relatif avec IC à 95 %	Nombre de cas par rapport au placebo
Maladie coronarienne	Diminué	1,29 (1.02-1.63)	+42	0.95 (0.79-1.15)	-18
Accident vasculaire cérébral	Diminué	1,41 (1.07-1.85)	+42	1.37 (1.09-1.73)	+39
Embolie pulmonaire	Augmenté	2,13 (1.39-3,25)	+39	1.37 (0.90-2.07)	+13
Thrombo-embolie veineuse	Augmenté	2,07 (1.49-2.87)	+63	1.32 (0.99-1.75)	+26
Cancer du sein	Augmenté	1,26 (1.00-1.59)	+42	0.80 (0.62-1.04)	-31
Cancer colorectal	Diminué	0,63 (0.43-0.92)	-22	1.08 (0.75-1.55)	+7
Cancer de l'endomètre	-	0,83 (0.47-1.47)	-3	-	-
Fracture de la hanche	Diminué	0,66 (0.45-0.98)	-18	0.65 (0.45-0.94)	-26
Nombre total de fractures	Diminué	0,76 (0.69-0.85)	-138	0.71 (0.64-0.80)	-123
Mortalité totale	Diminué	0,98 (0.82-1.18)	+13	1,04 (0.91-1.12)	+2
Index global	-	1,15 (1.03-1.28)	+128	1,15 (1.03-1.28)	-2

Tableau 3 : Résultats des bras E + P et E seul de la WHI après un suivi de 5,2 ans

En conclusion les auteurs ont défini que les risques sur la santé de l'utilisation d'estrogènes combinés à un progestatif étaient supérieurs aux bénéfices pour un suivi de 5,2 ans en moyenne chez la femme ménopausée aux Etats-Unis.

Le profil bénéfices-risques quant à l'utilisation d'estrogènes associés à un progestatif au cours de la ménopause a été défini comme non conforme aux exigences pour un bon déroulement de l'intervention dans la prévention primaire des maladies chroniques et des coronaropathies.

Il fut mis en place un suivi, jusqu'au 30 septembre 2010, après arrêt du traitement des bras ECE + MPA et ECE seul afin d'analyser le risque de survenue des pathologies au long terme chez les femmes.

Une étude de suivi post-interventionnelle fut alors mise en place, mais comme ce suivi n'était pas initialement prévu lors de la réalisation de l'étude, la puissance des résultats fut interprétée avec moins d'intérêt (niveau de preuve de grade 2). [41]

	Bras ECE + MPA (n = 16608)		Bras ECE seul (n = 10739)	
	Risque relatif	Nombre de cas par rapport au placebo	Risque relatif	Nombre de cas par rapport au placebo
Résultats du suivi post-interventionnel				
Maladie coronarienne	1,04 (0,89-1,23)	+20	0,96 (0,77-1,19)	-12
Cancer du sein invasif	1,32 (1,08-1,61)	+60	0,80 (0,58-1,11)	-17
Mortalité toutes causes confondues	1,01 (0,91-1,11)	+47	0,96 (0,84-1,10)	-23
Index global	1,03 (0,95-1,11)	+61	1,00 (0,90-1,12)	-21
Résultats du suivi cumulé à la phase interventionnelle				
Maladie coronarienne	1,09 (0,96-1,24)	+57	0,94 (0,82-1,09)	-30
Cancer du sein invasif	1,28 (1,11-1,48)	+110	0,79 (0,65-0,97)	-48
Cancer colorectal	0,80 (0,63-1,01)	-26	1,13 (0,85-1,51)	+10
Cancer de l'endomètre	0,67 (0,49-0,91)	-28	-	-
Fracture de la hanche	0,81 (0,68-0,97)	-38	0,91 (0,72-1,15)	-14

Tableau 4 : Résultats du suivi post-interventionnel de la WHI (2013).

Le 12 juillet 2002, après les premiers résultats du bras ECE + MPA, un communiqué de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) préconise, dans l'attente d'une évaluation approfondie, les recommandations suivantes [42] :

- Toute prescription d'un THS dans les indications autorisées doit être précédée d'un interrogatoire et d'un bilan clinique et biologique pour rechercher les contre-indications et les facteurs de risque,
- L'intérêt d'un renouvellement du THS doit être évalué régulièrement par le médecin traitant.

Rappelons les contres indications relatives au THM :

- Cancer du sein connu ou suspecté, ou autres tumeurs dont le développement dépend de la quantité d'estrogènes (exemple : cancer de l'utérus)
- Antécédents ou maladies thromboemboliques veineuses ou artérielles en cours (exemple : phlébite, embolie pulmonaire, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral)
- Hémorragie génitale d'origine inconnue, maladie du foie, allergie à l'un des composants du THM.

Quels sont les éléments qui pourraient nous laisser croire que les résultats de l'étude WHI ne sont pas transposables en France dans le cadre d'une prise en charge primaire de la ménopause ?

Quels sont aujourd'hui les nouveaux éléments qui depuis 2002 pourraient faire évoluer le conseil et la prise en charge de la ménopause chez la femme française ?

2) Étude WHI et difficultés de transposition sur le modèle français. [43]

Tout d'abord, il est bon de s'interroger sur la pertinence du choix de la population d'étude pour la WHI.

Effectivement le 19 août 1998 JAMA publiait les résultats de l'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study [42]), cette étude a été réalisée dans le but de déterminer si la thérapie oestro-progestative pouvait altérer le risque d'événements coronariens chez la femme ménopausée à risque.

Pour réaliser cet essai randomisé de prévention secondaire, 2763 femmes d'âge moyen de 66,7 ans ont reçu une dose, par voie orale, de 0,625mg d'œstrogènes conjugués équins plus 2,5mg d'acétate de médroxyprogestérone par jour (n = 1380) ou un placebo (n = 1383) pendant 4,1 ans.

Les résultats ont montré que, après 4,1 ans de suivi et par voie orale, le traitement oestro-progestatif avait fait augmenter le taux d'événements thromboemboliques, de

maladie de la vésicule biliaire ainsi qu'un début d'augmentation du risque d'événements coronariens.

Les auteurs, au vu de ces résultats, ont conclu qu'il n'était pas recommandé de commencer ce traitement à des fins de prévention secondaire des maladies coronariennes.

Même si les périodes de réalisation de l'étude WHI et HERS se chevauchent légèrement, les premiers résultats de l'étude HERS auraient pu interpeller les auteurs de la WHI sur la qualité de leur population d'étude, ainsi que sur l'intérêt d'utiliser le même traitement aux mêmes doses pour la WHI que pour HERS.

Alors que les études épidémiologiques étaient constamment en faveur d'une protection cardio-vasculaire, la WHI, comme l'étude HERS, ne rapportait aucun bénéfice cardio-vasculaire pour le traitement hormonal, cependant l'âge moyen d'instauration du traitement ainsi que la présence de facteurs de risque dans la population d'étude de la WHI en fait une étude de prévention primo-secondaire plutôt que primaire.

Des résultats par tranche d'âge ou de nouvelles études avec des groupes de populations saines auraient dû être sollicités, par principe de précaution, avant d'enclencher le « rouleau compresseur » médiatique et de générer une crainte pour la totalité des femmes utilisant ou souhaitant utiliser un THS pour améliorer leurs conditions de vie dégradées par le processus physiologique de la ménopause.

Rappelons qu'aucun équivalent thérapeutique aussi efficace n'était disponible en 2002 tout comme en 2014.

De plus, il n'a pas été mis en place de réserves sur la susceptibilité d'apparition des effets secondaires en fonction de la dose utilisée, pourtant, nous savons bien que le risque de survenue d'effets indésirables est un phénomène dose-dépendant.

Nous savons aussi que la qualité et la quantité des événements indésirables ne sont pas toujours identiques pour les molécules d'une même famille et, à ce sujet, aucun frein ou précaution n'ont été pris favorisant ainsi la diffusion précoce et néfaste de ces résultats.

Au début des années 2000, les THS régulièrement prescrits étaient minoritairement à base d'acétate de médroxyprogestérone, la proportion des femmes sous THS était alors très importante.

Après vérification des habitudes de prescription, grâce à l'historique informatique, les spécialistes utilisaient, comme progestatif, principalement la progestérone naturelle (UTROGESTAN®) sur 14, 25 voire 30 jours, de l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®), le nomégestrol (LUTENYL®) et parfois de la médrogestone (COLPRONE®) et de la promégestone (SURGESTONE®) associée à de l'oestradiol principalement sous forme de patchs bi-hebdomadaires (ESTRADERM®, OESCLIM®) ou sous forme de gel (ESTREVA®).

Les associations oestro-progestatives étaient moins fréquentes à l'époque (FEMSEPT COMBI®).

Une utilisation plus rare mais néanmoins à prendre en compte, de tibolone (LIVIAL®), de noréthistérone (ACTIVEVELLE®) ou encore, mais de fréquence moindre, de l'acétate de médroxyprogestérone (DIVINA®) pouvait être retrouvée au sein des prescriptions à cette époque.

Ces nombreuses différences entre l'utilisation du THS en France, fin 90 début 2000, et aux États-Unis font que la transposition de la WHI sur le modèle français a été illégitime. Néanmoins, en l'absence d'études plus précises, il ne peut être reproché aux prescripteurs français de faire preuve de méfiance face au THM, le principe de précaution prit ainsi une place plus importante dans la décision thérapeutique.

De nombreuses questions restent à ce jour sans réponse, devant le tableau catastrophique des effets secondaires du traitement, en dépit d'une amélioration considérable de la qualité de vie de ses utilisatrices.

Depuis 2002 de nombreux travaux ont été réalisés afin de mieux apprécier et imputer les risques et effets secondaires mis en évidence par la WHI :

- Le risque thrombo-embolique veineux
- Le risque d'infarctus du myocarde ou de coronaropathies
- Le risque d'accident vasculaire cérébral
- Le risque de survenue de cancer du sein.

Les auteurs de ces nouvelles études ont tout simplement voulu étudier les potentielles différences de survenue des effets indésirables du THS en fonction de la population étudiée ou des modalités d'utilisation des THS.

3) Notion de fenêtre d'intervention. [44]

Il s'agit d'une stratégie thérapeutique chronologique permettant la prise en charge optimale du patient dans son parcours de soins, cette notion est indispensable afin de réunir l'ensemble des qualités attendues du traitement hormonal de la ménopause au moment opportun.

Pour le THS, le délai d'instauration de la supplémentation en hormones par rapport à la date présumée de la ménopause (50,5 à 52 ans en moyenne en France), doit être le plus bref possible (dans les premières années de la ménopause).

Cette notion conditionne, selon des mécanismes encore mal connus, la mise en place d'une protection face au vieillissement et plus particulièrement face au risque cardio-vasculaire et face à celui de la dégénérescence du système nerveux central.

C'est en tout cas ce que nous montrent les études cliniques présentées ci-dessous, comme le prévoyaient les études épidémiologiques, alors même que la WHI et

WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*), à l'inverse, montraient un risque accru de démence ou de pathologies cardio-vasculaires.

a) « Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy ». [45] [46]

Après 5,2 ans de suivi, le bras ECE + MPA fut arrêté en raison d'un nombre d'événements indésirables trop importants.

Le bras ECE seul contre placebo fut maintenu et en février 2004 les premiers résultats furent publiés (niveau de preuve de grade 1).

Les auteurs conclurent que l'utilisation d'ECE augmentait le risque d'accident vasculaire cérébral, diminuait le risque de survenue de fractures de la hanche et pouvait réduire le risque de cancer du sein, mais n'affectait pas le risque de maladie coronarienne après 6,8 ans de suivi.

En avril 2006, les résultats de la WHI du bras ECE seul contre placebo par tranche d'âge furent publiés, ce qui n'avait pas été fait pour le bras ECE + MPA.

Les résultats révélaient alors une survenue d'événements coronariens plus faible pour les patientes recevant un estrogène que pour celles recevant un placebo pour la tranche d'âge de 50 à 59 ans :

	Risque relatif (IC à 95 %)	Nombre d'événements par rapport au placebo
ECE seul (tout âge confondu)	0,95 (0,79-1,16)	-16
ECE seul (50/59 ans)	0,63 (0,36-1,08)	-13
ECE seul (60/69 ans)	0,94 (0,71-1,24)	-10
ECE seul (70/79 ans)	1,11 (0,82-1,52)	+1
ECE seul : Revascularisation des coronaires (50/59 ans)	0,55 (0,35-0,86)	-23
ECE seul : Revascularisation des coronaires (60/69 ans)	0,99 (0,78-1,27)	-1
ECE seul : Revascularisation des coronaires (70/79 ans)	1,04 (0,78-1,38)	+1

Tableau 5 : Survenue des événements coronariens, par tranche d'âge du bras ECE seul contre placebo.

La conclusion que les oestrogènes conjugués équins ne fournissaient pas de protection globale contre l'infarctus du myocarde ou contre le décès coronarien chez les femmes ménopausées a bien été reconfirmée, mais une nouvelle notion apparut suggérant que le taux de survenue des maladies coronariennes face à l'administration d'oestrogènes conjugués équins pouvait dépendre de l'âge de la patiente.

Suite à ces observations, la notion de fenêtre d'intervention s'est imposée comme un paramètre primordial afin de comprendre les résultats et les effets du traitement hormonal de la ménopause sur le risque cardiovasculaire, même si les conclusions des analyses par groupe d'âge portant sur la phase de traitement des études WHI randomisées sont de niveau de preuve 2 (car le protocole initial ne prévoyait pas d'analyse par groupe d'âge ou par délai depuis la ménopause).

**b) « Estrogen therapy and coronary-artery calcification » [47]
[48] [49] [50] [51]**

La notion de « fenêtre d'intervention » a été confortée par la publication d'une sous étude (étude ancillaire) de la WHI : « *Estrogen therapy and coronary-artery calcification* » où les prémices de la protection cardio-vasculaire, même en présence de facteurs de risques, commençaient à être démontrés. [47]

La calcification de plaques dans les artères coronaires est connue comme étant un marqueur de la plaque d'athérome et donc un facteur de risque des événements cardio-vasculaires. Plus le score de calcification des artères coronaires, déterminé par tomodensitométrie, est élevé, plus le risque de souffrir d'une crise cardiaque conduisant à un décès est important. [48]

Les chercheurs ont examiné la relation existant entre la thérapie oestrogénique et la calcification des artères coronaires grâce à un essai clinique randomisé.

Cette sous étude de la WHI a exploré par tomodensitométrie l'état de calcification des artères coronaires de 1064 femmes hystérectomisées âgées de 50 à 59 ans au départ, 1,3 ans après une administration pendant 7,4 ans d'oestrogènes conjugués équins dosés à 0,625mg/jr et les ont comparé aux résultats des femmes recevant un placebo.

Score de calcification des artères coronaires	ECE 0,625 mg/jr	Placebo	Odds Ratio (IC à 95 %)
Résultats pour l'ensemble des participantes (n = 1064)			
> = 100	89	119	0,69 (0,48-0,98)
Résultats limités aux patientes ayant montré une observance > 80 % (n = 739)			
> = 100	54	83	0,46 (0,29-0,73)

Tableau 6 : Score de calcification des artères coronaires selon le traitement.

Les résultats montrent, chez les patientes recevant les oestrogènes, une diminution de 35 % des calcifications des artères coronaires par rapport au groupe placebo et chez les patientes dont l'observance du traitement a été évaluée à +80 %, les résultats montrent une diminution des calcifications des artères coronaires de 65 % par rapport au groupe recevant le placebo.

Ainsi, les résultats montrent que chez les femmes âgées de 50 à 59 ans, l'administration d'oestrogènes conjugués équin favorise la diminution de la calcification des artères coronaires et pourrait influencer la survenue d'événements cardio-vasculaires.

Rappelons que certaines femmes participant à l'étude possédaient des facteurs de risque vis-à-vis des pathologies cardio-vasculaires comme de l'hypertension, des dyslipidémies (surpoids et obésité) ou encore du diabète.

Ainsi cette étude nous montre que, même en présence de facteurs de risque cardio-vasculaire, l'administration au long cours d'oestrogènes conjugués équin à raison de 0,625mg/j chez la femme hystérectomisée, à condition qu'ils soient utilisés dès le début de la ménopause, permet une protection sur le risque coronarien.

La notion de fenêtre d'intervention prend encore plus de force, même si pour pouvoir le généraliser à l'ensemble des femmes une étude au long cours dans des conditions similaires, mais avec un oestrogène associée à un progestatif est nécessaire.

De nombreuses autres études nous montrent l'importance d'administrer un traitement hormonal substitutif dès le début de la carence oestro-progestative afin de diminuer les risques de survenue de pathologies cardiaques ou neuro-dégénératives. Et, même si certaines de ces études possèdent un effectif de population d'étude trop faible pour les transposer à une population entière, leurs résultats sont tout de même très réconfortants et nous poussent encore plus à croire que la mise en place du THS dans le cadre d'une fenêtre d'intervention pourrait offrir une meilleure prise en charge chez la femme et même de nouvelles perspectives.

Pour aller dans ce sens, nous pouvons citer les travaux de Marfella qui s'est penché sur la stabilité des plaques d'athérome lors de l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif initié dans les premières années de la ménopause. [49]

Alors même que les protocoles de traitements actuels imposent l'arrêt du THS lors de la découverte de plaque d'athérome, cette étude montre que la composition de la plaque serait différente sous THS et semblerait plus stable, diminuant ainsi le risque de formation d'un thrombus par décollement d'une de ces plaques.

L'arrêt du THS et ainsi des réactions biologiques mises en jeu par son utilisation pourrait ne pas être le meilleur choix pour la patiente, surtout si son état de santé se dégrade.

Une autre étude a été menée sur la vasodilatation flux-dépendante de l'artère brachiale lors de l'utilisation d'un THS, les résultats de l'étude montrent bien une vasodilatation dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans, même lors de la présence de facteurs de risque chez les patientes. [50]

Encore une fois l'administration du THS au moment opportun se révèle bénéfique.

c) « Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease ». [52]

L'objectif de cette étude a été d'obtenir une estimation valable du risque cardiovasculaire associé à la ménopause en raison de la perte de la fonction ovarienne et de la carence ultérieure des oestrogènes.

Une recherche bibliographique des études observationnelles a ainsi été réalisée de 1966 à 2004.

18 études ont été sélectionnées, une mise en commun des résultats de ces études par une méthode de variance a permis de réaliser une estimation du risque relatif avec un intervalle de confiance à 95 %.

Les résultats montrent que le risque de maladie cardiovasculaire après ovariectomie bilatérale avant la ménopause est presque triplé : $RR = 2,62 (2,05-3,35)$ et que le risque de survenue de maladie cardio-vasculaire est supérieur chez une femme ménopausée précocement par rapport à une femme ménopausée à 50 ans avec un risque correspondant : $RR = 1,25 (1,15-1,35)$.

Ces données montrent ainsi que, plus la privation de sécrétion endogène arrive tôt, plus le risque cardio-vasculaire augmente, avec un risque encore plus fort lors des ménopauses chirurgicales.

Pour compléter cette étude, il serait bon de savoir si une supplémentation, dans les années suivant la ménopause (chirurgicale ou biologique), d'hormones permettrait de réduire le risque.

Cette interrogation est en partie satisfaite par les travaux de la *Mayo clinic* du Minnesota : « Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy ». Les chercheurs de ce prestigieux établissement américain ont ainsi étudié la mortalité associée aux maladies cardio-vasculaires et l'effet d'une thérapie oestrogénique chez les femmes ayant subi une ovariectomie uni ou bilatérale précoce.

d) « Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy ». [53]

Cette étude de cohorte avec un suivi au long cours a impliqué 1274 femmes avec ovariectomie unilatérale et 1091 femmes avec ovariectomie bilatérale.

Chaque membre de la cohorte de l'ovariectomie a été apparié selon son âge à une femme de référence de la même population et n'ayant pas subi d'ovariectomie.

La mortalité associée aux maladies cardio-vasculaires a été étudiée au cours d'un suivi moyen de 29,5 ans.

Les risques de mortalité associée à un risque cardiovasculaire ont été calculés par rapport aux femmes référentes :

	Risque relatif (RR) avec IC à 95 %
Femmes avec ovariectomie unilatérale	0,82 (0,67-0,99)
Femmes avec ovariectomie bilatérale	1,44 (1,01-2,05)
Femmes avec ovariectomie bilatérale et avec une supplémentation oestrogénique	0,65 (0,30-1,41)
Femme avec ovariectomie bilatérale sans supplémentation oestrogénique	1,84 (1,27-2,68)

Tableau 7 : Risque relatif de mortalité associé à un risque cardiovasculaire par rapport aux femmes de référence.

Les résultats parlent d'eux-mêmes et, en plus d'illustrer l'importance des œstrogènes face aux risques de décès par maladies cardio-vasculaires, nous constatons que le risque de décès lors d'une ovariectomie bilatérale (cf : « Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease ») est très fortement diminué lors de l'administration d'œstrogènes.

Cette étude de la *Mayo clinic* a aussi évalué le risque de survenue de pathologies neuro-dégénératives (démence et maladie de Parkinson) liées à une privation oestrogénique précoce.

e) « Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause ».
[54]

Face à l'augmentation des preuves de laboratoire pour un effet neuro-protecteur des oestrogènes et face à la pauvreté des preuves cliniques et épidémiologiques souvent contradictoires, les chercheurs de la *Mayo clinic* ont étudié le risque ultérieur de démence ou de troubles cognitifs associés à une privation oestrogénique avant la ménopause (ovariectomie uni et bilatérale).

Les mêmes méthodes que l'étude précédente ont été employées mais seulement sur 813 femmes avec ovariectomie unilatérale, 676 femmes avec ovariectomie bilatérale et les résultats ont été obtenus par rapport à des femmes référentes.

Le déclin cognitif a été évalué par un entretien direct ou par un proche.

Les femmes avec ovariectomie unilatérale ou bilatérale avaient un risque accru de développer des troubles cognitifs ou de démence par rapport au groupe de référence, RR = 1,46 (1,13-1,90) avec un intervalle de confiance à 95 %.

	Ovariectomie	Ovariectomie associée à une thérapie oestrogénique
Avant 38 ans	RR = 2,89 (1,86-4,48)	
Avant 45 ans	RR = 1,54 (1,06-2,23)	
Au-delà de 45 ans	RR = 1,22 (0,99-1,65)	
Arrêt du traitement avant 50 ans		RR = 1,89 (1,27-2,83)
Traitement jusqu'à 50 ans		RR = 0,79 (0,25-2,54)

Tableau 8 : Risque relatif de déclin cognitif avec un intervalle de confiance à 95 %

Il est intéressant de remarquer que plus la chirurgie a eu lieu à un âge jeune, plus le risque de déclin augmente.

Les résultats concernant le sous-groupe ayant bénéficié d'une supplémentation oestrogénique montrent bien que les œstrogènes possèdent un pouvoir protecteur sur les pathologies neuro-dégénératives (RR = 0,79 (0,25-2,54), à condition qu'ils soient administrés jusqu'à l'âge de 50 ans.

L'effet de la thérapie de supplémentation en oestrogènes est fonction de l'âge et les résultats obtenus suggèrent une « fenêtre d'âge critique » pour la neuro-protection, c'est-à-dire que le traitement, s'il doit être initié, doit l'être rapidement et au moins pendant un temps minimum, sinon le sur-risque de déclin cognitif n'est pas prévenu (RR = 1,89 (1,27-2,83)) si la supplémentation est arrêtée avant 50ans.

Cette étude montre, pour la première fois, qu'un arrêt prématuré de la fonction ovarienne expose à un risque de démence et que la supplémentation en oestrogènes permet d'annuler ce risque.

Là encore la notion de fenêtre d'intervention prend tout son sens si l'on veut pouvoir bénéficier d'une protection neuro-dégénérative.

Toujours dans le cadre d'une neuro-protection, la notion de fenêtre d'intervention se renforce encore plus si l'on regarde les travaux la « *cash country study* »

f) [« Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women : The cash country study »](#). [55] [56]

Cette étude a été motivée par les publications antérieures montrant qu'il y avait un risque plus important de maladie d'Alzheimer chez la femme que chez l'homme à 80 ans et par les conclusions des neurosciences fondamentales qui suggéraient que l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif pouvait réduire le risque de maladie d'Alzheimer chez la femme.

Une étude prospective sur l'incidence des démences a ainsi réuni 1357 hommes âgés en moyenne de 73,2 ans et 1889 femmes âgées en moyenne de 74,5 ans. Certains participants prenaient déjà lors du recrutement une supplémentation en calcium, en complexe vitaminique ou un THS, certains ne prenaient rien.

Après 3 ans de suivi, 2,6 % des hommes ont développé une maladie d'Alzheimer contre 4,7 % chez les femmes. Le risque relatif ajusté associé au développement d'une maladie d'Alzheimer chez la femme, après 80 ans, par rapport à l'homme a été estimé à : $HR = 2,11$ (1,22-3,86) avec un intervalle de confiance à 95 %.

Cependant les femmes ayant utilisé un THS bénéficient d'un risque moindre sur la survenue de la maladie d'Alzheimer par rapport aux autres femmes n'ayant pas bénéficié de ce traitement : $RR = 0,59$ (0,36-0,96).

Néanmoins le risque varie selon la durée d'utilisation du THS et il a été noté que, après 10 ans de traitement, le sur-risque de développement d'une maladie d'Alzheimer lié au sexe disparaît complètement :

Le risque relatif ajusté pour les femmes ayant utilisé un THS pendant au moins 10 ans, par rapport aux femmes non utilisatrices est $HR = 0,41$ (0,17-0,86) avec un intervalle de confiance à 95 % et $HR = 0,77$ (0,31-1,67) par rapport aux hommes, avec un intervalle de confiance à 95 %, les femmes qui ont utilisé un THS dès leur ménopause ont un risque de développer une maladie d'Alzheimer encore plus faible : $HR = 0,33$ (0,15-0,65)

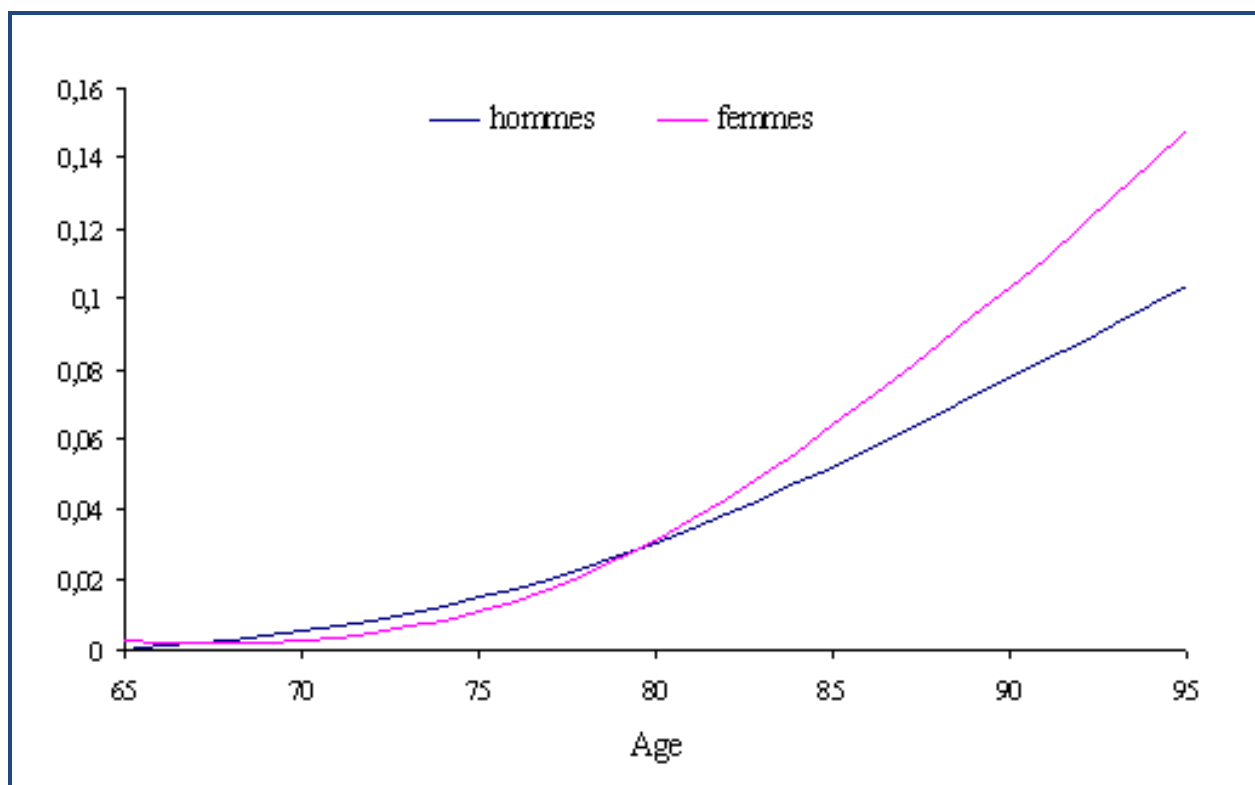
Les femmes ayant reçu une supplémentation en calcium ou en complexe vitaminique ne montraient aucun résultat semblable, le bénéfice en termes de risque est donc bien imputable au traitement hormonal substitutif.

Les femmes ayant utilisé un THS peu de temps avant les tests de diagnostic de démence n'ont aucune amélioration avec un risque relatif ajusté $HR = 1,08$ (0,59-1,91) avec un intervalle de confiance à 95 %, ce risque est calculé par rapport aux non utilisatrices, et nous remarquons que le $HR > 1$ traduit une aggravation moyenne de l'état neurologique des utilisatrices, mais le trop faible nombre de l'échantillon en

fait une donnée non significative, à moins que la durée du traitement ne dépasse 10 ans : HR = 0,55 (0,21-1,23)

Ainsi l'utilisation de THS est associée à une diminution du risque de survenue de maladie d'Alzheimer, mais il n'y a aucun avantage apparent avec l'utilisation courante (au moment du diagnostic) sauf si cette utilisation dépasse 10 ans, seulement il est difficile d'envisager la mise en place d'un traitement hormonal substitutif chez une personne âgée, connaissant le délai d'efficacité du THS, dans le cadre d'une prévention neuronale sur la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, au vu de ces résultats, le THS serait susceptible de réduire le risque de maladie d'Alzheimer chez la femme à condition qu'il soit instauré avant que le risque physiologique lié à l'âge ne soit trop élevé, d'autant plus que la protection n'est effective qu'au bout de 10 ans d'utilisation :



Graphique 17 : Incidence des démences. PAQUID 1988-2001 [56]

Une fois encore la notion de « fenêtre d'intervention » est, semble-t-il, indissociable des effets bénéfiques du traitement hormonal substitutif pour la prévention des démences, comme nous venons de le voir, et pour la prévention du risque cardiovasculaire, comme nous l'avons vu précédemment.

Le centre de recherche clinique de Ballerup au Danemark apporte encore plus de précisions sur l'effet protecteur du THS face au risque de troubles cognitifs.

g) « Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life ». [57]

Motivé par le rôle encore controversé de l'hormonothérapie et de son pouvoir protecteur sur le risque de troubles cognitifs chez la femme âgée, le centre de recherche clinique et de base de Ballerup a étudié l'impact de l'administration d'un traitement hormonal, pendant 2 à 3 ans dans les premières années de la ménopause, sur le risque de déficience cognitive 5 à 15 ans plus tard.

Un groupe de 343 femmes a reçu une hormonothérapie dans un essai contrôlé et randomisé contre placebo et a été réexaminé 5, 11 et 15 ans plus tard.

Parmi ces femmes, 261 ont reçu le traitement (hormonothérapie ou placebo) pendant 2 à 3 ans seulement et les 82 autres femmes ont continué le THS jusqu'à ce qu'elles soient réexaminées.

L'âge moyen des participantes lors du suivi était de 65 + /-3 ans.

Les fonctions cognitives ont été évaluées par le TSB test (The Short Blessed test) qui inclut des essais d'orientation, de concentration et de mémoire notés sur une échelle de 0 à 28 (un score ≥ 6 indique des troubles cognitifs).

Il a été retrouvé, pour les femmes ayant reçu 2 à 3 ans de traitement hormonal un risque de déficience cognitive (score TSB ≥ 6) diminué de 64 % : OR = 0,36 (0,15-0,90) avec un intervalle de confiance à 95 % par rapport à celles qui ont reçu le placebo.

Il y avait aussi une tendance à la diminution du risque de déficience cognitive chez ceux qui ont reçu le traitement au long terme.

Ceci suggère que la supplémentation à long terme pourrait ne pas être préjudiciable sur la fonction cognitive si traitement est initié au début de la ménopause, ces résultats sont ainsi en accord avec ceux de la « *Cash country study* » ce qui renforce leur légitimité.

Cette étude nous permet de suggérer que l'utilisation, à court terme, d'un traitement hormonal substitutif dans la phase précoce de la ménopause fournit une protection cognitive à long terme.

Ainsi, ces études nous laissent penser que, pour bénéficier d'une protection au niveau du système nerveux central en particulier sur le risque de démence et de déclin cognitif, le THM doit être instauré selon une « fenêtre d'intervention », c'est-à-dire, dans les premières années qui suivent le début de la ménopause, donné plus tard ce traitement ne permet pas l'acquisition de la même efficacité en termes de protection du risque de survenue d'événements délétères chez la femme âgée.

4) Molécules utilisées.

Comme nous le savons déjà les oestrogènes et les progestatifs possèdent chacun des propriétés à la fois bénéfiques et délétères sur l'organisme.

Les oestrogènes sont, par exemple, connus pour majorer le risque thrombo-embolique et les progestatifs pourraient augmenter, entre autres, le risque de cancer du sein.

Cependant, comme nous le savons aussi, il peut exister des différences entre chaque molécule d'une même famille en ce qui concerne leur efficacité et leur toxicité.

L'exploration des avantages et des risques que peuvent conférer chaque molécule d'une même famille est alors indispensable afin de comprendre les différences de résultats des nombreuses études disponibles, de maîtriser les traitements, comprendre leurs effets et d'apporter un service médical optimal.

Les études WHI et HERS ont été réalisées avec le même progestatif.

Les résultats similaires de ces deux études sur les risques montrent le rôle délétère de l'acétate de médroxyprogestérone.

Depuis 2002, d'autres études ont recherché les risques liés à l'administration de progestatifs autre que la MPA, comme l'étude E3N par exemple.

a) Etude française « E3N ». [58] [59] [60]

Ce qui est rare de nos jours en France, c'est la réalisation d'études à grande échelle. Il peut exister une variabilité importante entre les populations de chaque pays ou de chaque continent que ce soit en fonction de leurs modes de vie, de leurs habitudes alimentaires ou de leur matériel génétique, c'est pourquoi une étude sur la population française est sans conteste le meilleur modèle pour tester un traitement destiné à être utilisé sur cette même population.

L'étude E3N ou **Etude Epidémiologique** auprès des femmes de la **MGEN** (mutuelle générale de l'éducation nationale) est une étude de cohorte prospective qui a été initiée en 1990 et qui est toujours en cours.

Comme son intitulé l'indique, il s'agit d'une enquête épidémiologique rétrospective (niveau de preuve de grade 3).

Depuis son commencement en 1990 chaque participante enrichit l'étude en remplissant des questionnaires, tous les 2 à 3 ans, fournissant des informations principalement sur son mode de vie et sur le traitement hormonal qu'elle utilise.

Sur les 100 000 femmes volontaires participant à cette étude, 25 000 ont accepté de réaliser un prélèvement sanguin et 50 000 un prélèvement salivaire, ajoutant ainsi aux informations épidémiologiques des données biologiques qui seront utilisées ultérieurement.

Cette étude est également réalisée grâce à la collaboration des médecins traitants et des structures de soins (laboratoires d'analyses ou hôpitaux).

Notons également que l'étude E3N est la composante française de l'étude EPIC (**E**uropean **P**rospective **I**nterinvestigation into **C**ancer and **N**utrition) explorant les relations entre la survenue des cancers (principalement le cancer du sein) et l'alimentation.

Neuf autres pays européens participent à cette étude, il s'agit de la Suède, la Norvège, la Hollande, le Danemark, l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie, la Grèce et l'Espagne.

Au total plus de 500 000 personnes participent à cette étude EPIC.

Les auteurs de cette étude se donnent pour mission d'éclaircir le rôle de certains paramètres, dont la prise de traitements hormonaux, dans la survenue des cancers chez la femme.

En ce qui concerne le traitement hormonal substitutif et le risque de survenue de cancer du sein, l'équipe E3N a analysé les données de 80 377 femmes ménopausées, cette étude a retrouvé, après un suivi de 8,1 ans, des risques différents en fonction de la nature du progestatif utilisé.

Risques relatifs avec un intervalle de confiance à 95% :

- RR=1,29(1,02-1,65) pour les oestrogènes seuls.
- RR=1(0,83-1,22) pour les oestrogènes associés à la progestérone naturelle.
- RR=1,16(0,94-1,43) pour les oestrogènes associés à la dydrogestérone.
- RR=1,69(1,50-1,91) pour les oestrogènes associés à un autre type de progestatif.

Aucune donnée n'a permis de mettre en évidence de différence en fonction du mode d'administration du traitement, quelles que soient les molécules utilisées.

Ces résultats nous montrent ainsi que la prise d'un progestatif est bien associée à un sur-risque de survenue de cancer du sein, comme le montraient les résultats de la WHI, sauf avec la progestérone naturelle et la dydrogestérone.

Cependant aucune étude de grade 1 (prospective randomisée contre placebo) ne permet actuellement de valider ces résultats.

b) « Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy ». [61]

L'équipe finlandaise de H. Lyytinen fournit des résultats plus précis sur le risque lié à l'utilisation de progestatifs autre que la progestérone naturelle ou à son isomère (dydrogestérone) dans l'étude intitulée « *Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy* ».

Cette dernière étude montre le risque associé à l'utilisation de l'acétate de noréthistérone et de l'acétate de médroxyprogestérone après 5 ans d'utilisation avec des risques respectifs, avec un intervalle de confiance à 95%, de :

- RR=2,03(1,88-2,18) pour l'acétate de noréthistérone
- RR=1,64(1,49-1,79) pour l'acétate de médroxyprogestérone.

c) Etude PEPI : The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial [62]

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo qui a duré 3 ans et qui a fait intervenir 875 femmes ménopausées, en bonne santé, âgées de 45 à 64 ans et qui n'avaient aucune contre-indication connue à l'hormonothérapie.

Les participantes étaient affectées au hasard, en nombre égal, aux groupes suivants :

- (1) : Placebo.
- (2) : Œstrogène conjugué équin à 625 mg/j.
- (3) : Œstrogène conjugué équin à 0,625 mg/j associé à l'acétate de médroxyprogestérone à 10 mg/j 12 jours/mois (cyclique).
- (4) Œstrogène conjugué équin 625 mg/j associé à l'acétate de médroxyprogestérone à 2,5 mg/j (continu).
- (5) Œstrogène conjugué équin à 625 mg/j associé à de la progestérone naturelle à 200 mg/j 12 jours/mois (cyclique).

Groupe	(1) Placebo	(2) ECE seul	(3) ECE+MPA cyclique	(4) ECE+MPA continu	(5) ECE+PM cyclique
HDL-C	↘ 0, 03 mmol/l	↗0,14 mmol/l	↗ 0,03 à 0,04 mmol/l		↗ 0,11mmol/l
Cholestérol		↘ moyenne de 0,37 à 0,46 mmol/l par rapport au placebo			
Triglycérides		↘ moyenne de 0,13 à 0,15 mmol/l par rapport au placebo			
Fibrinogène	↗0,10g/l	Δ -0,02 à 0,06 g/l			

Tableau 9 : Résultats des 5 groupes sur les paramètres biologiques étudiés.

Les traitements, dans les 4 groupes, « oestrogènes seuls » ou « oestrogènes en association avec un progestatif » améliorent les taux circulants de HDL, des triglycérides et du fibrinogène en faveur d'une diminution du risque cardiovasculaire.

Le groupe (2) « œstrogène seul » est celui qui montre les meilleurs résultats sur les taux circulants de HDL mais le sur-risque d'hyperplasie de l'endomètre associé à ce traitement limite son utilisation chez la femme hystérectomisée.

Les groupes (3) et (4) (utilisation de médroxyprogestérone) montre quant à eux les moins bons résultats sur le taux de HDL sanguin.

Les résultats de l'étude PEPI sont en accord avec la notion de protection vasculaire apportée par la mise en place d'une hormonothérapie au moment de la ménopause, mais la nature du progestatif utilisé montre des résultats différents et là encore l'utilisation d'acétate de médroxyprogestérone provoque des résultats moins bénéfiques que ceux de l'utilisation de la progestérone micronisée pour la protection cardio-vasculaire.

5) Impact de la voie d'administration.

L'impact de la voie d'administration des oestrogènes est aujourd'hui bien connu, de nombreuses études ont testé l'influence de la voie transdermique par rapport à la voie orale sur les risques du traitement.

La métabolisation des oestrogènes n'est pas la même par voie orale et par voie transdermique, effectivement, l'effet du premier passage hépatique est évité lorsque les oestrogènes sont utilisés sous forme topique ce qui explique la différence des résultats retrouvés dans les études décrites dans cette sous-partie.

Il a été retrouvé un bilan biologique différent chez les utilisatrices de THS par voie orale et par voie topique.

a) « Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women ». [63]

Comme nous le montre cette étude, l'administration d'œstrogènes par voie orale et par voie transdermique n'offre pas les mêmes avantages et on observe une modification de la quantité des facteurs de coagulation, des marqueurs de l'inflammation ainsi qu'une modification du bilan lipidique.

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous montrent que l'administration d'oestradiol par voie orale modifie la fonction de coagulation vers une

hypercoagulabilité et augmente la concentration sérique de la CRP alors que l'administration d'oestradiol par voie transcutanée ne modifie pas ces paramètres.

	Oestradiol voie orale	Oestradiol voie transdermique	placebo
Antigène de facteur VII : [FVIIag] sang	↗	=	=
Facteur VII activé : [FVIIa] sang	↗	=	=
Marqueur de la prothrombine activé : [Facteur 1+2] sang	↗	=	=
[PAI-1] sang	↘	=	=
[tPA] sang	↘	=	=
[D-dimère] sang	↗	=	=
[E-Sélectine soluble] sang	↘	=	=
[CRP] sang	↗	=	=
[HDL] sang	↗	=	=
[LDL] sang	↘	=	=
[Triglycérides] sang	↗	=	=

Tableau 10 : Evolution des paramètres biologiques sanguins selon la voie d'administration par rapport au placebo.

b) Etude ESTHER : « EStrogen and THromboEmbolic Risk study group ». [64]

Dès le mois d'août 2003, les premières publications des résultats de l'étude ESTHER sous le nom : « *Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk* » ont permis d'envisager une perspective d'avenir favorable quant à l'utilisation, à moindre risque, du THS en ce qui concerne la survenue d'accidents thrombo-emboliques.

Le docteur Pierre-Yves Scarabin, directeur des recherches à l'INSERM a lancé, avec son équipe, des investigations qui ont notamment permis de montrer l'importance de la voie d'administration des oestrogènes dans la survenue des événements thrombo-emboliques chez les utilisatrices de THS.

ESTHER est une étude française menée de 1999 à 2006 et réalisée au sein de 8 hôpitaux.

Il s'agit d'une étude cas-témoins (étude observationnelle rétrospective).

Cette étude visait à examiner l'effet de la voie d'administration des oestrogènes sur le risque d'événement thrombo-embolique veineux.

Il a été retrouvé, lors de cette étude, que les utilisatrices de THS par voie orale avaient 4 fois plus de risque de développer un accident thromboembolique veineux que les utilisatrices de THS par voie transdermique, les odds ratio des événements thrombo-emboliques, avec intervalle de confiance à 95%, correspondants étaient les suivants:

- OR=3,5(1,8-6,8) pour la voie orale.
- OR=0,9(0,5-1,6) pour la voie transdermique.

Cette étude montre bien le bénéfice apporté par l'utilisation du THS à la française.

Néanmoins, il ne s'agit que d'une étude apportant un niveau de preuve de grade 2 et même si aucune autre étude, quel que soit son niveau de preuve, n'indique que l'utilisation topique des œstrogènes pourrait être délétère, les autorités françaises en matière de santé demandent des études de niveau de preuve de grade 1 pour admettre l'avantage apporté par l'utilisation transdermique des oestrogènes.

c) KEEPS « Kronos Early Estrogen Prevention Study ». [65] [66] [67]

L'étude KEEPS (**K**ronos **E**arly **E**strogen **P**revention **S**tudy) a été réalisée pendant une durée de quatre ans dans 9 centres hospitaliers publics américains.

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle contre placebo, où 729 femmes ménopausées âgées de 42 à 58 ans (âge moyen de 52 ans) ont été

recrutées pour examiner si les œstrogènes administrés par voie orale (conjugués équins) ou par voie transdermique (patch) diminuaient ou favorisaient l'athérosclérose (facteur favorisant l'infarctus et les accidents vasculaires cérébraux). Les participantes à l'étude ont été divisées en trois groupes et ont reçu, soit un œstrogène transdermique, soit un œstrogène par voie orale, soit un placebo. Les femmes qui ont reçu un œstrogène ont également reçu de la progestérone :

- Groupe 1 : placebo.
- Groupe 2 : Estrogènes conjugués équins 0.45 mg/jour (Premarin® 0,45 mg) et de la progestérone micronisée orale à 200 mg/jour pendant 12 jours/mois.
- Groupe 3 : Estradiol transdermique à 50 µg/jour (Climara®) et de la progestérone micronisée orale à 200 mg/jour pendant 12 jours/mois.

Après 4 ans de traitement, le risque cardio-vasculaire lié à l'administration d'un THS a été exploré par la mesure de l'épaisseur de la paroi vasculaire (intima-media : IMT) au niveau des carotides par échographie ainsi que par une évaluation de l'état de calcification des artères coronaires (CAC) par tomographie.

Les auteurs ont également observé l'évolution de certains paramètres impliqués dans la survenue des pathologies liées à la ménopause et au vieillissement chez la femme : bilan lipidique, tension artérielle, équilibre insulino-glucidique, densité minérale osseuse (DMO), densité mammographique, cognition, qualité de vie, sexualité (lubrification et douleurs), trouble de l'humeur, bouffées de chaleur (BCV)...

	Groupe 1 (placebo)	Groupe 2 (v.o.)	Groupe 3 (patch)
IMT	=	=	=
CAC	=	=	=
[HDL] sanguin	=	↗	=
[LDL] sanguin	=	↘	=
[Triglycérides] sanguin	=	↗	=
[CRP] sanguine	=	↗	=
Tension artériel	=	=	=
Pathologie thrombo-embolique	=	=	=
Insulino-résistance	=	=	↘

DMO	=	↗	↗
Cancer du sein	=	=	=
Cancer de l'endomètre	=	=	=
Qualité de vie (Humeur, BCV...)	↘	↗	↗

Tableau 11 : Effets du traitement par groupe pour l'étude KEEPS.

Ainsi les résultats de cette étude montrent que le traitement hormonal de la ménopause (progestérone micronisée 12j/mois + estradiol en patch) débuté peu de temps après le début des troubles de la ménopause (âge moyen de 52 ans) n'améliore pas seulement ces troubles, mais permet également de bénéficier d'une meilleure qualité de vie (humeur, sexualité) sans présenter d'effets indésirables importants en ce qui concerne le risque de cancer (sein et endomètre) et le risque de maladie thrombo-embolique (AVC, infarctus).

Il faut néanmoins préciser que le bénéfice (non significatif) de l'évolution des CAC a été retrouvé chez les femmes qui présentaient déjà, à l'inclusion, des calcifications et ce qui a été observé est une moindre progression de ces dernières.

Pour les autres, qui avaient des coronaires parfaitement saines lors de leur recrutement, il a été retrouvé un effet équivalent sur la moindre progression des CAC chez les femmes traitées par voie orale ou transdermique.

De plus, même s'il avait déjà été observé une modification du bilan lipidique lors de l'administration par voie orale d'œstrogènes, la diminution de l'insulino-résistance et de la glycémie retrouvées chez les utilisatrices de THS par voie cutanée n'étaient pas attendues et offre un avenir favorable, maintenant que de nombreuses pistes s'accumulent, nous montrant qu'une insulino-résistance élevée semblerait être associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer (travaux expérimentaux de l'équipe de Suzanne Craft).

Même si la méthode de cette étude correspond au Gold standard des investigations médicales, le trop faible nombre de participants ne permet pas de lui donner un niveau de preuve scientifique de grade 1, ce qui explique peut être son absence au sein du dernier rapport d'évaluation de l'HAS sur la réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause du 28 mai 2014.

6) Rapport d'évaluation des THM de la Commission de la Transparence.

a) Résumé du rapport d'évaluation de la CT (HAS) sur les THM du 28 mai 2014: [68]

En mai 2014, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un rapport intitulé « Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause » ayant pour but la réévaluation de l'ensemble des spécialités indiquées dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

La Commission de la Transparence possède, entre autres, la mission de fixer les SMR et ASMR des médicaments et de leur accorder ou non une prise en charge par la sécurité sociale.

Ce rapport a pour but de réévaluer le SMR de l'ensemble des spécialités pharmaceutiques indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause par la réalisation d'une analyse critique de l'ensemble des données scientifiques existant dans la littérature ou déposées par les laboratoires depuis 2008.

Malgré la richesse des études réalisées depuis 2008 et l'ensemble des éléments montrant les difficultés de transposition de la WHI sur le modèle français, il est regrettable de voir que le rapport du 28 mai 2014 s'appuie principalement sur les études et les suivis d'études de la WHI et de la MWS.

Alors que l'ensemble des spécialistes en la matière arguent pour un bénéfice de l'utilisation de la voie transdermique, de la mise en place du THM dans un délai précoce après le début de la ménopause (fenêtre d'intervention) et de l'utilisation préférentielle de la progestérone naturelle (progestérone micronisée) ou de son isomère (dydrogestérone) par rapport aux autres progestatifs existants, les analyses de la Commission de la Transparence montrent, à l'inverse, qu'aucun élément ne permet de montrer de bénéfice pour les modalités d'utilisations du THM décrites précédemment.

Notons également, dans ce rapport, l'absence de l'étude KEEPS, qui aurait pu avoir une place au sein de ce dossier, cette omission peut s'expliquer par une valeur statistique de l'étude trop faible en raison du nombre restreint de participantes.

b) Conclusions et discussions :

Dans l'état actuel des connaissances et après une revue détaillée des études prises en compte par l'HAS, aucune information ne permet de distinguer une différence de risque associée à la prise d'un THS dans les premières années suivant le début de la ménopause, par voie transdermique ou par l'utilisation de la progestérone naturelle ou de son isomère.

Même si le rapport de l'HAS précise tout de même que certains éléments de preuve de niveau 2 laissent penser qu'un bénéfice pourrait être attendu lors de la mise en

place d'un THM suivant les modalités d'utilisation décrites dans le paragraphe précédant, la référence, pour le gouvernement français, reste encore l'essai WHI malgré les difficultés de transposition de cette étude sur le modèle français comme nous l'avons vu dans la partie 4, 2) de la thèse.

A noter tout de même que le suivi post interventionnel de la WHI montre que les risques d'événement thrombo-embolique, d'AVC et de cancer imputé au THM rejoignent les risques associés au groupe sous placebo.

Ce rapport reconnaît que le THM reste le traitement le plus efficace dans le traitement des troubles de la ménopause, en particulier sur les bouffées de chaleur et que si la tibolone montre une efficacité moindre sur ces mêmes symptômes, elle a l'avantage de réduire la survenue de métrorragies.

Les données analysées ne modifient pas les recommandations et les conclusions sur les THM du dernier rapport de 2008.

Le THM est toujours admis au remboursement.

Le SMR (important) est le même que ce soit pour un traitement à base de MPA, de progestérone naturelle, ou pour un traitement utilisé par voie orale ou transdermique.

Il est regrettable de voir que de nombreuses études explorant les différences de risques associés au type de progestatif, au délai d'instauration du traitement et selon la voie d'administration utilisée ne sont pas prises en compte ou ne sont pas citées dans le rapport de mai 2014. Ce choix est argumenté par une insuffisance de niveau de preuve scientifique de ces études et effectivement seule les études de grade 1 sont prises en compte.

En ce qui concerne les THM, peu d'études de grade 1 existent car ce type d'études nécessite beaucoup de temps avec un investissement financier et logistique très important.

Les études de grade inférieur ne sont pas de mauvaises études et les professionnels qui les réalisent sont tout aussi compétents, il pourrait ainsi être judicieux d'utiliser et de s'inspirer des études prometteuses mais de faible niveau de preuve pour définir et solliciter de grandes études randomisées qui feront référence plutôt que de se cantonner toujours aux mêmes standards (WHI).

c) Historique des recommandations françaises sur le THM : [69] [70] [71] [72] [68]

Le **12 juillet 2002**, après les premiers résultats du bras ECE+MPA, un communiqué de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) préconise, dans l'attente d'une évaluation approfondie, les recommandations suivantes [69] :

- toute prescription d'un THS dans les indications autorisées doit être précédée d'un interrogatoire et d'un bilan clinique et biologique pour rechercher les contre-indications et les facteurs de risque,
- l'intérêt d'un renouvellement du THS doit être évalué régulièrement par le médecin traitant.

Rappelons les contres indications relatives au THM :

- cancer du sein connu ou suspecté, ou autres tumeurs dont le développement dépend de la quantité d'estrogènes (exemple : cancer de l'utérus)
- antécédents ou maladies thromboemboliques veineuses ou artérielles en cours (exemple : phlébite, embolie pulmonaire, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral)
- hémorragie génitale d'origine inconnue, affection hépatique aigüe ou chronique ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques,
- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients du THM.

Puis le **11mai 2004**, l'Afssaps (ANAES) a publié un rapport d'audition public intitulé [70] :

« Les traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause, orientations générales, conclusions et recommandations ».

Précisant la validité des études étrangères et le manque d'étude française.

Ce rapport d'orientation rappelle qu'aucun argument ne permet d'écarter que des effets similaires puissent être observés avec les produits et formes d'administration utilisés en France et sur la population de femmes françaises.

La commission proposa alors les recommandations suivantes :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Le THM est indiqué chez une femme présentant des troubles du climatère gênants ou perçus comme tels et qui consulte à cet effet. - La prescription d'un THM est subordonnée à la délivrance d'une information objective sur les bénéfices et les risques relatifs au THS et à son acceptation par la patiente. - Il est recommandé d'informer les patientes de moins de 65 ans qui utilisent un THM depuis moins de 5 ans de l'existence d'un sur-risque potentiel, pour quelque temps, de cancer du sein. - Il n'est pas recommandé de prescrire de manière systématique un THS à la survenue de la ménopause avec comme seul objectif la préservation du capital osseux ou la prévention des fractures. - Un antécédent personnel de cancer du sein est une contre-indication à la prescription de THS. |
|---|

- En cas d'hystérectomie, il est recommandé de ne pas prescrire de THS estroprogestatif mais de prescrire un THS par œstrogènes seuls.
- S'agissant des facteurs de risque cardio-vasculaires, il est recommandé de ne pas prescrire de THS à des femmes présentant un antécédent d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie veineuse thrombo-embolique. Dans le cas d'une femme à haut risque cardio-vasculaire, il est recommandé de ne pas prescrire un THS ou de l'interrompre tant que le haut risque persiste.
- En cas de prescription d'un THS il est recommandé de surveiller régulièrement le risque cardio-vasculaire (pression artérielle, cholestérol total et HDL, glycémie, tabagisme) et un interrogatoire pour rechercher l'existence d'antécédents cardio-vasculaires.
- La persistance des troubles doit amener à augmenter progressivement la posologie, la survenue de signes d'hyperœstrogénie doit inversement amener à diminuer la posologie œstrogénique.
- Le traitement doit être arrêté en cas d'apparition d'une contre-indication.
- Il paraît opportun de vérifier la nécessité de poursuivre le traitement une fois par an.
- La réapparition des troubles et la confirmation par la patiente de sa volonté de poursuivre le traitement pourront amener à reprendre le traitement.

L'Afssaps réalisa en **juin 2006** un « point d'étape » visant, si besoin, à modifier les recommandations sur les THM grâce aux nouvelles études existantes depuis 2002. Les recommandations furent identiques à celles précédemment émises malgré des études montrant une potentielle diminution du risque selon les modalités d'utilisation du THM (voie transdermique, molécules mises en jeu). [71]

Le **12 février 2008**, l'Afssaps a réuni de nouveau un groupe de travail chargé de réaliser une actualisation des recommandations relatives au THM grâce à l'analyse de nouvelles données publiées depuis juin 2006, date des dernières recommandations sur le THM émises par l'Afssaps. [72]

Dans les conclusions du rapport de 2008, l'agence française précisait bien qu'il existe une augmentation du risque de cancer du sein chez la femme recevant un THM oestroprogestatif mais que ce **risque pouvait varier en fonction du type de THM utilisé** (risque plus faible avec la progestérone naturelle ou son isomère). Cependant, les auteurs précisèrent aussi que l'analyse de ces nouvelles données ne pouvait conduire à modifier les recommandations de juin 2006 :

- Le THM est indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie
- Le THM doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications du traitement, réévalué au moins une fois par an.

Enfin, le 28 mai 2014, la haute autorité de santé réalisa un rapport d'évaluation des traitements hormonaux de la ménopause afin de réévaluer leur SMR (service médical rendu) en se fondant sur les données de la littérature publiées depuis 2008. Aucune modification des SMR (important pour tous sauf PHYSIOGYNE : modéré) ni des recommandations n'a été effectuée. [68]

7) Recommandations clefs du consensus international sur le traitement de la ménopause. [73]

Les recommandations nationales sur le THM en matière de prévention et de sécurité d'emploi ont peu évolué depuis 2002 malgré les nouvelles données existant depuis la parution des résultats de la WHI.

Les sociétés régionales de la ménopause ont alors publié et mis à jour des recommandations mais il existait des différences significatives dans les recommandations des différentes sociétés.

Ainsi, la société internationale de ménopause (IMS) a pris l'initiative d'organiser une rencontre entre les différents représentants des principales sociétés internationales afin d'obtenir un consensus sur les éléments importants du THM et de réaliser une liste des points clefs relatifs au traitement hormonal de la ménopause pour permettre aux femmes et aux prescripteurs d'utiliser ce traitement de la meilleure façon.

Voici la liste des points clefs déterminés lors du consensus international de la ménopause du mois de novembre 2012 et approuvés par les sociétés savantes :

- Le THM est le traitement le plus efficace pour les bouffées de chaleur post ménopausiques, quel que soit l'âge, mais les bénéfices l'emportent nettement sur les risques pour les femmes de moins de 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause.
- Le THM est efficace et peut être indiqué dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les femmes à risque avant 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause.
- Des études randomisées d'observation et des méta-analyses montrent que des doses habituelles d'oestrogènes peuvent diminuer les maladies coronariennes et la mortalité toutes causes confondues, pour les femmes de moins de 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause. Les données du traitement combiné dans cette population montrent la même tendance pour la mortalité, mais dans la plupart des essais randomisés il n'y a ni augmentation ni diminution des maladies coronariennes.
- Le traitement local, vaginal, par estrogènes à faible dose est à préférer pour les femmes qui se plaignent uniquement de sécheresse vaginale et de dyspareunie.
- Chez les femmes hystérectomisées, les estrogènes peuvent être prescrits seuls, mais si l'utérus est en place, un progestatif doit leur être associé.
- L'option d'un THM doit être une décision individuelle fondée sur un objectif de qualité de vie et de bonne forme en tenant compte de facteurs de risque

comme l'âge, la durée de la ménopause, les risques thromboemboliques, vasculaires (coronaropathie ou accident vasculaire cérébral (AVC)) et de cancer du sein.

- Les risques thromboemboliques et d'AVC augmentent avec les oestrogènes par voie orale, mais restent faibles avant 60 ans. Des études d'observation soulignent un moindre risque avec la voie transdermique.
- Le risque de cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans est un problème complexe. Le risque de cancer du sein est d'abord associé avec l'addition d'un progestatif aux oestrogènes et lié à la durée d'utilisation. Le risque attribuable au THM est faible et diminue à l'arrêt du traitement.
- Les doses et la durée du traitement doivent être en accord avec les objectifs thérapeutiques et la sécurité et doivent être individualisés.
- Pour les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée, le traitement systémique est recommandé au moins jusqu'à l'âge moyen habituel de la ménopause naturelle.
- L'utilisation de produits « bio identiques » n'est pas recommandée.
- L'état actuel des connaissances ne permet pas d'indiquer l'administration de THM aux femmes qui ont eu un cancer du sein.

Le consensus de novembre 2012 a été approuvé par les associations suivantes :

- The American Society for Reproductive.
- The Asia Pacific Menopause Federation.
- The Endocrine Society.
- The International Osteoporosis Foundation.
- The North American Menopause Society.
- La Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire.

CONCLUSION.

La carence oestrogénique chez la femme présente un retentissement très variable en fonction des individus, l'intensité de sa gêne conditionne la demande de soins et de conseils.

Les traitements reposent sur l'hygiène de vie, les éventuels compléments alimentaires et enfin des médicaments non hormonaux et hormonaux.

Le pharmacien a un rôle essentiel vis-à-vis des femmes ménopausées, car, comme le montre l'étude BOIRON sur l'exploration des freins et motivations des femmes pour le traitement des symptômes de la ménopause, elles manquent d'informations et de conseils pour leur permettre de faire face à ces changements de leur être, souvent difficiles à vivre, et pour lesquels une certaine fatalité finit par s'installer.

Les questionnaires déposés en officine révèlent le besoin et la volonté d'obtenir plus d'informations concernant le traitement hormonal de la ménopause. Ces informations pourront permettre d'optimiser le conseil officinal et ainsi l'état de santé des femmes souffrant des troubles de la ménopause.

Le pharmacien doit aussi calmer leur angoisse, vis-à-vis des traitements hormonaux qui s'est installée depuis 2002 suite à la sur-médiatisation des résultats de la WHI. Cette méfiance contraint la femme à se retrouver sans alternative pour le traitement des troubles associés à la ménopause alors que l'intérêt du THM est confirmé par la haute autorité de santé et les travaux scientifiques réalisés après la WHI.

Les différentes études publiées depuis confirment l'intérêt des oestrogènes associés ou non aux progestatifs dans le traitement des troubles de la ménopause, à condition que les indications soient correctement posées, la durée de traitement limitée et la surveillance rigoureuse.

Ces études montrent aussi que la voie d'administration transdermique, l'utilisation d'un progestatif naturel (progestérone ou son isomère) et l'instauration du traitement dans les premières années suivant le début

de la ménopause permettent l'acquisition d'une balance bénéfices-risques positive.

La richesse des études réalisées depuis 12 ans a permis de faire beaucoup progresser les connaissances sur le THM en terme de sécurité, cependant ces évolutions n'ont toujours pas permis au THM de retrouver la place qui devrait être la sienne. La réalisation d'études supplémentaires adaptées, possédant un bon niveau de preuve (grade 1), et prenant en compte les innovations dans la stratégie de mise en place du traitement pourrait fortement contribuer à la réhabilitation du traitement hormonal de la ménopause et ainsi améliorer le confort de vie des femmes, diminuer le risque de complications et le coût pour la société.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] INSERM. *INSERM Instituts thématiques «Dossier d'information : Ménopause »* [en ligne], octobre 2012. [www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/menopause]. (Consulté le 15 juin 2014).
- [2] Isabelle Lacroix, *Afabs en suisse, « biologie de la ménopause »* [en ligne], 10/06/05 [http://www.afabs.ch/bibliotheque/poly_menopause_lacroix/poly_menopause.htm]. (consulté le 21 juin 2014).
- [3] INSERM. *INSERM Instituts thématiques «Espace journaliste : Prédire l'âge de la ménopause chez les femmes ayant eu un cancer pédiatrique »* [en ligne], 22/11/2012. [<http://www.inserm.fr/espace-journalistes/predire-l-age-de-la-menopause-chez-les-femmes-ayant-eu-un-cancer-pediatrique>]. (Consulté le 22 juin 2014).
- [4] Harden, C. L., B. S. Koppel, A. G. Herzog, B. G. Nikolov, and W. A. Hauser. "Seizure Frequency Is Associated with Age at Menopause in Women with Epilepsy." *Neurology* 61, no. 4 (August 26, 2003): p. 451-455.
- [5] UVMaF « Les étapes de la vie génitale : de la puberté à la ménopause » [en ligne], 2012. [http://www.uvmf.org/UE-gynecologie/vie_genitale/site/html/cours]. (Consulté le 19 juin 2014)
- [6] Natisens, « anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin, graphique », [en ligne]. [http://www.natisens.com/Articles/Fecondation_in_vitro/Variations_hormonales_cycle.jpg] (consulté le 24 juin 2014)
- [7] Livre [en ligne]. Pharmacorama, [consulté le 02 juillet 2014]. Estrogènes, progestatifs et estroprogestatifs. Disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/livre/Estrogenes.pdf>
- [8] Marc Cantaloube. DAEU-Cours science de la nature et de la vie, chapitre 2 : régulation des cycles sexuels chez la femme. [<http://mcdubysvt.free.fr/DAEU/cycles%20sexuels.pdf>]. (Consulté le 28/08/14)
- [9] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. « Support de cours : Item 55 ménopause » [pdf]. 2010-2011. [<http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item55/site/html/cours.pdf>]. (Consulté le 29/08/14)
- [10] TAMBORINI, Alain. "Ménofiches. Périménopause: Quand Instauré Le THS En Pratique? (2)." *GENESIS*, no. 159 (Juin 2011): p14-15.
- [11] GEMVI, *gemvi, groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal « Fiche info-patiente »* [en ligne], 2013. [<http://www.gemvi.org/documents/fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf>]. (Consulté le 27 juillet 2014)
- [12] GEMVI, *gemvi, groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal « Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes associés à la ménopause : où en sommes nous ? »*, [en ligne]. [<http://www.gemvi.org/documents/actu-13-doc>]. (Consulté le 15 juillet 2014)

- [13] LOI N° 2009-879, (Art. L. 1411-11) Du 21 Juillet 2009 Portant Réforme de L'hôpital et Relative Aux Patients, À La Santé et Aux Territoires. 2009-879, 2009.
- [14] AMELI. Ameli.fr, « Prévention et santé : Le dépistage du cancer du sein » [en ligne], 13/12/11. [<http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/le-depistage-du-cancer-du-sein.php>]. (Consulté le 26/09/14)
- [15] HAS. Haute autorité de santé, « Fiche de synthèse recommandation et dépistage » [en ligne], 08/2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf]. (Consulté le 26/09/14)
- [16] Brambilla, D. J., and S. M. McKinlay. "A Prospective Study of Factors Affecting Age at Menopause." *Journal of Clinical Epidemiology* 42, no. 11 (1989): p. 1031-1039.
- [17] Law, M. R., and A. K. Hackshaw. "A Meta-Analysis of Cigarette Smoking, Bone Mineral Density and Risk of Hip Fracture: Recognition of a Major Effect." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 315, no. 7112 (October 4, 1997): p. 841-846.
- [18] Marrone, Jill A., Gianni F. Maddalozzo, Adam J. Branscum, Karin Hardin, Lynn Cialdella-Kam, Kenneth A. Philbrick, Anne C. Breggia, Clifford J. Rosen, Russell T. Turner, and Urszula T. Iwaniec. "MODERATE ALCOHOL INTAKE LOWERS BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN." *Menopause (New York, N.Y.)* 19, no. 9 (Septembre 2012).
- [19] Howard, Barbara V., Linda Van Horn, Judith Hsia, JoAnn E. Manson, Marcia L. Stefanick, Sylvia Wassertheil-Smoller, Lewis H. Kuller, et al. "Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 295, no. 6 (8 Février 2006): p. 655-666.
- [20] Santé-médecine.net, « bien-être : bienfait du sport sur la santé » [en ligne], 06/2014. [<http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/7405-bienfaits-du-sport-sur-la-sante>]. (Consulté le 17/0714)
- [21] Afssaps, Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apporté par l'alimentation-Recommandations. Mars 2005, 440p.
- [22] Afssaps, Rapport sur la DHEA Groupe ad hoc du 3 juillet 2001. Juillet 2001, 12p.
- [23] Winther, K., E. Rein, and C. Hedman. "Femal, a Herbal Remedy Made from Pollen Extracts, Reduces Hot Flushes and Improves Quality of Life in Menopausal Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Study." *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society* 8, no. 2 (Juin 2005): p162-170.
- [24] HAS, Commission de la transparence : avis du 6 avril 2011, ABUFENE 400 mg, comprimé. Avril 2011, 5p.
- [25] Dictionnaire Vidal. 90^e éd. Issy-Les-Moulineaux : Edition du Vidal, 2014. 2919p.
- [26] L'homéopathie pour bien vivre sa ménopause : Edition Similia, 1998 par Dr Evelyne Majer-Julian. 160p.

- [27] Base de données publiques des médicaments « Fiche info-EVISTA 60 mg, comprimé pelliculé » [en ligne], 26/09/2014. [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67365141#>]. (Consulté le 27/09/14)
- [28] THM : la relève ? GENESIS, novembre/décembre 2013, no. 176, p20.
- [29] MARANINCHI Dominique : Lettre aux professionnels de santé. Afssaps, octobre 2011. Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation du ranélate de strontium chez les patientes ménopausées ostéoporotiques.
- [30] HAS. Commission de la transparence : avis du 9 juillet 2014, PROTELOS 2 g, granulés pour suspension buvable. Juillet 2014, 23p.
- [31] Base de données publiques des médicaments « Fiche info-FORSTEO 20 microgrammes/80 microlitres » [en ligne], 26/09/2014. [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61122200>]. (Consulté le 27/09/14)
- [32] AFSSAPS. Ansm.santé.fr « Information générale sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause » [En ligne], juillet 2006. [http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e96a9c770ac2d3114c3779e2ae439a1.pdf]. (Consulté le 12 aout 2014)
- [33] Tamborini Alain. Ménopause et THM : quoi de neuf ?. Réalités en gynécologie-obstétrique, Mars/Avril/Mai 2013, no 168, p5-14.
- [34] LESJTA. *Lesjta*, « Ménopause : La tibolone » [En ligne], 2001. [http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=214] (Consulté le 11 aout 2014).
- [35] Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes associées à la ménopause : où en sommes-nous ? D. F. Archer, D. W. Sturdee, R. Baber , T. J. de Villiers , A. Pines , R. R. Freedman, A. Gompel, M. Hickey, M. S. Hunter, R. A. Lobo , M. A. Lumsden , A. H. MacLennan , P. Maki , S. Palacios, D. Shah , P. Villaseca et M. Warren
- [36] E. Lifrange, V. Bleret, J. Desreux, J.M. Foidart, P. Herman, C. Colin : Tibolone compared to the requirements of factual medicine (26es journées de la SFSPM, Nancy, novembre 2004)
- [37] ANSM, *ansm.sante*, « presse-communiqués : Tibolone arrêt de l'essai clinique lift » [En ligne], 12/02/2006. [[http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Tibolone-arret-de-l-essai-clinique-Lift/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Tibolone-arret-de-l-essai-clinique-Lift/(language)/fre-FR)]. (Consulté le 11 aout 2014).
- [38] Rossouw, Jacques E., Garnet L. Anderson, Ross L. Prentice, Andrea Z. LaCroix, Charles Kooperberg, Marcia L. Stefanick, Rebecca D. Jackson, 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: The Journal of the American Medical Association* 288, no. 3 (17 Juillet 2002): p321-333.

- [39] WIKIPEDIA, *Wikipédia the free encyclopedia* « Women's Health Initiative » [en ligne], 27/07/2014.
[http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Women%27s_Health_Initiative&oldid=618666609]. (Consulté le 24 août 2014)
- [40] WIKIPEDIA, *Wikipédia l'encyclopédie libre* « Essai randomisé contrôlé », [en ligne], 14/07/2014. [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Essai_randomis%C3%A9_contr%C3%B4l%C3%A9&oldid=105424087] (consulté le 4 septembre 2014)
- [41] Manson, JoAnn E., Rowan T. Chlebowski, Marcia L. Stefanick, Aaron K. Aragaki, Jacques E. Rossouw, Ross L. Prentice, Garnet Anderson, et al. "Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes during the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 310, no. 13 (2 octobre 2013): p.1353-1368.
- [42] AFSSAPS, *Afssaps* « Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause » [en ligne], 17/07/2002.
[<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Risques-du-traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause>]. (Consulté le 18 août 2014)
- [43] Hulley, S., D. Grady, T. Bush, C. Furberg, D. Herrington, B. Riggs, and E. Vittinghoff. "Randomized Trial of Estrogen plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 280, no. 7 (19 août 1998): 605-613.
- [44] GEMVI, *gemvi, groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal « le gemvi dans les congrès »* [en ligne], 11/12/2009. [<http://www.gemvi.org/congress-session-24.php>]. (Consulté le 20 juillet 2014)
- [45] Anderson, Garnet L., Marian Limacher, Annlouise R. Assaf, Tamsen Bassford, Shirley A. A. Beresford, Henry Black, Denise Bonds, et al. "Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 291, no. 14 (14 avril 2004): p.1701-1712.
- [46] Hsia, Judith, Robert D. Langer, Joann E. Manson, Lewis Kuller, Karen C. Johnson, Susan L. Hendrix, Mary Pettinger, et al. "Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease: The Women's Health Initiative." *Archives of Internal Medicine* 166, no. 3 (13 février 2006): p.357-365.
- [47] Manson, Joann E., Matthew A. Allison, Jacques E. Rossouw, J. Jeffrey Carr, Robert D. Langer, Judith Hsia, Lewis H. Kuller, et al. "Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification." *The New England Journal of Medicine* 356, no. 25 (21 juin 2007): p.2591-2602.

- [48] "ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring by Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain". *Circulation* volume 115, no. 3 (23 janvier 2007): p.402-426.
- [49] Marfella, Raffaele, Clara Di Filippo, Michele Portoghese, Franca Ferraraccio, Basilio Crescenzi, Mario Siniscalchi, Michelangelo Barbieri, et al. "Proteasome Activity as a Target of Hormone Replacement Therapy-Dependent Plaque Stabilization in Postmenopausal Women." *Hypertension* 51, no. 4 (Avril 2008): p.1135-1141.
- [50] Sherwood, Andrew, Julie K. Bower, Judith McFetridge-Durdle, James A. Blumenthal, L. Kristin Newby, and Alan L. Hinderliter. "Age Moderates the Short-Term Effects of Transdermal 17 β -Estradiol on Endothelium-Dependent Vascular Function in Postmenopausal Women." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27, no. 8 (August 1, 2007): p.1782-1787.
- [50] Atsma, Femke, Marie-Louise E. L. Bartelink, Diederick E. Grobbee, and Yvonne T. van der Schouw. "Postmenopausal Status and Early Menopause as Independent Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis." *Menopause (New York, N.Y.)* 13, no. 2 (April 2006): p.265-279
- [51] ANDRE, Gabriel. "Evolution Des Contre-Indications Cardiovasculaires Au THM Depuis La WHI." *Réalités En Gynécologie-Obstétrique*, no. 171, Janvier 2014: p.5-8.
- [52] Parker, William H., Michael S. Broder, Eunice Chang, Diane Feskanich, Cindy Farquhar, Zhimae Liu, Donna Shoupe, Jonathan S. Berek, Susan Hankinson, and JoAnn E. Manson. "Ovarian Conservation at the Time of Hysterectomy and Long-Term Health Outcomes in the Nurses' Health Study." *Obstetrics and Gynecology* 113, no. 5 (Mai 2009): p.1027-1037.
- [53] Rivera, Cathleen M., Brandon R. Grossardt, Deborah J. Rhodes, Robert D. Brown, Veronique L. Roger, L. Joseph Melton, and Walter A. Rocca. "Increased Cardiovascular Mortality Following Early Bilateral Oophorectomy." *Menopause (New York, N.Y.)* 16, no. 1 (2009): p.15-23.
- [54] Rocca, W. A., J. H. Bower, D. M. Maraganore, J. E. Ahlskog, B. R. Grossardt, M. de Andrade, and L. J. Melton. "Increased Risk of Cognitive Impairment or Dementia in Women Who Underwent Oophorectomy before Menopause." *Neurology* 69, no. 11 (11 septembre 2007): p.1074-1083.
- [55] Zandi, Peter P., Michelle C. Carlson, Brenda L. Plassman, Kathleen A. Welsh-Bohmer, Lawrence S. Mayer, David C. Steffens, John C. S. Breitner, and Cache County Memory Study Investigators. "Hormone Replacement Therapy and Incidence of Alzheimer Disease in Older Women: The Cache County Study." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288, no. 17 (6 novembre 2002): p.2123-2129.

- [56] Vieillissement, *M/S : médecine science*, mars 2006, Volume 22, numéro 3, p.288-296
- [57] Bagger, Yu Z., László B. Tankó, Peter Alexandersen, Gerong Qin, Claus Christiansen, and PERF Study Group. "Early Postmenopausal Hormone Therapy May Prevent Cognitive Impairment Later in Life." *Menopause (New York, N.Y.)* 12, no. 1 (Fevrier 2005): p.12-17.
- [58] GEMVI, *gemvi, groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal « le gemvi dans les congrès »* [en ligne], 9/12/2011. [<http://www.gemvi.org/congress-session-64.php>] (consulté le 21 juillet 2014)
- [59] INSERM, *Cohorte E3N « cohorte E3N-THM et risque de cancer du sein »* [en ligne], 23/09/2014. [http://www.e3n.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=124:thm-et-risque-de-cancer-du-sein&catid=91&Itemid=479] (consulté le 24 septembre 2014)
- [60] Fournier, Agnes, Franco Berrino, and Francoise Clavel-Chapelon. "Unequal Risks for Breast Cancer Associated with Different Hormone Replacement Therapies: Results from the E3N Cohort Study." *Breast Cancer Research and Treatment* 107, no. 1 (Janvier 2008): p.103-111.
- [61] Lyytinen, Heli, Eero Pukkala, and Olavi Ylikorkala. "Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women Using Estradiol-Progestogen Therapy." *Obstetrics and Gynecology* 113, no. 1 (Janvier 2009): p.65-73.
- [62] "Effects of Estrogen or Estrogen/progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial." *JAMA* 273, no. 3 (J18 janvier 1995): p.199-208.
- [63] Vehkavaara, S., A. Silveira, T. Hakala-Ala-Pietilä, A. Virkamäki, O. Hovatta, A. Hamsten, M. R. Taskinen, and H. Yki-Järvinen. "Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Inflammation and Serum Lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women." *Thrombosis and Haemostasis* 85, no. 4 (Avril 2001): p.619-625.
- [64] Scarabin, Pierre-Yves, Emmanuel Oger, Geneviève Plu-Bureau, and EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. "Differential Association of Oral and Transdermal Oestrogen-Replacement Therapy with Venous Thromboembolism Risk." *Lancet* 362, no. 9382 (9 aout 2003): p.428-432.
- [65] Harman SM, Manson J, Asthana S. Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women: initial finding of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). North American Menopause Society (NAMS), 2012
- [66] *KEEPS the Kronos Early Estrogen Prevention Study*, [en ligne], 3/12/2012. [<http://www.keepstudy.org>] (consulté le 28 aout 2014)

- [67] GEMVI, *gemvi, groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal* « actualités » [en ligne], 3/12/2012. [<http://www.gemvi.org/membres/actualite-article-16.php>] (consulté le 20 juillet 2014)
- [68] HAS, commission de la transparence. Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause, rapport d'évaluation 28 mai 2014, 91 p.
- [69] ANSM, *ansm.sante* « Presse-communiqués : Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause » [en ligne], 12/07/2002 [<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Risques-du-traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause>] (consulté le 13 juillet 2014)
- [70] HAS, Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, rapport d'orientation du 11 mai 2004, 78 p.
- [71] AFSSAPS, Mise au point : Le traitement hormonal de la ménopause (THM), point d'étape, juin 2006, 20 p.
- [72] ANSM, *ansm.sante* « Presse-communiqués : Traitement hormonal de la ménopause (THM) » [en ligne], 12/02/2008 [<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Traitement-Hormonal-de-la-Menopause-THM>] (consulté le 13 juillet 2014)
- [73] *Menopause* « Global consensus statement on menopausal hormone therapy-french » [en ligne] avril 2013 [<http://www.menopause.org/docs/default-source/professional/french--2013-global-consensus-statement-on-menopausal-hormone-therapy-french-edition.pdf?sfvrsn=0>] (consulté le 16 septembre 2014)
- [74] Philippe OBERLIN et Marie-Claude MOUQUET. Les fractures du col du fémur en France entre 1998 et 2007 : Quel impact sur le vieillissement ? *Etude et résultats*, avril 2010, 723, 6p.
- [75] WIKIPEDIA. *Wikipédia l'encyclopédie libre* « Cycle menstruel » [En ligne], 2/09/2014 [http://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle_menstruel] (consulté le 5 septembre 2014)
- [76] Etude d'efficacité du complément alimentaire MANHAE® contre placebo sur les troubles de la ménopause, Nutrisanté, 2009. 3p.
- [77] *Exploration des freins et motivations des femmes pour le traitement des symptômes de la ménopause*. BOIRON-CSA-GEMVI, 24/03/2013. 61p.

ANNEXE 1 : Questionnaire.



Questionnaire pour thèse de doctorat en pharmacie sur les conseils et le rôle du pharmacien dans la prise en charge de la ménopause :

12) Vous êtes :

- | | |
|---|------------------------------------|
| ☐ Préparateur en pharmacie | ☐ un homme |
| ☐ pharmacien ou étudiant 5AHU validé | ☐ une femme |
| ☐ pharmacien titulaire | |

13) Combien voyez vous par mois de personnes se plaignant de troubles de la ménopause ?

14) Parmi celles-ci quel est le pourcentage de patientes bénéficiant d'une prescription médicale ?

15) En général quel est le traitement médical proposé (%) ?

- homéopathie :
- complément non hormonal :
- complément à base d'hormones (phyto-estrogènes) :
- traitement hormonal de la ménopause (THM) :

16) Selon vous, quel est le traitement (homéo, complément, THM, autre) le mieux adapté pour prévenir :

- des bouffées de chaleur :
- des troubles de l'humeur :
- la sécheresse vaginale :
- l'ostéoporose :

17) Que proposez vous habituellement aux patientes sans prescription dans le traitement des troubles climatiques ?

- ☐ homéopathie
- ☐ complément
- ☐ orientation médicale
- ☐ aucune des propositions précédentes, précisez :

18) Vous avez probablement remarqué une diminution des prescriptions de THM ces dix dernières années, selon vous cela se justifie par :

- ☐ trop d'effets secondaires impactant la qualité de vie.
- ☐ trop de contre-indications au traitement.
- ☐ un désir du patient.
- ☐ une volonté des prescripteurs.
- ☐ une influence des médias.
- ☐ aucune idée.

19) Vous sentez vous suffisamment informé sur les évolutions des recommandations des THM ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

20) Si NON, voudriez vous avoir plus d'informations à ce sujet ?

- ☐ OUI
- ☐ NON

21) Si OUI sous quelle forme ? :

22) Avez vous des remarques à me communiquer, si OUI lesquelles ?

.....
.....
.....

Merci pour vos réponses et le temps passé à remplir ce questionnaire.

NB : pour plus d'information n'hésitez pas à me contacter.

Si vous voulez avoir les résultats de cette enquête, merci de le préciser en m'envoyant un mail :

ambroisels@hotmail.fr

Leyrat-Savin Ambroise.

Fiche d'information aux patientes, éditée par le GEMVI en 2013

Madame,

Le Groupe d'Etude de la Ménopause et du Vieillissement hormonal (GEMVi) vous propose une information concernant la ménopause, ses effets et son éventuel traitement. Après lecture de ce document, notez les questions que vous poserez à votre médecin, seul habilité à répondre à vos interrogations personnelles.

LA PRISE EN CHARGE DE LA MENOPAUSE

Qu'est ce que la ménopause ?

La ménopause correspond à l'arrêt du fonctionnement de l'ovaire qui survient vers l'âge de 50 ans et qui se traduit par l'arrêt des règles et la perte de la fonction de reproduction. Pour parler de ménopause « installée », il est d'usage d'attendre 1 an après l'arrêt des règles.

La périménopause est la période qui précède l'arrêt des règles, et peut se prolonger jusqu'à un an après les dernières règles. Pendant cette période, les cycles se raccourcissent, puis s'allongent, deviennent irréguliers. Les signes fonctionnels de ménopause peuvent apparaître, parfois plusieurs années avant la ménopause confirmée.

On parle de **ménopause précoce** ou mieux d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) pour les femmes qui sont ménopausées, en particulier de manière spontanée avant l'âge de 40 ans. Parfois, l'ovaire peut re-fonctionner pendant des périodes courtes après le début de la ménopause. C'est ce que l'on appelle la résurgence folliculaire (reprise transitoire de l'activité ovarienne).

Qu'appelle-t-on syndrome climatérique ?

C'est l'association de symptômes qui marquent la période de la périménopause, puis de la ménopause confirmée.

Il existe 4 signes cliniques principaux et d'autres signes non spécifiques.

1. **Les bouffées vaso-motrices (BVM)** ou bouffées de chaleur. Elles peuvent survenir au cours de la journée ou de la nuit. Elles sont caractérisées par une sensation de chaleur, de tout le corps et s'étendant particulièrement au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueurs.

2. **Les sueurs nocturnes** peuvent survenir de façon isolée sans bouffées de chaleur. Elles ont tendance à réveiller la femme. Elles s'associent à une sensation de chaleur.

3. **Les troubles génito-urinaires** avec essentiellement, la sécheresse vulvo-vaginale. Ces signes surviennent et s'aggravent avec la durée de la ménopause et occasionnent des douleurs lors des rapports sexuels et par voie de conséquence, une diminution du plaisir et du désir. La femme peut également se plaindre de troubles urinaires : infections et irritations urinaires, pertes d'urine à l'effort ou des besoins urgents d'uriner.

4. **Les douleurs articulaires** sont également fréquentes. Elles peuvent toucher toutes les articulations, sont souvent fluctuantes dans le temps et plus marquées le matin (ou après immobilisation, par exemple en position assise) avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique.

D'autres signes peuvent être retrouvés mais sont moins spécifiques. Une baisse de la libido (désir sexuel) est fréquente et une peau plus sèche est aussi souvent notée. D'autres signes peuvent résulter d'un effet dit « domino », secondaires au réveil nocturne engendré par les BVM. Ce sont les troubles du sommeil, l'asthénie, la perte d'attention, la tendance dépressive, les pertes de

mémoire, les troubles de l'humeur, le caractère irritable.

La ménopause s'accompagne par ailleurs, la plupart du temps d'une redistribution des graisses qui ont tendance à se déposer sur le ventre, avec prise de poids qui débute souvent avant la ménopause confirmée, d'où l'importance de mesures de prévention (alimentaires et exercice physique).

Quel est l'impact de la ménopause sur la santé ?

En début de ménopause, ce sont essentiellement les signes fonctionnels indiqués ci-dessus.

La carence hormonale en estrogènes a également d'autres effets qui, chez certaines femmes, peuvent favoriser la survenue de véritables maladies (cf. infra).

Il s'agit :

- d'une accélération de la perte osseuse. Elle expose la femme à un **risque accru d'ostéoporose et de fractures**;

- d'une augmentation de la résistance à l'insuline avec **prédisposition au diabète de type II**;

- du développement de l'athérosclérose qui peut **favoriser la survenue d'une angine de poitrine, voire d'un infarctus**.

A plus long terme, les conséquences de la ménopause peuvent donc être :

1. L'atrophie génitale et la sécheresse vaginale qui s'aggravent avec la durée de la ménopause.

2. L'ostéoporose post-ménopausique : c'est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la résistance osseuse entraînant un risque accru de fractures.

Elle touche une femme sur quatre après la ménopause. Les fractures les plus fréquentes sont les fractures vertébrales, celles du poignet (fracture de Pouteau-Colles), ainsi que plus tard dans la vie, les fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Des fractures des côtes ou de l'extrémité supérieure de l'humérus peuvent également survenir.

Le dépistage du risque d'ostéoporose est possible par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par un examen d'ostéodensitométrie.

La possibilité de réaliser cette mesure de manière simple et non invasive a conduit à définir l'ostéoporose comme une diminution de la DMO de plus de 2.5 écarts-types de la valeur maximale d'une femme jeune (T-score). On parle ainsi d'ostéoporose « densitométrique » lorsque le T-score $\leq -2,5$ sur au moins 1 des 2 sites osseux mesurés, colonne lombaire et/ou col du fémur en gardant le terme d'ostéoporose « fracturaire » en cas de fracture après faible traumatisme.

Les risques sont plus importants si vous abordez votre ménopause avec déjà une DMO diminuée et/ou si vous avez des facteurs de risque de fracture : si vous avez déjà fait une fracture ou avez un antécédent de fracture de hanche chez votre mère ou votre père, ou si vous êtes maigre. Un arrêt des règles prolongée de plus de 6 mois avant la ménopause ou une ménopause avant l'âge de 40 ans, la prise de certains traitements (agonistes du GnRH (décapeptyl, énanthone), corticoïdes, anti-aromatases...), sont également des facteurs de risque d'ostéoporose. Parlez en à votre médecin qui saura vous orienter vers la réalisation d'une ostéodensitométrie.

3. Les maladies cardio-vasculaires : elles sont la conséquence de l'athérosclérose, en particulier au niveau des coronaires, ce qui vous expose à un risque d'infarctus du myocarde.

Avant la ménopause la femme a moins de risque de faire un infarctus que l'homme. Après la ménopause, ce risque augmente, et rattrape celui de l'homme.

L'augmentation de l'incidence des maladies coronariennes chez la femme ménopausée est sous-tendue par un certain nombre de perturbations, elles-mêmes liées à la carence estrogénique :

- Perturbations métaboliques avec majoration du cholestérol total et de la fraction LDL qui représente le mauvais cholestérol, augmentation de la résistance à l'insuline et des triglycérides. Certains facteurs de la coagulation se modifient dans le sens d'une hypercoagulabilité.

- Altérations directes de la paroi vasculaire : modifications de la résistance artérielle avec augmentation de la pression sanguine artérielle ; dysfonctionnements endothéliaux...

Un certain nombre d'études semble confirmer l'effet favorable des traitements par estrogènes chez la femme ménopausée en prévention de l'athérosclérose si ce traitement est donné précocement, dans la période dite de « *fenêtre d'intervention thérapeutique* », c'est à dire dans les 10 premières années de la ménopause.

4. L'altération des fonctions cognitives : la carence estrogénique est suspectée comme étant à l'origine d'une dégradation des fonctions cognitives après la ménopause (capacités de mémorisation, performances verbales, raisonnement abstrait) ainsi que dans la survenue de la maladie d'Alzheimer.

Il est cependant très difficile de faire la part de ce qui est attribuable à la ménopause et au vieillissement.

Une ménopause précoce s'accompagne d'un risque majoré de déclin cognitif et de démence et un traitement par les estrogènes au moins jusqu'à l'âge de 50 ans annule dans les études épidémiologiques d'observation ce sur-risque. Des études de même type suggèrent qu'un traitement hormonal administré précocement après le début de la ménopause pourrait diminuer le risque de maladie d'Alzheimer, mais nous ne disposons aujourd'hui d'aucune étude randomisée pour le démontrer avec certitude.

La prise en charge de la ménopause

Les règles hygiéno-diététiques : elles sont fondamentales.

- Il faut arrêter le tabac et les boissons alcoolisées doivent être limitées.

- Un régime pauvre en graisse et en sucre d'absorption rapide, riche en légumes verts, crudités, poisson et comportant 1 à 2 fruits/jour est conseillé.

- Un apport suffisant en calcium et vitamine D est également recommandé : la quantité de calcium est de 1000 à 1200 mg/j, en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (Contrexville, Hépar, Courmayeur).

Pour la vitamine D, une exposition au soleil de 15 à 30 mn/j peut suffire mais l'absorption cutanée diminue avec l'âge et compte tenu de la fréquence des déficits en vitamine D, un apport de 800 UI par jour ou de 100.000 UI de vitamine D3 par trimestre peut être conseillée, particulièrement durant les mois d'hiver.

- Une activité physique régulière est préconisée: 30 à 45 minutes de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2-3h d'exercice physique/semaine. Elle permet de limiter les risques de maladies cardio-vasculaires, les cancers, l'ostéoporose et la prise de poids. Elle permet le maintien des

muscles qui sont aussi un facteur de prévention des fractures et des chutes.

Les traitements en dehors du traitement hormonal de la ménopause.

Pour les bouffées de chaleur, l'effet placebo améliore les symptômes dans 50% des cas. Les préparations à base d'herbes ou de plantes, contenant essentiellement des phyto-estrogènes, de même que l'homéopathie, peuvent être prescrites.

La Haute Autorité de Santé a mis en garde contre les phyto-estrogènes en précisant qu'ils ne sont pas bien évalués.

Votre médecin peut vous proposer plusieurs types de traitement, mais seule la béta-alanine a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des BVM.

Dans certaines conditions, votre médecin peut être amené à vous proposer un autre traitement, comme la clonidine, la gabapentine ou certains anti-dépresseurs, de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Ces traitements n'ont pas l'AMM pour le traitement des BVM mais ont montré dans différentes études, une efficacité supérieure à celle du placebo pour réduire leur fréquence. L'utilisation de ces molécules doit néanmoins prendre en compte leurs effets secondaires potentiels et être discutées au cas par cas. Pour celles proposées dans le traitement des états dépressifs, l'effet positif sur les BVM s'explique par le rôle de la sérotonine qui est impliquée dans leur survenue. Leur action est lente et il faut souvent attendre 2 à 3 mois pour obtenir une efficacité maximale.

Pour la sécheresse vaginale, les hydratants et lubrifiants vaginaux sont utiles pour améliorer la sexualité. Les estrogènes administrés par voie vaginale, habituellement deux fois par semaine, sont efficaces sur la trophicité vulvo-vaginale et l'incontinence urinaire.

Pour l'incontinence urinaire, le traitement estrogénique local associé à une gymnastique des muscles pelviens est souvent efficace.

Parlez en à votre médecin qui saura vous conseiller si besoin.

La prise en charge des problèmes sexuels doit être globale : il ne faudra pas oublier d'intégrer aux éventuels problèmes médicaux, l'environnement psycho-social et ne pas oublier l'importance du partenaire.

Le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) :

Il repose sur l'administration d'estrogènes pour pallier le déficit survenant après la ménopause et ses conséquences.

L'estrogène doit néanmoins être associé (si vous avez votre utérus) avec de la **progestérone** pour diminuer le risque de cancer de l'utérus (endomètre).

Il existe des contre-indications absolues, notamment un antécédent de cancer du sein, qui sont connues par votre médecin et qui les recherchera avant de vous proposer le THM.

L'intérêt pour le THM a été remis en question en 2002 suite à une grande étude américaine. La WHI (Women Health Initiative) était la 1^{ère} étude, à grande échelle, comparant un THM à un placebo.

Elle a montré que l'administration **d'estrogènes conjugués équinés par voie orale** (estrogènes extraits des urines de juments gravides) et d'un progestatif de synthèse, peu utilisé en France, **l'acétate de médroxyprogestérone** entraînait une augmentation significative du cancer du sein, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux et du risque thrombo-embolique veineux (phlébites et embolies pulmonaires).

Cette étude a cependant été réalisée chez des femmes majoritairement à distance de la ménopause (plus de 10 ans), d'âge moyen de 63 ans et dont 2/3 étaient en surpoids, dont 1/3 d'obèses, expliquant notamment la plus grande fréquence des accidents cardio-vasculaires chez les femmes traitées par rapport à celles ayant reçu le placebo. De plus, les doses d'hormones administrées étaient importantes pour cet âge.

1. Les modalités du THM :

En privilégiant l'association de l'**estradiol** (estrogène naturel de la femme) à la **progestérone** naturelle ou à un dérivé proche (rétro-progestérone) et en appliquant l'estrogène par voie percutanée ou transdermique, on annule le risque thrombo-embolique veineux et d'accident vasculaire cérébral.

En débutant le THM dans les 10 ans après le début de la ménopause (au mieux dans les 5 ans), on respecte la fenêtre d'intervention thérapeutique. Les études les plus récentes ont montré une balance bénéfice/risque en faveur des

bénéfices particulièrement, chez les femmes de 50 à 60 ans.

Chez la femme qui n'a plus d'utérus (hystérectomie), un traitement par l'estradiol seul (sans progestérone) est suffisant. En effet, le principal objectif de la prise de progestérone, en association aux estrogènes dans un THM, est de protéger l'utérus.

Certains schémas d'administration permettent d'éviter les règles : l'estradiol et la progestérone sont donnés de façon combinée (le même jour). La prescription discontinue du THM (par exemple, 25j/mois) permet de réduire la quantité d'hormones prescrites.

2. Les bénéfices du THM :

Le THM a fait la preuve de son efficacité dans la correction des symptômes climatiques, la prévention de l'atrophie vaginale, la prévention de la perte osseuse post-ménopausique et des fractures ostéoporotiques.

Il s'agit du seul traitement ayant prouvé son efficacité pour diminuer de manière significative le nombre des fractures chez la femme de 50 à 60 ans, même si l'incidence de ces fractures en début de ménopause est faible.

Une diminution du risque du cancer du colon a été montrée dans l'étude WHI, mais elle n'a pas été confirmée dans toutes les études, notamment les études européennes.

3. Les risques du THM :

Ils sont variables selon le type du THM, sa voie d'administration et en fonction de l'âge et de l'ancienneté de ménopause ainsi que de l'état de santé propre à chaque femme.

a) L'infarctus du myocarde :

Le THM n'est pas indiqué pour la seule prévention de l'infarctus du myocarde, en particulier si la femme présente déjà des lésions d'athérosclérose ou lorsqu'elle est à distance de la ménopause (plus de 10 ans). Néanmoins, les données les plus récentes indiquent qu'un THM pris précocement après la ménopause aurait un effet favorable en prévention primaire du risque d'infarctus.

b) Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

Dans l'étude WHI, il existait un sur-risque d'AVC qui n'était pas influencé (contrairement au risque d'infarctus) par l'ancienneté de la ménopause. Néanmoins, chez une femme de moins de 60 ans ce risque est très faible. Les données les plus

récentes suggèrent également qu'il est favorisé par les fortes doses et la voie orale des estrogènes, mais non par la voie cutanée.

c) Les maladies thromboemboliques veineuses :

Le risque (phlébite profonde, embolie pulmonaire) est augmenté d'un facteur 2 à 3 par les estrogènes par voie orale, surtout pendant la 1^{ère} année de traitement. Ce risque n'est pas présent lorsque les estrogènes sont donnés par voie cutanée et en association avec la progestérone ou des dérivés proches.

d) Les cancers gynécologiques hormonaux dépendants :

Ils sont le point le plus important à considérer.

o **Cancer du sein**

Dès 1999, l'étude d'Oxford a permis de préciser le risque absolu imputable au THM.

Il est de 2 cas supplémentaires pour 1000 femmes prenant un THM pendant 5 ans, de 6 cas pour 1000 femmes prenant un THM pendant 10 ans et de 12 cas pour 1000 femmes traitées pendant 15 ans (en sachant que le risque hors THM, pour une femme entre 50 et 60 ans est de l'ordre de 50 cas pour 1000 femmes).

Ce risque se normalise 2 à 5 ans après l'arrêt du traitement.

L'étude WHI a confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein associé au THM (plus 4 cas pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans). Les progestatifs de synthèse seraient impliqués dans l'augmentation de ce risque. Ils rendent de plus, le dépistage mammographique plus difficile en raison de leur impact sur l'augmentation de la densité mammaire.

Plus récemment, **il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque de cancer du sein aux USA avec les estrogènes conjugués équinés seuls (sans progestatifs), et en France avec l'association de l'estradiol à la progestérone naturelle ou son isomère** (étude Française E3N et étude européenne EPIC pour des durée de traitement de 5 à 6 ans).

Il faut également insister sur le fait que le THM n'induit pas de cancer du sein mais peut stimuler un cancer microscopique. On dit qu'il est promoteur du cancer de sein, mais non inducteur. Le niveau de risque reste faible et équivalent à une femme sans traitement qui consommerait 3 unités d'alcool par jour. Il correspond au risque associé à chaque année de ménopause retardée. Par exemple, une femme dont la ménopause

survient à 58 ans a le même risque de cancer du sein qu'une femme ménopausée à 50 ans et qui prendrait un THM pendant 8 ans.

Il n'y a pas de sur risque chez les femmes obèses qui ont cependant un risque de base plus augmenté. La perte de poids, l'exercice physique diminuent les risques.

o **Cancer de l'endomètre (utérus) :**

Les estrogènes, lorsqu'ils sont donnés seuls, augmentent le risque de cancer de l'endomètre. L'adjonction d'un progestatif doit donc être systématique, au minimum 12 jours par mois. Par contre, chez la femme hystérectomisée, l'addition d'un progestatif n'est pas nécessaire et l'utilisation d'estrogènes seuls doit être la règle.

o **Cancer de l'ovaire :**

Le risque pourrait être un peu augmenté en particulier pour les traitements estrogéniques prolongés de plus de 10 ans. Il n'a pas été observé dans l'étude WHI. Il faut consulter en cas de troubles digestifs nouveaux, d'aggravation d'une constipation ou de douleurs pelviennes, que ce soit avec ou sans THM.

e) D'autres risques restent à évaluer : augmentation des lithiases hépato-vésiculaires (essentiellement avec les traitement par voie orale), augmentation de la taille des fibromes, stimulation de l'endométriose.

f) En cas de saignements anormaux, spotting ou métrorragies, il est indispensable de consulter votre médecin pour éliminer un problème utérin ou ovarien. Cela peut être aussi un effet secondaire du traitement à évaluer avec votre médecin.

g) Le THM ne fait pas grossir. La prise de poids péri-ménopausique est parfois au contraire limitée par le traitement.

4. La durée du THM :

Il n'y a pas en théorie de durée maximale de prise d'un THM.

Selon les recommandations de la HAS, il doit être prescrit tant que durent les symptômes avec une adaptation de la dose minimale efficace qui peut varier avec le temps.

Une réévaluation annuelle de la balance bénéfice/risque doit être faite, notamment après 5 ans de traitement en raison de la possible augmentation du risque de cancer du sein au delà

de cette durée.

De nombreux gynécologues prolongent les traitements hormonaux bien au delà des 5 ans en intégrant la notion de qualité de vie, les risques ostéoporotiques et d'athérosclérose.

5. Le suivi des femmes sous THM :

Il est conseillé à la femme ménopausée de faire un examen clinique général, gynécologique et mammaire annuel.

Un entretien doit dépister les symptômes anormaux (saignements, douleurs mammaires) et les maladies éventuellement apparues pour vous ou votre famille qui amèneraient à rediscuter la poursuite du traitement.

La mesure du poids et de la taille, tout comme celle de la tension artérielle doit faire partie de l'examen clinique.

Habituellement, une femme ménopausée perd 3 mm de taille par an.

Une perte de plus de 4 cm par rapport à la taille

adulte ou de plus de 2 cm entre 2 mesures avec la même toise doit faire suspecter une fracture vertébrale (appelée à tort « tassement vertébral »). Un examen radiographique du rachis de profil ou une morphométrie vertébrale (VFA) lors de l'examen de densité osseuse sont recommandés.

Les frottis cervico-vaginaux seront répétés tous les 3 ans, de même la mammographie est pratiquée tous les 2 ans de 50 à 74 ans. Au delà le dépistage devient individuel et doit tenir compte des facteurs de risques propres à chaque femme.

La mesure de la DMO sera effectuée tous les 3 à 5 ans s'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose.

Un bilan biologique pour dépister un diabète ou une hyperlipémie est conseillé en début de ménopause, puis en fonction des facteurs de risque et de la prise ou non d'un THM.

Enfin, en cas de signes d'appel, une échographie pelvienne permet de vérifier l'absence de pathologie de l'utérus et des ovaires.

En conclusion, le THM a été rejeté en 2002 après la publication de l'étude WHI, grande étude, mais basée sur la prise d'estrogènes équinés par voie orale associés à un progestatif de synthèse qui augmente les risques cardio-vasculaire et mammaire, et d'autant que le traitement a été débuté tardivement, plus de 10 ans après la ménopause.

Actuellement, la balance bénéfice/risque du THM peut être reconsidérée sous réserve :

- de l'utilisation des hormones « naturelles » de la femme (estradiol et progestérone) à dose minimale efficace;
- de l'administration préférentiellement cutanée des estrogènes, ce qui n'augmente pas le risque thrombo-embolique veineux;
- de son administration en début de ménopause : il permet alors de diminuer le risque d'athérosclérose et de prévenir les accidents coronariens et il protège de la perte osseuse.

Ce document a pour but de vous donner toutes les informations nécessaires pour vous aider à bien vivre votre ménopause et à prendre un THM si vous en ressentez le besoin.

Néanmoins, seul votre médecin pourra choisir avec vous les modalités qui vous conviendront le mieux.

Le THM doit être adapté à chaque femme, il s'agit d'un traitement sur « mesure ».

Il faut espérer que de nouvelles études permettront de confirmer l'intérêt du THM en fonction du moment de sa prescription, des molécules, des voies d'administration, des doses, et des schémas utilisés.

Pour toutes questions complémentaires, consulter le site du GEMVi : www.gemvi.org



ANNEXE 3 : SMR et ASMR

Le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) sont des notions permettant à la Haute autorité de santé (HAS) de proposer l'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables en ville et/ou hôpital. Aussi, seuls les médicaments pour lesquels le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur cette liste feront l'objet d'une évaluation du SMR et de l'ASMR. Par ailleurs, les médicaments génériques ne font pas systématiquement l'objet d'une évaluation du SMR et de l'ASMR.

Le service médical rendu (SMR) répond à la question : le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

Le SMR prend en compte :

- La gravité de l'affection.
- L'efficacité et les effets indésirables.
- Le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament.
- Sa place dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles
- Son intérêt pour la santé publique.

Valeur du SMR	Qualification du SMR	Avis à l'inscription
Important	Suffisant	Favorable
Modéré	Suffisant	Favorable
Faible	Suffisant	Favorable
Insuffisant	Insuffisant	Défavorable

L'ASMR répond à la question : le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?

L'ASMR prend en compte :

- les moyens de prise en charge médicale déjà disponibles,
- le comparateur (le meilleur moyen thérapeutique existant pour cette indication),
- le niveau actuel de couverture du besoin thérapeutique,
- la comparaison entre le nouveau médicament et les traitements disponibles (efficacité, tolérance).

L'ASMR est un des éléments pris en compte pour la fixation du prix du médicament lors de la négociation entre la firme et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Niveau de l'ASMR	Progrès thérapeutique	Remboursement
I	Majeur	oui
II	Important	oui
III	Modéré	oui
IV	Mineur	oui
V	Inexistant	Non (sauf si apport d'une économie dans les couts de santé).

ANNEXE 4 : Niveau de preuve des études scientifiques.

Niveau	Signification	Type d'étude
1	Preuve scientifique établie	- Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Meta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées
2	Présomption scientifique	- Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etude de cohorte
3	Faible niveau de preuve	- Etude cas-témoins
4	Faible niveau de preuve	- Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Nom - Prénom : LEYRAT-SAVIN Ambroise

Titre de la thèse : Rôle et conseils du pharmacien dans le traitement de la ménopause. Évolution depuis 2002.

Résumé de la thèse :

La ménopause est un phénomène fréquent, lié le plus souvent à l'âge. Il existe des traitements basés sur des règles hygiéno-diététiques, des compléments alimentaires et des médicaments comprenant ou non des hormones.

Les traitements hormonaux de la ménopause ont fait l'objet de nombreuses études, l'une d'elles, la WHI, a entraîné un déferlement médiatique responsable d'une remise en question de ces traitements.

Depuis les femmes se retrouvent dépourvues de traitement efficace sur les troubles climatériques et l'ostéoporose et sont avides de conseils.

Une revue des évolutions scientifiques depuis 2002 permet de mieux comprendre les différences pouvant exister entre les sociétés savantes et les organismes officiels.

Ces connaissances sont indispensables à la qualité du conseil et répondent à la demande des professionnels officinaux retrouvée lors de l'examen des questionnaires diffusés en pharmacie.

MOTS CLÉS :

MENOPAUSE, TRAITEMENT HORMONAL, EVOLUTION, CONSEIL, OFFICINE.

JURY :

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU, professeur de toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEUR : Mr Patrice LOPES, PU-PH de gynécologie

MEMBRE EXTERIEUR : Mme Michèle KOENIG, Pharmacien.

Adresse de l'auteur :