



**HAL**  
open science

# Le traitement hormonal de la ménopause (THM) chez les jeunes médecins généralistes de Gironde : connaissances, attitudes et pratiques

Paul Nalet

► **To cite this version:**

Paul Nalet. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) chez les jeunes médecins généralistes de Gironde : connaissances, attitudes et pratiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01142715

**HAL Id: dumas-01142715**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01142715>**

Submitted on 15 Apr 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Bordeaux  
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

Thèse n°19

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Préparée et soutenue publiquement par

Paul NALET

Né le 22 janvier 1980 à Caen

Le 12 mars 2015

**Le traitement hormonal de la ménopause (THM) chez les  
jeunes médecins généralistes de Gironde :  
Connaissances, attitudes et pratiques**

*Directeur de thèse*

Docteur Shérazade KINOUBANI

*Jury*

Madame le Professeur Claudine MATHIEU ..... Président du Jury  
Monsieur le Professeur Jean-Louis DEMAUX ..... Rapporteur  
Madame le Docteur Sylvie DUHAMEL ..... Juge  
Madame le Docteur Carole SIBAI-SERE ..... Juge  
Madame le Docteur Shérazade KINOUBANI ..... Directeur de Thèse

## **REMERCIEMENTS**

---

### **Madame le Professeur Claudine MATHIEU**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de gynécologie chirurgicale-médicale, CHU de Bordeaux

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

### **Monsieur le Professeur Jean-Louis DEMEAUX**

Professeur des Universités, Médecin Généraliste

Département de médecine générale. Université de Bordeaux

Vous avez été à l'origine de ce travail et vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'en être le rapporteur. Veuillez recevoir toute notre gratitude et notre sincère reconnaissance.

### **Madame le Docteur Sylvie DUHAMEL**

Maître de Conférences Associé, Médecin Généraliste

Département de Médecine Générale. Université de Bordeaux

Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges. Soyez assurée de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

### **Madame le Docteur Carole SIBAI-SERE**

Docteur en Médecine, Spécialiste en gynécologie-obstétrique

Nous vous remercions de votre aide apportée à l'élaboration de ce travail. Nous sommes très honorés de vous compter parmi nos juges. Soyez assurée de notre sincère et respectueuse reconnaissance.

### **Madame le Docteur Shérazade KINOUBI**

Chef de clinique, Médecin Généraliste

Département de Médecine Générale. Université de Bordeaux

Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir épaulé et accompagné dans ce travail. Ta rigueur scientifique et ta patience auront été de précieux atouts. Sois assurée de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

Nous remercions le Docteur Cédric LAFARGUE qui en tant qu'administrateur du Google® groupe nous a permis d'exploiter la mailing liste de médecins remplaçants. Un grand merci aux médecins remplaçants qui ont participé à l'étude. Nous remercions également le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de la Gironde de nous avoir fourni les données nécessaires à l'élaboration de ce travail.

A titre plus personnel, la liste des personnes à qui je voudrais dédier ce travail est bien longue...

En premier lieu, je le dédie à mes parents. A toi maman qui m'a accompagné dans ce long périple qu'ont été ces études et qui a toujours été présente à mes côtés, sans faille. Je te suis reconnaissant d'être un socle qui tient la route, pour reprendre une de tes expressions favorites. Que ta force et tes valeurs puissent me guider tout au long de ma vie d'homme et de médecin. A mon père qui me manque, qui nous manque, tous les jours.

A mes frangins Thomas et Maxime ainsi qu'à ma belle-sœur Betty, j'ai envie de leur dire tout simplement merci de me procurer autant de bonheur pendant nos tranches de vie communes. Vous avez une place toute particulière dans mon existence. Ce travail est pour vous. Quant à Jean-Baptiste... j'espère sincèrement qu'un jour, nous pourrons nous retrouver. Je lui dédie malgré tout ce travail.

A mes grands-parents partis et à ma grand-mère encore présente, notre bonne-maman qui nous subjugué encore du haut de son grand-âge.

A mes neveux et nièces, Fanélie, Margot, Nolan et Gabin. Quel plaisir de vous voir grandir ! Qui sait, peut-être qu'un jour l'un d'entre vous deviendra lui aussi médecin et lira ce modeste travail.

Je voudrais également dédier ce travail à tous les médecins que j'ai croisé à l'hôpital et ailleurs. Au Dr Gérard ATTIA qui m'a donné le goût de la médecine générale. Un grand merci aux Docteurs Erwan PAPIN, Magalie RASSAT et Martine BOISSINOT d'avoir contribué à l'élaboration de ce travail ainsi que pour les marques de sympathie et d'amitié qu'ils ont manifesté à mon égard pendant cette année de thèse. Aux Docteurs Didier ALBERT et Docteur

Christophe SANS du Centre Jean Vignalou à Pau ; à toute l'équipe médicale de l'Hôpital Sub-Urbain du Bouscat avec une pensée particulière pour les Docteurs Sabrina CARLIER et Dominique ROUX ; à l'équipe du service de gynécologie du Centre Hospitalier de Robert Boulin à Libourne pour m'avoir donné l'attrait de la gynécologie.

Je clôturerai ces remerciements par les amis... la seconde famille sans qui la vie aurait moins de goût. Merci aux collégiens Rémi, Yvan et Gaëtan pour avoir nourri cette amitié vieille de plus de 20 ans maintenant... Aux lycéens ensuite, Hugo, Fabien, Hussam, Benoît et Justine, Antoine, Ruben et Alessia. A mes amis Aurélien, Fréd et Cécile, Mat et Julia, Julien et Astrid, Cédric et Perrine. Je vous remercie tous autant que vous êtes de me permettre de faire partie de vos amis. J'espère que l'avenir nous réservera encore de beaux moments « cœur de lion ».

# TABLE DES MATIERES

---

<b>ABREVIATIONS</b> .....	12
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	14
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	18
<b>PREAMBULE</b> .....	19
<b>INTRODUCTION</b> .....	20
<b><u>I) La ménopause</u></b> .....	20
<b><u>I.1) Définitions</u></b> .....	20
<b><u>I.2) Physiopathologie</u></b> .....	21
<b><u>I.3) Retentissement clinique de la ménopause</u></b> .....	23
I.3.1) Signes cliniques à court terme : le syndrome climatérique .....	23
a) Définition	
b) Epidémiologie	
c) Description clinique	
d) Les échelles d'évaluation	
I.3.2) Les complications à long terme de la ménopause .....	29
a) Ostéoporose post-ménopausique et risque fracturaire	
b) Ménopause et risque cardiovasculaire	
c) Ménopause et troubles métaboliques	
d) Ménopause et coagulation sanguine	
e) Ménopause et fonctions cognitives	
<b><u>I.4) Représentations sociales et culturelles de la ménopause</u></b> .....	34
<b><u>II) Le traitement hormonal de la ménopause</u></b> .....	38
<b><u>II.1) Un peu d'histoire</u></b> .....	38
II.1.1) Avant les études HERS, WHI et MWS : l'ère du tout THM .....	38
II.1.2) Après les études HERS, WHI et MWS : la chute drastique des prescriptions .....	40

<b><u>II.2) Rapport bénéfique/risque du THM en 2014</u></b> .....	41
II.2.1) THM et ostéoporose .....	41
II.2.2) THM et risque cardiovasculaire .....	42
a) THM et coronaropathie : « <i>the timing hypothesis</i> »	
b) THM et accident vasculaire cérébral (AVC)	
II.2.3) THM et risque thromboembolique veineux .....	44
II.2.4) THM et cancer du sein .....	44
II.2.5) THM et cancer du côlon .....	46
II.2.6) THM et les autres cancers .....	47
a) THM et cancer de l'endomètre	
b) THM et cancer de l'ovaire	
c) THM et cancer du poumon	
II.2.7) THM et troubles cognitifs .....	48
II.2.8) THM et mortalité .....	49
II.2.9) THM et qualité de vie .....	49
II.2.10) Tableau récapitulatif du rapport bénéfique/risque du THM en 2014 .....	50
<b><u>II.3) Le consensus international sur le THM</u></b> .....	51
<b><u>II.4) Ou'en est-il en France ?</u></b> .....	52
II.4.1) Particularité des traitements « à la française » .....	52
II.4.2) Les recommandations des autorités sanitaires françaises .....	54
II.4.3) La position de la revue « prescrire® » .....	54
II.4.4) Modalités pratiques de la prescription d'un THM .....	55
a) Produits utilisables	
b) Cas particulier de la tibolone	
c) Contre-indications aux œstrogènes	
d) Modalités pratiques	
<b><u>III) Les traitements non hormonaux</u></b> .....	59
<b><u>III.1) Du syndrome climatérique</u></b> .....	59
III.1.1) Règles d'hygiène de vie .....	59
III.1.2) Phytothérapie .....	59
a) Phyto-estrogènes	
b) <i>Actaea racemosa</i> ou actée à grappe	
c) <i>Angelica sinensis</i> ou l'angélique de chine	

d) Panax ginseng ou ginseng	
e) Ginkgo biloba	
III.1.3) L'homéopathie .....	60
III.1.4) Autres traitements stéroïdiens .....	60
a) Crème progestative	
b) La DHEA ou déhydroépiandrosterone	
III.1.5) Traitements médicamenteux non hormonaux .....	61
a) La bêta-alanine	
b) La clonidine	
c) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA)	
d) La gabapentine	
<b>III.2) De l'ostéoporose .....</b>	<b>62</b>
III.2.1) Mesures générales .....	62
III.2.2) Les biphosphonates.....	62
III.2.3) Le désonumab .....	63
III.2.4) Les SERM: le raloxifène et le bazédoxifène.....	63
III.2.5) Le ranélate de strontium .....	63
III.2.6) Le téraparatide .....	64
<b><u>IV) Attitudes et pratiques des médecins généralistes en France</u></b>	
<b><u>au sujet du THM</u></b> .....	<b>65</b>
<b><u>V) Question de recherche et hypothèse</u></b> .....	<b>67</b>
<b><u>V.1) Question de recherche</u></b> .....	<b>67</b>
<b><u>V.2) Hypothèse</u></b> .....	<b>67</b>
<b><u>VI) Objectifs</u></b> .....	<b>68</b>
<b><u>VI.1) Objectif principal</u></b> .....	<b>68</b>
<b><u>VI.2) Objectifs secondaire</u></b> .....	<b>68</b>
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>69</b>
<b><u>I) Schéma d'étude</u></b> .....	<b>69</b>
<b><u>II) Description des populations</u></b> .....	<b>69</b>
<b><u>II.1) Population cible</u></b> .....	<b>69</b>
<b><u>II.2) Population source</u></b> .....	<b>69</b>

<b><u>II.3) Echantillon</u></b> .....	70
<b><u>III) Outil</u></b> .....	70
<b><u>IV) Analyses statistiques</u></b> .....	71
• <u>Plan d'analyse</u> .....	72
<b><u>V) Aspects réglementaires</u></b> .....	73
<b><u>VI) Recherche documentaire</u></b> .....	73
<b>RESULTATS</b> .....	74
<b><u>I) Description des exclus, de l'échantillon et de la population source</u></b> .....	74
<b><u>I.1) Descriptions des exclus</u></b> .....	74
<b><u>I.2) Description de l'échantillon</u></b> .....	75
<b><u>I.3) Comparaison des inclus avec les exclus</u></b> .....	76
<b><u>I.4) Comparaison de l'échantillon avec la population source</u></b> .....	77
<b><u>I.5) Calage avec la macro SAS CALMAR® de l'INSEE selon la méthode du raking ratio</u></b> .....	78
<b><u>I.6) Description de l'exercice de la population des remplaçants de Gironde après redressement</u></b> .....	79
I.6.1) Pratique d'un mode d'exercice particulier de la médecine générale.....	79
I.6.2) Nombre d'années d'activité de médecine générale.....	79
I.6.3) Accueil des visiteurs médicaux.....	79
I.6.4) Pratique d'actes de gynécologie en consultation de médecine générale.....	80
<b><u>I.7) Formation complémentaire en gynécologie</u></b> .....	80
<b><u>I.8) Antécédents médicaux personnels ou familiaux</u></b> .....	81
<b><u>II) Description des connaissances, des attitudes et des pratiques des remplaçants en matière de THM</u></b> .....	82
<b><u>II.1) Les pratiques des remplaçants en matière de THM</u></b> .....	82
II.1.1) La prescription de THM au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête.....	82
II.1.2) La prescription de traitements alternatifs au THM des signes vaso-moteurs du syndrome climatérique.....	82
<b><u>II.2) Les connaissances des remplaçants en matière de THM</u></b> .....	84
II.2.1) Les indications du THM chez ceux qui en avaient prescrit au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête.....	84
II.2.2) Les indications du THM chez ceux qui n'en avaient pas prescrit au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête.....	85

II.2.3) Les contre-indications connues du THM chez les remplaçants .....	87
II.2.4) Connaissance des différents schémas de traitement .....	89
a) Chez la femme non hystérectomisée	
b) Chez la femme hystérectomisée	
<b><u>II.3) Les attitudes des remplaçants en matière de THM</u></b> .....	93
II.3.1) Représentations des remplaçants sur la ménopause .....	93
II.3.2) Représentations des remplaçants sur le THM .....	94
II.3.3) Conseil des THM dans leur entourage .....	95
II.3.4) Les raisons de non-prescription de THM au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête .....	96
II.3.5) Les raisons d'interruption d'un THM .....	98
II.3.6) Les réticences à la prescription de THM et les raisons .....	99
II.3.7) Médiatisation et risque des THM .....	101
<b><u>III) Les facteurs associés aux pratiques, aux connaissances ou aux attitudes</u></b> .....	102
<b><u>IV) Les relations entre pratiques et connaissances</u></b> .....	104
<b><u>V) Les relations entre pratiques et attitudes</u></b> .....	104
<b><u>V.1) Vision de la ménopause</u></b> .....	104
<b><u>V.2) Vision du THM</u></b> .....	106
<b><u>V.3) Prescription des interrupteurs</u></b> .....	106
<b><u>V.4) Réticences à la prescription</u></b> .....	106
<b>DISCUSSION</b> .....	108
<b><u>I) Synthèse des résultats</u></b> .....	108
<b><u>II) Limites de l'étude</u></b> .....	109
<b><u>II.1) Biais de sélection</u></b> .....	109
<b><u>II.2) Biais de mesure</u></b> .....	110
II.2.1) Biais déclaratif .....	110
II.2.2) Autres biais de mesure .....	110
<b><u>II.3) Commentaire général sur le questionnaire</u></b> .....	110
<b><u>II.4) Manque de puissance statistique</u></b> .....	110
<b><u>III) Forces de l'étude</u></b> .....	111
<b><u>IV) Comparaison aux autres études</u></b> .....	111

<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	114
<b>REFERENCES</b> .....	116
<b>ANNEXES</b> .....	130
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	141

## ABREVIATIONS

---

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti-Vitamine K

CAP : Enquête Connaissance-Attitudes-Pratiques

CALMAR : CALage sur MARGes

CDOM : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins

CEE : Estrogènes Conjugués Equins

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DPC : Développement Professionnel Continu

DRESS syndrome : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EPIC : The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

E2 : 17  $\beta$ -estradiol

ESTHER : EStrogene and ThromboEmbolic Risk

FCV : Frottis Cervico-Vaginal

FSH : Folliculated Stimulation Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

HERS : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

ITQ : interquartile

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

KEEPS : Kronos Early Estrogen Prevention Study

LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol

LH: Luteinizing Hormone  
MWS: Million Women Study  
MTEV: Maladie(s) Thromboembolique(s) Veineuse(s)  
MPA: Acétate MedroxyProgesterone  
NIH: National Institutes of Health  
PEPI: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study  
THM: Traitement Hormonal de la Ménopause  
TSEC: Tissue Selective Estrogen Complex  
OR: Odd ratio  
OMG: Observatoire de la Médecine Générale  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
RR: Risque Relatif  
SERM: Selective Estrogen Receptor Modulators  
SOFRES: Société Française d'Enquête par Sondage  
SWAN: Study of Women's Health Across the National  
WHI: Women's Health Initiative  
WHIMS: Women's Health Initiative Memory Study

# TABLE DES FIGURES

---

**Figure 1:** The STRAW staging system. Source: Soules Michael R, Sherman Sherry, Parrott Estella et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76(5): 874-8.

**Figure 2:** Les 3 phases de la péri-ménopause. Source: Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. *Ménopause. EMC-Traité Médecine Akos* 2012;7(4):1-8.

**Figure 3:** Prévalence des symptômes vasomoteurs en fonction de l'âge chez les suédoises entre 1968 et 1992. Source: Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002;9(3):156-61.

**Figure 4:** Le questionnaire QUALIFEMME®. Source: Comet D, Association Française pour l'Etude de la Ménopause. QUALIFEMME®, échelle française de qualité de vie en ménopause : Utilisation en routine. *Reprod hum horm. Eska, Paris*; 1996. p. 166-9.

**Figure 5:** Taux de mortalité par cardiopathie ischémique en France chez les hommes et les femmes selon l'âge exprimé pour 100 000 personnes par an entre 1970 et 1994 (information INED). Source: Gueyffier F., Cornu C. Traitement hormonal de la ménopause et risque artériel. *Rev Prat* 2005;55 :383-8.

**Figure 6:** Taux de mortalité par accident vasculaire cérébral en France chez les hommes et les femmes selon l'âge exprimé pour 100 000 personnes par an entre 1970 et 1994 (information INED). Source: Gueyffier F., Cornu C. Traitement hormonal de la ménopause et risque artériel. *Rev Prat* 2005;55 :383-8.

**Figure 7:** Représentations de la ménopause selon Delanoë. Source: Delanoë D. Les représentations de la ménopause et les attitudes envers le traitement hormonal. Une enquête de la population générale en France. In Epelboin S, Heritier-Auge F, Sureau C. *Stéroïdes, ménopause et approche socio-culturelle*. Paris: Elsevier; 1998.

**Figure 8** : Perception féminine de la ménopause en 2000 selon l'étude SOFRES. Source : SOFRES et groupe de recherche Servier. Dossier de presse : 50 ans la vie devant soi. 2002 p. 43.

**Figure 9** : Perception masculine de la ménopause selon l'étude SOFRES. Source : SOFRES et groupe de recherche Servier. Dossier de presse : 50 ans la vie devant soi. 2002 p. 43.

**Figure 10** : Evolution entre 1990 et 2005 de la prévalence d'utilisation de THM parmi les femmes ménopausées de la cohorte E3N. Source : Cohorte E3N. [internet] . Available <http://www.e3n.fr/index.php/principaux-resultats/thm>

**Figure 11** : Contre-indications aux estrogènes. Source : Rozenbaum H. Ménopause. EMC. Endocrinol-Nutr. 2010;10-035-A-10.

**Figure 12** : Différents schémas de traitement hormonaux de la ménopause. Source : Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpien L, Gompel A. Ménopause. EMC-Traité Médecine Akos. 2012;7(4):1-8.

**Figure 13** : Conduite à tenir en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose (sauf corticothérapie en cours). Source : HAS. Bon usage du médicament : Les médicaments de l'ostéoporose. [internet]. Saint Denis La Plaine : HAS ; 2014. available from [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs\\_osteoporose\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf).

**Figure 14** : Répartition en pourcentage des médecins exclus de l'étude en fonction de leur cause d'exclusion, n=64.

**Figure 15** : Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de l'échantillon (n=77) et de la population source (n=423) en fonction de leur âge,  $p < 10^{-4}$ .

**Figure 16** : Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de l'échantillon (n=77) et de la population source (n=423) en fonction de leur sexe,  $p = 0,4567$ .

**Figure 17** : Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de l'échantillon (n=77) et de la population source (n=423) en fonction de l'obtention de leur thèse,  $p = 0,04$ .

**Figure 18** : Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de Gironde en fonction de leur nombre d'année d'exercice de la médecine générale, n=77.

**Figure 19** : Répartition en pourcentage de la pratique déclarée d'actes de gynécologie en consultation, hors prescription de contraception ou de suivi de grossesse des médecins remplaçants de Gironde, n=77.

**Figure 20** : Prescriptions de THM au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête chez les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=77.

**Figure 21** : Les différents traitements alternatifs au THM prescrits par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=48.

**Figure 22** : Les indications des THM citées par les médecins remplaçants de Gironde prescripteurs en pourcentage, n=53

**Figure 24** : Les contre-indications des THM citées par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=77.

**Figure 25** : Connaissance des schémas thérapeutiques des remplaçants de Gironde chez la femme ménopausée non hystérectomisée en pourcentage, n=77.

**Figure 26** : Connaissance des schémas thérapeutiques des remplaçants de Gironde chez la femme ménopausée hystérectomisée en pourcentage, n=77.

**Figure 27** : Représentations des remplaçants de Gironde sur la ménopause en pourcentage, n=77.

**Figure 28** : Représentations des remplaçants de Gironde sur le THM en pourcentage, n=77.

**Figure 29** : Conseil d'un THM aux femmes de leur entourage par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=77.

**Figure 30** : Les raisons de non prescription de THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=24.

**Figure 31** : Les raisons d'interruption d'un THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=19.

**Figure 32** : les raisons des réticences à la prescription de THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=49.

**Figure 33** : Les raisons principales des réticences à la prescription de THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=49.

# TABLE DES TABLEAUX

---

**Tableau I**: Tableau récapitulatif du rapport bénéfice/risque des THM en 2014.

**Tableau II**: Effectifs des médecins généralistes remplaçants inscrits au CDOM de la Gironde en Avril 2014. Source : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Gironde, avril 2014.

**Tableau III**: Relation entre les facteurs individuels ou professionnels des remplaçants de Gironde et leurs pratiques, leurs connaissances, leurs attitudes en matière de THM, France (n=77). Régression logistique en analyse univariée.

**Tableau IV**: Relation entre la vision de la ménopause des remplaçants de Gironde et leurs pratiques de prescription ou leurs attitudes en matière de THM, France (n= 77). Régression logistique en analyse univariée.

**Tableau V**: Relation entre la vision du THM des remplaçants de Gironde et leurs pratiques de prescription ou leurs attitudes, France (n= 77). Régression logistique en analyse univariée.

# **PREAMBULE**

---

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est le traitement le plus efficace pour soulager les signes liés à la carence œstrogénique survenant à la ménopause. Il reste recommandé en première intention en 2014 lorsque ces signes entraînent une altération de la qualité de vie en l'absence de contre-indication pour une durée la plus courte possible et à un dosage le plus faible possible.

Il a été largement prescrit jusqu'en 2002 dans le cadre de la prise en charge du syndrome climatérique et de l'ostéoporose. Il était aussi prescrit à des fins moins claires telles que la prévention du risque cardiovasculaire ou de la démence d'Alzheimer. Ces dernières indications étaient suggérées par des études observationnelles. Il ressortait en effet de ces dernières une réduction du risque de certains états pathologiques tel que la maladie coronarienne chez les femmes utilisatrices de THM.

Les données issues d'essais randomisés en double aveugle de THM contre placebo au premier rang desquels figure l'étude Women's Health Initiative (WHI) ont remis en cause les bénéfices prétendus du THM sur les maladies cardiovasculaires et les troubles cognitifs. Ils ont par ailleurs confirmé l'augmentation du risque de cancer du sein sous THM déjà observé dans les études d'observation.

Suite au relai médiatique majeur de ces résultats et aux recommandations des diverses agences de régulation, il est survenu en France une baisse drastique de la prescription de THM. Dans ce contexte, des travaux ont déjà porté sur les opinions des médecins généralistes au sujet du THM. En revanche, aucune étude n'a traité du positionnement de la nouvelle génération de médecins généralistes libéraux. Ces jeunes médecins n'exerçaient pas du temps où le THM était prescrit pour prévenir les troubles cognitifs ou la survenue d'événements cardiovasculaires. En revanche, ils ont réalisé leurs études de médecine dans la période où les résultats des études comparatives expérimentales venaient contredire les études observationnelles.

L'objectif de notre étude a été de décrire les connaissances, les attitudes et les pratiques des jeunes médecins généralistes au sujet du THM et de savoir si elles étaient hésitantes. Nous avons aussi cherché à déterminer s'il existait des freins à la prescription de THM en consultation de médecine générale lorsque celui-ci était indiqué et recommandé.

# INTRODUCTION

---

## I) La ménopause

### I.1) Définitions

La ménopause est un phénomène physiologique qui se définit comme la disparition définitive des règles depuis au moins 12 mois par l'arrêt de l'activité folliculaire ovarienne endocrine (1). Construit sur les mots grecs, Μην, Μηνος(meno-) , « mois, règles ou menstrues » et πνσις(-pausis), « cessation » , ménopause signifie littéralement arrêt des règles.

Elle est précédée d'une période de quelques mois à quelques années, la péri-ménopause. La péri-ménopause recouvre à la fois la période d'irrégularité menstruelle précédant la cessation définitive des règles ainsi que l'année qui suit cette dernière durant laquelle peuvent survenir des phénomènes de reviviscence ovarienne (2).

Une classification a été proposée par diverses sociétés savantes dont la Société Américaine de Médecine de la Reproduction (American Society For Reproductive Medicine) et la Société Nord-Américaine de la Ménopause (North American Menopause Society) : le Staging Reproduction Aging Workshop (STRAW). Elle subdivise la vie d'une femme en plusieurs périodes (3) :

- la période reproductive (précoce, pic et tardive),
- la transition ménopausique (précoce et tardive) et
- la période post-ménopausique (précoce et tardive).

Ces différents stades sont représentés sur la figure 1.

L'âge de survenue de la ménopause est en moyenne de 51,3 ans (4). L'âge de survenue de la ménopause semble être génétiquement déterminé (5). La malnutrition et le tabagisme avanceraient l'âge de survenue de la ménopause. En revanche, la multiparité pourrait retarder modérément sa survenue, surtout au-delà de 3 enfants ainsi que l'alcool (2,6).

Environ 11,5 millions de femmes seraient concernées en France (7). Sept millions d'entre elles ont entre 50 et 65 ans (8). L'âge de la ménopause s'est peu modifié au fil des siècles ; il n'en

est pas de même de l'espérance de vie, qui sera, chez les femmes, de 86,4 ans en moyenne en 2020 (9). Ainsi, la période post-ménopausique d'une femme au 21ème siècle durera en moyenne plus de 30 ans.

	Final Menstrual Period (FMP)							
Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause		
	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late	
				Perimenopause				
Duration of Stage:	variable			variable		Ⓐ 1 yr	Ⓑ 4 yrs	until demise
Menstrual Cycles:	variable to regular	regular		variable cycle length (>7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen x 12 mos	none	
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

**Figure 1:** The STRAW staging system (FSH: Follicule Stimulating Hormone ; Ⓐ : première année suivant les dernières règles, Ⓑ : les 4 années suivantes)

Source : Soules Michael R, Sherman Sherry, Parrott Estella et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76(5): 874-8 (3)

## I.2) Physiopathologie

La ménopause résulte de l'épuisement folliculaire ovarien.

A la naissance, chaque ovaire contient de 266 000 à 472 000 follicules au repos, la plupart étant primordiaux et intermédiaires (2). La décroissance de leur nombre débute dès la naissance et il n'en reste qu'environ 400 000 à la puberté dont seulement 400 seront ovulatoires. A 38 ans, il ne reste plus que 35 000 follicules (10).

Au cours de la péri-ménopause, la raréfaction progressive des follicules ovariens entraîne une insensibilité aux gonadotrophines avec une insuffisance œstrogénique secondaire. Il est classiquement décrit 3 phases dans cette péri-ménopause (9) :

### → Premier temps : la phase folliculaire courte

La follicule stimulating hormone (FSH) s'élève en début de cycle entraînant une

accélération de la maturation folliculaire et un pic ovulatoire d'estradiol plus précoce. Il existe alors simplement un raccourcissement à une dizaine de jours de la phase folliculaire du cycle sans autre signe clinique associé.

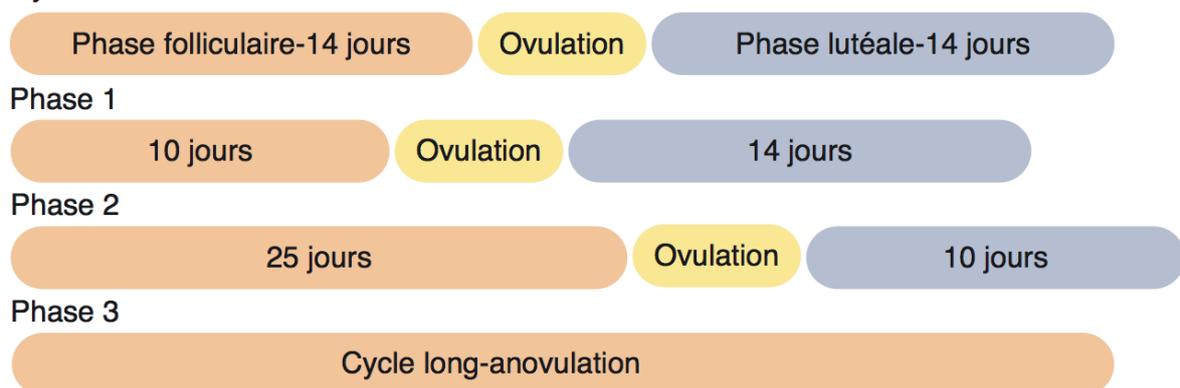
→ *Deuxième temps : la phase du corps jaune inadéquat*

La FSH poursuit son élévation plasmatique mais agit sur des follicules de plus en plus rares et de mauvaise qualité. Les ovulations deviennent elles aussi rares et de mauvaise qualité, laissant place à un corps jaune inadéquat dont la sécrétion en progestérone tend à diminuer. Cliniquement, il survient alors un allongement de la phase folliculaire et un raccourcissement de la phase lutéale avec un état d'hyperœstrogénie plasmatique et clinique.

→ *Troisième temps : épuisement du stock folliculaire*

L'épuisement du stock folliculaire entraîne avec le temps des cycles anovulatoires de plus en plus fréquents avec installation d'une insuffisance lutéale absolue vraie. La FSH continue son ascension plasmatique, le taux de la *Luteinizing Hormone* (LH) plasmatique augmente et la progestérone diminue. Quant à l'estradiol plasmatique, sa concentration reste variable mais l'hypœstrogénie de fin de cycle s'accroît. Ce profil hormonal de péri-ménopause tardive correspond à une spanioménorrhée avec des cycles très irréguliers, s'é espaçant de plus en plus pour aboutir à la dernière phase, la ménopause. Ces différentes phases sont résumées dans la figure 2.

Cycle normal



**Figure 2 :** les 3 phases de la péri-ménopause

Source : Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. Ménopause. EMC-Traité Médecine Akos. 2012;7(4):1-8) (10)

La ménopause correspond à un arrêt définitif et irréversible du fonctionnement ovarien par l'épuisement complet du capital folliculaire. Il en découle une carence œstrogénique responsable de la plupart des signes fonctionnels, physiques et métaboliques survenant au cours de la ménopause.

### **I.3) Retentissement clinique de la ménopause**

#### **I.3.1) Signes cliniques à court terme: le syndrome climatérique**

##### **a) Définition**

Outre l'aménorrhée, la ménopause s'accompagne d'un syndrome climatérique. Il est défini comme l'ensemble des signes généraux, fonctionnels et physiques imputables à la carence œstrogénique. Il comprend un cortège de signes au premier rang desquels figurent les symptômes vasomoteurs : les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes.

##### **b) Epidémiologie**

La fréquence de survenue d'un syndrome climatérique varie selon les publications. Dans une étude espagnole de 2009 portant sur 10 514 femmes, 3298 d'entre elles étaient en péri-ménopause et 7216 en post-ménopause. La prévalence du syndrome climatérique était de 58,9 % chez ces dernières (11). Dans une enquête téléphonique européenne réalisée en 2005 auprès de 4201 femmes ménopausées, « The European Menopause Survey 2005 », la fréquence du syndrome climatérique était de 74 % (12). Des chiffres similaires ont été mis en évidence aux USA en 2005 avec une prévalence de signes vaso-moteurs de 65 % (13). Ces estimations de prévalences dépendaient de la façon d'interroger les femmes, de la population étudiée et surtout de l'ancienneté de la ménopause (2).

Le syndrome climatérique serait un motif fréquent de consultations en médecine générale en France. Selon l'observatoire de la médecine générale (OMG), les problèmes et le suivi liés à la ménopause étaient en 2009 le motif de consultation pour 12,9 patients/généraliste, représentant 30,4 actes annuels/médecin. La ménopause était au 20ème rang des résultats de consultation déclarés, représentant 3,15 % des actes réalisés chez les femmes âgées de 50 à 59 ans. En 2009, la prise en charge des bouffées de chaleur représentait 1,22 % des actes réalisés chez les femmes âgées de 50 à 59 ans et 0,96 % chez les femmes âgées de 60 à 69 ans (14).

En ce qui concerne les facteurs associés à la survenue d'un syndrome climatérique, ils ont été étudiés de façon détaillée dans le cadre de la cohorte E3N. Cette cohorte concernait les femmes affiliées à la mutuelle de santé des enseignants (MGEN). Il s'agissait de la composante française de l'étude de cohorte européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) (15). Dans cette étude, un faible niveau d'éducation, le tabagisme, la consommation d'alcool, des antécédents de cycles menstruels irréguliers et l'absence d'utilisation de contraceptifs oraux ont été associés à risque significatif de survenue de signes climatériques. En revanche, il n'a pas été retrouvé d'association avec la sédentarité. En ce qui concerne le rapport avec l'indice de masse corporelle (IMC) : la minceur, le surpoids et l'obésité étaient associés à un plus faible risque de signes climatériques. Il en était de même en ce qui concerne la multiparité. Des maladies chroniques telles que la migraine, la dépression, l'atopie et les dysthyroïdies bénignes augmenteraient le risque de symptômes ménopausiques. Les auteurs de l'étude E3N soulignaient cependant l'intervention probable de mécanismes vaso-actifs propre à ces états pathologiques.

### **c) Description clinique**

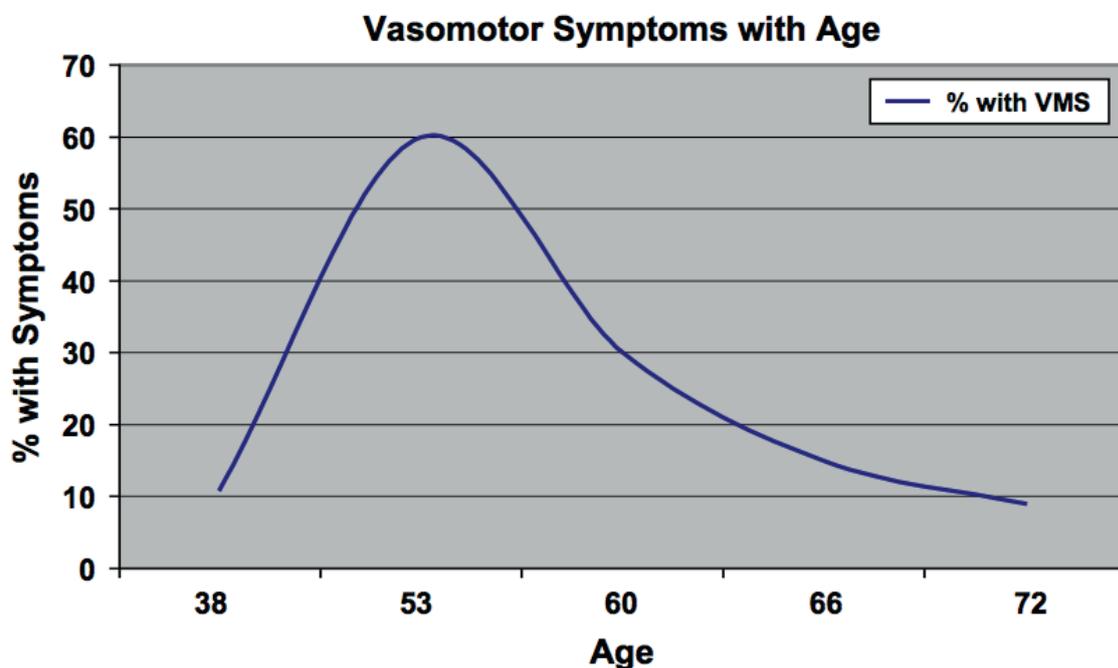
Lors de leur transition ménopausique, les femmes rapportent une multitude de symptômes et signes physiques : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, dyspareunie, incontinence urinaire, trouble du sommeil, troubles anxieux et dépressifs, labilité de l'humeur, trouble de la mémoire, céphalées, arthralgies, prise de poids, etc. Cependant, des études longitudinales montraient que seuls les troubles vasomoteurs, les symptômes vaginaux et les troubles du sommeil seraient imputables à la ménopause (16,17). Les autres symptômes seraient plus difficilement attribuables à la ménopause malgré leur fréquence accrue au cours de cette période (2).

#### **→ Les signes vasomoteurs : les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes**

Une bouffée de chaleur est définie comme une sensation subjective subite de chaleur intense avec érythème et sudation débutant par le tronc puis atteignant la face et le cou (2). Leurs durées varient de 30 secondes à 2 minutes mais peuvent atteindre 4 minutes (18). Elles sont souvent accompagnées de palpitations et de sueurs qui peuvent être profuses et suivies de frissons. Elles sont favorisées par les émotions, le stress et une température ambiante élevée. Un examen clinique réalisé pendant une bouffée de chaleur permettrait d'objectiver une tachycardie, une élévation de la température cutanée et de son humidité, une vasodilatation périphérique responsable d'une diminution de la température centrale. En revanche, la tension artérielle n'est pas modifiée (2).

En ce qui concerne les sudations, elles sont pour une raison inconnue à prédominance nocturne (2).

Dans une étude longitudinale suédoise réalisée de 1968 à 1992 ayant porté sur 1462 femmes ménopausées, la prévalence des bouffées de chaleur était de 11 % à 38 ans, pour atteindre un maximum de 60 % entre 52 et 54 ans avant de diminuer à 30 % à 60 ans, 15 % à 66 ans puis 9 % à 72 ans (19). Ceci est représenté au niveau de la figure 3. Ainsi, leur prévalence serait maximum pendant la période de péri-ménopause tardive et de post-ménopause précoce. Dix à 20 % des femmes les considéreraient comme étant intolérables (4).



**Figure 3 :** *Prévalence des symptômes vasomoteurs en fonction de l'âge chez les suédoises entre 1968 et 1992. Source : Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes : the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. Menopause . 2002 ; 9(3):156–61 (19)*

Dans 85 à 90 % des cas, elles disparaîtraient en 4 à 5 ans voire, chez 30 à 50 % des femmes, les symptômes vasomoteurs disparaîtraient en quelques mois (18).

Des différences ethniques significatives ont été mise en évidence lors de l'étude américaine SWAN (Study of Women's Health Across The Nation), vaste étude de cohorte multi-centrique (20) : les bouffées de chaleur étaient plus fréquentes chez les femmes afro-américaines et hispaniques et moins fréquentes chez les femmes asiatiques.

La physiopathologie de ces bouffées de chaleur n'est pas complètement connue. Elles seraient dues à un trouble de la thermorégulation normalement sous le contrôle de l'aire pré-optique de l'hypothalamus. Il semblerait que ce soit la chute brutale des taux plasmatiques en estrogènes qui soit responsable des bouffées de chaleur ainsi qu'en témoigne l'importance des bouffées de chaleur après ovariectomie (2).

Les bouffées de chaleur peuvent avoir d'autres étiologies que la ménopause. Elles peuvent être retrouvées au cours de certains cancers, dans la maladie de Parkinson. Elles peuvent aussi être d'origine iatrogène ou alimentaire (21).

#### → *Les symptômes vulvo-vaginaux*

Les symptômes vulvo-vaginaux incluent la sécheresse vaginale, la sensation de brûlure vaginale, le prurit vaginal et la dyspareunie. Ils seraient rencontrés chez 30 % des femmes en période post-ménopausique précoce et chez plus de 47 % des femmes en période post-ménopausique tardive (16,17). Compte-tenu de la proximité avec l'appareil urologique, ces troubles peuvent être accompagnés de pollakiurie, dysurie, impériosité ou de cystite à répétition.

Ces symptômes vulvo-vaginaux sont en lien avec une atrophie urogénitale liée à la carence œstrogénique, comme en témoigne l'amélioration de ces symptômes sous œstrogénothérapie. Contrairement aux bouffées de chaleur, ces symptômes ne s'amendent pas spontanément et auraient même tendance à s'aggraver avec l'âge (18).

Le risque d'atrophie vaginale serait d'autant plus important qu'il existe un tabagisme actif, une faible activité sexuelle et l'absence d'antécédent d'accouchement par voie basse (22). L'atrophie vaginale serait moins fréquente lorsqu'il existe un fort taux plasmatique en androgènes et des rapports sexuels fréquents (23).

### → *Les troubles du sommeil*

La prévalence des troubles du sommeil a été estimée à 58 % chez les femmes ménopausées lors de l'enquête « *The European Menopause Survey 2005* » (12). Cette prévalence s'élevait à 52 % dans le sous-groupe des femmes françaises. Dans l'étude américaine SWAN, la prévalence des troubles du sommeil chez les femmes ménopausées était de 30 % (24).

Les plaintes les plus fréquemment rencontrées seraient des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes avec difficultés de retrouver le sommeil (4).

Des tracés poly-somnographiques ne permettraient pas de corrélérer les perturbations objectives du sommeil aux bouffées de chaleur ressenties, bien que la survenue de signes vasomoteurs ait été associée à une perception subjective d'altération de la qualité du sommeil (25).

Ainsi, les troubles du sommeil sont habituels au cours de la ménopause à laquelle ils peuvent être attribués après avoir éliminé d'autres causes : hyperthyroïdie, maladie de Cushing, trouble psychiatrique, syndrome d'apnée du sommeil, syndrome des jambes sans repos, cause iatrogène ou toxique (café, alcool).

### → *L'humeur dépressive*

Un véritable état dépressif caractérisé ne peut pas être considéré comme une conséquence directe de la ménopause. En revanche, une humeur triste ou un coup de « blues » est relativement fréquent lors de la ménopause, de 19 à 29 % dans les différentes études de population (4).

Dans l'étude SWAN, des symptômes dépressifs étaient d'autant plus fréquents qu'il existait des troubles du sommeil ou des symptômes vasomoteurs. En présence de troubles du sommeil, la prévalence des symptômes dépressifs était de 39,7 % (contre 15,4% en leur absence). En présence de symptômes vaso-moteurs, la prévalence des symptômes dépressifs était de 36,6 % (contre 18 % en leur absence) (26).

### → *Les signes cutanés*

La carence œstrogénique entraîne une atrophie cutanée. Elle accélère le vieillissement cutané avec l'accentuation des rides. La ménopause s'accompagne de sensation de sécheresse cutanée responsable parfois d'un prurit, d'amincissement cutané par perte collagénique, de perte de souplesse par diminution de fibres élastiques. Il en résulte une moindre résistance aux chocs et une cicatrisation moins efficace (27).

### → Les signes aspécifiques

De nombreux autres symptômes sont rencontrés au cours de la ménopause sans que l'on puisse les rattacher avec certitude à la carence œstrogénique. Des troubles de la mémoire ou une asthénie ont été rapportés (18).

Lors de l'étude transversale espagnole réalisée en 2009 par Martinez Pérez et al. (11), les autres symptômes rapportés par les femmes interrogées en période post-ménopausique étaient : vertiges (26,9 %), arthralgies (38,7 %), céphalées (30,4 %), palpitations (29,5 %), acouphènes (30%).

### d) Les échelles d'évaluation

L'importance du syndrome climatérique peut être évaluée par l'altération de la qualité de vie qu'il induit. La notion de qualité de vie a remplacé celle de « bonne santé » et a été défini en 1993 par l'OMS comme étant *«la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquelles il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé de manière complexe, par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement.»* (28).

Il existe plusieurs questionnaires spécifiques d'évaluation de l'altération de la qualité de vie liée à la ménopause. Leur validité ainsi que leur fiabilité ont été reconnues (29) :

- **L'index de Kupperman** mesure l'intensité des troubles vasomoteurs. Il est effectué par le médecin (hétéro-questionnaire).
- **L'échelle Visuelle Analogue des symptômes climatériques** (EVA), cotée de 0 à 10.
- **Le Women Health Questionnaire (WHQ)** évalue les symptômes vasomoteurs ainsi que les troubles somatiques : dépression, anxiété, troubles du sommeil, perturbation de la vie sexuelle, fonctions cognitives et séduction.
- **Le QUALIFEMME®** est le plus utilisé en France. Il comporte 15 items explorant 4 domaines : le pôle climatérique, le pôle psycho-social, le pôle somatique et le pôle uro-génital. C'est un outil auto-administré à la manière d'une échelle visuelle analogue de 10 cm avec à l'extrémité gauche l'absence de gêne (intitulée pas du tout) et à l'extrémité droite, la gêne maximale (intitulée énormément). Il est représenté au niveau de la figure 4 (30).

Domaines	Nombre de questions	Items
<b>Pôle climatérique</b>	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bouffées de chaleur.</li> <li>• Crise de sudation.</li> </ul>
<b>Pôle psycho-social</b>	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sommeil perturbé</li> <li>• Irritabilité</li> <li>• Tristesse</li> <li>• Rejet</li> <li>• Trous de mémoire</li> </ul>
<b>Pôle somatique</b>	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleurs articulaires</li> <li>• Pertes de cheveux</li> <li>• Gonflement mammaire</li> <li>• Poids corporel</li> </ul>
<b>Pôle uro-génital</b>	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles mictionnels</li> <li>• Sécheresse vaginale</li> <li>• Troubles de la libido</li> <li>• Dyspareunie.</li> </ul>

**Figure 4 :** le questionnaire *QUALIFEMME*®, d'après Comet D, Association Française pour l'Etude de la Ménopause. *QUALIFEMME*®, échelle française de qualité de vie en ménopause : Utilisation en routine. *Reprod hum horm. Eska, Paris; 1996. p. 166–9.*

### **I.3.2) Les complications à long terme de la ménopause**

#### **a) Ostéoporose post-ménopausique et risque fracturaire**

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette qui se caractérise par une fragilité osseuse excessive liée à une modification de la micro-architecture osseuse et exposant à un risque accru de fracture. L'os constitue un tissu cible pour les œstrogènes. La carence œstrogénique entraîne une accélération du remodelage par augmentation de l'activité des ostéoclastes rompant ainsi l'équilibre entre résorption et fabrication osseuse (31).

L'ostéoporose est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme en raison de la privation hormonale post-ménopausique. Chez la femme, la décroissance de la masse osseuse commence en période péri-ménopausique et se poursuit en période post-ménopausique à un rythme de 1 à 2 % par an pendant 8 à 10 ans jusqu'à atteindre une cinétique identique à celle de

l'homme. Elle toucherait en France 8 à 18 % des femmes de plus de 50 ans contre 5 à 6 % des hommes de même âge (32). Dans l'étude Instant, étude transversale menée en France en 2009 auprès de 2613 femmes de plus de 45 ans, la prévalence de l'ostéoporose était de 9,7 % (33).

En pratique clinique, la densité osseuse est mesurée par l'absorption biphotonique ou ostéodensitométrie réalisée en 2 sites anatomiques : rachis lombaire et col fémoral. Son résultat est exprimé par le T-score qui représente l'écart-type entre la densité osseuse mesurée chez la patiente et la densité osseuse théoriquement attendue pour un adulte jeune de même sexe :

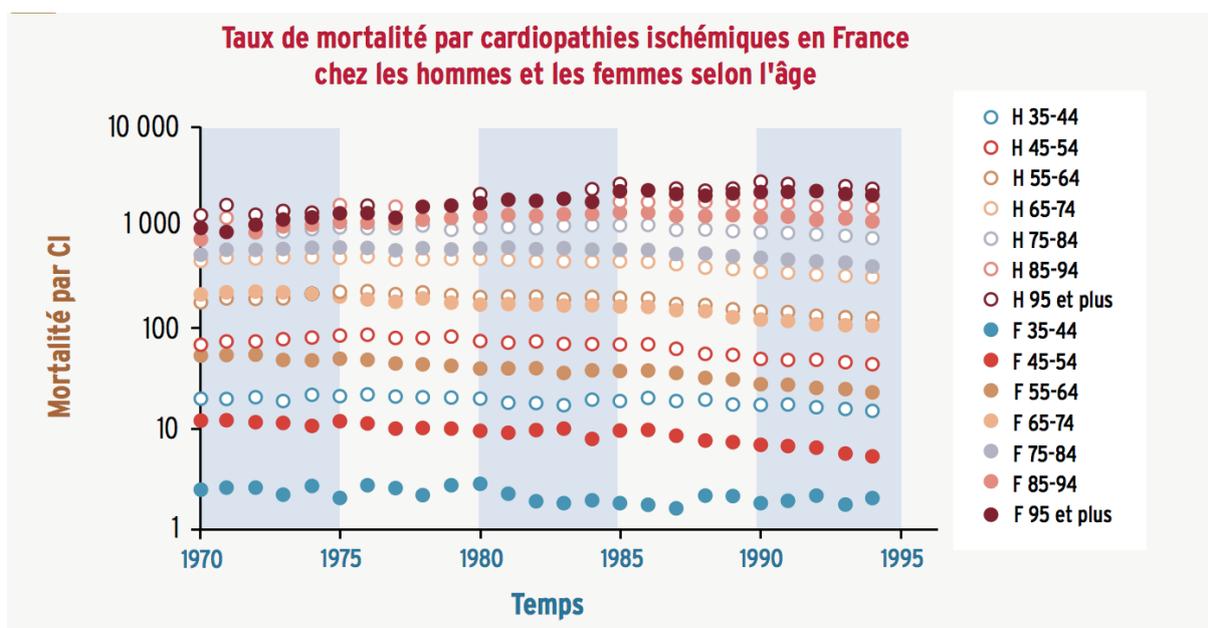
- T-score supérieur à - 1 : densité normale
- T-score entre -2,5 et - 1 : ostéopénie
- T-score inférieur ou égal à -2,5 : ostéoporose considérée comme sévère si ATCD de fracture.

Dans la population générale, les indications à la réalisation d'une ostéodensitométrie sont : la survenue de fracture sans traumatisme évident, un antécédent d'hyperthyroïdie non traitée, un antécédent d'hypercorticisme, un antécédent d'hyperparathyroïdie primitive, une ostéogénèse imparfaite, un hypogonadisme prolongé ou médicamenteux (32). Chez la femme ménopausée, il existe des indications supplémentaires que sont :

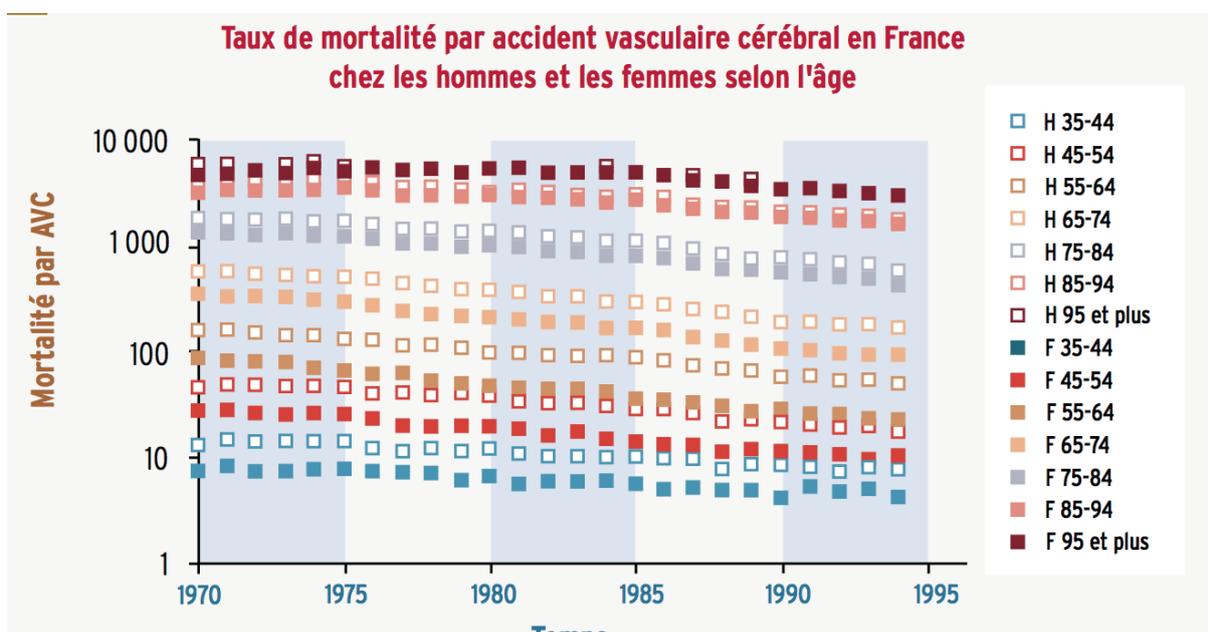
- Antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré.
- IMC inférieur à 19 kg/m<sup>2</sup>.
- Ménopause précoce (avant 40 ans), quelle que soit l'étiologie.
- Antécédent de corticothérapie systémique d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose supérieure de 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone.

## **b) Ménopause et risque cardiovasculaire**

Le risque cardiovasculaire des femmes est nettement inférieur à celui des hommes pendant leur période reproductive, particulièrement en ce qui concerne le risque de cardiopathie ischémique. Cette tendance s'estompe rapidement après la ménopause suggérant un véritable effet protecteur de l'imprégnation hormonale féminine à tel point que les maladies cardiovasculaires représentaient en 2011 la première cause de mortalité chez les femmes en France (34). Ceci est bien représenté sur les figures 5 et 6 suivantes issue de données de l'Institut National d'Etude Démographique (INED) (35).



**Figure 5 :** Taux de mortalité par cardiopathie ischémique en France chez les hommes et les femmes selon l'âge exprimé pour 100 000 personnes par an entre 1970 et 1994 (information INED). Source : Gueyffier F., Cornu C. Traitement hormonal de la ménopause et risque artériel. Rev Prat. 2005;55:383–8.



**Figure 6 :** Taux de mortalité par accident vasculaire cérébral en France chez les hommes et les femmes selon l'âge exprimé pour 100 000 personnes par an entre 1970 et 1994 (information INED). Source : Gueyffier F., Cornu C. Traitement hormonal de la ménopause et risque artériel. Rev Prat. 2005;55:383–8.

Ainsi, au même titre que le sexe masculin représente un facteur de risque cardiovasculaire, la ménopause peut être considérée comme étant un facteur de risque cardiovasculaire, majeur selon certains auteurs (36).

Cette inégalité entre les hommes et les femmes vis à vis de la maladie athéromateuse est principalement sous tendue par les effets des hormones féminines sur le métabolisme lipidique, glucidique et la crase sanguine (36).

### **c) Ménopause et troubles métaboliques**

Le profil lipidique moins athérogène chez la femme en période d'activité génitale tend à se modifier après la ménopause avec une augmentation du taux de LDLc et des triglycérides associés à une diminution du taux de HDLc (37).

La ménopause s'accompagne d'une modification du métabolisme glucidique avec un risque accru de syndrome métabolique, de diabète de type 2 et d'obésité androïde. En effet, les estrogènes améliorent la sensibilité à l'insuline des tissus cibles hépatiques et musculaires et préviennent ainsi l'apparition d'un excès d'adiposité notamment viscéral (38).

### **d) Ménopause et coagulation sanguine**

La concentration plasmatique du fibrinogène, de l'activateur-inhibiteur du plasminogène (PAI-1) et l'activité du facteur VII augmentent significativement après la ménopause. Ces modifications font pencher la balance fibrinolyse/coagulation vers la coagulation sanguine expliquant en partie le risque athéromateux artériel des femmes ménopausées (36).

En revanche, ces changements de la crase sanguine ne semblent pas s'accompagner d'une augmentation du risque thromboembolique veineux, l'incidence de la maladie thromboembolique étant d'environ de 1 pour 1000 années-femmes, soit sensiblement identique à celle de la population générale (2).

### **e) Ménopause et fonctions cognitives**

L'existence d'une relation entre la carence œstrogénique et l'augmentation du risque de survenue de troubles cognitifs est un sujet controversé.

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence dégénérative. Son taux d'incidence augmente avec l'âge. Dans l'étude prospective européenne EURODEM, portant sur 28 728 personnes-années, le taux d'incidence de la maladie d'Alzheimer passait de 1,2 pour 1000

personnes par an à l'âge de 65 ans (IC 95 % : 0,6 à 2,4) à 63,5 pour 1000 personnes par an à 90 ans (IC 95 % : 49,7 à 81,0) (39). Dans cette étude, les femmes avaient un taux d'incidence de démence accru par rapport aux hommes. Cette augmentation du taux d'incidence chez les femmes était probablement d'origine multifactorielle. Elle pouvait s'expliquer par la carence œstrogénique de la ménopause, mais aussi par l'espérance de vie plus grande des femmes par rapport aux hommes.

Les estrogènes ont en effet de multiples effets sur le système nerveux central et notamment sur l'encéphale pouvant expliquer un effet protecteur sur la survenue de troubles cognitifs (40) :

- effets neuroprotecteurs : rôle antioxydant, rôle anti-apoptotique, protection vis à vis de lésions ischémiques.
- effets neurotrophiques : induction de la synthèse du nerve growth factor (NGF), modulation de la plasticité neuronale.
- effets sur les neurotransmetteurs : stimulation du système cholinergique notamment des neurones du cerveau antérieur et du noyau basal de Meinerth (exprimant des récepteurs estrogéniques) impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation.
- réduction de la formation de la plaque amyloïde.
- augmentation du débit sanguin cérébral, du métabolisme et du transport de glucose.

Sur ces éléments, nous pourrions nous attendre à ce que les femmes ménopausées plus précocement présentent un risque plus important de survenue de troubles cognitifs. Les choses ne sont pas si simples et les résultats d'études portant notamment sur la relation entre l'âge de survenue de la ménopause et les fonctions cognitives sont contradictoires. Cela a été mis en évidence dans une revue récente de la littérature (41). Si certaines études prospectives peu puissantes ont montré que la survenue d'une ménopause précoce chirurgicale était associée à des troubles cognitifs tel que déficits mnésiques ou verbaux, les études randomisées plus puissantes n'ont pas montré d'effet d'une ménopause chirurgicale précoce sur le fonctionnement cognitif.

## I.4) Représentations sociales et culturelles de la ménopause

Selon Daniel Delanoë, la ménopause n'est pas un fait biologique mais « un fait social, historiquement et récemment construit » (42). L'arrêt de la fonction reproductive s'observe aussi chez d'autres espèces animales et les biologistes utilisent plutôt le terme de sénescence reproductive.

Les représentations de la ménopause que ce soit dans le milieu médical ou littéraire ont été longtemps négatives notamment en France. Denis DIDEROT parlait de « retour d'âge » ou « d'âge critique » pour parler de la ménopause, faisant appel à une idée de pathologie ou de troubles. Le médecin français L.J.S JALLON en 1805 rapportait dans sa thèse « les grands dangers qui précèdent, accompagnent, suivent la cessation de cette fonction » (43). Simone de Beauvoir a fait un constat très négatif de l'effet sociologique de ce changement physiologique sur la femme ménopausée : « *il lui reste à vivre, privée de tout avenir, environ la moitié de sa vie d'adulte. On ne lui a pas permis d'avoir prise sur le monde que par la médiation de l'homme : que deviendra-t-elle quand elle n'aura plus de prise sur lui ?* » (44). Robert Wilson dans son livre « *Feminine forever* » promotionnant le traitement hormonal de la ménopause disait : « *raides, fragiles, courbées, ridées et apathiques, elles traversent en trébuchant leurs dernières années (...) Femmes désexuées, elles passent dans la rue sans qu'on les remarque et remarquent peu de choses elles-mêmes (...) La douleur de l'alcoolisme, de la toxicomanie, du divorce et des foyers brisés par ces femmes instables privées d'œstrogènes ne pourront jamais être racontées* » (45).

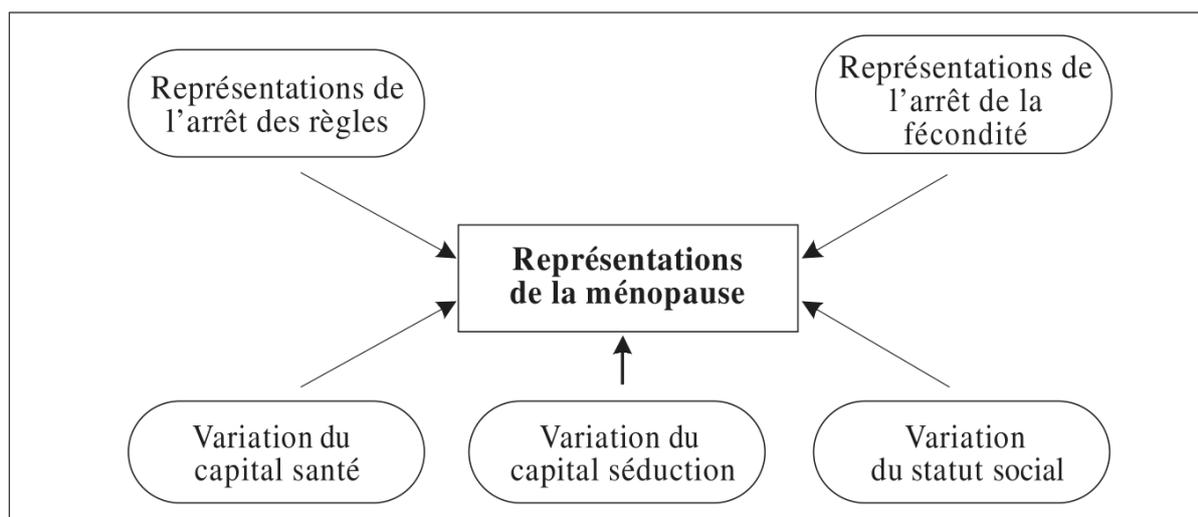
Les représentations des médecins vis à vis de la ménopause ont été étudiées dans une étude anglo-saxonne en 1994 (46). Cette étude portait sur un faible échantillon de 24 médecins dont 14 femmes. Il ressort de cette étude que les médecins percevaient bien souvent la ménopause comme une déficience hormonale et donc plutôt comme un processus pathologique. Ils véhiculent souvent une image négative et stéréotypée de la ménopause attribuant les symptômes climatiques à des facteurs strictement biologiques. Cette position était encore plus marquée chez les femmes médecins.

Plusieurs travaux ont montré une très grande variabilité de l'expérience sociale de

la ménopause chez les femmes, en fonction du contexte socio-culturel. La ménopause peut s'accompagner d'aucun changement dans la vie d'une femme, d'une amélioration ou d'une dégradation de sa place dans la société (47–49). Par exemple, chez les indiens mayas, la ménopause représente surtout une étape d'épanouissement social et amoureux (50). En Afrique chez les Gisu, population d'Afrique de l'Est d'Ouganda et du Kenya, si elle a eu des enfants, la femme ménopausée aura un rôle très important comme grand-mère. En revanche, si elle n'a pas eu d'enfant, elle perd toute valeur sociale et peut même se suicider (51).

Delanoë a réalisé une étude auprès de 1700 femmes françaises, âgées de 45 à 65 ans entre 1995 et 1997 (52). Selon les données de cette enquête, les représentations sur la ménopause se construiraient chez les femmes autour de 5 dimensions : l'arrêt des règles, l'arrêt de la fécondité, la variation du capital santé, la variation du capital de séduction et la variation du statut social. Les deux premières dimensions font appel aux conséquences biologiques de la ménopause tandis que les trois suivantes aux conséquences sociales. Cela est illustré par la figure 7.

En ce qui concerne les représentations sur l'arrêt des règles, la position des femmes était ambivalente. L'impression de perte de la féminité était partagée par la plupart des consultantes. Soixante-treize pour cent des femmes interrogées considéraient l'arrêt des règles comme très satisfaisant sur le plan pratique. Pourtant 67 % étaient quand même d'accord avec l'affirmation : « les règles sont un signe de féminité important ».



**Figure 7 :** Représentations de la ménopause selon Delanoë

Source : Delanoë D. *Les représentations de la ménopause et les attitudes envers le traitement hormonal. Une enquête de la population générale en France.* In Epelboin S, Heritier-Auge F, Sureau C. *Stéroïdes, ménopause et approche socio-culturelle.* Paris : Elsevier; 1998.

En ce qui concerne l'arrêt de fécondité, 42 % des femmes se déclaraient indifférentes à cet état, la ménopause étant une étape de naturelle ; 23 % vivait cet arrêt de fécondité comme une libération ; 32 % étaient ambivalentes estimant cet état comme une libération et un regret. Seulement 3 % regrettaient la perte de la fécondité.

En ce qui concerne le capital santé, 57 % des femmes avaient répondu que leur ménopause ne s'accompagnait d'aucun trouble. Seules 37 % estimaient que des symptômes étaient possibles. Trente pour cent relataient la possibilité de symptômes physiques (bouffées de chaleur, prise de poids, fatigue, ostéoporose) et 9 % la possibilité de symptômes psychiques (tendance à la déprime). Delanoë pensait que les troubles psychiques étaient probablement sous déclarés.

En ce qui concerne le capital de séduction, alors que l'apparence physique apparaît comme importante dans la séduction chez 71 % des femmes, 73 % s'estimaient aussi séduisantes après comme avant le début de la ménopause.

Delanoë isolait donc, en fonction de leurs représentations, trois types de femmes :

- Celle ayant une vision négative de la ménopause. Elle représentait 39 % des femmes de l'étude. Elles exprimaient un regret de la perte des règles et de la fécondité, de la perte du capital de séduction et du capital santé. Il s'agissait plutôt de femmes avec beaucoup d'enfants, issues de milieu modeste ou favorisé, prêtant beaucoup attention aux apparences (bourgeoisie, cadre).
- Celle ayant une vision neutre de la ménopause. Elles représentaient 44 % des femmes de l'étude. Selon elles, la ménopause s'accompagnait de peu de changement. Ces femmes étaient actives professionnellement et avaient des rôles sociaux autre qu'être mère au foyer et les activités domestiques.
- Enfin, 17 % se situaient dans le pôle positif avec une forte satisfaction de l'arrêt des règles et de la fécondité.

Ainsi, 61 % des femmes interrogées vivaient leur ménopause comme une expérience neutre ou positive.

Une étude longitudinale réalisée dans le Massachusetts en 1990 auprès de 2565 femmes âgées de 45 à 55 ans trouvait des résultats différents de ceux de l'étude de Delanoë (53). Dans cette étude, 42 % des femmes vivaient la ménopause comme un soulagement contre 2,7 % pour

qui la ménopause s'accompagnait d'un sentiment de regret. Pour 55 % des femmes interrogées, des sentiments de neutralité ou d'ambivalence partagés entre les deux pôles étaient retrouvés.

Un rapport de l'OMS réalisé en 1996 soulignait que « *dans nos sociétés développées, la ménopause est dominée par la peur de vieillir, la perte de son statut et le renoncement à une vie sexuelle. Le seul fait positif concerne l'arrêt de la fécondité et la disparition des règles* » (1).

Une étude nationale SOFRES a été réalisée en 2000 auprès de 1586 femmes et 1580 hommes en France. Elle a mis en évidence que la ménopause était considérée pour les femmes interrogées comme une étape positive pour 32 %, une crise passagère pour 74 % et le début de la vieillesse pour 38 % (54). Cela est illustré par la figure 8.

<b>La ménopause :</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
C'est un événement naturel	95%	2%
C'est plutôt une étape positive	32%	57%
C'est une crise passagère, on s'en sort	74%	18%
C'est la liberté	41%	48%
C'est le début de la vieillesse	38%	54%
C'est frustrant de ne plus pouvoir faire d'enfants	8%	82%

**Figure 8 :** Perception féminine de la ménopause en 2000 selon l'étude SOFRES.  
 Source : SOFRES et groupe de recherche Servier. Dossier de presse : 50 ans la vie devant soi. 2002 p. 43.

Chez les hommes de l'enquête, 73 % estimaient que la femme âgée de 50 ans subit de grands changements hormonaux ; 58 % des hommes pensaient que les hommes du même âge subissent quant à eux des changements mineurs. Malgré les changements chez la femme qu'ils percevaient comme importants, ce qu'ils pensaient du vécu de la ménopause était semblable à ce que les femmes elles-mêmes décrivaient. Cela est illustré par la figure 9.

<b>La ménopause :</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
C'est un événement naturel	95%	1%
C'est plutôt une étape positive	28%	62%
C'est une crise passagère, on s'en sort	70%	21%
C'est la liberté	36%	53%
C'est le début de la vieillesse	37%	55%
C'est frustrant de ne plus pouvoir faire d'enfants	13%	78%

*Figure 9 : Perception masculine de la ménopause selon l'étude SOFRES*  
Source : SOFRES et groupe de recherche Servier. Dossier de presse : 50 ans la vie devant soi. 2002 p. 43.

## II) Le traitement hormonal de la ménopause

### II.1) Un peu d'histoire

#### II.1.1) Avant les études HERS, WHI et MWS : l'ère du tout THM

Le modèle bio-médical de la ménopause est celui d'un déficit hormonal. Le modèle socio-culturel des femmes occidentales semble être celui du début de la vieillesse, avec une vision majoritairement positive ou neutre sur les changements induits. Compte-tenu de l'existence de symptômes pouvant altérer la qualité de vie, un traitement substitutif a été développé puis proposé à titre symptomatique, parfois préventif à partir des années 1930 (55).

La première synthèse d'une forme d'estrogène appelée œstrone a été réalisée en 1922 par Allen et Doisey à partir d'urine de femme enceinte. Puis en 1943, la synthèse d'estrogènes conjugués à partir d'urine de jument gestante sous le nom de Premarin® (pour *pregnant mare urine*) a été développée. Leur caractère moins coûteux et leur disponibilité ont permis la diffusion du traitement substitutif de la carence œstrogénique post-ménopausique.

Le marché du THM s'est développé à partir des années 1930. C'est surtout le livre « propagande » de Robert Wilson, *Feminine Forever*, publié en 1966 qui a fait exploser la prescription de THM et la médicalisation de la ménopause. La femme y est définie par son taux hormonal

et la ménopause décrite comme une maladie heureusement curable. Suite à la publication de ce livre, les ventes d'estrogènes ont augmenté de 400 % entre 1966 et 1975 aux Etats-Unis, propulsés ainsi dans les cinq prescriptions les plus fréquentes au Etats-Unis (56).

En 1975, la publication d'articles dans le *New England Journal Of Medecine* établissant le risque de cancer de l'endomètre sous estrogénothérapie a entraîné un premier coup de frein à cette prescription (57). Un de ces articles décrivait une étude cas-témoins dans laquelle l'odds ratio (OR) de développer un cancer de l'endomètre sous estrogènes conjugués équinés était évalué à 7,6 avec une limite unilatérale d'intervalle de confiance à 95 % de 4,7. L'adjonction d'un progestatif semblait annuler ce risque. Une méta-analyse de 1995 retrouvait un risque relatif non significatif de cancer de l'endomètre (58).

Suite à la publication d'études observationnelles, se profile l'idée dans les années 80 que le THM aurait effet préventif sur la survenue des maladies cardio-vasculaires (59), de l'ostéoporose et même de la démence notamment de type Alzheimer (60).

Les années 90 furent marquées par la mise en évidence de la majoration du risque de survenue du cancer du sein sous THM (61,62). Le rapport bénéfice/risque de ce dernier ne sera pourtant pas remis en question en raison de la confirmation d'un rôle préventif sur les maladies cardiovasculaires et l'ostéoporose. En 1993, une conférence de consensus publiée dans *The American Journal Of Medecine* plaçait le THM comme le traitement de première intention de l'ostéoporose post-ménopausique (63). En 1995, l'essai randomisé américain PEPI multi-centrique en double aveugle de THM contre placebo concluait que le THM était un traitement efficace pour augmenter le HDLc (64).

Ainsi que le soulignait Philippe Chanson, jusqu'à la fin des années 90, ce fut l'ère du tout THM, où « *toute femme ménopausée se devait d'être traitée par traitement hormonal substitutif au risque sinon que son médecin passe pour un ringard* » (55).

## **II.1.2) Après les études HERS, WHI et MWS: la chute drastique des prescriptions**

Afin de confirmer les résultats des études observationnelles antérieures, le *National Institutes of Health* (NIH) a lancé dans les années 90 des études interventionnelles randomisées contre placebo.

La première étude à être publiée en 1998, l'étude HERS (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study), était un essai randomisé THM contre placebo en double aveugle portant sur 2763 femmes âgées de moins de 80 ans et d'âge moyen de 66,7 ans. Cet essai étudiait l'effet du THM sous la forme d'estrogènes conjugués équins (CEE) associés à l'acétate de medroxyprogestérone (MPA), chez des femmes ayant un antécédent coronarien (65). Dans cette étude, après 4,1 années de suivi, le risque de survenue d'événements coronariens secondaires n'était pas diminué. Au contraire, les femmes sous traitement avaient plus d'événements coronariens, notamment la première année de traitement. De plus, il y était mis en évidence un risque accru de survenue d'événements thromboemboliques et de lithiases vésiculaires. Une seconde publication après 6,8 années de suivi (HERS II) a confirmé l'absence d'efficacité en prévention secondaire du THM sur les événements coronariens (66).

Suite à ces publications, il est survenu aux Etats-Unis pour la première fois en vingt ans une stabilisation de la prescription du THM voire, une diminution. Le coup de semonce à la prescription de THM viendra en juin 2002 avec la publication des premiers résultats de l'étude WHI, Women Health's Initiative (67). Il s'agissait de la première étude de prévention primaire randomisée en double aveugle contre placebo portant sur plus de 16 608 femmes non hystérectomisées et âgées de 50 à 79 ans (moyenne d'âge de 63 ans). L'étude était initialement prévue sur 8,5 ans. Elle a été prématurément stoppée en raison de résultats intermédiaires montrant une augmentation du risque de cancer du sein, d'accidents thromboemboliques et d'accidents vasculaires cérébraux chez les femmes traitées par 0,625 mg de CEE par jour associé à 2,5 mg par jour de MPA.

Comparativement au placebo, en tout temps, le risque relatif (RR) avec le THM était de 1,29 (IC à 95 %: 1,02-1,63) pour la survenue de la maladie coronarienne ; de 1,26 (IC à 95 %: 1,02-1,59) pour la survenue d'un cancer du sein ; de 2,13 (IC à 95 %: 1,39-3,25) pour la survenue de la maladie thromboembolique et de 1,41 (IC à 95 %: 1,07-1,87) pour la survenue d'accidents vasculaires cérébraux.

En 2003, les résultats d'une étude observationnelle anglaise, *The Million Women Study*, portant sur plus d'un million de femmes confirmait le risque accru de cancer du sein sous THM. Ce risque était plus important avec l'association œstroprogestative (RR=2 ; IC à 95 % : 1,91-2,09) qu'avec des estrogènes seuls (RR=1,3 ; IC à 95 % : 1,22-2,09) (68). Dans l'étude WHI *Estrogen-Alone* publiée en avril 2004 portant sur les femmes hystérectomisées, l'augmentation du risque de cancer du sein n'avait pas été retrouvée (69).

Des analyses secondaires des données de l'étude WHI ainsi que d'autres études françaises et européennes sont venues par la suite pondérer les premières analyses de l'étude WHI. Les études HERS, WHI et MWS, largement relayées par les médias, ont eu néanmoins comme effet une baisse drastique de la prescription et de l'utilisation des THM, que ce soit aux Etats-Unis ou en Europe.

## **II.2) Rapport bénéfice/risque du THM en 2014**

### **II.2.1) THM et ostéoporose**

Le bénéfice du THM sur la densité osseuse et sur le risque de fracture ostéoporotique n'a pas été remis en question dans l'étude WHI. En effet, le risque de fracture ostéoporotique y était significativement diminué dans le groupe des femmes traitées par rapport à celui des femmes sous placebo : comparativement au placebo, le risque relatif (RR) en tout temps était de 0,67 (IC à 95 % : 0,47-0,96) en ce concerne la survenue de fracture de l'extrémité supérieure du fémur. Le RR était de 0,65 (IC à 95 % : 0,46-0,92) pour la survenue de fracture vertébrale et de 0,71 (IC à 95 % : 0,59-0,85) pour la survenue de fracture du poignet (70). Des résultats similaires avaient été retrouvés dans l'étude WHI « *E-alone* », chez les femmes hystérectomisées (69).

D'après la société scientifique d'endocrinologie américaine, chez les femmes âgées de 50 à 59 ans (soit les plus susceptibles de recevoir un THM), un traitement par estroprogestatif ou par estrogène non combiné permettrait d'éviter respectivement 4,9 et 5,9 cas fractures ostéoporotiques pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans (71).

L'effet protecteur du THM vis à vis du risque de fracture ostéoporotique semble cesser assez rapidement après son interruption, au bout de 1 à 5 ans. Ainsi, le risque de fracture du fémur 5 ans après l'arrêt d'un THM serait le même que chez les femmes n'en ayant jamais utilisé (72).

## II.2.2) THM et risque cardiovasculaire

### a) THM et coronaropathie : « *the timing hypothesis* »

Dans l'étude WHI, le taux global de survenue d'évènements coronariens était significativement augmenté dans le groupe de femmes traitées par CEE+MPA avec 8 évènements supplémentaires pour 10 000 personnes-années par rapport au placebo. En revanche, dans l'étude WHI portant sur les femmes hystérectomisée, le risque de coronaropathie n'était pas augmenté dans le groupe des femmes traitées par CEE seuls, suggérant une responsabilité du MPA. D'autre part, les analyses secondaires des données de l'étude WHI chez les femmes jeunes âgées de 50 à 59 ans montraient que chez ces dernières, il n'y avait pas d'augmentation du risque coronarien (73).

Une méta-analyse incluant l'étude WHI (74) suggérait que le « *timing* » d'instauration d'un THM affectait de façon importante le risque de survenue de maladie coronarienne. Instauré tôt après le début de la ménopause, un THM n'augmenterait pas le risque de survenue d'évènements coronariens voire le diminuerait chez les femmes âgées de 50 à 59 ans : 0,9 cas et 3,8 cas en moins, comparativement au placebo pour 1000 femmes traitée pendant 5 ans respectivement par estro-progestatif et estrogènes seuls (71).

Les données récentes de deux essais cliniques portant chez des femmes jeunes ménopausées étaient les suivantes :

- l'étude KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) : essai multicentrique randomisé en double aveugle -THM contre placebo- portant sur 727 femmes âgées de 42 à 58 ans. Le THM utilisé dans cette étude était des CEE associé à de la progestérone. L'essai a montré que des marqueurs d'athérosclérose comme les calcifications coronariennes ou l'épaisseur de l'intima-média de la carotide interne n'étaient pas significativement différents chez les femmes traitées ou sous placebo (75).
- Un autre essai randomisé réalisé sur 10 ans a concerné 1006 femmes récemment ménopausées : 502 femmes recevaient un THM et 504 ne le recevaient pas (sans placebo). Elles étaient âgées de 45 à 58 ans. L'étude a montré que les femmes non hystérectomisées recevant de l'estradiol à une dose de 2 mg par jour associée à de l'acétate de norethistérone présentaient moins d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde sans augmentation du risque d'accident vasculaire

cérébraux, de maladie thromboembolique ou de cancers, comparativement aux femmes de l'étude n'ayant pas reçu de THM. Le taux de mortalité toutes causes confondues était moins important dans le groupe des femmes traitées que dans celui ne recevant pas de traitement (76). Cependant, des critiques méthodologiques ont été émises, notamment par l'absence de contrôle via un groupe placebo (77,78). Les résultats de cette étude ne modifient pour l'instant pas les conclusions de la revue systématique Cochrane parue en 2013 qui rappelle que le THM ne doit pas être prescrit dans le cadre de la prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire (79).

### **b) THM et accident vasculaire cérébral (AVC)**

Dans une méta-analyse portant sur 28 essais randomisés incluant 39 769 femmes, les auteurs ont calculé un risque relatif de survenue d'AVC de 1,29 (IC à 95% : 1,13-1,47) (80). Ce résultat est sensiblement identique à ceux retrouvés dans l'étude WHI où le RR était de 1,31 (IC à 95 % : 1,02-1,68) dans le bras estro-progestatif et de 1,37 (IC à 95 % : 1,09-1,73) dans le bras estrogène seul. L'augmentation de ce risque portait sur les accidents ischémiques et non hémorragiques (81).

Le rôle de la voie d'administration des estrogènes a été évoqué par une étude cas-témoins ayant porté sur 920 femmes âgées de 50 à 69 ans ayant eu un AVC (82). Dans cette étude confirmant une augmentation du risque d'AVC ischémique transitoire et constitué, le risque relatif d'AVC chez les utilisatrices de timbres cutanés était de 0,86 (IC à 95% : 0,43-1,73) contre 1,47 (IC à 95 % : 1,09-1,97) pour la voie orale.

Dans une publication de 2007 sur l'étude WHI (73), aucune augmentation du risque d'AVC ni d'accidents coronariens n'a été retrouvée dans le groupe des femmes âgées de 50 à 59 ans.

Il est de plus en plus admis que lors des stades précoces de la formation de la plaque d'athérome, l'estradiol a un effet protecteur. En revanche, lorsque la plaque est déjà constituée, il a un effet accélérateur en favorisant la rupture de plaque par effet pro-inflammatoire. Ce concept de fenêtre d'intervention est appelé « *timing hypothesis* » par les anglo-saxons. Cela expliquerait pourquoi la prescription de THM est à moindre risque cardiovasculaire en début de ménopause.

### **II.2.3) THM et risque thromboembolique veineux**

Les estrogènes par voie orale induisent un effet de premier passage hépatique et entraînent des modifications plasmatiques : augmentation de la CRP, de l'antithrombine et de la protéine S. Celles-ci seraient susceptibles d'expliquer l'augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse observée dans la plupart des études d'intervention (83). Cette élévation du risque, surtout marquée en début de traitement, était dans l'étude WHI important : le hazard ratio (HR) était de 2,09 (IC à 95 % : 1,59-2,74) pour les femmes traitées par CEE+MPA et de 1,34 (IC à 95 % : 1,01-1,77) chez les femmes traitées par CEE seuls. Ce HR augmentait même à 4,28 (IC à 95 % : 2,38-7,72) chez les femmes âgées de 60 à 69 ans et à 7,46 (IC à 95 % : 4,32-14,38) chez les femmes âgées entre 70 et 79 ans.

L'étude française ESTHER (Estrogen and Thrombo Embolism Risk) a confirmé en 2003 que les traitements percutanés n'augmentaient pas le risque de maladie thromboembolique en l'absence d'effet de premier passage hépatique (84). Les résultats de cette étude ont été renforcés par une méta-analyse en 2008 (85).

Le type de progestatif semble avoir aussi une influence sur l'augmentation du risque de maladie thromboembolique. Ce dernier serait plus marqué avec les dérivés norprégnanes tel que le promegestone (SURGESTONE®) ou le nomegestrol (LUTENYL®) qu'avec la progestérone micronisée ou les dérivés prégnanes tel que le chlormadinone (LUTERAN®) (86).

### **II.2.4) THM et cancer du sein**

La possible relation entre THM et cancer du sein est un des sujets qui préoccupe le plus les professionnels de santé ainsi que les femmes. En effet, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme puisqu'il atteint près d'une femme sur 10 (2).

Cette relation de cause à effet a été évoquée en 1997 dans une méta-analyse, l'Oxford Study, portant sur 51 publications et 52 705 cas de cancer du sein. Cette méta-analyse estimait un risque de cancer du sein sous THM similaire à celui observé lors d'une ménopause tardive soit 2,8 % par an (62). Puis, les études WHI et MWS ont confirmé une augmentation du risque de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez les femmes traitées par THM (67,68). A l'arrêt du traitement, le risque persistait encore 2,4 ans dans l'étude WHI suggérant un effet promoteur

et non initiateur. Cependant, dans le bras estrogène seul de l'étude WHI, aucune augmentation du risque ne fût observée (69). Les auteurs de la méta-analyse de 1997 suggéraient que les cancers du sein survenant sous THM avaient un meilleur pronostic (62). Cependant, dans l'étude WHI, les tumeurs étaient de plus grande taille et étaient plus fréquemment accompagnés d'un envahissement ganglionnaire (87).

Dans l'étude E3N, le RR de survenue de cancer du sein sous estrogène seul était de 1,29 (IC à 95 % : 1,02-1,65). Le RR de survenue de cancer du sein sous estro-progestatifs variait en fonction du progestatif utilisé. Le RR était de 1,00 (IC à 95 % : 0,83-1,22) avec la progestérone micronisée, de 1,16 (IC à 95 % : 0,94-1,43) avec la dydrogestérone et de 1,69 (IC à 95 % : 1,50-1,91) avec les progestatifs de synthèse (88).

L'étude européenne EPIC a quant à elle retrouvé une augmentation du risque de cancer du sein sous THM avec un RR de 1,42 (IC à 95 % : 1,23-1,64) pour les estrogènes seuls et de 1,77 (IC à 95 % : 1,40-2,24) sous THM estro-progestatif. Ce risque augmentait avec la durée d'utilisation que ce soit pour les estrogènes seuls ou les THM estro-progestatifs. Pour ces derniers, le risque passait de 1,44 (IC à 95 % : 1,09-1,89) pour une utilisation inférieure à un an à 1,81 (IC à 95 % : 1,44-2,29) et 1,98 (IC à 95 % : 1,12-3,50) pour des durées d'utilisation de 3 à 5 ans et supérieure à 10 ans respectivement. L'utilisation d'un traitement combiné (utilisation continue de progestatif) conférait un risque plus important de 43 % (IC à 95 % : 19-72%) comparativement aux traitements séquentiels (utilisation séquentielle de progestatif). Enfin, il n'existait pas de différence significative entre les différents estrogènes utilisés que ce soit en termes de molécules ou de voie d'administration (orale ou cutanée) (89).

Contrairement à ce qui est décrit pour le risque cardiovasculaire, le risque de cancer du sein apparaît majoré si le THM est initié tôt après le début de la ménopause, avec un délai d'au moins 3 ans dans la cohorte E3N (90).

Plus récemment, une étude française cas-témoins ayant porté sur 1555 femmes (739 cas et 816 témoins) a montré l'absence de risque de cancer du sein avec un traitement contenant de la progestérone micronisée, quelle que soit la durée d'utilisation, avec un OR de 0,80 (IC à 95 % : 0,44-1,43) et de 0,79 (IC à 95 % : 0,37-1,71) pour une durée utilisation inférieure à 4 ans et supérieure à 4 ans respectivement. Il semblerait cependant que la progestérone micronisée tout

comme la dydrogestérone apporte une protection insuffisante vis à vis du cancer de l'endomètre (91). Le risque de cancer du sein avec la progestérone naturelle et ses dérivés semblait moindre qu'avec les progestatifs de synthèse dans E3N ; ce risque paraissait quand même augmenté d'environ 30 % au-delà de 4 à 5 ans d'utilisation (92).

La diminution drastique des prescriptions de THM suite à la publication de l'étude WHI s'est accompagnée d'une diminution de l'incidence des cas de cancers du sein. Ceci a été observé dans plusieurs pays européens et aux Etats-Unis. En France, cette diminution a été de 4,3 % entre 2004 et 2005 et de 3,3 % entre 2005 et 2006 (93). Cependant, comme le rapporte certains auteurs, il semblerait que :

- l'effet de la diminution des prescriptions n'ait pu être aussi rapide sauf si l'on considère l'effet promoteur des THM (94).
- d'autres facteurs ont pu participer à la diminution de l'incidence des cancers du sein : l'augmentation concomitante de la prescription des SERM en relai des THM dans l'indication ostéoporose, la diminution de la consommation d'alcool, etc. (94).
- La diminution de l'incidence des cancers du sein a aussi touché les femmes âgées de plus de 70 ans théoriquement moins concernée par les THM mais peut-être plus par les SERM (94).

En résumé, le risque de cancer du sein sous THM dépend des modalités de prescription. Sous estrogènes seuls, le risque est augmenté de façon modérée quelle que soit la voie d'administration des estrogènes. Sous traitement estro-progestatifs, il existerait une augmentation du risque quel que soit la voie d'administration des estrogènes. Ce risque, augmentant avec la durée d'utilisation des estrogènes, semble être plus important pour des traitements débutés peu de temps après le début de la ménopause, moins élevé avec la progestérone micronisée ou la dydrogestérone.

### **II.2.5) THM et cancer du côlon**

L'hypothèse selon laquelle un THM pourrait diminuer le risque de cancer du côlon repose sur l'existence de récepteurs aux estrogènes au niveau de la muqueuse colique. Un effet protecteur des THM a été mis en évidence dans l'étude WHI avec un RR de 0,63 (IC à 95% : 0,41-0,92) mais seulement dans le bras CEE+MPA. Des résultats similaires avaient été retrouvés dans une

métabolisme publiée en 1999 (95). Une nouvelle analyse des données de l'étude WHI après 8 ans de suivi publiée en 2009 suggérait que le risque de cancer du côlon n'était pas modifié par le THM et qu'il n'existait donc pas suffisamment de preuve pour un véritable bénéfice d'un THM vis à vis du cancer colorectal (96).

Dans la cohorte EPIC, il n'existait pas de baisse significative de l'incidence des cancers du côlon sous THM avec un RR de 0,94 (IC à 95% : 0,77-1,14).

## **II.2.6) THM et les autres cancers**

### **a) THM et cancer de l'endomètre**

Afin d'éviter la survenue d'un cancer de l'endomètre, il est indispensable d'ajouter au traitement par œstrogènes un traitement par progestatif au moins 12 jours par mois (97).

Dans l'étude WHI, il n'existait pas d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre sous THM comparativement au placebo. L'étude MWS montrait une diminution du risque sous traitement combiné avec un RR de 0,71 (IC à 95 % : 0,56-0,90), le risque n'étant pas modifié pour les traitements séquentiels avec un RR de 1,05 (IC à 95 % : 0,91-1,22) (98).

L'étude E3N a montré que cette protection serait insuffisante avec la progestérone micronisée, quelle que soit la durée d'utilisation : le HR de survenue de cancer de l'endomètre était de 1,80 (IC à 95 % : 0,99-1,97) comparativement aux femmes n'ayant jamais été traitées. Il y avait une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre dans E3N pour des durées d'utilisation supérieures à 5 ans, avec un HR de 2,66 (IC à 95 % : 1,87-3,77). La protection était également insuffisante avec la dydrogestérone (99).

### **b) THM et cancer de l'ovaire**

La relation entre THM et cancer ovarien est un sujet très discuté.

Une augmentation non significative du risque de cancer de l'ovaire avait été observée lors de l'étude WHI avec un HR de 1,6 (IC à 95 % : 0,8-3,2) (71).

Dans l'étude MWS, une légère augmentation du risque avait été observée avec un RR=1,2 (IC à 95%: 1,09-1,32). L'augmentation du risque était retrouvée quel que soit le traitement utilisé, avec une majoration pour les traitements de longue durée (100).

Anne Gompel et Genevieve Plu-Bureau ont critiqué l'existence de cette relation. Elles ont expliqué que si elle existait, on aurait dû observer une augmentation du nombre de cas de cancer ovarien chez les femmes sous THM depuis 1975 ce qui n'a pas été le cas (101).

En conclusion, la relation entre THM et cancer ovarien reste incertaine en l'état actuel des connaissances avec une possible absence de risque en cas de traitement sur une durée d'utilisation inférieure à 5 ans.

### **c) THM et cancer du poumon**

Il semblerait d'après l'étude WHI que la mortalité par cancer du poumon soit plus importante chez les patientes sous THM que chez celles sous placebo avec un RR de 1,71 (IC à 95 % : 1,16-2,52) mais que l'incidence de survenue de l'évènement ne soit pas influencée par la prise ou non d'un THM (102).

## **II.2.7) THM et troubles cognitifs**

Certaines études observationnelles suggéraient que le THM pouvait préserver les fonctions cognitives et prévenir la survenue d'une démence notamment d'Alzheimer (103).

L'étude WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), étude auxiliaire de l'étude WHI, a au contraire retrouvé un HR de développer une démence pour les deux bras CEE+MPA et estrogène seul respectivement de 2,05 (IC à 95 % : 1,21-3,48) et de 1,49 (IC à 95 % : 0,83-2,66) et un HR de 1,76 (IC à 95 % : 1,19-2,6) pour l'ensemble des 2 groupes (104). Il a été émis l'hypothèse que dans les études observationnelles antérieures, les femmes traitées par THM étaient probablement plus jeunes, en meilleure santé et prenant plus soin d'elles que les femmes non utilisatrices.

Plusieurs critiques ont été faites à propos de l'étude WHIMS. L'âge moyen des patientes était élevé, le MPA pourrait avoir des effets délétères au niveau cérébral s'opposant aux effets bénéfiques des estrogènes et surtout l'instauration du traitement avait été trop tardive par rapport

au début de la ménopause. Comme pour l'athérosclérose coronarienne, l'hypothèse d'un « timing hypothesis » a été évoqué (2).

Dans une revue systématique de la littérature Cochrane de 2008, le THM n'avait pas de place dans le cadre de la prévention de trouble cognitif chez la femme ménopausée (105).

### **II.2.8) THM et mortalité**

Une méta-analyse incluant les études d'intervention PEPI, WHI et HERS a été réalisée en 2004 (106). Il existait une réduction significative de la mortalité globale chez les femmes traitées par THM et âgée de moins de 60 ans avec un OR de 0,61 (IC à 95 %: 0,39-0,95). Cette réduction n'était pas retrouvée chez les femmes âgées de plus de 60 ans avec un OR de 1,03 (IC à 95 %: 0,9-1,18).

### **II.2.9) THM et qualité de vie**

Les trois études d'interventions PEPI, HERS et WHI avaient étudié la relation entre THM et qualité de vie. Il s'est avéré qu'il existait une amélioration de la qualité de vie seulement chez les femmes présentant des symptômes de carence estrogénique.

Dans une étude transversale portant sur 224 femmes fréquentant le même cabinet de médecine générale, les auteurs ont montré qu'il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne la qualité de vie globale évaluée par le questionnaire SF 36 entre les femmes traitées par THM et celles non traitées (107). En revanche, en ce qui concerne la qualité de vie spécifique à la ménopause évaluée par le questionnaire QUALIFEMME®, les femmes sous traitement avait moins de bouffées de chaleur et en moins gênées par une prise de poids ou une baisse de la libido.

En conclusion, la qualité de vie des femmes ménopausées ne serait améliorée par un THM seulement si elles présentent un syndrome climatérique gênant ou perçu comme tel.

### **II.2.10) Tableau récapitulatif du rapport bénéfice/risque des THM en 2014**

Un récapitulatif du rapport bénéfice/risque des THM en 2014 est représenté dans le tableau I.

**Tableau I : Tableau récapitulatif du rapport bénéfice/risque des THM en 2014.**

PATHOLOGIE/ ORGANE CIBLE	RAPPORT BENEFICE/RISQUE des THM	
	ESTRO-PROGESTATIFS	ESTROGENE SEUL
<b>Ostéoporose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution significative du risque de fracture ostéoporotique</li> <li>- Diminution plus marquée en cas de traitement oral</li> <li>- Persistance de la diminution du risque 5 ans après l'arrêt du traitement</li> </ul>	
<b>Coronaropathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque de coronaropathie chez les femmes âgées de plus de 60 ans</li> <li>- Pas d'augmentation du risque de coronaropathie chez les femmes âgées de 50 à 59 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque de coronaropathie chez les femmes âgées de plus de 60 ans</li> <li>- Diminution du risque de coronaropathie chez les femmes âgées de 50 à 59 ans</li> </ul>
<b>Accident Vasculaire Cérébral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral disparaissant rapidement à l'arrêt du traitement</li> <li>- Pas d'influence du délai d'instauration du traitement</li> <li>- Possible risque moins important avec les traitements transdermiques</li> </ul>	
<b>Maladie Thromboembolique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque par voie orale, plus marqué en début de traitement</li> <li>- Pas d'augmentation du risque par voie transdermique</li> <li>- Risque moins important avec la progestérone micronisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque par voie orale, plus marqué en début de traitement</li> <li>- Pas d'augmentation du risque par voie transdermique</li> </ul>
<b>Cancer du sein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque quelle que soit la voie d'administration</li> <li>- Risque plus important pour des traitements débutés peu de temps après le début de la ménopause</li> <li>- Risque moins important avec la progestérone micronisée ou avec la dydrogestérone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque peu ou pas augmenté quelle que soit la voie d'administration</li> <li>- Risque plus important pour des traitements débutés peu de temps après le début de la ménopause</li> </ul>
<b>Cancer de l'endomètre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'augmentation du risque sous traitement combiné continu</li> <li>- Augmentation du risque sous traitement séquentiel pour des durées de traitement supérieures à 5 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque</li> </ul>
<b>Cancer du côlon</b>	Pas de modification du risque	
<b>Cancer de l'ovaire</b>	Données rassurantes pour des durées de traitements inférieures à 5 ans	
<b>Cancer du poumon</b>	Pas de modification du risque	
<b>Troubles cognitifs</b>	Possible augmentation du risque de démence si introduction du traitement chez les femmes âgées	
<b>Mortalité</b>	Réduction de la mortalité toute cause confondue chez les femmes âgées de 60 ans	

La voie d'administration des œstrogènes, le type de progestatif, la durée du TTT par THM, le délai de mise en place après la ménopause et les antécédents des femmes sont d'importants déterminants du rapport risques/bénéfices des traitements hormonaux. Il faut en tenir compte lors de la prescription de THM, qui est un traitement curatif, prescrit à la dose minimale efficace, pour la plus petite durée, chez des femmes de moins de 60 ans et dans un petit nombre d'indications.

### **II.3) Le consensus international sur le THM**

La Société Internationale de la Ménopause a organisé en novembre 2012 une table ronde réunissant les représentants des principales sociétés savantes internationales. Il a été approuvé le consensus suivant (108):

- *« 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 sur les risques chez les femmes âgées de moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant le début de la ménopause.*
- *Le THM est efficace et peut-être indiqué dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les femmes à risques avant 60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause.*
- *Des essais cliniques randomisés, des études d'observation ainsi que des méta-analyses apportent des preuves que des doses standard d'estrogènes peuvent diminuer le risque de maladies coronariennes et la mortalité toutes causes confondues chez les femmes âgées de moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause. Des données similaires ont été retrouvées pour les traitements associant estrogènes et progestatifs, les plus fréquemment prescrits, en ce qui concerne la mortalité mais pas pour ce qui est du risque de maladie coronarienne.*
- *Le traitement local vaginal par estrogènes à faible dose est à préférer chez les femmes qui se plaignent uniquement de sécheresse vaginale ou de dyspareunie.*
- *La décision d'un traitement par THM doit être individuelle, fondée sur un objectif de qualité de vie en tenant compte de facteurs de risque tels que l'âge, la durée depuis le début de la ménopause, le risque de maladie thromboembolique, d'AVC, d'infarctus du myocarde et de cancer du sein.*
- *Les risques thromboemboliques et d'AVC augmentent avec un THM par voie*

*orale mais le risque absolu reste faible avant l'âge de 60 ans. Des études d'observations soulignent un moindre risque avec les traitements percutanés.*

- *Le risque de cancer du sein chez les femmes âgées de plus de 50 ans avec un THM reste une question complexe et non encore complètement élucidée. L'augmentation du risque est principalement associée à l'adjonction d'un progestatif et liée à la durée d'utilisation. Le risque de cancer du sein attribuable au THM est faible et diminue après l'arrêt du traitement.*
- *Pour les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée, le traitement systémique est recommandé au moins jusqu'à l'âge habituel de survenue d'une ménopause naturelle. »*

## **II.4) Qu'en est-il en France ?**

### **II.4.1) Particularité des traitements « à la française » :**

Le traitement évalué dans l'étude WHI était constitué d'œstrogènes conjugués équins (CEE) administrés par voie orale et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA). Il était donné en continu et relativement tard dans la mesure où les femmes recrutées dans l'essai avaient en moyenne 63 ans. Ce traitement était prescrit à une dose forte : 0,625 mg /j de CEE et 2,5 mg/j de MPA. Les traitements évalués dans l'étude MWS étaient plus proches des THM utilisés en France que ceux de l'étude WHI.

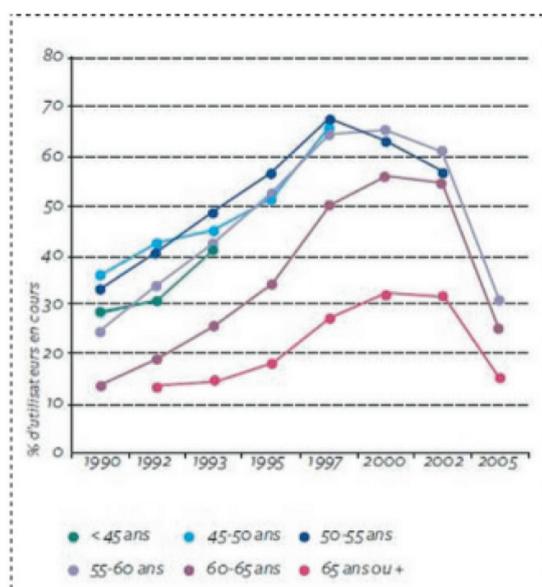
En France, on utilise essentiellement pour les estrogènes le 17 $\beta$ -estradiol naturel, plus souvent par voie extradiigestive : transcutanée (gel) ou transdermique (patch). On y associe un progestatif de synthèse de type prégnane ou norprégnane, ou encore de la progestérone naturelle. Le MPA a été et est rarement prescrit en France. Les gynécologues français avaient plutôt pour habitude de prescrire un traitement hormonal en début de ménopause et ce, pour une durée médiane de 3 ans (109).

Les caractéristiques de la population de l'étude WHI étaient différentes de la population française potentiellement concernée par les THM. Toutes les femmes recrutées dans l'étude WHI avaient en moyenne 63 ans. Parmi elles, 20 % avaient déjà pris un traitement hormonal ; elles étaient relativement en surpoids puisque leur IMC moyen était de 28,5. Cet IMC était supérieur à celui des françaises. Dans la population de l'étude WHI, 10 % des femmes étaient

fumeuses, 38 % étaient traitées pour hypertension ou hypertendues, environ 7 % recevaient des statines et 20 % de l'aspirine.

Malgré ces différences notables portant à la fois sur les traitements utilisés et les caractéristiques des patientes traitées, les autorités sanitaires françaises ont émis en mai 2004 des recommandations restreignant l'indication d'un THM au syndrome climatérique mal toléré et à l'ostéoporose (en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements). L'indication en cas de ménopause précoce n'était pas abordée dans cette recommandation.

Les prescriptions de THM ont aussi connu une baisse vertigineuse en France après la parution des résultats de l'étude WHI, comme en témoigne la figure 10.



**Figure 10:** Evolution entre 1990 et 2005 de la prévalence d'utilisation de THM parmi les femmes ménopausées de la cohorte E3N. Source : Cohorte E3N. [Internet] Available <http://www.e3n.fr/index.php/principaux-resultats/thm>

Le taux d'initiation de THM dans 2 études de cohortes française, E3N et GAZEL, chez les femmes ménopausées après 2002 a été comparé en 2011 à celui qui était observé chez les femmes ménopausées avant 2002. Ce taux d'initiation de THM chez les femmes ménopausées après 2002 a chuté respectivement de 67,9 % et de 74,8 % comparativement à celui observé chez les femmes ménopausées avant 2002 (110). En 2012, on estimait à 700 000 le nombre de femmes traitées par THM soit environ 10 % des femmes âgées de 50 à 65 ans (7). Après les études WHI, E3N et ESTHER, les pratiques de prescriptions françaises se sont modifiées avec une préférence pour les estrogènes par voie percutanées ainsi que pour la progestérone micronisée (110).

## **II.4.2) Les recommandations des autorités sanitaires françaises**

Les recommandations de l'HAS et de l'ANSM de mai 2004 (111) ont été mises à jour en 2006 puis en 2014 (112) à la lumière notamment des résultats de la cohorte E3N, de l'étude ESTHER (113) et des analyses post-hoc de l'étude WHI. Elles n'ont pas remis en question l'indication d'un THM dans le traitement des troubles du climatère, pour une durée la plus courte et au dosage le plus faible possible. Il reste encore aujourd'hui le traitement de première intention dans la mesure où le syndrome climatérique est gênant ou perçu comme tel (grade A).

Chez les patientes ayant un antécédent personnel de maladie coronarienne, d'AVC, de thrombose veineuse profonde, la prescription d'un THM n'est pas recommandée (grade A). En cas d'antécédent personnel de cancer du sein, elle est formellement contre-indiquée (grade A). En revanche les sur-risques de cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire, démontrés ou suspectés ne doivent pas remettre en question à eux seuls la prescription d'un THM quand ce dernier est indiqué (grade A).

Dans le cas d'une patiente à haut risque cardiovasculaire (maladie artérielle de la carotide, de l'aorte ou des membres inférieurs, HTA sévère, hypercholestérolémie sévère, diabète), il est recommandé de ne pas prescrire un THM voire de l'interrompre (grade B). En revanche, la présence d'un facteur de risque cardiovasculaire modéré et isolé (HTA, tabagisme, hypercholestérolémie, surpoids) ne représente pas une contre-indication absolue à un THM.

En ce qui concerne l'ostéoporose, dans les dernières recommandations de l'HAS sur le bon usage des médicaments de l'ostéoporose paru en juin 2014, il est rappelé que le THM ne peut être prescrit pour le traitement de l'ostéoporose qu'en présence de troubles climatériques. En absence de ces derniers, un manque d'efficacité ou une mauvaise tolérance des autres médicaments tels les biphosphonates ou le raloxifène justifie parfois la prescription d'un THM dans l'ostéoporose (114).

## **II.4.3) Le positionnement de la revue Prescrire®**

Sur l'exemple du lien entre cancer du sein et THM, la revue Prescrire® rappelait en 2008 qu'il convient toujours d'éviter d'être iatrogène (115). Une évaluation profonde des effets indésirables potentiels des médicaments est indispensable afin de ne pas faire souffrir les patients.

En 2014, dans le cas du syndrome climatérique, la revue Prescrire® n'écarte pas l'utilisation des THM (116). Ses auteurs considèrent cependant qu'il est plus prudent d'extrapoler les résultats de l'étude WHI à l'ensemble des THM disponibles sur le marché. Ils recommandent de traiter au cas par cas et d'informer les patientes des incertitudes persistant en 2014 sur le rapport bénéfice/risque des THM.

En ce qui concerne l'ostéoporose, leur position sur l'utilisation des THM est plus tranchée. Ils écartent clairement l'utilisation des THM considérant que les risques, même incertains, annulent le petit bénéfice attendu (117).

## **II.4.4) Modalités pratiques de la prescription d'un THM**

### **a)Produit utilisables**

#### **• Les estrogènes (2,10)**

- *systemiques* :

→ L'estradiol ou 17  $\beta$ -estradiol (E2) est la molécule de référence utilisée en France utilisée par voie orale ou transdermique.

→ Le valérate d'estradiol qui est rapidement métabolisé en E2.

→ Les estrogènes conjugués équins, largement utilisés à travers le monde et retirés du marché français.

- *topiques vaginaux* :

→ L'estriol, qui a une diffusion systémique démontrée

→ Le promestriène qui ne franchit pas en principe la barrière vaginale et qui pourrait même être utilisé chez des patientes aux antécédents de cancer estrogénodépendant selon un article récent (118).

#### **• Les progestatifs (2,10)**

- *la progestérone* et son isomère *la dydrogestérone* : elles sont dénuées de toute propriété androgénique. Ce sont en France les plus couramment prescrites. En ce qui concerne le risque du cancer du sein, elles seraient moins à risque mais protégeraient moins l'endomètre que les progestatifs de synthèse.

- *les dérivés de la progestérone :*

→ groupe pregnane (dérivé de la 17-hydroxyprogestérone) : acétate de chlormadinone, médrogestone, acétate de médroxyprogestérone et acétate de cyprotérone. Ce dernier a pour particularité de posséder des propriétés anti-androgéniques.

→ groupe norpregnane (dérivé de la 19-norprogestérone) : promegestone, acétate de nomegestrol.

- *les dérivés de la 19-nortestérone :* l'acétate de norethindrone

- *les dérivés de la spironolactone :* la drospirénone

- *Dispositifs intra-utérins délivrant du levonorgestrel :* il a été décrit dans un article l'utilisation de plus en plus fréquente de ce type de dispositif dans la cadre de la protection endométriale (119).

### **b) Cas particulier de la tibolone**

La tibolone est un progestatif norstéroïde appartenant à la famille des 19-nostéroïdes androstanes. Il est métabolisé in vivo en plusieurs dérivés ayant des propriétés estrogénique, progestative et dans une moindre mesure androgénique. Compte tenu de ses effets progestatifs, l'association d'un progestatif n'est pas nécessaire dans le cadre de la protection endométriale.

Selon une revue de la littérature récente (120) :

- elle serait moins efficace que les THM classiques pour soulager les symptômes climatiques.
- son innocuité à long terme sur l'endomètre reste incertaine.
- elle réduirait le risque de cancer du sein avec un RR de 0,32 (IC à 95 % : 0,13-0,8) sauf chez les patientes ayant un antécédent personnel de cancer du sein. Le risque chez ces patientes serait augmenté, avec un RR de 1,50 (IC à 95 % : 1,21-1,85).
- elle augmenterait le risque d'AVC chez les patientes de plus de 60 ans ainsi que le risque de maladie thromboembolique.

Ainsi, elle connaît les mêmes contre-indications que les THM classiques et se place comme un traitement de seconde ligne chez une femme présentant une intolérance aux estrogènes telle que les mastodynies ou les saignements vaginaux (10).

### **c) Contre-indications aux estrogènes (2)**

Les contre-indications aux estrogènes sont résumées dans la figure 11.

#### Contre-indications aux estrogènes.

##### **Per os**

Accident thromboembolique veineux (TEV) documenté (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) en évolution pendant les 2 dernières années

Antécédents de TEV à répétition ou thrombophilie connue chez une patiente qui n'est pas déjà sous traitement anticoagulant (cf. mises en garde/précautions d'emploi)

Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution

Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein, cancer de l'endomètre ou autre néoplasie hormonodépendante

Atteinte hépatique aiguë ou chronique et antécédents d'atteinte hépatique sans normalisation des tests hépatiques

Accident vasculaire cérébral

Hémorragie vaginale non diagnostiquée

Hypersensibilité connue à l'un des composants

##### **Non oraux**

Hémorragie génitale non diagnostiquée

Accident TEV confirmé (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) durant les 2 dernières années

Antécédents TEV récidivants ou maladie thrombotique connue chez une patiente non encore traitée par anticoagulant

Cancer du sein connu ou suspecté, ou autres tumeurs estrogénodépendantes connues ou suspectées

Insuffisance hépatique aiguë ou chronique, ou antécédent de maladie hépatique jusqu'à normalisation des tests biologiques

Hypersensibilité connue à l'un des constituants

*Figure 11: Contre-indications aux estrogènes. Source: Rozenbaum H. Ménopause. EMC Endocrinol-Nutr. 2010;10-035-A-10 (2)*

### **d) Modalités pratiques**

#### **• Dose minimale efficace**

La dose d'estrogène sera fixée en fonction de l'existence de signes de sur- ou de sous-dosage estrogénique mais il est recommandé de prescrire la dose minimale efficace.

Les signes de surdosages sont l'apparition de mastodynies, sensation de gonflement, une prise de poids et des règles ou plutôt des hémorragies de privation abondantes.

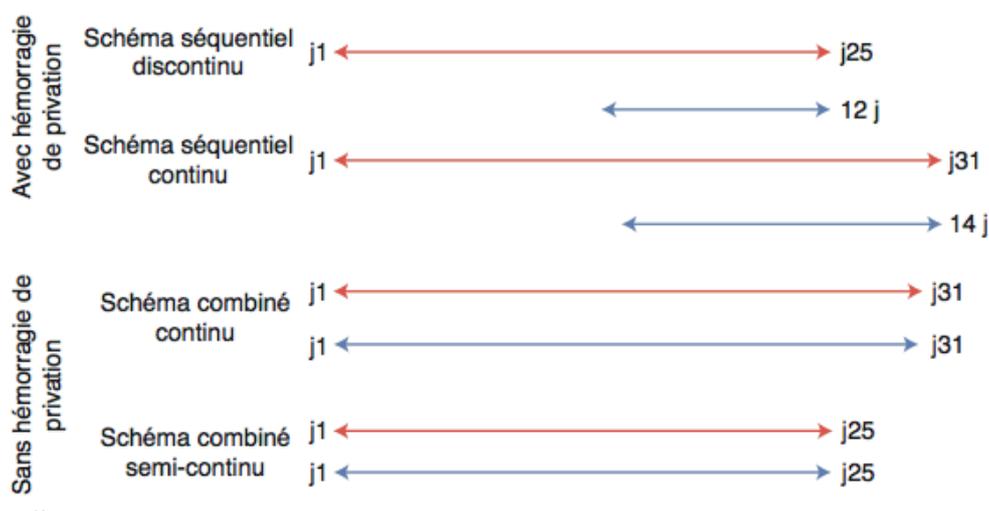
Les signes de sous-dosages sont quant à eux la persistance des signes vaso-moteurs, une sécheresse vaginale et l'absence d'hémorragie de privation.

Pour la voie cutanée, en ce qui concerne les gels d'E2, des posologies considérées comme faible ou modérée vont de 0,5 à 1 mg par jour (1 à 2 pressions) et la posologie maximale est de 1,5 mg par jour (3 pressions). Pour les patchs ou timbres, la posologie maximale est de 50 µg par 24 h. Pour la voie orale, les posologies vont de 1 mg à 2 mg d'E2 par jour.

### •Schéma d'administration

On distingue les traitements séquentiels des traitements combinés. Les traitements séquentiels sont basés sur l'administration séquentielle de progestatifs, ce qui entraîne à leur arrêt une hémorragie de privation. Les traitements combinés sont basés sur l'administration continue de progestatifs.

L'administration des estrogènes se fait soit de façon continue, soit de façon discontinue. La prise continue d'un progestatif associé à un estrogène entraîne une atrophie endométriale supprimant l'hémorragie de privation. Les différents schémas d'administration sont représentés dans la figure 12.



**Figure 12 :** Différents schémas de traitement hormonaux de la ménopause.

*En rouge : estrogènes ; en Bleu : progestatifs*

Source : Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. Ménopause. EMC-Traité Médecine Akos. 2012;7(4) : 1-8. (10)

## **III) Les traitements non hormonaux**

### **III.1) Du syndrome climatérique**

De nombreuses alternatives aux THM sont proposées mais leur évaluation en termes d'efficacité et de tolérance reste encore insuffisante.

#### **III.1.1) Règles d'hygiène de vie**

Il est communément admis que les mesures suivantes permettent de diminuer la fréquence ainsi que la sévérité des bouffées de chaleur (119) :

- entretenir une atmosphère des lieux de vie frais et aérés
- porter des vêtements légers
- une perte de poids
- le sevrage tabagique
- limiter la consommation de café, de boissons chaudes et d'aliments épicés

#### **III.1.2) Phytothérapie**

##### **a) Phyto-estrogènes**

Les phyto-estrogènes sont des micro-constituants végétaux (isoflavones ou lignans) contenus dans des plantes et ayant des effets biologiques similaires aux estrogènes. Leurs principales sources sont le soja et le trèfle rouge (ou trèfle des champs). Il a été émis l'hypothèse que la moindre fréquence des bouffées de chaleur chez les femmes asiatiques pourrait être expliquée en partie par la consommation importante de soja (121).

Différentes études ne permettent pas d'établir pour l'ensemble des femmes ménopausées, un effet des phyto-estrogènes sur les bouffées de chaleur (122). De plus, l'association américaine de cardiologie (The American Heart Association) ne recommande pas l'utilisation des phyto-estrogènes en prévention cardiovasculaire (123).

##### **b) *Actaea racemosa* ou actée à grappe**

Les extraits de racines et de rhizomes d'actée à grappe (plante poussant en Amérique du Nord) peuvent réduire certains symptômes liés à la ménopause. Cependant, le manque de

rigueur méthodologique dans les études ainsi que l'absence de standard dans les dosages des produits en vente ne permettent pas d'en recommander l'usage en pratique courante. De plus une toxicité hépatique a été évoquée (124).

### **c) *Angelica sinensis* ou l'angélique de Chine**

L'angélique de Chine est utilisée depuis des siècles par la médecine traditionnelle chinoise pour soulager divers troubles dont le syndrome climatérique mais son effet n'est pas supérieur au placebo (125). De plus des interactions avec les AVK tel que la warfarine ainsi que des photosensibilisations ont été rapportées (126).

### **d) *Panax ginseng* ou ginseng**

Un essai randomisé en double-aveugle contre placebo n'a pas retrouvé de supériorité du ginseng par rapport au placebo dans le traitement du syndrome climatérique (127). Des interactions avec les AVK, les inhibiteurs de la monoamine oxydase et l'alcool ont été décrits (128).

### **e) *Ginkgo biloba***

L'utilisation du *Ginkgo biloba* est très répandu mais il n'existe pas de véritable étude ayant démontré son efficacité dans le traitement du syndrome climatérique (123).

## **III.1.3) L'homéopathie**

Certaines données d'études observationnelles et d'essais randomisés sont encourageantes mais des recherches supplémentaires sont nécessaires (129–131).

## **III.1.4) Autres traitements stéroïdiens**

### **a) Crème progestative**

Il existe en Europe une crème progestative délivrant de la progestérone micronisée mais son indication est limitée aux seuls traitements des mastodynies dans le cadre de mastopathies bénignes. Son efficacité vis à vis du syndrome climatérique ou l'ostéoporose n'est pas démontrée et elle ne constitue en aucun cas une voie d'administration dans le cadre de la protection endométriale (123).

## **b) La DHEA ou déhydroépiandrostérone**

La DHEA est une hormone stéroïde sécrétée par le cortex surrénalien. Il a été démontré que sa concentration plasmatique diminuait avec l'âge et elle a été surnommée « hormone de jeunesse ». Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude démontrant son efficacité dans le syndrome climatérique alors que son innocuité n'est pas certaine (132).

## **III.1.5) Traitements médicamenteux non hormonaux**

### **a) La bêta-alanine**

La bêta-alanine est un acide aminé qui est fréquemment proposé pour le traitement des bouffées de chaleur. Il agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique en s'opposant à la décharge brutale d'histamine. Cependant les études ne permettent pas de conclure à un effet supérieur à un placebo et il a été dé-remboursé en avril 2011 compte tenu d'un service médical rendu insuffisant (133).

### **b) La clonidine**

La clonidine est un agoniste  $\alpha$ -adrénergique d'action centrale qui a une autorisation de mise sur le marché dans le cadre de l'HTA mais qui est de nos jours quasiment jamais prescrit dans ce cadre-là. Elle est efficace dans le traitement des bouffées de chaleur, efficacité démontrée par plusieurs études randomisées notamment celles induites par tamoxifène, traitement adjuvant du cancer du sein (134). Ainsi, il peut être intéressant chez une patiente hypertendue mais son profil de tolérance avec des effets secondaires tel que sécheresse buccale, vertige, nausée et agitation nocturne fait qu'il est très peu utilisé.

### **c) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA)**

Le citalopram, la paroxétine ainsi que la fluoxétine ont montré une efficacité dans le traitement des bouffées de chaleur notamment chez des femmes suivies pour un cancer du sein (135). Cependant, des données récentes suggèrent que les ISRS pourraient être associés à une diminution de la densité minérale osseuse (136). L'ANSM et l'INCa recommandent de ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine pour traiter les bouffées de chaleur ou un syndrome

dépressif chez une femme traitée par tamoxifène: leur action inhibitrice sur le cytochrome CYP2D6 diminuerait la transformation du tamoxifène en endoxifène, principal métabolite actif (137).

En ce qui concerne les ISRNA, le seul représentant de cette classe thérapeutique ayant été étudié dans le cadre de la prise en charge des bouffées de chaleur est la venlafaxine. Elle serait efficace à une dose de 75 mg par jour (138).

#### **d) La gabapentine**

La gabapentine est un antiépileptique apparenté au GABA indiqué dans l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et la migraine. A une dose de 900 mg par jour, elle serait efficace sur les bouffées de chaleur (139).

### **III.2) De l'ostéoporose**

#### **III.2.1) Mesures générales**

Avant tout traitement, il convient de corriger toute carence en vitamine D et en calcium. Il est bien entendu recommandé d'essayer d'obtenir le sevrage tabagique et de promouvoir le maintien d'une activité physique en fonction des possibilités des patients (114).

#### **III.2.2) Les biphosphonates**

Les trois biphosphonates qui ont l'indication dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fractures sont l'acide alendronique, l'acide zolédronique et le risedronate (114). Les patients à risque fracturaire élevé sont ceux qui ont un antécédent de fractures osseuses considérées comme ostéoporotiques, un T-Score < à 2,5 avec facteur de risque de fracture ou T-Score < à 3.

Il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire préalable à la mise en route du traitement en raison du risque d'ostéonécrose mandibulaire. La prise se fait à jeun au moins 30 minutes avant le repas en position assise ou debout sans se recoucher ensuite et avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée afin de réduire le risque de lésion œsophagienne.

### **III.2.3) Le desonumab**

Le desonumab est un anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes indiqué dans l'ostéoporose mais en deuxième intention. Il s'administre en sous-cutané à une dose de 60 mg tous les 6 mois. Il expose à des risques infectieux (urinaires et des voies respiratoires), allergiques à type d'urticaire ainsi qu'à un risque d'ostéonécrose mandibulaire.

### **III.2.4) Les SERM : le raloxifène et le bazedoxifène**

Les SERM sont des modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux estrogènes. Ils agissent comme des agonistes des récepteurs aux estrogènes de l'os et comme des antagonistes au niveau des récepteurs de l'utérus et surtout du sein. Cet effet antagoniste au niveau du sein explique une moindre prévalence de cancer du sein chez les patientes traitées par raloxifène (140).

Un nouveau concept dans le champ de la prise en charge de la ménopause est en train d'apparaître sous le nom TSEC pour *Tissu Selectif Estrogen Complex* (119). Il consiste à associer à l'estrogénothérapie un SERM comme le bazedoxifène. Un large essai randomisé a montré que l'association de bazedoxifène aux CEE permettait de traiter le syndrome climatérique avec une sécurité en ce concerne le sein, les accidents thromboemboliques veineux ou artériel (141).

Dans le cadre de l'ostéoporose, seul le raloxifène a démontré une efficacité sur l'ostéoporose mais seulement sur les fractures vertébrales (142,143). Il est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident thromboembolique veineux, en cas d'antécédent de cancer de l'endomètre ou de métrorragie inexplicée. Il doit s'utiliser avec précaution chez les patientes ayant un antécédent d'AVC ou à haut risque d'AVC (accident ischémique transitoire, fibrillation auriculaire). Dans la mesure où il entraîne fréquemment des bouffées de chaleur, il faut en éviter la prescription chez les patientes présentant un syndrome climatérique gênant.

### **III.2.5) Le ranélate de strontium**

Le ranélate de strontium est un sel divalent qui se fixe sur l'hydroxyapatite. Il a l'indication dans l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée ainsi que chez les l'homme mais seulement en cas d'intolérance ou de contre-indication des autres traitements ainsi qu'en l'absence d'antécédents de maladie thromboembolique veineux ou de facteur de risque de

maladie thromboembolique. Son emploi chez le patient de plus de 80 ans n'est pas recommandé.

Il expose à un risque de DRESS syndrome, syndrome d'hypersensibilité avec atteinte systémique grave.

### **III.2.6) Le tériparatide**

Surtout prescrit en cas de fractures vertébrales multiples, le tériparatide, séquence active 1-34 de la parathormone endogène, possède l'indication dans l'ostéoporose mais reste un médicament d'exception.

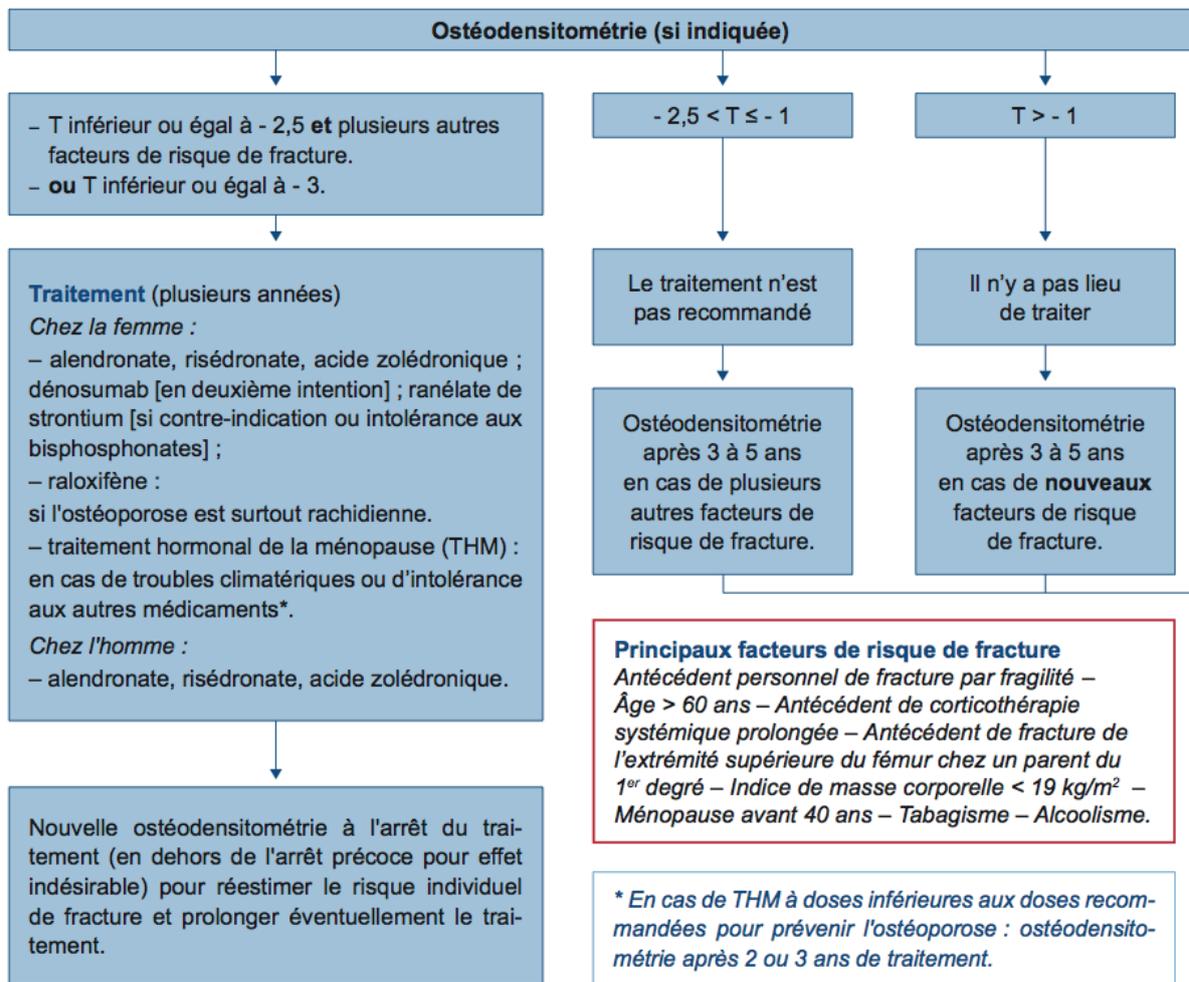
Dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique, il est indiqué pour réduire le risque de fracture vertébrale et périphérique (sauf de la hanche) chez des patientes présentant déjà 2 fractures vertébrales.

La stratégie de traitement de l'ostéoporose en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose est représentée au niveau de la figure 13.

Le THM n'est indiqué qu'en cas d'ostéoporose associée au syndrome climatérique ou d'intolérance aux autres traitements. En cas de THM aux doses inférieures à celles recommandées pour prévenir l'ostéoporose, il convient de réaliser une nouvelle ostéodensitométrie après 2 ou 3 ans de traitement. Les doses recommandées sont de (2) :

- 1 à 2 mg/j pour l'E2 ou le valérate d'E2 per os
- 50 µg/j pour les timbres transdermiques
- 1,5 mg/j pour les gels percutanés

**Conduite à tenir (sauf corticothérapie en cours)  
en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose**



*Figure 13 : Conduite à tenir en l'absence de fracture évocatrice d'ostéoporose (sauf corticothérapie en cours). Source : HAS. Bon usage du médicament : Les médicaments de l'ostéoporose.[internet]. Saint Denis La Plaine : HAS ; 2014. available from [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs\\_osteoporose\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf)*

## IV) Attitudes et pratiques des médecins généralistes en France au sujet du THM

Le médecin généraliste est amené prendre en charge des problèmes gynécologiques au premier des rangs desquels figure la ménopause, après la contraception (144).

Le rôle du médecin généraliste serait double : pallier le manque de gynécologues dans certaines zones et permettre l'accès au dépistage des cancers gynécologiques au plus grand nombre de femmes par notamment la réalisation du frottis cervico-utérin (145).

Les attitudes et les pratiques de médecins généralistes au sujet du THM ont fait l'objet de peu de publications mais ont été traitées dans des travaux de thèses en particulier après l'étude WHI.

L'impact de l'étude WHI sur le comportement des femmes médecins vis à vis de la ménopause a été étudié lors d'une enquête transversale intitulée FEMME en 2003 (Femme Médecin et Menopause) (146). Cette étude portait sur 647 femmes gynécologues et sur 712 femmes généralistes. Elle s'est déroulée en 2 phases, une antérieure à l'étude WHI, l'autre postérieure. Quarante-huit pour cent des femmes généralistes interrogées affirmaient que leur vision vis à vis du THM avait changée depuis l'étude WHI. Respectivement 35 % et 10 % des généralistes et gynécologues, prenaient ou envisageaient de prendre un THM dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose et cardiovasculaire. Les auteurs concluaient que les femmes médecins conservaient un attrait important pour le THM pour leur propre ménopause.

Une autre étude transversale a été réalisée au Nord-Pas-de-Calais en 2004 auprès de 237 médecins généralistes et 106 gynécologues du Nord-Pas-de-Calais, soit 3 mois et demi après l'émission des recommandations de l'AFSSAPS de décembre 2003 (147). L'échantillon comprenait une majorité d'hommes chez les généralistes (77%) et de femmes chez les gynécologues (67 %). Il ressortait de cette étude une diminution déclarée de la prescription des THM chez près de 90 % des praticiens. Cette tendance était plus marquée chez les généralistes : 62 % déclaraient que leurs prescriptions de THM avaient baissé de plus de 50 % depuis 2002. La moitié des généralistes déclaraient continuer à le prescrire mais seulement dans le cadre de renouvellement. Les généralistes étaient principalement préoccupés par le risque de cancer du sein. Le risque cardiovasculaire inquiétait moins les praticiens.

Une étude descriptive transversale menée dans le cadre d'un travail de thèse en 2010 portait sur la prescription des THM chez 84 médecins généralistes exerçant dans les Bouches-du-Rhône. Quarante pour cent de ces derniers restaient favorable au THM et 53 % initiaient ce dernier (148). Dans un autre travail de thèse de médecine générale réalisée en 2008 auprès de 105 médecins installés en Haute-Garonne (149), 65 % des médecins prescrivait des THM en prescription initiale, 84 % en renouvellement et seulement 8,6 % n'en prescrivait pas. Soixante-cinq pour cent des hommes médecins généralistes déclaraient qu'il conseillerait la prise d'un THM aux femmes de leur entourage.

Il semblerait d'après ces différents travaux que beaucoup de médecins généralistes n'aient pas changé d'opinion au sujet des THM après les résultats des études WHI et MWS, malgré leurs déclarations régulières de diminution de prescription. Il est pourtant survenu une diminution des prescriptions de THM d'environ 70 % en 10 ans. Probablement que cette diminution trouve en partie son origine dans une diminution plus importante de prescription par les gynécologues que par les généralistes ainsi que dans les réticences exprimées des femmes ménopausées à prendre un THM. Dans une étude réalisée aux Etats-Unis après l'étude WHI auprès de 600 femmes traitées, 56,7 % des femmes traitées avaient contacté leurs médecins pour abandonner leur traitement (150).

## **V) Question de recherche et hypothèse**

### **V.1) Question de recherche :**

Quelles sont les connaissances, les attitudes et les pratiques des jeunes médecins généralistes concernant le THM ?

Des travaux ont déjà porté sur les opinions des médecins généralistes au sujet du THM. En revanche, aucune étude n'a traité du positionnement de la nouvelle génération de médecins généralistes libéraux. Ces jeunes médecins ont débuté leur activité plusieurs années après les résultats de l'étude WHI. Ils n'exerçaient pas du temps où le THM était prescrit pour prévenir les troubles cognitifs ou la survenue d'évènements cardiovasculaires. En revanche, ils ont réalisé leurs études de médecine dans la période où les résultats des études comparatives expérimentales venaient contredire les études observationnelles. Aujourd'hui, bien que le risque de survenue de certains évènements reste à établir, les sur-risques de cancer du sein, d'AVC ou de maladies thromboemboliques veineuses sont connus. Nous voulions savoir si leurs connaissances, leurs attitudes et leurs pratiques au sujet du THM étaient hésitantes, du fait des données parfois contradictoires de la littérature sur certains risques. Le cas contraire, nous voulions mettre en évidence quels facteurs étaient associés à une meilleure connaissance du THM, à une habitude de prescription de ce traitement et à certaines prises de position à son sujet.

### **V.2) Hypothèse :**

L'hypothèse que nous émettions était la suivante : dans le contexte d'incertitude quant aux risques associés au THM qui a imprégné leur formation initiale et le début de leur pratique, il existe chez les jeunes médecins généralistes des freins à la prescription d'un THM, lorsqu'il est pourtant indiqué et recommandé.

## **VI) Objectifs**

### **VI.1) Objectif principal**

L'objectif de notre travail était de décrire les connaissances, les attitudes et les pratiques des jeunes médecins généralistes remplaçants inscrits au Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins (CDOM) de Gironde au sujet du THM.

### **VI.2) Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires de notre travail étaient :

- Etudier les facteurs pouvant influencer la prescription ou les attitudes des jeunes médecins de Gironde :
  - les facteurs propres au médecin : âge, sexe, antécédents médicaux familiaux et personnels.
  - les facteurs liés à l'activité professionnelle : nombre d'années de pratique de la médecine générale libérale, la réalisation d'actes de gynécologie.
  - les facteurs liés à la connaissance sur le THM : indications, contre-indications, les alternatives au THM.
- Etudier la relation entre les attitudes (en particulier la réticence à la prescription) et la pratique de prescripteur.

# MATERIEL ET METHODE

---

## I) Schéma d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle transversale descriptive de type enquête « connaissances-attitudes-pratiques » ou CAP. Les enquêtes CAP permettent l'étude d'une problématique dans les 3 dimensions (les connaissances, les représentations et les pratiques) et l'analyse des interactions de ces 3 dimensions entre-elles.

## II) Description des populations

### II.1) Population cible

La population cible de notre enquête était les jeunes médecins généralistes girondins, âgés de moins de 40 ans.

### II.2) Population source

La population source de notre enquête était les médecins généralistes remplaçants, thésés ou non, inscrits au CDOM de la Gironde en 2014.

Selon les données fournies par le CDOM de la Gironde, 545 médecins généralistes remplaçants y étaient inscrits en avril 2014. Quatre cent vingt-trois avaient moins de 40 ans soit 77,6 % d'entre eux. Parmi ces 423 médecins généralistes, 65 % étaient des femmes. La majorité (70%) n'avait pas encore soutenu sa thèse d'exercice. Les remplaçants non thésés étaient tous âgés entre 25 et 30 ans. La ventilation des effectifs de la population source est représentée dans le tableau II.

<u>Hommes (N=226)</u>		<u>Femmes (N=319)</u>		<u>Totaux</u>
Non Thésés	Thésés	Non Thésés	Thésés	
	Âge ≤ 40 ans    Âge > 40ans		Âge ≤ 40 ans    Âge > 40ans	
102	47            77	196	78            45	545

**Tableau II :** Effectifs des médecins généralistes remplaçants inscrits au CDOM de la Gironde en Avril 2014. Source : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Gironde, avril 2014.

## **II.3) Echantillon**

L'échantillon était constitué de médecins généralistes remplaçants (thésés ou non), recrutés au sein du Google® groupe « Rempla-MG Sud-Ouest », volontaires et consentants pour participer à l'étude. Ce Google® groupe existe depuis octobre 2010 et permet aux généralistes inscrits de partager des expériences et de proposer des remplacements de médecine générale. Le recrutement s'est déroulé sur la base du volontariat, sans échantillonnage préalable, avec l'accord de l'administrateur du groupe. Au moment du recrutement de volontaires en juin 2014, le Google® groupe était constitué de 526 médecins généralistes remplaçants, installés ou assistants.

L'âge moyen d'installation des médecins généralistes était de 37 ans en 2010 (151). La majorité des jeunes médecins de moins de 37 ans étaient remplaçants. Nous espérons donc, en n'incluant que des généralistes de moins de 40 ans, être en mesure de pouvoir extrapoler les résultats obtenus dans l'échantillon de remplaçants à notre population cible, celle des médecins généralistes girondins de moins de 40 ans.

Les critères d'inclusions étaient :

- être inscrit au CDOM de la Gironde : avoir un numéro de licence de remplacement ou avoir un numéro ADELI/RPPS (si thésé) délivrés par le CDOM de la Gironde.
- exercer comme activité professionnelle principale des remplacements de médecine générale en ambulatoire en y consacrant au moins 70 % de son temps professionnel.

Nous avons choisi d'exclure de cette étude les remplaçants exerçant en Gironde mais inscrits dans un autre département que la Gironde car nous ne pouvions pas recueillir leurs caractéristiques socio-démographiques en termes notamment d'âge, de sexe et de soutenance de la thèse. Nous avons besoin de ces renseignements pour la procédure de redressement par calage.

## **III) Outil**

Nous avons invité les médecins remplaçants inscrits sur le Google® groupe à répondre à un questionnaire. Ce dernier était anonyme et auto-administré en ligne à l'aide du logiciel Limesurvey®.

La conception du questionnaire s'est déroulée en 3 étapes. La première a consisté en une recherche bibliographique sur les facteurs influençant la prescription d'un THM. Nous avons aussi analysé des questionnaires réalisés dans des thèses et travaux de recherche antérieurs traitant du même sujet (146,148,149). Une fois le questionnaire élaboré, nous avons procédé à l'évaluation de sa validité en deux étapes :

- Procédure de validation du questionnaire dans sa version papier : le questionnaire a été présenté dans une version papier à une jeune généraliste remplaçante non inscrite sur le Google® groupe, à une gynécologue de ville ainsi qu'à deux médecins généralistes installés (un généraliste homme et une généraliste femme) en Gironde. Leurs remarques ont permis d'apporter quelques modifications au questionnaire initial.
- Procédure de validation du questionnaire dans sa version électronique : après mise en ligne du questionnaire, nous avons soumis ce dernier au test et à l'évaluation d'un échantillon de convenance de 3 jeunes médecins généralistes remplaçants hors de l'Aquitaine (un en région parisienne, deux en Rhône-Alpes).

Le questionnaire est reproduit en annexe 1 et le dictionnaire des questions du questionnaire est représenté au niveau de l'annexe 2.

Après ces phases de conception et de validation du questionnaire, nous avons adressé un mail d'intention aux remplaçants du Google® groupe « Rempla-MG Sud-Ouest » une semaine avant le démarrage de l'étude. Cette annonce avait pour but d'augmenter le taux de participation des remplaçants à l'enquête. L'enquête en ligne proprement dite s'est déroulée du 11 juillet au 19 septembre 2014 avec des relances régulières.

## **IV) Analyses statistiques**

Tous les tests ont été effectués sous l'hypothèse alternative bilatérale, au risque de première espèce alpha de 5 %. Le logiciel SAS® dans sa version 9.3 a été utilisé pour l'analyse statistique.

Les variables quantitatives (âge et nombre d'années d'exercice) ont été décrites par leur moyenne, leur écarts-type, leur médiane et leur interquartile. Ces deux derniers ont été décrits

compte tenu de la distribution non gaussienne des variables dans la population. La comparaison des moyennes a été faite par le test T de Student, au seuil de significativité de 5 %.

Les effectifs et pourcentages ont été utilisés pour décrire les variables catégorielles. La comparaison de proportions a été réalisée à l'aide du test du Chi-2 d'indépendance au seuil de significativité de 5 %. En cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5, un test de Fisher a été utilisé.

Les mesures de fréquence ont été estimées avec leur intervalle de confiance à 95 %.

L'association entre variables a été étudiée par régression logistique à effets fixes. Les odds ratio et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés en analyse univariable.

### **• Plan d'analyse :**

Au cours de l'analyse, nous avons tout d'abord étudié la participation volontaire à l'étude des remplaçants du Google® groupe. Les participants ne répondant aux critères d'inclusion ont été retirés de l'analyse. Les taux de participation et de réponse ont été calculés. Les exclus ont été décrits ainsi que l'échantillon final d'étude. Puis, les exclus ont été comparés aux inclus de l'échantillon.

Nous avons étudié la représentativité de l'échantillon à la population source. Nous avons pour cela comparé l'échantillon à la population source, sur les variables communes dont nous disposions : l'âge, le sexe et le statut de thèse. En cas de non représentativité, nous avons prévu de réaliser un redressement par calage sur marges à l'aide du programme macro SAS CAL-MAR® de l'INSEE, selon la méthode du raking ratio (152).

Nous avons ensuite répondu à notre objectif principal en décrivant les pratiques de prescription de THM, les connaissances en matière d'indications, de contre-indications et de schéma de prescription. Nous avons enfin décrit les attitudes des remplaçants. Nous avons pour cela étudié leurs attitudes de façon pluridimensionnelle. Nous les avons interrogés sur leurs représentations au sujet de la ménopause, du THM, sur les raisons de non-prescription de THM au cours des 12 derniers mois, les raisons d'interruption de THM, sur l'existence de réticence déclarée à la prescription. Leurs attitudes sur le sujet ont aussi été explorées par une question sur la médiatisation des risques du THM et une autre sur le conseil de prise de THM qu'ils donneraient à leur entourage. La première question permettait d'explorer le degré perçu de

médiatisation de la polémique entourant les risques du THM. La seconde permettait d'évaluer chez ces jeunes médecins, pas encore en âge de prendre eux-mêmes le THM, s'ils pensaient avoir une position claire sur le sujet pour le conseiller à un entourage proche.

Pour répondre aux objectifs secondaires de notre étude, nous avons essayé d'identifier les facteurs associés à la connaissance, à la prescription et aux attitudes en matière de THM. Nous avons enfin étudié les relations entre les pratiques de prescription et la connaissance ainsi qu'entre les pratiques de prescription et les attitudes.

## **V) Aspects réglementaires**

Le recueil des données en ligne était anonyme. Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 (modifiée en 2004), les participants avaient à tout moment un droit d'accès et de rectification aux informations les concernant. Ils avaient également la possibilité de se rétracter. Une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été faite.

## **VI) Recherche documentaire**

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

- Estrogen replacement therapy
- Menopause, postmenopause
- Primary care physician, family practice
- perception, representation
- drug prescription

Nous avons combiné ces mots clefs à la recherche d'articles sur les moteurs de recherche suivants : Google®, Google® Scholar.

Nous avons aussi interrogé les bases de données suivantes : MEDLINE, PASCAL, FRANCIS, PsycARTICLES, Psychology and Behavioral Sciences Collection, PsycINFO, SocINDEX.

Nous avons aussi fait des recherches sur le site internet de la revue suisse Primary Care et sur celui de l'éditeur John Libbey Eurotext.

Enfin les ressources bibliographiques des sites internet de la cohorte E3N et de l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause ont été utilisées.

# RESULTATS

---

## I) Description des exclus, de l'échantillon, et de la population source

### I.1) Description des exclus

Soixante-quatre personnes ont souhaité répondre mais ne correspondaient pas aux critères d'inclusion. Elles ont donc été exclues. Parmi elles, il y avait 22 médecins installés et un médecin assistant.

Parmi les médecins remplaçants exclus, il y avait 20 remplaçants non thésés et 21 remplaçants thésés.

#### → Parmi les 20 remplaçants exclus non thésés :

Cinq d'entre eux avaient une licence délivrée par le CDOM de la Gironde. Ils ont quand même été exclus parce qu'ils déclaraient exercer une activité salariée plus de 30 % de leur temps professionnel. Les 15 autres avaient une licence délivrée par un autre CDOM que celui de la Gironde.

#### → Parmi les 20 remplaçants exclus thésés :

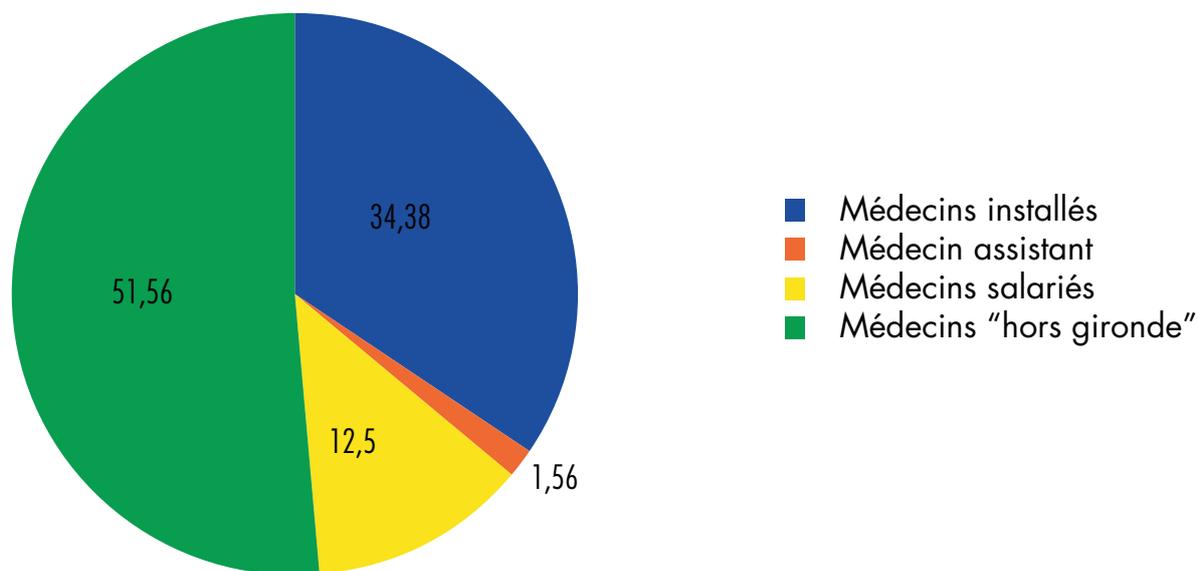
Trois personnes étaient inscrites au tableau du CDOM de la Gironde. Elles ont quand même été exclues parce qu'elles déclaraient exercer une activité salariée plus de 30 % de leur temps professionnel. Dix-huit remplaçants thésés étaient inscrits au tableau d'un autre CDOM que celui de la Gironde.

La répartition des médecins en fonction de la cause de leur exclusion est représentée au niveau de la figure 14.

Parmi les exclus, il y avait 43 femmes (67,2 %) et 21 hommes (32,8 %). Les femmes étaient significativement plus nombreuses que les hommes,  $p=0,006$ .

L'âge moyen des exclus était de  $31,28 \pm 4,09$  ans. L'âge minimum était de 26 ans, l'âge maximum de 55 ans. L'âge médian était de 31 ans [ITQ : 29,0-32,2].

Ils déclaraient exercer la médecine générale (remplacement, installation, collaboration) depuis en moyenne  $3,77 \pm 4,39$  ans.



**Figure 14 :** Répartition en pourcentage des médecins exclus de l'étude en fonction de leur cause d'exclusion, n=64.

Sur une échelle de Likert, ils étaient :

- 23,44 % à déclarer ne jamais faire d'actes de gynécologie (hors prescription de contraception ou de suivi de grossesse).
- 43,75 % à déclarer en faire une fois par mois environ.
- 12,50 % à déclarer en faire une fois par semaine environ.
- 20,31 % à déclarer en faire entre une fois par jour et une fois par semaine.

Ils étaient 20 à avoir réalisé une formation de gynécologie en dehors de leur formation initiale de médecine générale. Seize d'entre eux avaient réalisé un DU et/ou un DIU de gynécologie. Quatre avaient réalisé une formation continue ou de Développement Professionnel Continu (DPC) sur le THM, la ménopause, le suivi de grossesse ou la réalisation d'un frottis cervico-vaginal (FCV).

Enfin, 45,31 % des exclus acceptaient de recevoir les visiteurs médicaux.

## **I.2) Description de l'échantillon**

Soixante-dix-sept personnes ont été incluses dans l'analyse : 53 femmes (68,8 %) et 24 hommes (31,2 %). Il y avait significativement plus de femmes que d'hommes,  $p=0,001$ .

L'âge moyen dans l'échantillon était de 29,97 ans  $\pm$  1,99 ans. L'âge minimum était de 27 ans, l'âge maximum de 38 ans. L'âge médian était de 30 ans [ITQ: 29-31].

Il y avait 46 remplaçants non thésés (59,7 %) et 31 remplaçants thésés (40,3 %). Les médecins non thésés n'étaient pas significativement plus nombreux que les médecins thésés,  $p=0,0874$ .

Ils déclaraient exercer la médecine générale (remplacement, installation, collaboration) depuis en moyenne 2,32 ans  $\pm$  1,6 ans.

Au sein du Google® groupe, le taux de participation a donc été de  $141/526=26,81\%$ . Après retrait des exclus, le taux de réponse était de  $77/526=14,64\%$ . Le taux de réponse était de  $77/423=18,2\%$ , en se rapportant à l'effectif des jeunes remplaçants de moins de 40 ans de Gironde.

### **I.3) Comparaison des inclus avec les exclus**

Il n'y avait pas de différence significative sur le sexe entre les inclus et les exclus, que l'on compare l'échantillon à l'ensemble des exclus ou seulement aux exclus-remplaçants.

Les inclus étaient significativement plus jeunes que les exclus, lorsqu'on les comparait à l'ensemble des exclus,  $p=0,010$ . Il n'y avait pas de différence significative sur l'âge quand la comparaison se faisait entre les inclus et les exclus-remplaçants,  $p=0,4537$ .

Les inclus avaient commencé à exercer la médecine générale plus récemment que l'ensemble des exclus,  $p=0,016$ . Mais il n'y avait pas de différence significative entre les inclus et les exclus-remplaçants au sujet du nombre d'années depuis lequel ils avaient débuté l'exercice de la médecine générale,  $p=0,57$ .

Les exclus déclaraient réaliser plus souvent des actes de gynécologie en consultation de médecine générale, hors contraception et suivi de grossesse,  $p=0,0034$ . La différence était à la limite de la significativité lorsque l'on comparait les inclus seulement aux exclus-remplaçants,  $p=0,052$ .

Il n'y avait pas de différence significative entre les exclus et l'échantillon en termes de

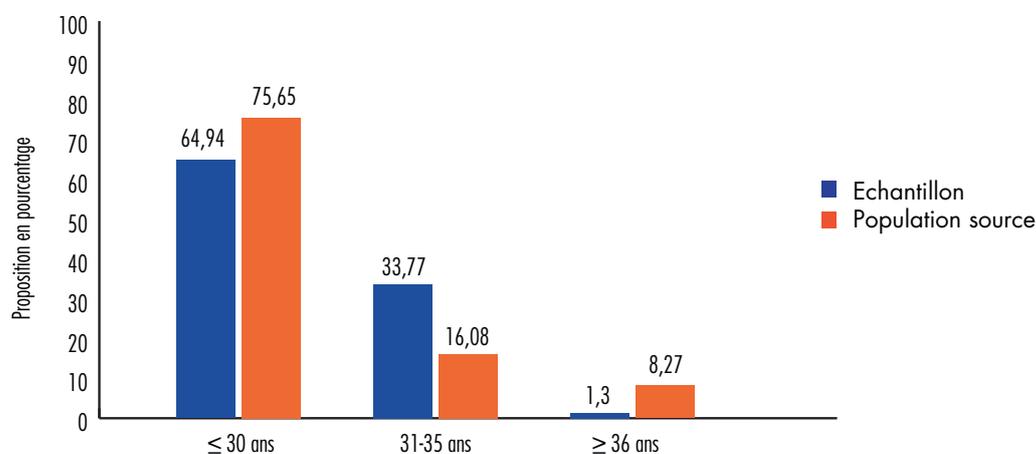
formation complémentaire, que l'échantillon soit comparé à l'ensemble des exclus ( $p=0,07$ ) ou aux exclus-remplaçants ( $p=0,096$ ).

## I.4) Comparaison de l'échantillon avec la population source

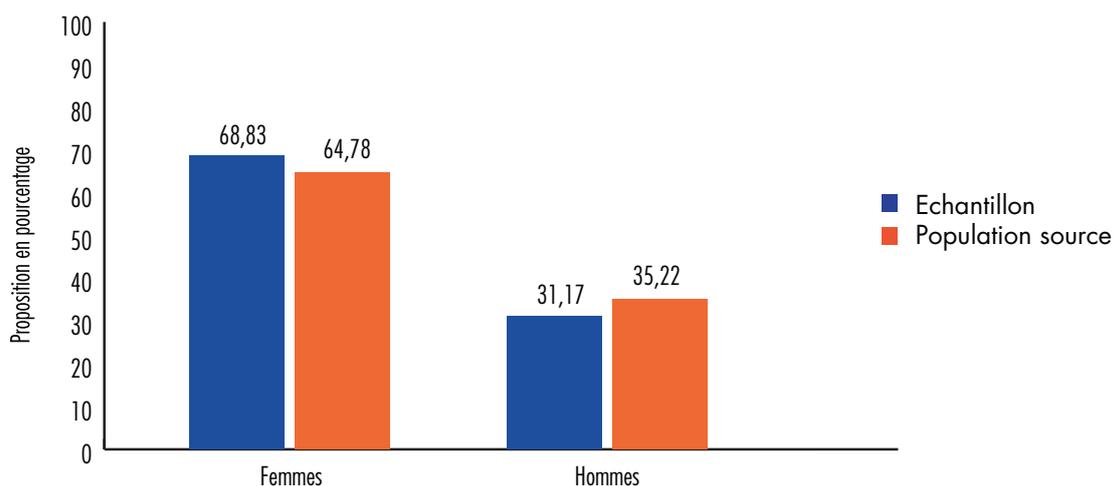
Il existait des différences significatives entre la population source et l'échantillon au sujet de l'âge ( $p<10^{-4}$ ) et du statut de thésé ( $p=0,04$ ). Concernant le sexe, il n'y avait pas de différence significative entre notre échantillon et la population source,  $p=0,4567$ . Les répartitions des médecins remplaçants en fonction de leur âge, de leur sexe et de leur statut de thèse sont représentées respectivement au niveau des figures 15, 16 et 17.

Les différences structurelles entre l'échantillon et la population source sur l'âge et le statut de thésé, ainsi que le faible taux de réponse à l'étude confirmaient la nécessité de recourir au redressement de l'échantillon, en calant les effectifs marginaux de ce dernier sur les effectifs marginaux connus dans la population source pour ces 2 variables. Nous avons par ailleurs considéré compte tenu du sujet abordé, qu'il existerait probablement des différences entre les hommes et les femmes sur des facteurs de confusion inconnus. Le redressement a donc été « forcé » sur la variable sexe, dans le but de tenter de contrôler les facteurs de confusion inconnus.

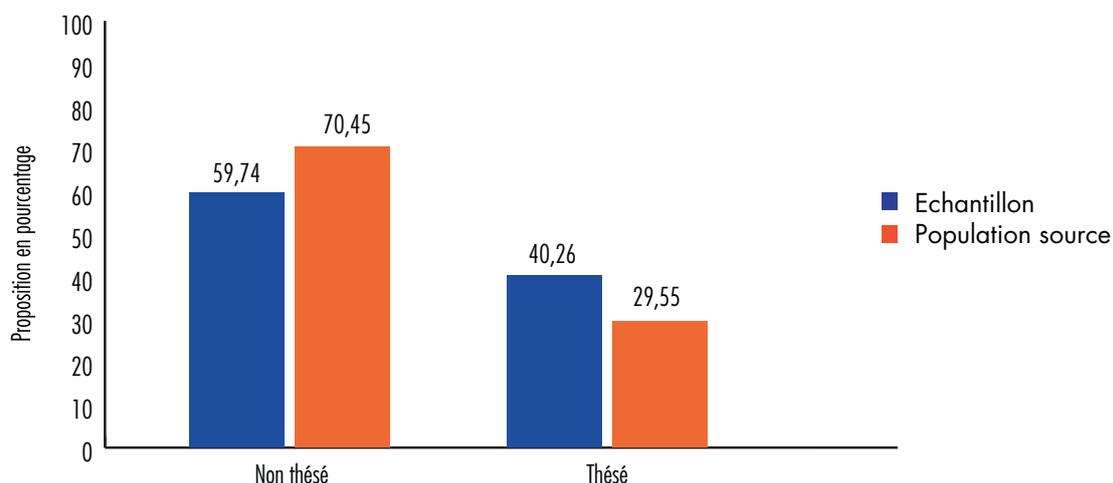
Le redressement sur ces 3 variables permettait ainsi de se rapprocher le plus possible des prévalences qui existaient vraiment dans la population des remplaçants de Gironde de moins de 40 ans, bien qu'une représentativité à 100 % ne soit bien entendue jamais certaine.



**Figure 15 :** Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de l'échantillon ( $n=77$ ) et de la population source ( $n=423$ ) en fonction de leur âge,  $p<10^{-4}$ .



**Figure 16 :** Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de l'échantillon (n=77) et de la population source (n=423) en fonction de leur sexe,  $p=0,4567$ .



**Figure 17 :** Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de l'échantillon (n=77) et de la population source (n=423) en fonction de l'obtention de leur thèse,  $p=0,04$ .

## **I.5) Calage avec la macro SAS CALMAR ® de l'INSEE selon la méthode du raking ratio**

Le recrutement de volontaires dans une étude entraîne une sélection des sujets inclus. Ce biais peut également entraîner une distorsion des estimations. Le redressement consiste à corriger le biais de sélection au cours de l'analyse en modifiant la contribution de chaque sujet de l'échantillon au calcul de l'estimateur. L'INSEE a développé en 1993 un programme sous le logiciel SAS qui permet d'effectuer un redressement par calage standard. CALMAR est l'abréviation de « CALage sur MARGes ». Le programme est disponible sur le site [www.insee.fr](http://www.insee.fr).

Nous nous sommes servis des variables suivantes pour réaliser le redressement : l'âge (en catégoriel), le sexe et le statut thésé/non thésé. Il s'agissait des trois seules variables disponibles pour la population source. Elles nous avaient été communiquées par le CDOM de la Gironde.

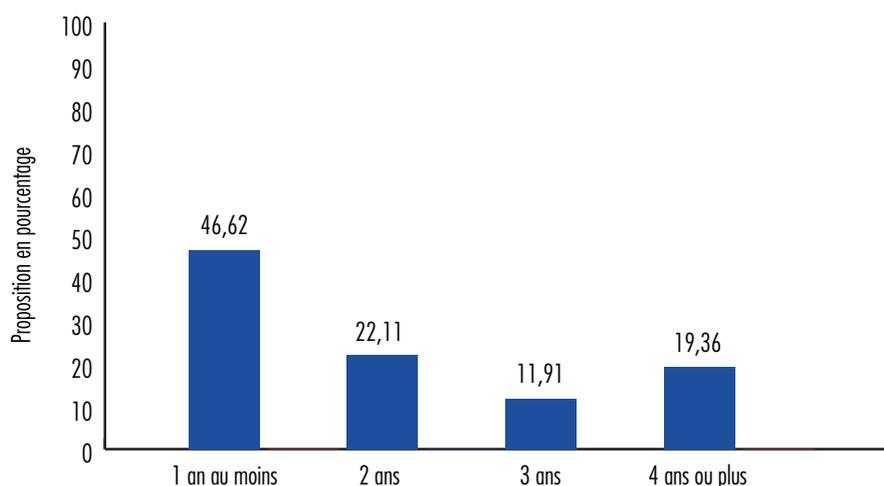
## **I.6) Description de l'exercice de la population des remplaçants de Gironde**

### **I.6.1) Pratique d'un mode d'exercice particulier de la médecine générale**

Les remplaçants girondins étaient 9,78 % (IC 95 % : 0,00-23,58) à pratiquer un exercice particulier de la médecine plus de 30 % de leur temps professionnel. Ils étaient significativement moins nombreux que ceux qui n'en pratiquaient pas,  $p=0,0017$ .

### **I.6.2) Nombre d'années d'activité de médecine générale**

Ils étaient 46,62 % (IC 95 % : 33,71-59,54) des remplaçants à exercer la médecine générale depuis 1 an ou moins et 19,35 % (IC 95 % : 5,62-33,09) à l'exercer depuis au moins 4 ans. Ces résultats sont représentés dans la figure 18.



*Figure 18 : Répartition en pourcentage des médecins remplaçants de Gironde en fonction de leur nombre d'année d'exercice de la médecine générale,  $n=77$*

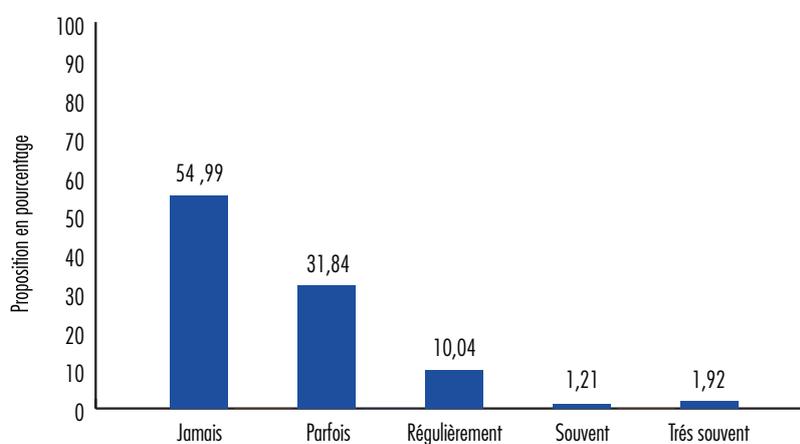
### **I.6.3) Accueil des visiteurs médicaux**

Plus des trois quarts des remplaçants acceptaient la visite de représentants de laboratoires pharmaceutiques. Ils étaient significativement plus nombreux à l'accepter qu'à la refuser,  $p<10^{-4}$ .

## I.6.4) Pratique d'actes de gynécologie en consultation de médecine générale

Hors prescription de contraception ou de suivi de grossesse, plus de la moitié des remplaçants déclaraient ne pas pratiquer pas d'actes de gynécologie en consultation de médecine générale. Ces résultats sont représentés dans la figure 19.

Parmi ceux qui en pratiquaient, les femmes remplaçants étaient plus nombreuses que les hommes remplaçants. Elles étaient les seules à déclarer en faire « souvent à très souvent », soit de 1 fois par semaine à au moins 1 fois par jour. Elles en faisaient régulièrement (1 fois par semaine environ) significativement plus souvent que les hommes,  $p=0,0083$ .



**Figure 19 :** Répartition en pourcentage de la pratique déclarée d'actes de gynécologie en consultation, hors prescription de contraception ou de suivi de grossesse des médecins remplaçants de Gironde,  $n=77$   
(parfois : 1 fois par mois environ ; régulièrement : 1 fois par semaine ; souvent : Entre 1 fois par semaine et 1 fois par jour ; très souvent : au moins 1 fois par jour)

## I.7) Formation complémentaire en gynécologie

Ils étaient 13,6 % (IC 95 % : 6,52-20,80) des remplaçants de Gironde à déclarer avoir réalisé une formation de gynécologie en dehors de leur formation initiale de médecine générale. Il y avait significativement plus de remplaçants ne déclarant pas de formation complémentaire en gynécologie au moment de l'enquête que de remplaçants en déclarant une,  $p<10^{-4}$ . Tous ceux qui déclaraient avoir réalisé une formation en gynécologie étaient des femmes.

Parmi les femmes remplaçantes formées, la prévalence de la formation par un DIU et/ou un DU de gynécologie était de 92,98 % (IC 95 % : 79,14-100,00) ; la prévalence de la formation

via une formation continue ou un DPC sur le THM ou la ménopause était de 14,04 % (IC95 % : 0,00-33,05).

## **I.8) Antécédents médicaux personnels ou familiaux**

Il y avait 20,88 % (IC95 % : 11,39-30,37) des remplaçants de Gironde déclarant un antécédent personnel ou familial de cancer du sein. Ils étaient significativement plus nombreux à ne pas déclarer cet antécédent au moment de l'enquête,  $p < 10^{-4}$ .

Il y avait 10,23 % (IC 95 % : 0,00-24,23) des remplaçants de Gironde déclarant un antécédent personnel ou familial de phlébite ou d'embolie pulmonaire. Ils étaient significativement plus nombreux à ne pas déclarer cet antécédent au moment de l'enquête,  $p = 0,002$ .

Il y avait 16,44 % (IC 95 % : 2,35-30,52) des remplaçants de Gironde déclarant un antécédent personnel ou familial de maladie coronarienne ou d'AVC. Ils étaient significativement plus nombreux à ne pas déclarer cet antécédent au moment de l'enquête,  $p = 0,0014$ .

Il y avait 33,19 % (IC 95 % : 19,38-47,00) des remplaçants de Gironde déclarant au moins un antécédent personnel ou familial de cancer du sein, de phlébite, d'embolie pulmonaire, de maladie coronarienne ou d'AVC.

Les remplaçants sans antécédents étaient significativement plus nombreux que ceux présentant des antécédents personnels ou familiaux,  $p = 0,04$ .

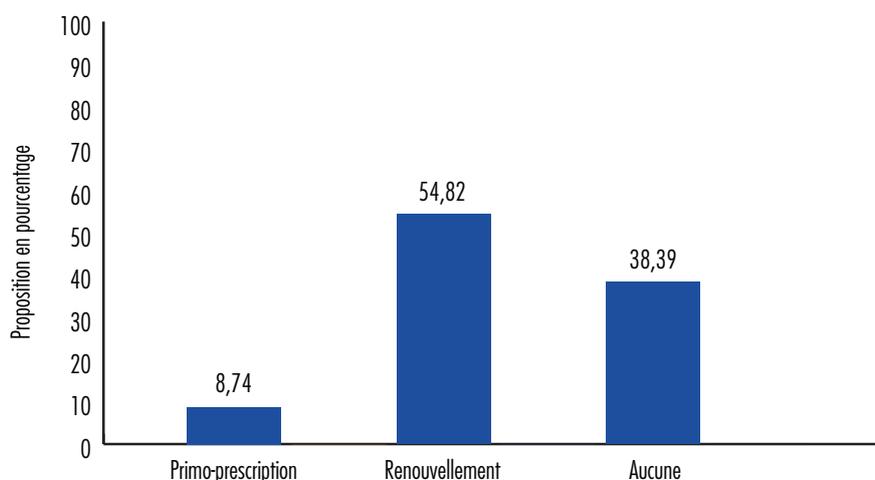
En résumé, la majorité des remplaçants girondins exerçaient cette activité depuis moins de 2 ans. Les remplaçants sans antécédents personnels ou familiaux étaient significativement plus nombreux que ceux en présentant. Plus de la moitié des remplaçants girondins ne pratiquaient pas d'actes de gynécologie en consultation de médecine générale, hors contraception et suivi de grossesse. Les femmes étaient plus nombreuses à pratiquer des actes de gynécologie que les hommes. Elles étaient aussi plus nombreuses à avoir réalisé des formations complémentaires, le plus souvent un DIU et/ou un DU de gynécologie.

## **II) Description des connaissances, des attitudes et des pratiques des remplaçants en matière de THM**

### **II.1) Les pratiques des remplaçants en matière de THM**

#### **II.1.1) La prescription de THM au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête**

La prescription de THM au cours des 12 derniers mois est représentée en figure 20.



*Figure 20 : Prescriptions de THM au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête chez les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=77*

#### **II.1.2) La prescription de traitements alternatifs au THM des signes vaso-moteurs du syndrome climatérique**

Plus de la moitié des remplaçants de Gironde (55,03%) avaient prescrit un traitement alternatif au THM pour traiter les signes vaso-moteurs du syndrome climatérique.

Par ordre décroissant, parmi ceux qui avaient prescrit un traitement alternatif :

- 68,02% (IC 95 % : 45,62-74,05) déclaraient donner des conseils d'hygiène de vie : activité physique, arrêt du tabac, limitation de la consommation d'alcool et de café ;
- 63,94 % (IC 95 % : 50,10-77,73) avaient déjà prescrit en traitement alternatif de l'homéopathie ;
- 59,83 % (IC 95 % : 45,62-74,05) avaient déjà prescrit en traitement alternatif de

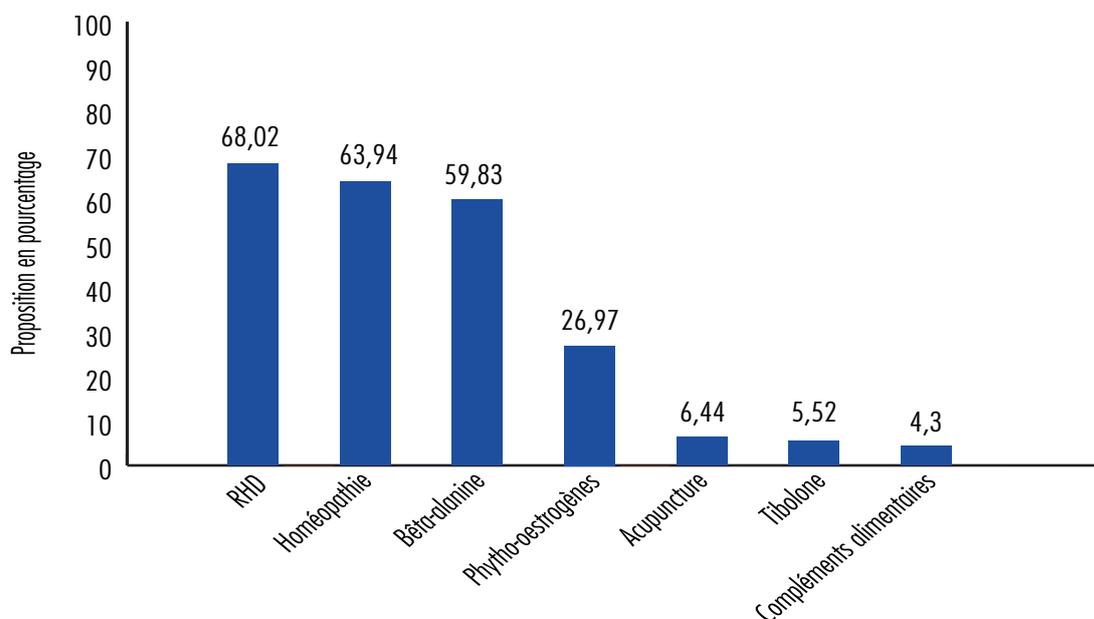
la bêta-alanine (ABUFENE ®) ;

- 26,97 % (IC 95 % : 13,87-40,06) avaient déjà prescrit en traitement alternatif des phyto-œstrogènes ;
- 6,44 % (IC 95 % : 0,00-13,29) des remplaçants avaient déjà prescrit en traitement alternatif de l'acupuncture ;
- 5,52 % (IC 95 % : 0,00-11,30) des remplaçants avaient déjà prescrit en traitement alternatif de la tibolone (LIVIAL ®) ;
- 4,30 % (IC 95 % : 0,00-9,04) des remplaçants avaient déjà prescrit en traitement alternatif des compléments alimentaires.

Ces résultats sont représentés en figure 21.

Un remplaçant déclarait avoir conseillé à la patiente la pratique de la sophrologie, du pilate et du yoga.

Aucun des remplaçants n'avait déjà prescrit d'antidépresseur du type paroxétine (DEROXAT®) ou venlafaxine (EFFEXOR ®). Aucun n'avait non plus prescrit d'alpha-bloquant de type clonidine (CATAPRESSAN ®) ou d'antiépileptique de type gabapentine (NEURONTIN®).



**Figure 21 :** Les différents traitements alternatifs au THM prescrits par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=48 (RHD : règles hygiéno-diététiques)

En résumé, la prévalence de prescription de THM (en initiation ou en renouvellement) était de 61,6 % (IC 95 % : 48,06-75,15) chez les remplaçants de Gironde. Ils initiaient peu le THM : la majorité des prescriptions consistait en du renouvellement. Les femmes renouvelaient un THM plus souvent que les hommes de façon significative. Par contre, elles ne l'initiaient pas plus souvent que les hommes. Plus de la moitié des remplaçants avait déjà proposé une alternative au THM aux patientes. Après les conseils d'hygiène de vie, l'homéopathie, la bêta-alanine puis les phyto-estrogènes étaient les traitements alternatifs les plus fréquemment prescrits par les remplaçants.

## **II.2) Les connaissances des remplaçants en matière de THM**

### **II.2.1) Les indications du THM chez ceux qui en avaient prescrit au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête**

**Le syndrome climatérique :** pour l'ensemble des prescripteurs au cours des 12 derniers mois, les THM étaient indiqués dans le traitement des signes climatériques avec altération de la qualité de vie.

**La ménopause précoce :** Il y avait 31,75 % (IC95 % : 19,29-44,20) des prescripteurs de THM sur les 12 derniers mois qui savaient que les THM étaient indiqués dans le traitement de la ménopause précoce. Les remplaçants qui avaient prescrit un THM au cours des 12 derniers mois mais qui ne savaient pas que la ménopause précoce en était une indication étaient plus nombreux que ceux qui l'avaient prescrit et qui le savaient,  $p=0,0124$ .

#### **L'ostéoporose :**

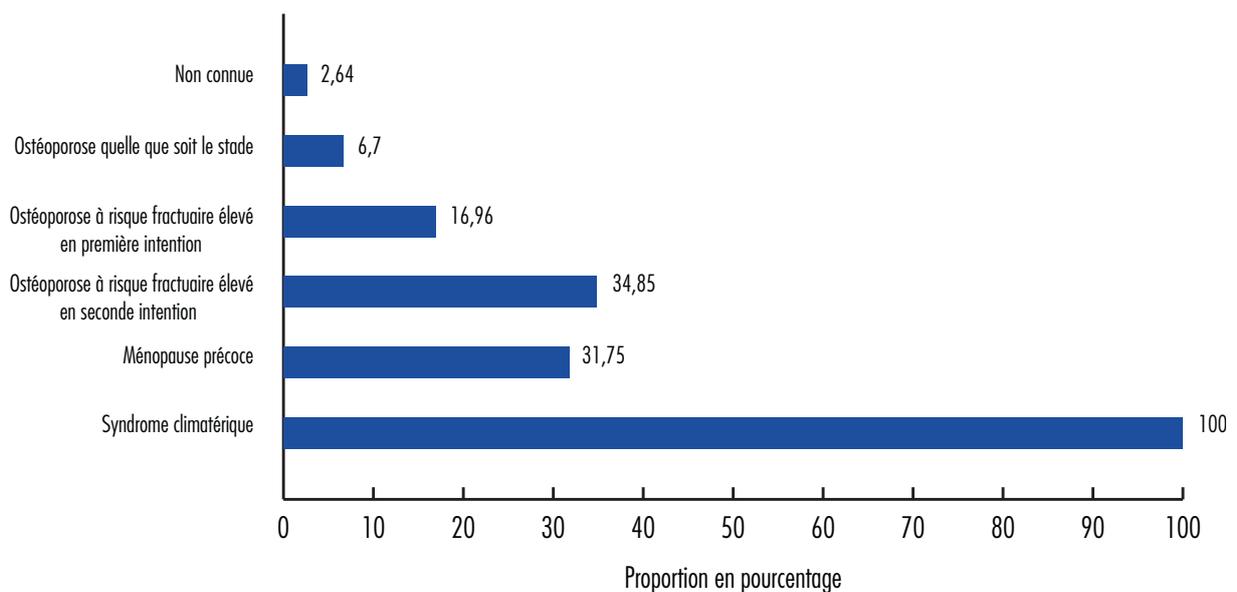
- 34,85 % (IC95 % : 21,77-47,94) des prescripteurs de THM sur les 12 derniers mois savaient que les THM étaient indiqués dans le traitement de l'ostéoporose à risque fracturaire élevé en seconde intention. Les remplaçants prescripteurs ne citant pas cette indication étaient plus nombreux que les prescripteurs la citant,  $p=0,0433$ .
- 16,96 % (IC 95 % : 6,39-27,53) des remplaçants prescripteurs de THM sur les 12 derniers mois pensaient que le THM avait l'indication en première intention dans l'ostéoporose

à risque fracturaire élevé et 6,7 % (IC 95 % : 0,00-14,14) quel que soit le stade. Les remplaçants prescripteurs ne citant pas ces deux indications étaient plus nombreux que les prescripteurs les citant,  $p < 10^{-4}$ .

**Autres :** aucun des médecins remplaçants prescripteurs n'avait cité la prévention primaire cardiovasculaire, la prévention de la maladie d'Alzheimer et la prévention du cancer du côlon comme étant des indications au THM.

Parmi les remplaçants prescripteurs au cours des 12 derniers mois, 2,64 % (IC 95 % : 0,00-7,39) reconnaissent ne pas savoir quelles étaient les indications actuelles de prescription de THM.

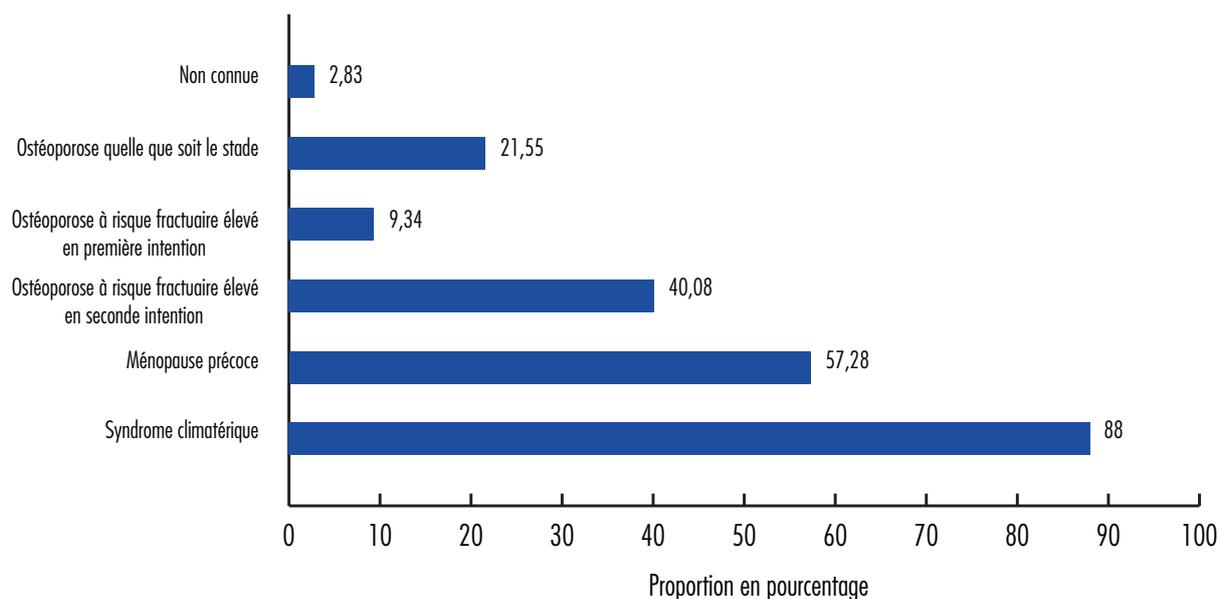
Les indications du THM citées par ceux qui avaient prescrit des THM au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête sont représentées en figure 22.



**Figure 22 :** Les indications des THM citées par les médecins remplaçants de Gironde prescripteurs en pourcentage,  $n=53$

## **II.2.2) Les indications du THM chez ceux qui n'en avaient pas prescrit au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête**

Les indications des THM chez les « non-prescripteurs » au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête sont représentées en figure 23.



**Figure 23 :** Les indications des THM citées par les médecins remplaçants de Gironde non-prescripteurs en pourcentage, n=24

**Le syndrome climatérique :** 88 % (IC95 % : 76,43-99,64) des remplaçants non prescripteurs pensaient que le THM était indiqué dans le traitement des signes climatériques altérant la qualité de vie. Ils étaient significativement plus nombreux à citer cette indication qu'à ne pas la citer,  $p < 10^{-4}$ . Il n'y avait pas de différences significative sur le sexe,  $p = 0,7131$ .

**La ménopause précoce :** 57,28 % (IC 95 % : 32,74-81,81) des remplaçants non prescripteurs savaient que les THM avaient comme indication le traitement de la ménopause précoce. Ceux connaissant cette indication n'étaient pas significativement plus nombreux que ceux qui ne la connaissaient pas,  $p = 0,575$ . Il n'y avait pas de différences significative sur le sexe,  $p = 0,7555$ .

**L'ostéoporose :**

- 40,08 % (IC 95 % : 16,21-63,95) des remplaçants non-prescripteurs savaient que les THM avaient l'indication en seconde intention dans le traitement de l'os-

téoporose à risque fracturaire élevé. Les remplaçants non-prescripteurs n'ayant pas cité cette indication n'étaient significativement pas plus nombreux que les non-prescripteurs l'ayant cité,  $p=0,44$ . Il n'y avait pas non plus de différences significative sur le sexe,  $p=0,3849$ .

- 9,34 % des remplaçants non-prescripteurs pensaient que les THM avaient leur place en première intention dans le traitement de l'ostéoporose à risque fracturaire élevé. Ceux qui savaient que le THM n'avait pas sa place en première intention étaient significativement plus nombreux que ceux ne le sachant pas,  $p=0,0003$ . Il n'y avait pas de différence significative sur le sexe,  $p=0,948$ .
- 21,55 % d'entre eux pensaient que le THM avait l'indication dans l'ostéoporose quel que soit le stade mais ils n'étaient pas significativement moins nombreux que ceux ne le sachant pas,  $p=0,18$ .

**Autres** : aucun des médecins remplaçants non-prescripteurs n'a cité la prévention primaire cardiovasculaire, la prévention de la maladie d'Alzheimer et la prévention du cancer du côlon comme étant des indications d'un THM.

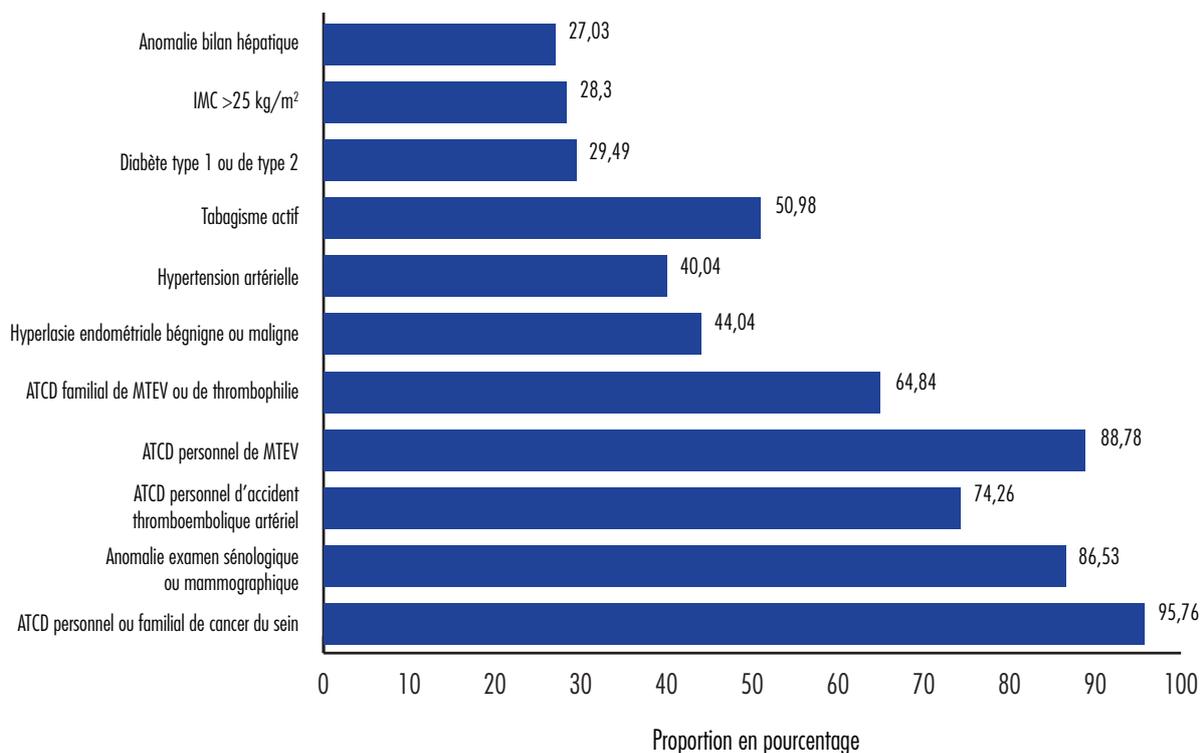
Enfin, 2,83 % des remplaçants non-prescripteurs ont admis ne pas connaître quelles étaient les indications actuelles des THM.

### **II.2.3) Les contre-indications connues du THM chez les remplaçants**

Les contre-indications des THM citées par les médecins remplaçants de Gironde, prescripteurs et non-prescripteurs, sont représentées au niveau de la figure 24.

Ils étaient significativement plus nombreux à savoir que l'existence :

- d'antécédent personnel ou familial de cancer du sein ( $p<10^{-4}$ ),
- d'anomalie à l'examen sénologique ou mammographique ( $p<10^{-4}$ ),
- d'antécédent personnel d'accident thromboembolique artériel ( $p<10^{-4}$ ),
- d'antécédent personnel de MTEV ( $p<10^{-4}$ ),
- d'antécédent familial de MTEV ou de thrombophilie,  $p=0,0254$ ,
- représentaient des contre-indications à la prescription d'un THM. Pour l'ensemble de ces contre-indications, il n'existait pas de différence significative sur le sexe.



**Figure 24 :** Les contre-indications des THM citées par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=77 (ATCD : antécédent ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; IMC : indice de masse corporelle)

Il y avait 72,96 % (IC 95 % : 62,76-83,17) des remplaçants de Gironde pensant que l'existence d'anomalies au bilan hépatique ne consistait pas une contre-indication à la prescription d'un THM. Ceux qui pensaient qu'un bilan hépatique perturbé était une contre-indication étaient significativement moins nombreux, p=0,0003. Il n'y avait pas de différence sur le sexe, p=0,6012.

En ce qui concerne les contre-indications endométriales des THM, 55,95 % (IC 95 % : 43,71-68,20) des remplaçants ne citaient pas l'existence d'une hyperplasie endométriale bénigne ou maligne comme étant une contre-indication aux THM. Ils n'étaient cependant pas significativement plus nombreux que ceux qui la citaient. Il n'y avait pas de différence selon le sexe, p=0,1058.

Ils étaient respectivement, 29,49 % (IC 95 % : 18,90-40,08) et 28,30 % (IC 95 % : 17,83-38,78) des remplaçants à penser que la présence d'un diabète de type 1 ou 2 et d'un IMC>25 kg/m<sup>2</sup> étaient des contre-indications à la prescription d'un THM. Ils étaient significativement moins nombreux que ceux qui ne les citaient pas, p=0,0014 et p=0,0007 respectivement.

Il n'y avait significativement pas plus de remplaçants citant un tabagisme actif ou une hypertension artérielle comme étant des contre-indications au THM que de remplaçants ne les citant pas. En ce qui concerne le tabagisme actif, les hommes étaient significativement plus nombreux que les femmes à penser qu'il était une contre-indication : 72,92 % contre 39,04 %,  $p=0,0125$ .

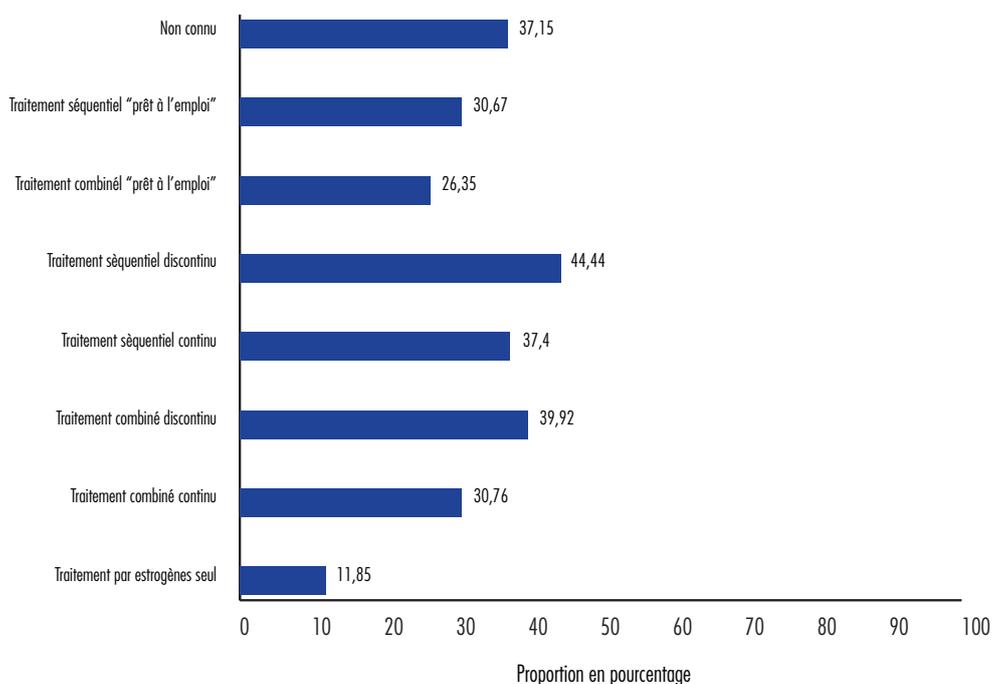
Près de 6 % des remplaçants ne savaient pas quelles étaient les contre-indications à rechercher avant de prescrire ou renouveler un THM. Il n'y avait pas de différence significative sur le sexe.

## **II.2.4) Connaissance des différents schéma de traitement**

### **a) Chez la femme non hystérectomisée**

Les connaissances des différents schémas de traitement chez la femme ménopausée non hystérectomisée sont représentées au niveau de la figure 25.

Ils étaient 69,24 % (IC 95 % : 55,49-82,98) à ne pas savoir que le THM pouvait être prescrit selon le schéma combiné continu chez les femmes non hystérectomisées. Ceux qui ne le citaient pas était significativement plus nombreux que ceux qui le citaient,  $p=0,02$ . Il n'y avait pas de différence selon le sexe,  $p=0,3378$ .



**Figure 25 :** Connaissance des schémas thérapeutiques des remplaçants de Gironde chez la femme ménopausée non hystérectomisée en pourcentage,  $n=77$

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la proportion de ceux qui savaient que le THM pouvait être prescrit selon le schéma combiné discontinu chez les femmes non hystérectomisées et ceux qui ne le savaient pas,  $p=0,18$ . Il n'y avait pas de différence selon le sexe,  $p=0,9724$ .

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la proportion de ceux qui savaient que le THM pouvait être prescrit selon le schéma séquentiel continu chez les femmes non hystérectomisées et ceux qui ne le savaient pas,  $p=0,10$ . Il n'y avait pas de différence selon le sexe,  $p=0,2546$ .

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la proportion de ceux qui savaient que le THM pouvait être prescrit selon le schéma séquentiel discontinu chez les femmes non hystérectomisées et ceux qui ne le savaient pas,  $p=0,45$ . Il n'y avait pas de différence selon le sexe,  $p=0,9406$ .

Ils étaient 74,65 % (IC 95 % : 60,82-88,49) à ne pas savoir que le THM pouvait être prescrit en traitement combiné « prêt à l'emploi » chez les femmes non hystérectomisées. Ceux qui ne le savaient pas étaient significativement plus nombreux que ceux qui le savaient,  $p=0,005$ . Il n'y avait pas de différence selon le sexe,  $p=0,1288$ .

Ils étaient 69,33 % (IC 95 % : 55,58-83,07) à ne pas savoir que le THM pouvait être prescrit en traitement séquentiel « prêt à l'emploi » chez les femmes non hystérectomisées. Ceux qui ne le savaient pas étaient significativement plus nombreux que ceux qui le savaient,  $p=0,02$ . Il n'y avait pas de différence selon le sexe,  $p=0,4293$ .

Ils étaient 11,85 % (IC 95 % : 0,00-25,90) à ne pas savoir que les œstrogènes seuls ne pouvaient pas être chez les femmes non hystérectomisées. Ceux qui ne le savaient pas étaient significativement moins nombreux que ceux qui le savaient,  $p=0,0014$ . Il y avait significativement plus de femmes le sachant (97,49%) que d'hommes (70,95%),  $p=0,0006$ .

Ils étaient 37,15 % à déclarer ne pas savoir quel était le schéma de traitement par THM des femmes ménopausées non hystérectomisées. Ils avaient tendance à être moins nombreux que ceux qui pensaient le savoir. La différence était à la limite de la significativité,  $p=0,53$ . Il n'y avait pas de différence selon le sexe,  $p=0,6862$ .

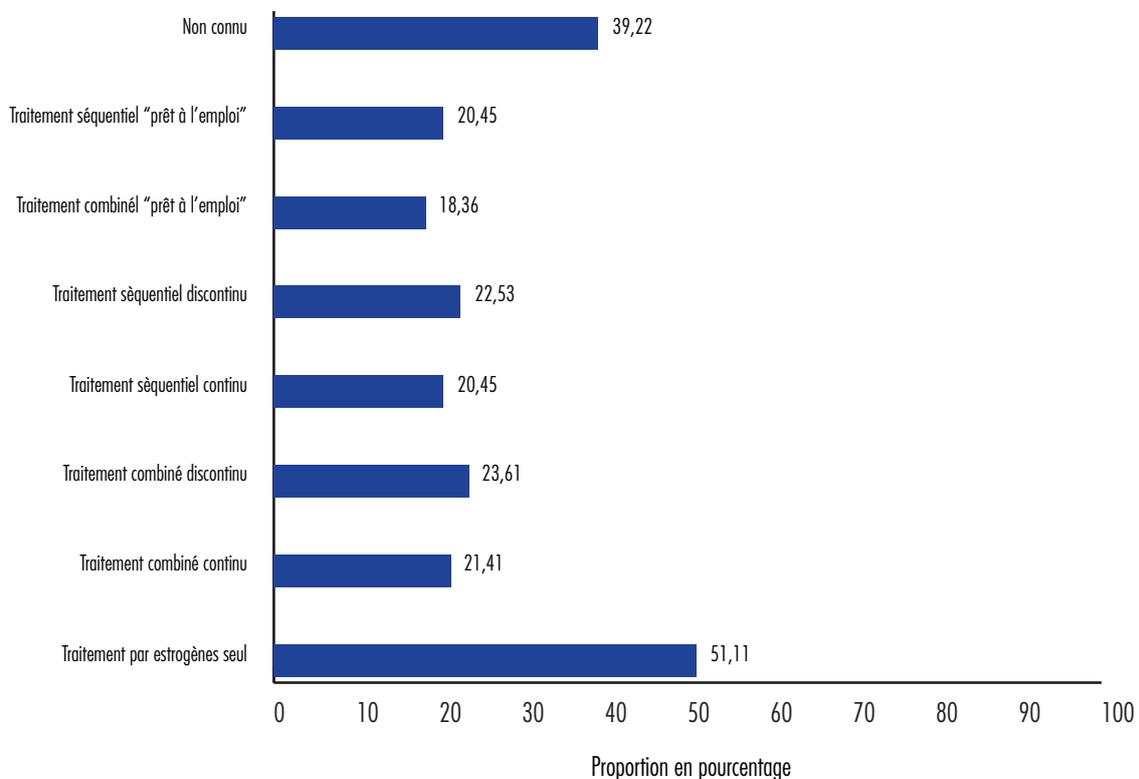
## b) Chez la femme hystérectomisée

Les connaissances des différents schémas de traitement chez la femme ménopausée hystérectomisée sont représentées au niveau de la figure 26.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la proportion de ceux qui savaient que les œstrogènes seuls pouvaient être prescrit chez les femmes hystérectomisées et ceux qui ne le savaient pas,  $p=0,87$ . Les femmes n'étaient pas plus nombreuses à connaître l'indication que les hommes,  $p=0,7197$ .

Ils étaient significativement plus nombreux à savoir que le THM selon un schéma combiné continu n'était pas indiqué chez les femmes hystérectomisées,  $p=0,0023$ . Il y avait significativement plus de femmes le sachant (88,03 %) que d'hommes (61,22 %),  $p=0,0226$ .

Ils étaient significativement plus nombreux à savoir que le THM selon un schéma combiné discontinu n'était pas indiqué chez les femmes hystérectomisées,  $p=0,0036$ . Les femmes ne connaissaient pas l'indication plus que les hommes,  $p=0,1029$ .



**Figure 26:** Connaissance des schémas thérapeutiques des remplaçants de Gironde chez la femme ménopausée hystérectomisée en pourcentage,  $n=77$

Ils étaient significativement plus nombreux à savoir que le THM selon un schéma séquentiel continu n'était pas indiqué chez les femmes hystérectomisées,  $p=0,002$ . Il y avait significativement plus de femmes le sachant (89,51%) que d'hommes (61,22 %),  $p=0,0012$ .

Ils étaient significativement plus nombreux à savoir que le THM selon un schéma séquentiel discontinu n'était pas indiqué chez les femmes hystérectomisées,  $p=0,003$ . 86,31 % des femmes le savaient contre 61,22 % des hommes,  $p=0,0443$ .

Ils étaient significativement plus nombreux à savoir que le THM selon un schéma combiné « prêt à l'emploi » n'était pas indiqué chez les femmes hystérectomisées,  $p=0,0015$ . Quarante-vingts-onze pour cent trente-trois des femmes le savaient contre 63,84 % des hommes,  $p=0,0087$ .

Ils étaient significativement plus nombreux à savoir que le THM selon un schéma séquentiel « prêt à l'emploi » n'était pas indiqué chez les femmes hystérectomisées ( $p=0,002$ ). Quatre-vingts-neuf virgule cinquante et un pour cent des femmes le savaient contre 61,22 % des hommes,  $p=0,0012$ .

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la proportion de ceux qui pensaient connaître le schéma de traitement par THM des femmes hystérectomisées et ceux qui pensaient ne pas le connaître,  $p=0,11$ . Il n'y avait pas non plus de différence significative selon le sexe,  $p=0,8479$ .

En résumé, les remplaçants qui initiaient ou renouvelaient un THM savaient tous qu'il avait l'indication dans le traitement du syndrome climatérique. Environ un tiers savait qu'ils pouvaient aussi être prescrit en cas de ménopause précoce. L'identification précise de la place du THM dans le traitement de l'ostéoporose n'était pas chose aisée pour ces remplaçants alors même qu'ils en avaient été prescripteurs au cours des 12 derniers mois. Si moins de 20 % des remplaçants prescripteurs pensaient que le THM avait sa place comme traitement de première intention de l'ostéoporose, même à risque fracturaire élevé, ils n'étaient que 34,85 % (IC95 % : 21,77-47,94) à le situer correctement comme un traitement de seconde intention.

La prévalence de la connaissance de l'indication du THM dans le traitement du syndrome climatérique avec altération de la qualité de vie était de 88 % (IC 95 % : 76,43-99,64) parmi les

remplaçants de Gironde non-prescripteurs de THM au cours des 12 derniers mois. Les connaissances au sujet des deux autres indications étaient moins certaines, notamment au sujet de l'indication dans la ménopause précoce. Concernant l'ostéoporose, même s'ils étaient une majorité à ne pas citer le THM en première intention, ceux qui citaient le THM comme traitement de seconde intention de l'ostéoporose à risque fracturaire élevé n'étaient pas significativement plus nombreux que ceux ne le citant pas. Il n'y avait pas de différence selon le sexe en matière de connaissances des indications.

Les contre-indications des THM étaient bien connues des remplaçants en ce qui concerne les antécédents mammaires, thrombo-emboliques artériel et veineux.

Les remplaçants ne connaissaient pas bien les différentes possibilités de schémas de THM associant œstrogènes et progestérone chez les femmes ménopausées non hystérectomisées. La proportion de remplaçants sachant que les œstrogènes seuls ne pouvaient pas être prescrits dans ces conditions était significativement plus importante que celle de remplaçants ne le sachant pas. Les femmes semblaient le savoir plus que les hommes. Les remplaçants semblaient être nombreux à savoir que l'association œstrogènes + progestérone étaient inutiles chez les femmes ménopausées hystérectomisées. Néanmoins, ils ne semblaient pas situer correctement le traitement par œstrogènes seuls comme étant le THM indiqué dans cette population.

## **II.3) Les attitudes des remplaçants en matière de THM**

### **II.3.1) Représentations des remplaçants sur la ménopause**

Les hommes étaient plus nombreux que les femmes à considérer la ménopause comme un soulagement : 23,49 % contre 2,5 %,  $p=0,019$ . Il n'existait pas d'autres différences significatives entre les représentations des hommes et celles des femmes.

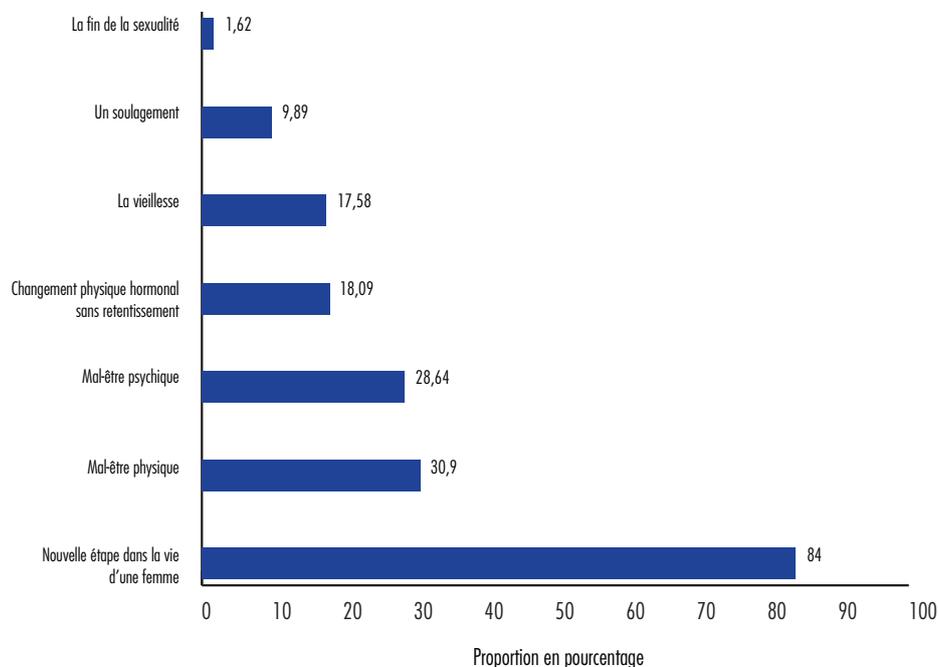
Moins de 2 % des remplaçants considéraient la ménopause comme la fin de la sexualité (il s'agissait d'une femme).

En commentaire libre, un remplaçant disait que la ménopause était synonyme de la fin de la fertilité, un autre que c'était la fin de la fécondité. Un autre avait écrit en commentaire libre que la ménopause représentait un changement physique et hormonal avec des retentissements

potentiels. Enfin un remplaçant avait répondu que la ménopause était « à accepter ».

Aucun des remplaçants n'avait coché la modalité « fin de la vie de femme, de la féminité ».

Les représentations des médecins remplaçants sur la ménopause sont représentées au niveau de la figure 27.



*Figure 27: Représentations des remplaçants de Gironde sur la ménopause en pourcentage, n=77*

### **II.3.2) Représentations des remplaçants sur le THM**

Près de 85 % des remplaçants de Gironde pensaient que le THM était un traitement « indiqué chez certaines femmes et sous certaines conditions », sans différence significative selon le sexe,  $p=0,4952$ .

Pour près de 64 % des remplaçants de Gironde, c'était un moyen de « préserver une qualité de vie », sans différence significative selon le sexe,  $p=0,8460$ .

Certains pensaient que c'était un moyen d'éviter l'ostéoporose (38,23%) ou les fractures (26,37%). Les femmes avaient tendance à penser moins souvent que les hommes que le THM servirait à éviter l'ostéoporose : 29,43 % contre 54,4 %,  $p=0,0767$ . Elles étaient aussi significativement moins nombreuses que les hommes à penser que le THM préservait des fractures : 16,43 % contre 44,68 %,  $p=0,027$ .

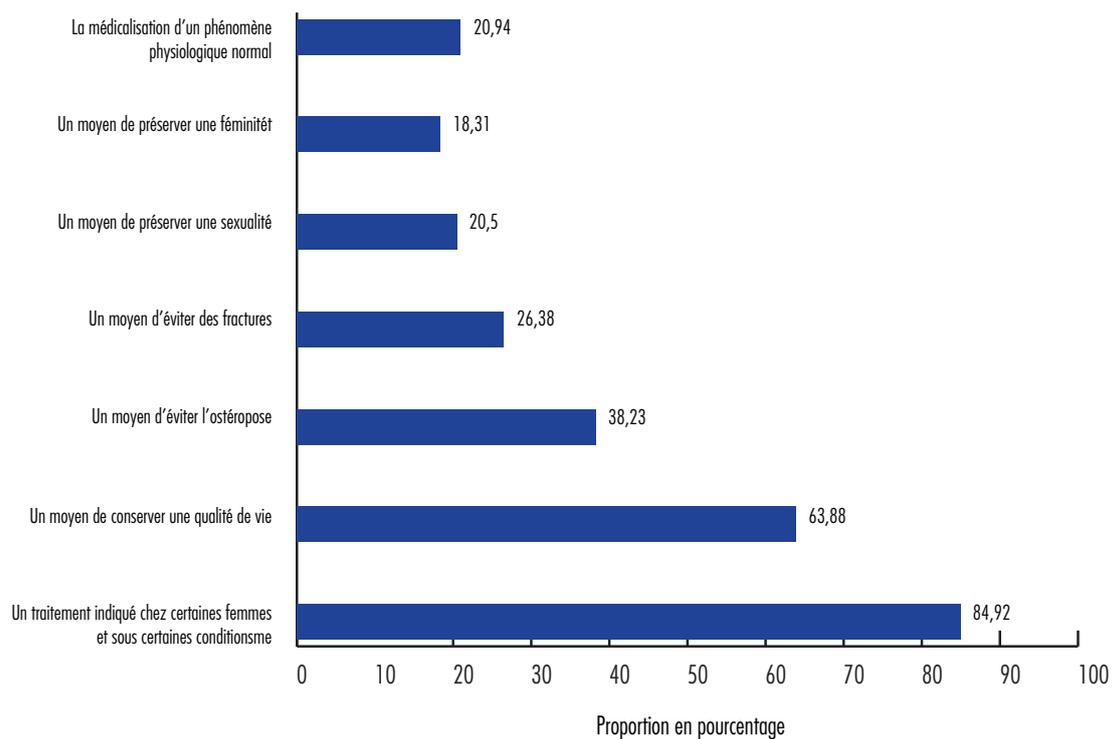
Pour 20,5 % d'entre eux, le THM était un moyen de préserver une sexualité, sans différence significative selon le sexe,  $p=0,3245$ .

Pour 18,31% des remplaçants, le THM était un moyen de préserver une féminité. Cela avait été plus fréquemment cité par les hommes (35,43%) que par les femmes (9,00%),  $p=0,0183$ .

Pour 20,94 % d'entre eux, le THM représentait une médicalisation d'un phénomène physiologiquement normal, sans différence significative selon le sexe,  $p=0,50$ .

Aucun des remplaçants interrogés ne pensait que le THM permettait de faire reculer la vieillesse.

Les représentations des remplaçants sur le THM sont représentées au niveau de la figure 28.



*Figure 28 : Représentations des remplaçants de Gironde sur le THM en pourcentage, n=77*

### **II.3.3) Conseil des THM dans leur entourage**

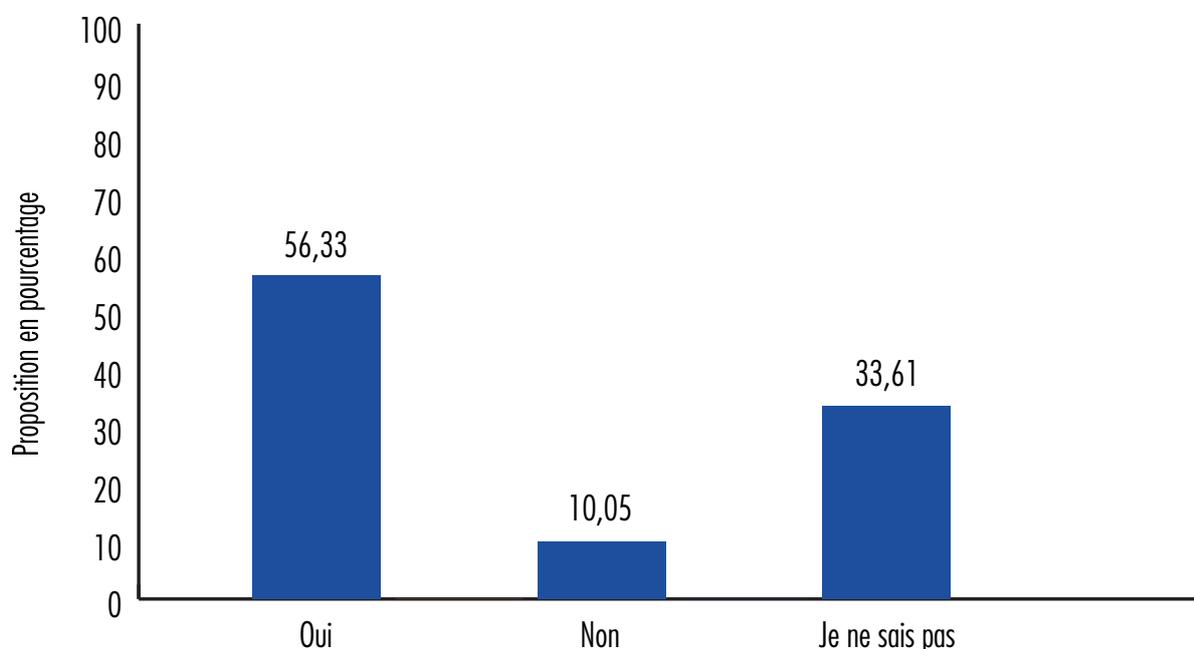
Quand on demandait aux remplaçants de Gironde s'ils conseilleraient un THM aux

femmes de leur entourage en cas de syndrome climatérique altérant la qualité de vie, ils répondaient « oui » dans 56,33 % (IC 95 % : 44,03-68,63) des cas et « non » dans seulement 10,05 % (IC 95 % : 3,86-16,24). Ceux qui le conseilleraient étaient significativement plus nombreux que ceux qui ne conseilleraient pas,  $p < 10^{-4}$ .

Ils ne se prononçaient pas dans 33,61 % (IC 95 % : 22,25-44,97).

Les hommes conseilleraient plus souvent que les femmes un THM aux femmes de leur entourage : 73,44 % contre 47,02 %,  $p = 0,0474$ .

Ces résultats sont représentés au niveau de la figure 29.



*Figure 29 : Conseil d'un THM aux femmes de leur entourage par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=77*

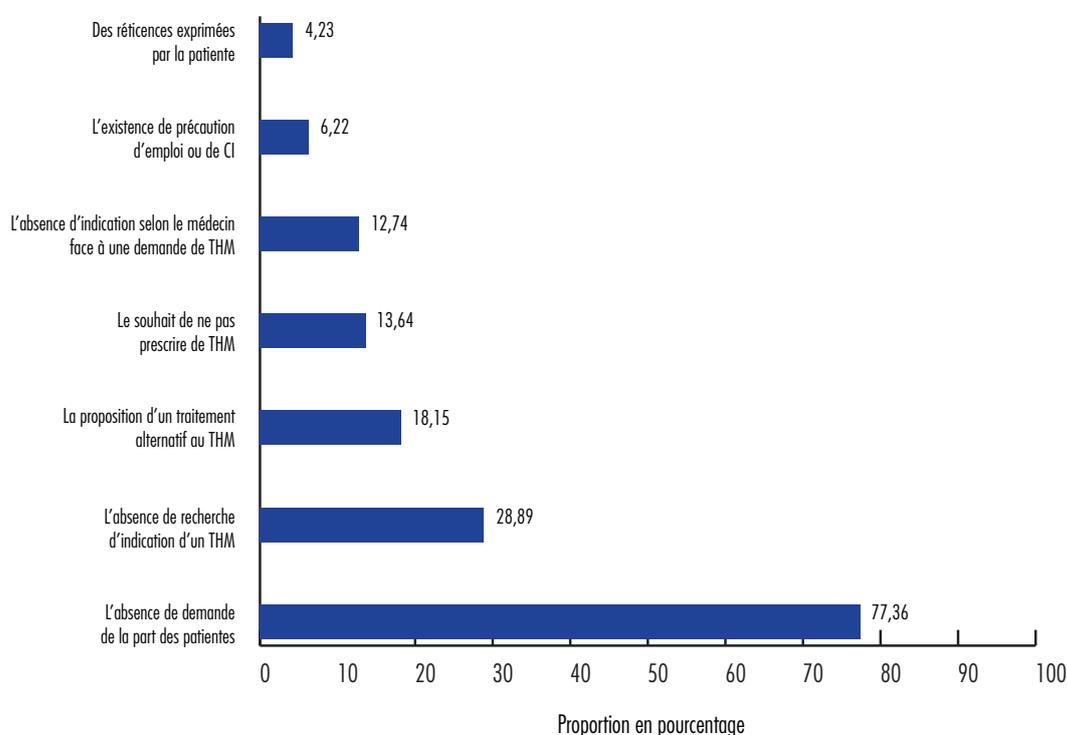
### **II.3.4) Les raisons de non-prescription de THM au cours des 12 derniers mois précédant l'enquête**

Lorsque qu'on demandait aux remplaçants non prescripteurs au cours des 12 derniers mois les raisons d'absence de cette prescription, ils répondaient, par ordre décroissant de fréquence :

- l'absence de demande de la part des patientes ménopausées rencontrées au cours des remplacements dans 77,36 % des cas.
- l'absence de recherche de la présence d'indication au THM en consultation dans 28,89 % des cas.

- la proposition d'un traitement alternatif au THM dans 18,15% des cas.
- le souhait de ne pas prescrire de THM dans 13,64 % des cas.
- l'absence selon eux d'indication face à une demande formulée par les patientes dans 12,74 % des cas.
- l'existence de précaution d'emploi ou de contre-indication au moment de la demande de prescription dans 6,22% des cas.
- des réticences exprimées par la patiente quand la proposition lui a été faite de lui prescrire un THM dans 4,23% des cas.

Ces résultats sont représentés au niveau de la figure 30.



**Figure 30 :** Les raisons de non prescription de THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=24 (CI:contre-indication)

Deux remplaçants précisait :

- pour l'un, qu'il ne se sentait pas à l'aise à la prescription de THM pour le moment.
- pour l'autre, qu'il avait fait part de la balance bénéfico-risque à la patiente qui avait alors ainsi préféré réfléchir.

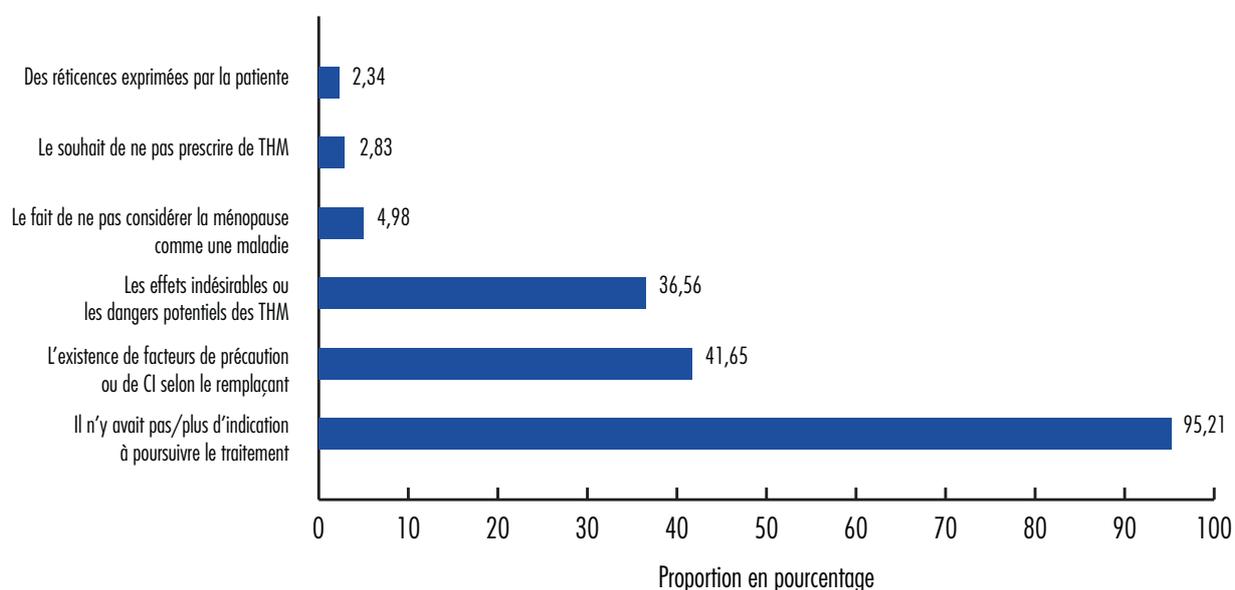
### II.3.5) Les raisons d'interruption d'un THM

Dix-huit remplaçants (19,22 %) avaient déjà interrompu un THM. Ils étaient significativement moins nombreux à avoir déjà interrompu un THM qu'à ne pas l'avoir fait,  $p < 10^{-4}$ .

Les raisons d'arrêt de THM par les 18 remplaçants étaient, par ordre décroissant de fréquence :

- Dans la majorité des cas (95,90%) qu'il n'y avait selon eux pas/plus d'indication à poursuivre le traitement.
- L'existence de facteurs de précaution ou de contre-indication selon le médecin remplaçant, dans 41,65 % des cas.
- Les effets indésirables ou les dangers potentiels des THM dans 36,56 % des cas.
- Le fait de ne pas considérer la ménopause comme une maladie dans 5 % des cas.
- Le souhait de ne pas prescrire de THM dans 2,83 % des cas.
- Les réticences exprimées par la patiente à son maintien dans 2,34 % des cas.

Ces résultats sont illustrés au niveau de la figure 31.



**Figure 31 :** Les raisons d'interruption d'un THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage,  $n=19$  (CI: contre-indication)

## II.3.6) Les réticences à la prescription de THM et les raisons

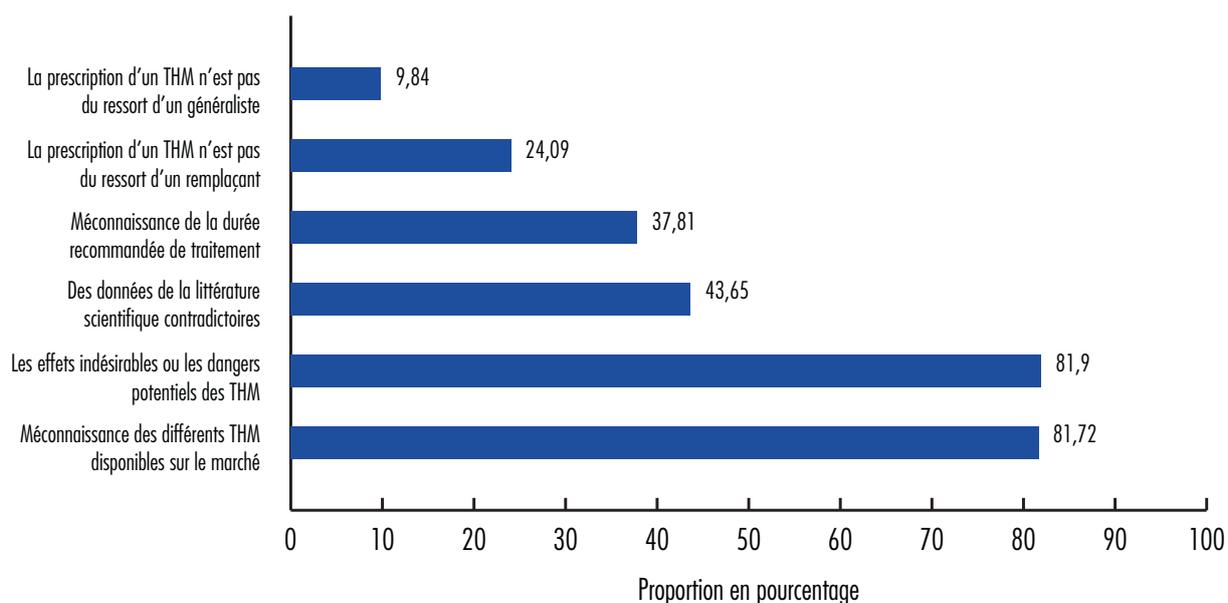
Ils étaient 49 remplaçants (62,62 %) à déclarer avoir des réticences à prescrire le THM. Les remplaçants n'ayant pas de réticence à la prescription étaient significativement moins nombreux que ceux en déclarant,  $p < 10^{-4}$ .

Les raisons évoquées de réticence à la prescription étaient par ordre décroissant de fréquence :

- pour 87,72 % d'entre eux leur incertitude personnelle en matière de connaissance des différents THM disponibles sur le marché.
- dans plus de 80 % des cas, les effets indésirables et dangers potentiels des THM.
- dans 43,65 % le fait de penser que les données de la littérature scientifique étaient contradictoires au sujet des risques encourus sous THM.
- le fait de ne pas connaître la durée de traitement recommandée dans 37,8 % des cas.
- le fait de penser que la prescription ne peut pas être faite par un remplaçant dans 24,09 % des cas.
- le fait de penser que la prescription ne peut pas être faite par un généraliste dans 9,84 % des cas.

Un remplaçant précisait que selon lui, la balance bénéfico-risque était défavorable au THM.

Ces résultats sont représentés au niveau de la figure 32.

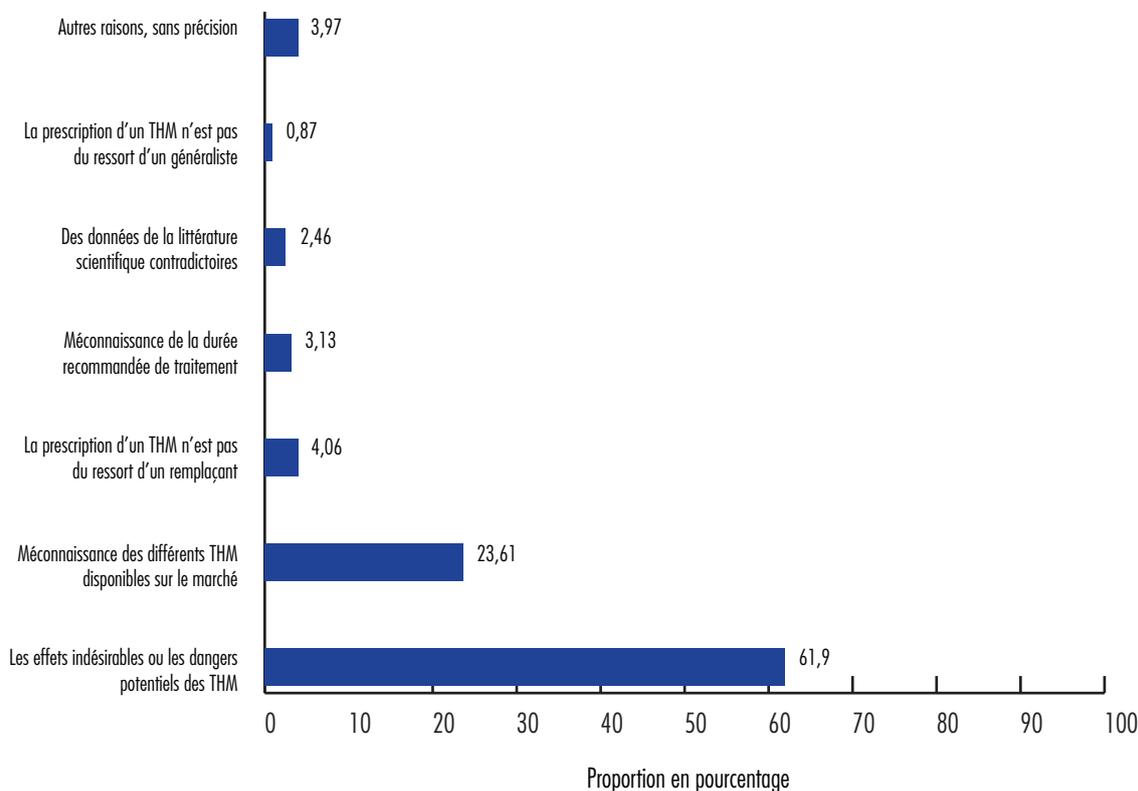


**Figure 32 :** les raisons des réticences à la prescription de THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage,  $n=49$

Lorsqu'on leur demandait quelle était la raison principale à leur réticence à la prescription parmi toutes celles proposées, ils répondaient par ordre décroissant de fréquence :

- Les effets indésirables ou les dangers potentiels des THM
- L'incertitude sur leur connaissance des différents THM disponibles
- Le fait qu'un THM ne devrait pas être prescrit par un remplaçant
- Autres raisons, non précisées
- L'incertitude quant à la durée recommandée de traitement
- Les données contradictoires de la littératures sur les risques des THM
- Le fait qu'un THM ne devrait pas être prescrit par un généraliste

Ces résultats sont représentés au niveau de la figure 33.



**Figure 33 :** Les raisons principales des réticences à la prescription de THM par les remplaçants de Gironde en pourcentage, n=49

### **II.3.7) Médiatisation et risque des THM**

Quand on leur demandait si les médias pouvaient avoir inquiété les patientes au sujet des risques du THM, les remplaçants répondaient :

- non dans 15,97 % (IC 95 % : 7,56-24,38)
- oui, un peu dans 63,60 % (IC 95 % : 51,98-75,21)
- oui, beaucoup et de façon injustifiée dans 13,87 % (IC 95 % : 5,89-21,84)
- oui, beaucoup et de façon justifiée dans 6,56 % (IC 95 % : 1,44-11,68)

En résumé, les remplaçants de Gironde n'étaient pas opposés à la prescription de THM dans leur pratique de médecin si celle-ci était indiquée. Les indications raisonnables étaient pour eux l'atteinte de la qualité de vie puis l'ostéoporose et/ou son risque fracturaire. Ils étaient prêts pour un peu plus de la moitié d'entre eux à le conseiller à une femme de leur entourage. Les raisons de non-prescription étaient surtout l'absence de demande de la patiente et dans une moindre mesure, l'absence de recherche d'indication par le généraliste remplaçant quand la demande n'avait pas été formulée.

Les raisons les plus fréquemment citées d'interruption d'un THM étaient l'absence d'indication selon le médecin, et dans une moindre mesure l'existence de contre-indication. Les raisons les plus fréquemment citées de réticence à la prescription étaient leur incertitude en matière de connaissance des différents THM disponibles sur le marché et les effets indésirables ou dangers potentiels des THM.

Les jeunes remplaçants déclaraient avoir une vision plutôt positive de la ménopause. Ils étaient une majorité à considérer la ménopause comme une phase biologiquement programmée clôturant la période féconde de la femme pour la faire entrer dans une nouvelle étape de vie. Pour ce qui est du THM, leurs représentations étaient assez proches de la place réelle que peut avoir le THM de nos jours à savoir un traitement qui sert à améliorer la qualité de vie, en l'absence de contre-indication.

### **III) Les facteurs associés aux pratiques, aux connaissances ou aux attitudes**

La relation entre les différents facteurs étudiés et la pratique de prescription, les connaissances et les attitudes est représentée au niveau du tableau III.

La prescription au cours des 12 derniers mois de THM était associée à la pratique déclarée d'actes de gynécologie en consultation de médecine générale, hors prescription de pilule ou suivi de grossesse. La proportion de prescripteurs était d'autant plus importante que cette pratique était fréquente.

Les remplaçants ayant interrompu un traitement THM avaient plus fréquemment reçu une formation complémentaire en gynécologie ou déclaraient plus souvent une pratique de gynécologie en consultation de médecine générale.

Les remplaçants se déclaraient d'autant plus réticents à la prescription de THM qu'ils exerçaient depuis plus longtemps. Ils ne prescrivaient pas moins de THM pour autant.

Etre une femme était un facteur favorisant de prescription de THM selon une tendance statistiquement non significative,  $p=0,063$ .

En résumé, Les facteurs personnels (âge, sexe, ATCD personnel et familiaux) influençaient peu la prescription des jeunes remplaçants en matière de THM. Le fait d'avoir reçu une formation complémentaire en gynécologie n'était pas associé à une augmentation de prescription mais plutôt à une fréquence accrue de d'interruption de THM.

**Tableau III : Relation entre les facteurs individuels ou professionnels des remplaçants de Gironde et leurs pratiques, leurs connaissances, leurs attitudes en matière de THM, France (n=77). Régression logistique en analyse univariée.**

Caractéristiques	Prescription des 12 derniers mois			Connaissances			Interruption du THM			Attitudes		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
<b>Sexe</b>												
Homme	Réf.	-	0,063	Réf.	-	0,3024	Réf.	-	0,1744	Réf.	-	0,6385
Femme	3,4	0,94-12,3		2,53	0,43-14,75		2,99	0,61-14,58		1,35	0,38-4,83	
Age (en années)	0,83	0,64-1,08	0,169	0,93	0,76-1,14	0,4963	0,97	0,79-1,19	0,7698	1,16	0,93-1,44	0,1766
<b>Antécédents</b>												
Cancer du sein	0,61	0,16-2,31	0,472	1,19	0,20-7,14	0,8452	0,36	0,07-1,90	0,2292	0,52	0,15-1,81	0,3040
Coronaropathie ou AVC	0,16	0,02-1,06	0,057	0,20	0,02-2,18	0,1855	0,097	0,0-1,03	0,053	5,43	0,50-59,04	0,1642
<b>Période de remplacement</b> (en années)												
0,75	0,54-1,04	0,082	1,10	0,80-1,51	0,5575	0,97	0,72-1,30	0,8496	1,37	1,00-1,88	0,0485	
1,04	0,28-3,77	0,952	1,27	0,22-7,17	0,7892	0,51	0,14-1,83	0,3019	1,26	0,37-4,27	0,7143	
<b>Visites médicales</b>												
<b>Actes de gynécologie</b>												
Jamais	Réf.	-	0,018	Réf.	-	0,9055	Réf.	-	0,0018	Réf.	-	0,5026
1 fois par mois	3,86	1,07-13,93		0,92	0,17-4,87		7,38	1,52-35,66		0,54	0,17-1,77	
1 fois/sem à 1 fois/j	15,20	1,59-144,93		0,58	0,06-6,15		16,36	2,83-94-58		1,16	0,25-5,41	
<b>Formation THM</b>	3,04	0,54-16,99	0,205	1,40	0,24-8,18	0,7096	6,34	1,57-25,57	0,0095	2,31	0,49-10-94	0,2898

AVC: accident vasculaire cérébral; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; OR : odds ratio ; Réf : classe de référence ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

## **IV) Les relations entre pratiques et connaissances**

Ils étaient 10,94 % (IC95%: 4,18-17,71) des remplaçants à n'avoir cité que les 3 bonnes indications du THM. Ces « connaisseurs » étaient tous des prescripteurs de THM au cours des 12 derniers mois. Le fait de connaître de façon précise les 3 indications du THM était donc associé à la prescription. Il n'y avait par contre aucune association significative entre le fait de citer chacune des autres indications proposées dans le questionnaire et le fait d'avoir été prescripteur au cours des 12 derniers mois.

Il n'y avait aucune relation significative entre le fait d'être prescripteur au cours des 12 derniers mois et celui de citer un des schémas corrects de prescription de THM chez la femme non hystérectomisée. Il n'y avait pas non plus de lien significatif entre le fait d'être prescripteur au cours des 12 derniers mois et le fait de citer les œstrogènes seuls comme étant le THM indiqué chez la femme hystérectomisée.

## **V) Les relations entre pratiques et attitudes**

### **V.1) Vision de la ménopause**

Les relations entre la vision de la ménopause des remplaçants de Gironde et leurs pratiques de prescription ou leurs attitudes sont représentées au niveau du tableau IV.

Les remplaçants prescripteurs avaient tendance à penser plus souvent que les non-prescripteurs des 12 derniers mois que la ménopause était un changement physique hormonal sans retentissement,  $p=0,057$ .

Ceux qui avaient déjà interrompu un THM pensaient moins souvent que ceux ne l'ayant jamais fait que la ménopause était une période de mal-être psychique,  $p=0,0446$ . Ces « interrupteurs » pensaient plus souvent que ceux ne l'ayant jamais fait que la ménopause était un changement physique hormonal sans retentissement,  $p=0,0335$ .

En matière de représentation de la ménopause, les remplaçants qui s'étaient déclarés réticents à la prescription n'étaient pas significativement différents des non-réticents.

**Tableau IV :** Relation entre la vision de la ménopause des remplaçants de Gironde et leurs pratiques de prescription ou leurs attitudes en matière de THM, France (n= 77). Régression logistique en analyse univariée.

	Prescription des 12 derniers mois			Attitudes		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
<b>La vieillesse</b>	0,50	0,13-1,96	0,319	0,20	0,02-1,78	0,150
<b>Un mal-être physique</b>	0,41	0,10-1,67	0,215	0,23	0,04-1,43	0,115
<b>Un mal-être psychique</b>	0,46	0,11-2,02	0,306	0,17	0,03-0,96	0,045
<b>Un soulagement</b>	0,10	0,01-1,72	0,112	-	-	-
<b>Un changement physique et hormonal sans autre retentissement</b>	8,26	0,94-72,78	0,057	4,32	1,12-16,64	0,033
<b>Une nouvelle étape dans la vie d'une femme</b>	0,21	0,03-1,28	0,090	0,16	0,04-0,64	0,009
				3,35	0,19-58,25	0,407
				0,35	0,10-1,26	0,109
				1,22	0,34-4,66	0,774

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; OR : odds ratio ; Réf. : classe de référence ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

## **V.2) Vision du THM**

Les relations entre la vision du THM des remplaçants de Gironde et leurs pratiques de prescription ou leurs attitudes sont représentées au niveau du tableau V.

Les prescripteurs de THM au cours des 12 derniers mois pensaient moins souvent que les non-prescripteurs que le THM était un moyen de préserver la féminité,  $p=0,0332$ . Ils avaient aussi tendance à penser moins souvent que le THM était un moyen de préserver une sexualité mais de façon non statistiquement significative,  $p=0,072$ .

Les remplaçants « interrupteurs » pensaient moins souvent que les non-interrupteurs que le THM était un moyen de préserver une qualité de vie,  $p=0,0001$ . Ils pensaient plus souvent que les non-interrupteurs que le THM était une médicalisation d'un phénomène physiologique normal,  $p=0,0234$ .

Il n'y avait pas de différence significative entre les remplaçants se déclarant réticents à la prescription de THM et les non-réticents en termes de représentation sur le THM.

## **V.3) Prescription des interrupteurs**

Les interrupteurs avaient prescrit plus de THM au cours des 12 derniers mois que les non interrupteurs : 92,18% contre 54,33%, OR : 9,90 (IC95% :1,82-53,90),  $p=0,0008$ .

## **V.4) Réticences à la prescription**

Il y avait significativement moins d'interrupteurs de THM chez les remplaçants réticents,  $p<10^{-4}$ . Il y n'y avait pas de différence significative en termes de prescription chez les réticents,  $p=0,5340$ . De plus, les remplaçants se disant réticents à la prescription n'étaient en pratique pas moins ou plus prescripteurs que les autres. La réticence à prescrire le THM n'influaient pas sur leur pratique.

**Tableau V :** Relation entre la vision du THM des remplaçants de Gironde et leurs pratiques de prescription ou leurs attitudes, France (n= 77). Régression logistique en analyse univariante.

Vision du THM	Prescription des 12 derniers mois			Attitudes		
	OR	IC95%	p-value	OR	IC95%	p-value
Un moyen de préserver une qualité de vie	0,58	0,18-1,86	0,360	0,08	0,02-0,30	0,001
Un moyen de préserver une sexualité	0,22	0,04-1,14	0,072	0,26	0,04-1,67	0,154
Un moyen de préserver la féminité	0,15	0,02-0,86	0,033	0,19	0,02-1,96	0,163
Un moyen d'éviter l'ostéoporose	0,41	0,12-1,47	0,174	0,96	0,26-3,53	0,953
Un moyen d'éviter les fractures	0,64	0,12-3,36	0,601	0,86	0,18-3,97	0,845
Un traitement indiqué chez certaines femmes et sous certaines conditions	1,20	0,29-5,02	0,798	4,03	0,45-35,87	0,211
Une médicalisation d'un phénomène physiologique normal	0,86	0,25-3,02	0,82	4,30	1,22-15,16	0,023
				0,78	0,25-2,41	0,665
				0,87	0,16-4,82	0,873
				0,98	0,16-6,18	0,984
				2,12	0,51-8,77	0,299
				2,96	0,75-11,67	0,120
				1,76	0,51-6,02	0,367

IC95% : intervalle de confiance à 95% ; OR : odds ratio ; Réf : classe de référence ; THM : traitement hormonal de la ménopause.

# DISCUSSION

---

## I) Synthèse des résultats

L'objectif principal de notre étude était de décrire les connaissances, les attitudes et les pratiques de jeunes médecins généralistes au sujet du THM, thérapeutique dont le rapport bénéfice/risque était controversé lors de leur formation initiale.

L'indication des THM dans le traitement du syndrome climatérique était bien connue des remplaçants de Gironde, contrairement aux indications dans la ménopause précoce et l'ostéoporose qui l'étaient beaucoup moins.

Les remplaçants de Gironde n'étaient pas opposés à la prescription de THM si celle-ci était indiquée comme en témoigne la prévalence de prescription de 61,6 %, consistant principalement en du renouvellement. Les raisons de non-prescription étaient surtout l'absence de demande de la patiente et dans une moindre mesure, l'absence de recherche d'indication par le généraliste remplaçant quand la demande n'avait pas été formulée. Seuls 19,2 % d'entre eux avaient déjà interrompu un THM mais ils étaient 62,62 % à exprimer des réticences à prescrire le THM.

Les facteurs personnels influençaient peu la prescription des jeunes remplaçants de Gironde en matière de THM. En revanche, la proportion de prescription était d'autant plus importante que la pratique déclarée de la gynécologie en consultation de médecine générale était plus fréquente. Le fait d'avoir reçu une formation complémentaire en gynécologie était associé à une fréquence accrue d'interruption de THM.

Les remplaçants « interrupteurs » pensaient que le THM était une façon de médicaliser inutilement un phénomène physiologique. Ils étaient peu convaincus qu'il puisse apporter une amélioration de la qualité de vie. Cependant, ils n'étaient pas réticents à la prescription de THM et avaient prescrit plus de THM au cours des 12 derniers mois que ceux n'ayant jamais interrompu de THM. A l'inverse, se déclarer réticent à la prescription était une posture assez passive, sans répercussion en termes de pratiques et de conviction.

## **II) Limites de l'étude**

### **II.1) Biais de sélection**

Nous voulions connaître dans un délai assez court le positionnement des jeunes médecins généralistes vis à vis du THM. Pour des raisons de faisabilité et du fait de l'existence du Google® groupe (nous donnant rapidement accès à une population de jeunes médecins), nous avons choisi d'interroger des remplaçants. Les taux d'initiation ou d'interruption de THM dans cette population se sont révélés être faibles dans notre étude. Cependant, il est probable que les pratiques des jeunes généralistes de moins de 40 ans installés soient différentes, notamment en ce qui concerne des problèmes non urgents tels que l'initiation ou l'interruption d'un THM. La population des installés de moins de 40 ans étant faible, si nous avions voulu réaliser la même étude dans cette population, il aurait fallu la mettre en place sur un temps plus long et/ou sur plusieurs départements pour obtenir un nombre de participants satisfaisant.

La pratique de la gynécologie par les remplaçants inclus dans l'étude était peu fréquente. Dans notre étude, les remplaçants inscrits dans d'autres CDOM de la Gironde tel que les Landes ou les Pyrénées-Atlantiques avaient tendance à déclarer réaliser plus souvent des actes de gynécologie. Nous émettons l'hypothèse qu'en ayant inclus que les remplaçants inscrits au CDOM de la Gironde, nous avons retiré de l'analyse les remplaçants exerçant dans des départements plus ruraux et ayant peut-être une pratique plus fréquente de la gynécologie. Il est possible que les résultats observés dans notre étude auraient été différents si les remplaçants des départements des Landes et de Pyrénées-Atlantiques avaient été inclus.

Parmi les médecins inclus dans l'étude, une très grande majorité (98,71 %) avait moins de 36 ans et plus de deux tiers d'entre eux ne déclaraient aucun antécédent personnel ou familial. Près de 70 % des remplaçants inclus avaient débuté leur activité de médecin généraliste depuis seulement 2 ans ou moins. Sans être moins prescripteurs, les remplaçants se déclaraient d'autant plus réticents à la prescription de THM qu'ils exerçaient depuis plus longtemps. Il est possible qu'en étudiant une population de jeunes médecins ayant plus d'expérience et présentant plus d'antécédents, l'influence des facteurs individuels sur la prescription de THM aurait été différente.

## **II.2) Biais de mesure**

### **II.2.1) Biais déclaratif**

Les questionnaires ont été auto-administrés en ligne. Ce type d'auto-questionnaire ne permet pas toujours une évaluation objective des connaissances, des attitudes et des pratiques.

### **II.2.2) Autres biais de mesure**

Les enquêtes CAP ont pour inconvénient d'être des études transversales déclaratives. Il peut exister ainsi des biais d'information : désirabilité sociale, biais de mémorisation, etc. Elles explorent les attitudes et les opinions des individus, ces dernières étant amenées à évoluer au cours du temps.

La formulation de certaines questions a pu entraîner d'autres biais d'information. Par exemple, en ce qui concerne la question de la prescription, 6 des 9 médecins ayant déclaré prescrire un THM en primo-prescription ont déclaré ne pas le prescrire en renouvellement ce qui suppose un probable biais d'information. La question portant sur les contre-indications était elle aussi sujette à critique dans la mesure où nous n'avons pas individualisé les contre-indications relatives telles que la présence de facteurs de risque cardiovasculaire de celles qui étaient absolues tel que les antécédents mammaires.

## **II.3) Commentaire général sur le questionnaire**

Avec un total de 33 questions, le questionnaire soumis aux remplaçants du Google® groupe a probablement été trop long. En effet, si 215 médecins l'ont débuté, seuls 141 d'entre eux l'ont finalisé. Soixante-quatorze médecins se sont donc peut-être découragés du fait de la longueur du questionnaire. Cela a probablement réduit la participation à l'étude des remplaçants.

## **II.4) Manque de puissance statistique**

Du fait notamment d'un faible taux de participation, notre étude a probablement manqué de puissance statistique. Par exemple, nous retrouvons que les trois quarts des médecins remplaçants ayant prescrit un THM étaient des femmes. Le fait qu'elles n'aient pas été plus nombreuses que les hommes à en avoir initié tient peut-être d'un manque de puissance statistique.

### **III) Forces de l'étude**

Les différentes phases de validation du questionnaire ont permis de limiter les biais d'information et d'augmenter ainsi sa compréhension par la plupart des médecins interrogés.

Autre force à souligner est celle de son moyen de diffusion via un logiciel disponible en ligne, le logiciel Limesurvey®. L'utilisation de ce type de logiciel a permis d'améliorer la qualité de la saisie des données. Par ailleurs, ce moyen de diffusion nous a permis de collecter des réponses complètes, l'évolution dans l'enquête en ligne ne pouvant se faire seulement si les personnes remplissaient toutes les questions.

Mais la principale force de l'étude tient surtout à l'utilisation d'une technique de redressement pour essayer de maîtriser au cours de l'analyse les biais de sélection. Du fait de ce redressement au cours de l'analyse et malgré le faible effectif de notre échantillon, nous pouvons extrapoler nos résultats à notre population cible.

### **IV) Comparaison aux autres études**

Aucune étude antérieure n'avait traité du positionnement de la nouvelle génération de médecins généralistes vis à vis du THM en France.

Par ailleurs, les études réalisées en France et en Europe se sont principalement intéressées aux opinions des gynécologues-obstétriciens vis à vis du THM.

En Suède, une étude a été réalisée en 1996 auprès de tous les gynécologues (N=1323) et d'un tiers des généralistes (N=1397) (153). Alors que les résultats des études WHI et HERS n'avaient pas été encore publiés, la moitié des médecins généralistes éprouvait des difficultés pour évaluer le rapport bénéfice/risque du THM contre seulement 2 % des gynécologues. Le syndrome climatérique, comme dans notre étude, était considéré par presque tous les médecins interrogés comme étant une indication au THM.

Au Canada, en 1999, (avant la publication de l'étude WHI mais après celle de l'étude HERS), une étude au sujet du THM a été réalisée auprès 327 médecins dont 76,1 % étaient des généralistes (154). Il ressortait notamment de cette étude que le rôle préventif des THM vis à vis

de la maladie coronarienne était considéré comme important ou très important par 89,3 % des praticiens interrogés. D'autre part, 97,4 % des médecins interrogés considéraient la prévention de l'ostéoporose comme une raison importante ou très importante de prescription de THM. Dans notre étude, le rôle préventif cardiovasculaire des THM n'a été soulevé par aucun des remplaçants de Gironde et les indications dans l'ostéoporose étaient mal connues.

En 2008, une enquête auprès de 600 praticiens généralistes et gynécologues a été réalisée à travers 6 pays dont la France et les Etats-Unis afin de connaître leurs opinions sur le THM (155). Il apparaissait que les praticiens avaient gardé une certaine confiance dans le THM pour le traitement du syndrome climatérique. En effet, 90 % des médecins pensaient que les bénéfices du THM l'emportaient sur les risques dans le respect des contre-indications. Ils étaient 92 % à s'imaginer s'auto-prescrire ou à prescrire un THM à une femme de leur entourage. La couverture médiatique négative à propos des THM était injustifiée pour 78 % d'entre eux.

Dans une étude norvégienne de 2007 portant sur 288 médecins généralistes, il était mis en évidence que les indications et les contre-indications étaient bien respectées (156). Si respectivement 67 % et 100 % des médecins étaient tout à fait d'accord avec les risques de cancer du sein et l'absence de bénéfice cardiovasculaire, ils pensaient que le rapport bénéfice/risque n'en restait pas moins positif dans l'indication du syndrome climatérique. Ces résultats sont globalement superposables à ceux de notre étude.

En 2013, une enquête quantitative réalisée auprès de 60 médecins généralistes des Côtes-d'Armor montrait que les médecins installés depuis 2002 avaient tendance à moins prescrire de THM comparativement à des médecins plus « anciens » s'intéressant plus à la ménopause (157). Ces résultats rejoignent ceux de notre étude s'étant intéressée à de jeunes médecins, si l'on considère la faible prévalence d'initiation de THM qui y était observée. En revanche, dans une autre enquête quantitative réalisée en 2010 auprès de 84 médecins généralistes des Bouches-du-Rhône, ils étaient 80 % à rester favorable au THM et 63 % à initier un THM (148). Des résultats similaires ont été retrouvés en 2008 dans une autre étude quantitative auprès de 105 médecins généralistes de la Haute-Garonne (149). Il existait ainsi des différences par rapport à notre enquête. Cependant, ces différences peuvent être expliquées par le fait que ces échantillons de médecins pratiquaient plus souvent la gynécologie et qu'ils étaient constitués de médecins plus âgés.

Les réticences exprimées dans notre étude ont été retrouvées dans une enquête qualitative réalisée plus récemment en 2014 auprès de 9 médecins généralistes du Laonnois dans l'Aisne où ces derniers se montraient peu prescripteurs et très prudents dans le suivi d'une femme sous THM (158). Ces réticences sont à comparer à la propension qu'ont les médecins à s'imaginer conseiller un THM aux personnes de leur entourage, tendance retrouvée dans notre travail mais aussi dans d'autres études (149,155). Une même tendance a été décrite dans une l'étude française FEMME menée en 2003 auprès de 1365 femmes médecins (146). Cette étude montrait que contrairement à une proportion importante de leur patientes, les femmes médecins conservaient un attrait pour le traitement hormonal de leur ménopause actuelle ou future. Une autre étude réalisée en Italie en 2003 montrait que les femmes médecins ainsi que les compagnes des médecins étaient plus nombreuses à suivre un THM par rapport aux femmes de la population générale (159). Nous pourrions interpréter ces résultats en invoquant une certaine pression médico-légale pesant actuellement sur la médecine. Ces données illustrent surtout que les médecins adoptent des attitudes et des pratiques différentes selon qu'ils se trouvent dans leur sphère privée ou professionnelle.

# CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

Le traitement hormonal de la ménopause reste en 2014 le traitement le plus efficace pour traiter un syndrome climatérique altérant la qualité de vie. Il est recommandé dans cette indication en première intention par les autorités de régulation sanitaires en l'absence de contre-indication. Malgré ces recommandations et la fréquence du syndrome climatérique, les prescriptions de THM ont chuté de façon drastique en France et ailleurs depuis les publications des résultats d'études interventionnelles dont l'étude WHI faisant état d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

Si de nombreuses critiques recevables ont été faites vis à vis de ces études, elles auront eu pour mérite de remettre en question une prescription de THM probablement trop répandue dans des indications parfois peu claires. Cependant, il est possible que la diminution des prescriptions de THM se sont accompagnées d'une diminution du dépistage des cancers féminins.

Notre enquête nous a permis de montrer que si les jeunes médecins de Gironde déclaraient des réticences vis à vis du THM, ils n'en restaient pas moins prescripteurs et ce dans le respect des recommandations. Malgré des données scientifiques encore incertaines vis à vis de potentiels risques iatrogènes sérieux, les jeunes médecins ne se laissent a priori pas envahir par une peur du médico-légal pouvant les faire abandonner des prescriptions efficaces et éprouvées. Ils restent ainsi dans une démarche « Evidence-Base-Médecine », de médecine fondée sur les preuves, même quand celles-ci sont peu nombreuses. L'étude a aussi permis de montrer que les jeunes médecins de Gironde avaient majoritairement une démarche de prescription du THM « passive », notamment par du renouvellement. En effet, les principales raisons de non-prescription étaient l'absence de demande de la patiente et l'absence de recherche d'indication par le généraliste remplaçant quand la demande n'avait pas été formulée. Il est probable que les jeunes médecins de Gironde soient plus « actifs » dans leur démarche de prescription des THM s'ils ont suivi une formation continue ou s'ils pratiquent des actes de gynécologie en consultation de médecine générale. En effet, ces deux facteurs ont été retrouvés chez les généralistes prescripteurs qui avaient déjà au moins une fois interrompu un THM.

Il serait intéressant de poursuivre ce présent travail par des études qualitatives sur les représentations et les attitudes des médecins au sujet de la ménopause. Ces études pourraient

être réalisées en partenariat avec des sociologues ou des psychologues, la ménopause débordant finalement largement le champ de la médecine. D'autres perspectives de recherche sont possibles telles que des enquêtes de pratiques nous permettant de nous affranchir de biais notamment déclaratifs. Nous pourrions imaginer une enquête comparative de pratique et analyser les différences qu'il peut exister entre les jeunes médecins installés et les jeunes médecins remplaçants.

# REFERENCES

---

1. World Health Organisation. World Health Organisation. Research on the Menopause in the 1990's. Technical report Scr 866, Geneva, Switzerland [Internet]. 1996. Available from : [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_866\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_866_fre.pdf)
2. Rozenbaum H. Ménopause. EMC Endocrinol-Nutr. 2010;10-035-A-10.
3. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001; 76(5):874–8.
4. Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006; 20(6):799–839.
5. Treloar SA, Do KA, Martin NG. Genetic influences on the age at menopause. *Lancet*. 1998; 352(9134):1084–5.
6. Kinney A, Kline J, Levin B. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Matur Amst*. 2006 ; 54(1):27–38.
7. Maillet R. Le THM: état des connaissances en 2012. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012; 41(7 Suppl):F1–2.
8. INSEE. Population par âge et par sexe au 1er janvier 2013. [Internet]. 2013. Available from : [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&page=donnees-detailles/bilan-demo/pop\\_age2.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detailles/bilan-demo/pop_age2.htm)
9. Hanesse B, Paille F. Epidémiologie de la population âgée en France. *Real Gynecol Obstet*. 2006;114 :8–14.
10. Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. Ménopause. EMC-Traité Médecine Akos. 2012;7(4):1–8.
11. Martinez Perez JA, Chavida Garcia F , Palacios S, Perez M . Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas*. 2009; 62(1):30–6.
12. Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(7):369–75.
13. Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2008;11(1):32–43.

14. Observatoire de la médecine générale-SFMG. Données en consultation pour la ménopause (problème et suivi). [Internet]. 2009. Available from : <http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php>
15. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Risk factors for onset of menopausal symptoms : results from a large cohort study. *Maturitas*. 2008;60(2):108–21.
16. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000; 96(3):351–8.
17. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence report/technology assesment n°120. [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. Available from : <http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/menopause/menopaus.pdf>
18. Grady D. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med*. 2006; 355(22):2338–47.
19. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flashes : the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause*. 2002; 9(3):156–61.
20. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, Fitzgerald G, Miracle H, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms : Baseline results from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004; 159(12):1189–99.
21. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas*. 1997; 27:203–14.
22. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci*. 1997; 314(4):228–31.
23. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA*. 1983; 249(16):2195–8.
24. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol*. 2000; 152(5):463–73.
25. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Helenius H, Pullinen S, Polo O. Climacteric symptoms and sleep quality. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(2):219–24.

26. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, et al. Psychologic distress and natural menopause : a multiethnic community study. *Am J Public Health*. 2001;91(9):1435–42.
27. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(2):264–70.
28. WHOQOL Group. Development of the WHOQOL : Rationale and current status. *Int J Ment Health*. 1994;(23):24–56.
29. Le Floch J.P., Colau J.C., Zartarian M. Validation d'une méthode d'évaluation de la qualité de vie en ménopause. *Réf Gyn Obst*. 1994;2(2):179–88.
30. Comet D, Association française pour l'étude de la ménopause (Commanditaire / F. QUALIFEMME®, échelle française de qualité de vie en ménopause : Utilisation en routine . *Reprod hum horm*. Eska, Paris; 1996. p. 166–9.
31. Lobersztajn A, Trémollières F. Ménopause et os. *J Gyn Obst Biol Reprod*. 2012;41(7):F28–32.
32. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose : note de synthèse.[Internet]. 2006. Available from : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose\\_synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf)
33. Lespessailles É, Cotté F-E, Roux C, Fardellone P, Mercier F, Gaudin A-F. Prévalence et caractéristiques de l'ostéoporose dans la population générale en France : l'étude Instant. *Rev Rhum*. 2009; 76(7):685–92.
34. CépiDc-Inserm. Interrogation des données sur les causes de décès de 1979 à 2011. [Internet]. 2011. Available from : <http://www.cepidc.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>
35. Gueyffier F., Cornu C. Traitement hormonal de la ménopause et risque artériel. *Rev Prat*. 2005;55:383–8.
36. Stevenson JC. HRT and cardiovascular disease. *Baillières Best Pr Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(1):109–20.
37. Seed M, Knopp RH. Estrogens, lipoproteins, and cardiovascular risk factors : an update following the randomized placebo-controlled trials of hormone-replacement therapy. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15(4):459–67.
38. Dessapt A-L, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012;41(Supp 7):F13–9.
39. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease : results from EURODEM pooled

- analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology.* 1999;52(1):78–84.
40. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer’s disease risk : Understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience.* Elsevier, Oxford. 2005;138 : 1031–9.
  41. Vearncombe KJ, Pachana NA. Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause? *Menopause.* 2009; 16(1):188–98.
  42. Delanoë D. La ménopause comme phénomène culturel. *Champ Psy.* 2001;24(4):57–67.
  43. JALLON L.J.S. *Essai sur l’âge critique des femmes.* Paris; 1805.
  44. De Beauvoir Simone. *Le deuxième sexe.* Paris : Gallimard; 1949.
  45. Wilson Robert. *Feminine forever.* New York : M.Evans; 1966.
  46. Liao K, Hunter MS, White P. Beliefs about menopause of general practitioners and mid-aged women. *Fam Pract.* 1994;11(4):408–12.
  47. Cifcili SY, Akman M, Demirkol A, Unalan PC, Vermeire E. “I should live and finish it” : a qualitative inquiry into Turkish women’s menopause experience. *BMC Fam Pract.* 2009;10 :2.
  48. Flint M. The menopause : reward or punishment? *Psychosomatics.* 1975;16(4):161–3.
  49. Héritier F. *Masculin-Féminin.Dissoudre la hiérarchie. Vol II.* Odile Jacob. Paris; 2007.
  50. Devereux G. The psychologie of feminine genital bleeding. An analysis of Mohave Indian puberty en menstrual rites. *Int J Psychoanal.* 1950;31 :1–21.
  51. La Fontaine J. *Homicide and suicide among the Gisu.* Princet Univ Press. 1960;94–129.
  52. Delanoë D. Les représentations de la ménopause et les attitudes envers le traitement hormonal. Une enquête de la population générale en France. in Epelboin S, Heritier-Auge F, Sureau C. *Stéroïdes, ménopause et approche socio-culturelle.* Paris : Elsevier; 1998.
  53. Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal analysis of women’s attitudes toward the menopause : results from the Massachusetts Women’s Health Study. *Maturitas.* 1991; 13(1):65–79.
  54. Sofres et groupe de recherche Servier. *Dossier de presse : 50 ans la vie devant soi.* 2002 p. 43.

55. Chanson P. Historique du traitement hormonal substitutif de la ménopause. *Rev Prat.* 2005;55 :369–75.
56. Coney S. *The menopause industry: how the medical establishment exploits women.* Hunter House; 1994. 320 p.
57. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1975;293(23):1167–70.
58. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995;85(2):304–13.
59. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987;316(18):1105–10.
60. Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol.* 1984; 15(4):335–41.
61. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA.* 1991; 265(15):1985–90.
62. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997;350(9084):1047–59.
63. [No authors listed]. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–50.
64. 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.* 1995; 273(3):199–208.
65. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 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.* 1998; 280(7):605–13.
66. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/

- progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288(1):49–57.
67. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of Estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : Principal results from the Women’s Health initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321–33.
  68. Garton M. Breast cancer and hormone-replacement therapy : the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362(9392):1328
  69. The Women’s Health Initiative Steering committee US. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal Women with hysterectomy : The women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701–12.
  70. Cauley JA, Robbins J, ZHAO CHEN, Cummings SR, Jackson RD, Lacroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density : The Women’s Health Initiative Randomized trial. *JAMA*. 2003; 290(13):1729–38.
  71. Postmenopausal Hormone Therapy : An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(SUP1).
  72. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen Y-T, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation : evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):440–6.
  73. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465–77.
  74. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Brief report : Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006;21(4):363–6.
  75. Kronos Longevity Research Institute. Press Release-Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women : Initial findings of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [Internet]. 2012. Available from : <http://www.menopause.org/docs/agm/general-release.pdf?sfvrsn=0>
  76. chierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women : randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. Available from : <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6409.abstract>
  77. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Trial does not change the conclusions of Cochrane review of long term hormone therapy for perimenopausal and post-

- menopausal women. *BMJ*. 2012;345 :e8141.
78. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Stefanick ML. Study had insufficient power to investigate safety. *BMJ*. 2012;345 :e8146.
  79. Main C, Knight B, Moxham T, Gabriel Sanchez R, Sanchez Gomez LM, Roqué i Figuls M, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4 :CD002229.
  80. Bath PMW, Gray LJ, Crawford F, Langhorne P. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. Commentary. *BMJ*. 2005;330(7487) :342–5.
  81. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women : the Women's Health Initiative : a randomized trial. *JAMA*. 2003;289(20) :2673–84.
  82. Arana A, Varas C, González-Pérez A, Gutiérrez L, Bjerrum L, García Rodríguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause*. 2006 ; 13(5) :730–6.
  83. Scarabin P-Y. THS et risque thromboembolique veineux. *Reprod hum horm*. Eska, Paris; 2003. p. 241–5.
  84. Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *The Lancet*. 2003;362(9382) :428–32.
  85. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women : systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655) :1227–31.
  86. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circ*. 2007;115(7) :840–5.
  87. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women : The women's health initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;289(24) :3243–53.
  88. Fournier A , Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 107(1) :103–11.

89. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2011;128(1):144–56.
90. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol*. 2009;170(1):12–23.
91. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. *PLoS ONE* [Internet]. 2013;8(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815310/>
92. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(31):5138–43.
93. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend. *Bull Cancer*. 2008;95(1):11–5.
94. Ringa V, Fournier A. Did the decrease in use of menopausal hormone therapy induce a decrease in the incidence of breast cancer in France (and elsewhere)? *Rev épi Santé Pub*. 2008; 56(5):297–301.
95. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999; 106(5):574–82.
96. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SAA, Wactawski-Wende J, Hubbell FA, Stefanick ML, et al. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women’s Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2009; 18(5):1531–7.
97. Letendre I, Lopes P. Ménopause et risques carcinologiques. *J Gyn Obst Biol Reprod*. 2012; 41(7):F33–7.
98. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365(9470):1543–51.
99. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault M, Clavel-Chapelon F, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol*. 2014;180(5):508–17.

100. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007; 369(9574):1703–10.
101. Gompel A, Plu-Bureau G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy. *The Lancet*. 2007;370(9591):932.
102. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, Anderson GL, Stefanick ML, Manson JE, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9697):1243–51.
103. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev*. 2003;24(2):133–51.
104. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959–68.
105. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003122.
106. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19(7):791–804.
107. Bercier S, Leroux G, Roudot-Thovara F, Renard V, Pouchain D, Attali C. Qualité de vie de 214 femmes ménopausées en fonction de la prise ou non de THS. *Rev Prat Méd Gén*. 2004;18(672/673):1431–5.
108. De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013;74(4):391–2.
109. Gompel A. ÉTAT DES LIEUX: Où en est-on après 5 ans de réduction des prescriptions du THM? *Rev Prat*. 2010;60(8): 1118-21.
110. Fournier A, Kernaleguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause*. 2011;18(2):219–23.
111. AFSSAPS-ANAES. Traitement hormonaux de la ménopause: orientation générales et

- recommandations. [internet]. 2004. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th\\_s\\_rapport\\_final\\_corrige\\_mtev\\_-\\_orientations\\_generales\\_2006\\_10\\_25\\_\\_15\\_41\\_5\\_415.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/th_s_rapport_final_corrige_mtev_-_orientations_generales_2006_10_25__15_41_5_415.pdf).
112. HAS, Commission de la transparence. Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause. Rapport d'évaluation. [Internet]. 2014. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/reeval\\_thm\\_rapport\\_devaluation\\_annexe.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/reeval_thm_rapport_devaluation_annexe.pdf)
  113. AFSSAPS. Mise au point :Le traitement hormonal de la ménopause (THM). Point d'étape. [Internet]. 2006. Available from: [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/111\\_traitement\\_hromonal\\_menopause\\_mise\\_au\\_point.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/111_traitement_hromonal_menopause_mise_au_point.pdf).
  114. HAS. Bon usage du médicament : Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. 2014. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs\\_osteoporose\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf)
  115. Prescrire. Traitement hormonal de la ménopause et cancers du sein (suite). Revue Prescrire. 2008;28(302):909.
  116. Prescrire. Troubles liés à la ménopause : traitement symptomatique. Idées-Forces Prescrire. Revue Prescrire. 2014. [Internet]. Available from: <http://www.prescrire.org/Fr/IFPList.aspx>
  117. Prescrire. Prévenir les fractures après la ménopause. Revue Prescrire. 2014;34(367).
  118. Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, Facchini G, Giorda G, De Paoli P, et al. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anticancer Drugs*. 2013;24(10):989–98.
  119. Ghazal S, Pal L. Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI. *Maturitas*. 2013;76(3):208–12.
  120. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008536.
  121. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med*. 2006;166(14):1453–65.
  122. afssa, afssaps. L'essentiel du rapport « sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes-recommandations » [internet] .2005. Available from: <https://www.anses.fr/sites/default/>

files/documents/NUT-QR-phyoestrogenes.pdf

123. Rees M. Alternative treatments for the menopause. *Baillières Best Pr Res Clin Obst Gyn.* 2009;23(1):151–61.
124. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Traditional herbal medicine registration scheme [Internet]. 2011. Available from : [www.mhra.gov.uk/home/](http://www.mhra.gov.uk/home/).
125. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 1997;68(6):981–6.
126. Huntley A. Drug-herb interactions with herbal medicines for menopause. *J Br Menopause Soc.* 2004;10(4):162–5.
127. Wiklund IK, Mattsson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng extract on quality of life and physiological parameters in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. Swedish Alternative Medicine Group. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1999;19(3):89–99.
128. Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2002;25(5):323–44.
129. Bordet MF, Colas A, Marijnen P, Masson J, Trichard M. Treating hot flushes in menopausal women with homeopathic treatment-results of an observational study. *Homeopathy J Fac Homeopathy.* 2008;97(1):10–5.
130. Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med.* 2005;11(1):21–7.
131. Thompson EA, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of individualized homeopathy for symptoms of estrogen withdrawal in breast-cancer survivors. *J Altern Complement Med.* 2005; 11(1):13–20.
132. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, Khairalseed T, Asi N, Undavalli C, et al. The Benefits and Harms of Systemic Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Postmenopausal Women With Normal Adrenal Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3536–42.
133. HAS. Synthèse d’avis de la commission de transparence. ABUFENE (bêta-alanine), acide aminé. Avis défavorable au maintien du remboursement dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause [Internet]. 2011. Available from : <http://www.>

has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese\_davis\_abufene\_-\_ct-7419.pdf

134. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes : a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):788–93.
135. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mälinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms : a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* . 2005;12(1):18–26.
136. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women : the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007;167(12):1240–5.
137. ANSM. Tamoxifène et fluoxétine ou paroxétine : pourquoi il est déconseillé de les associer-point d'information [Internet]. 2010. Available from : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tamoxifene-et-fluoxetine-ou-paroxetine-pourquoi-il-est-deconseille-de-les-associer-Point-d-information>
138. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride : a randomized, controlled trial. *Obst Gyn.* 2005;105(1):161–6.
139. Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(2):337–45.
140. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women : results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA.* 1999;281(23):2189–97.
141. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2013; 16(6):618–28.
142. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of

- Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282(7):637–45.
143. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw K-T, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women : the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):112–20.
  144. Levasseur G, Bagot C, Honnorat C. L'activité gynécologique des Médecins Généralistes en Bretagne. *Santé Publique*. 2005;17:109–19.
  145. Guéniot G. Dépistage des cancers : et si on pensait au généraliste? *Panor Méd*. 1999;4975:26–31.
  146. Jamin C, Raccach-Tebeka B, Chevallier T, Micheletti M-C. Impact de l'étude WHI sur le comportement des femmes médecins vis-à-vis de la ménopause. *Gyn Obst Fertil*. 2006;34(6):499–505.
  147. Duriez M, Dubois N, Brabant G. La prescription de traitement hormonal substitutif de la ménopause dans le Nord-Pas-De-Calais : quels changements depuis 2002. *Méd Reprod*. 2006;8(1):61–5.
  148. Noirault Fleury S. Traitement hormonal de la ménopause (THM) : le point chez les médecins généralistes des Bouches-du-Rhône. Université de la Méditerranée Aix-Marseille 2. Marseille, France : 2010;0806.
  149. Baudin M-A. 105 médecins généralistes de la Haute-Garonne et leurs patientes face à la ménopause depuis les recommandations de 2004 sur le traitement hormonal substitutif. Thèse de Médecine générale. Toulouse : 2008;1025.
  150. Blümmel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, et al. Patients' and clinicians' attitudes after the women's health initiative study. *Menopause*. 2004;11(1):57–61.
  151. Hubert E. Mission de concertation sur la médecine de proximité. Rapport au Président de la République. [Internet]. 2010. Available from : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/104000622/0000.pdf>
  152. Deville J-C, Sarndal C-E, Sautory O. Generalized raking procedure in survey sampling. *J Am Stat Assoc*. 1993;88(423):1013–20.
  153. Andersson K, Pedersen AT, Mattsson LA, Milsom I. Swedish gynecologists' and general practitioners' views on the climacteric period : knowledge, attitudes and management strategies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998;77(9):909–16.
  154. Elinson L, Cohen MM, Elmslie T. Hormone replacement therapy : a survey of Ontario physicians' prescribing practices. *CMAJ*. 1999;161(6):695–8.

155. Birkhäuser MH, Reinecke I. Current trends in hormone replacement therapy : perceptions and usage. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2008;11(3):192–200.
156. Gjelsvik B, Swensen E, Hjortdahl P. The general practitioner's view on hormone replacement therapy during and after menopause. *Tidsskr Den Nor Lægeforen Tidsskr Prakt Med Ny Række.* 2007;127(11):1500–3.
157. Le Glatin C. Enquête autour de la ménopause et du traitement hormonal de la ménopause chez les médecins généralistes des Côtes-d'Armor en 2013. Thèse de Médecine générale. Rennes : 2014 ;026.
158. Loiseau D. Le point de vue des médecins généralistes du Laonnois sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Amiens : 2014 ; 110.
159. Biglia N, Ujcic E, Kubatzki F, Sgandurra P, Robba C, Ponzzone R, et al. Personal use of hormone therapy by postmenopausal women doctors and male doctors' wives in Italy after the publication of WHI trial. *Maturitas.* 2006;54(2):181–92.

# **ANNEXE**

---

**ANNEXE 1**: le questionnaire auto-administré en ligne

**ANNEXE 2**: le dictionnaire des questions du questionnaire

# ANNEXE 1

La version papier du questionnaire auto-administré en ligne

Le traitement hormonal de la ménopause chez les jeunes médecins généralistes de Gironde en 2014: connaissances, attitudes et pratiques

*Bonjour,*

*Je m'appelle Paul NALET. Je réalise une thèse de médecine générale sous la direction du Dr Shérazade KINOUBANI sur le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM).*

*J'aimerais que vous remplissiez le questionnaire qui va suivre. Cela prendra 10 à 15 minutes de votre temps.*

*Le but de cette enquête est d'établir un état des lieux sur les prescriptions de THM chez les jeunes médecins généralistes de Gironde en 2014.*

*Le recueil des données est anonyme. Conformément à la loi "informatique et libertés" du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pouvez l'exercer en vous adressant par mail ou par courrier au : Dr Shérazade KINOUBANI: sherazade.kinouani@u-bordeaux.fr ou : Département de Médecine Générale, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX Cedex. Vous pouvez également vous opposer au traitement des données vous concernant.*

*Pour toute autre question, vous pouvez me contacter par mail: paul.nalet@gmail.com*

*Un grand MERCI d'avance pour votre participation.*

*Il y a 33 questions dans ce questionnaire.*

# Décrivez votre activité professionnelle avant de commencer

**1) Vous exercez une activité de médecine générale en ambulatoire (hors hôpital ou clinique) sur la totalité ou une partie de votre temps professionnel en tant que :**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

- Généraliste remplaçant non thésé   
Généraliste remplaçant thésé   
Généraliste installé (statut : associé ou collaborateur)   
Autre

**2) Si vous êtes remplaçant thésé :** *(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

Vous êtes remplaçant et inscrit sur les tableaux du Conseil Départemental de l'Ordre des médecins de la Gironde

Vous êtes remplaçant, inscrit sur les tableaux du Conseil Départemental de l'Ordre des médecins d'un autre département mais vous effectuez aussi des remplacements en Gironde

Autre

**3) Si vous êtes remplaçant non thésé :** *(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

Vous avez une licence délivrée par le conseil de l'Ordre des médecins de la Gironde

Vous avez une licence délivrée par le conseil de l'Ordre des médecins d'un autre département

Autre

**4) Si vous êtes remplaçant, avez-vous déjà été installé?** *(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

Oui

Non

**5) Consacrez-vous plus de 30 % de votre temps professionnel à un exercice salarié (vacation PMI, service d'Urgences, médecine du travail, CEID, SSR, etc.)?** *(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

Oui

Non

**6) Consacrez-vous plus de 30% votre temps professionnel à un mode d'exercice particulier de la médecine (acupuncture, mésothérapie, homéopathie, ostéopathie, phytothérapie, allergologie, nutrition, angiologie, médecine légale, etc.)?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

Oui

Non

**7) Si oui, veuillez préciser votre exercice particulier :**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

Acupuncture et/ou mésothérapie et/ou ostéopathie et/ou phytothérapie

Allergologie et/ou nutrition et/ou angiologie et/ou médecine légale

Autre  Précisez : .....

## Le THM et vous

### **8) Avez-vous prescrit un traitement hormonal de la ménopause (THM) au cours des 12 derniers mois ?** *(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

Oui, en prescription initiale

Oui, en renouvellement

Non

### **9) Si oui, dites quelles est (sont) selon vous l' (les) indication(s) actuelles à prescrire un THM?**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

Des signes dit climatériques altérant la qualité de vie

Une ménopause précoce

Une ostéoporose à risque fracturaire élevé en première intention

Une ostéoporose à risque fracturaire élevé, mais en seconde intention

En prévention primaire cardio-vasculaire

En prévention de la maladie d'Alzheimer

Une ostéoporose quel que soit le stade

En prévention du cancer du colon

Je ne sais pas (je n'ai pas demandé à la patiente)

Autre  Précisez: .....

### **10) Si vous n'avez pas prescrit de THM au cours des 12 derniers mois, pouvez-vous en donner la (les) raison(s) ?** *(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

Je n'ai pas eu de demande de la part des patientes ménopausées rencontrées lors des remplacements

Devant une demande de prescription, j'ai estimé qu'il n'y avait pas d'indication à un THM

Devant une demande de prescription, j'ai constaté l'existence de facteurs de précaution d'emploi ou de contre-indication chez la patiente

Je ne souhaite pas prescrire de THM

J'ai proposé un traitement autre que le THM à la patiente

Je ne cherche généralement pas la présence d'indication au THM en consultation chez les femmes ménopausées

La(es) patiente(s) a (ont) émis des réticences quand j'ai proposé d'introduire un THM

Autre  Précisez:.....

### **11) Quelles est (sont) selon vous l'(les) indication(s) actuelle(s) à prescrire un THM ?**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent) :*

Des signes dit climatériques altérant la qualité de vie

Une ménopause précoce

Une ostéoporose à risque fracturaire élevé en première intention

Une ostéoporose à risque fracturaire élevé, mais en seconde intention

En prévention primaire cardio-vasculaire

En prévention de la maladie d'Alzheimer

Une ostéoporose quel que soit le stade

En prévention du cancer du colon

Je ne sais pas (je n'ai pas demandé à la patiente)

Autre  Précisez: .....

**12 ) Vous arrive-t-il de prescrire des alternatives au THM dans le cadre de la prise en charge des signes vaso-moteurs du syndrome climatérique (bouffée de chaleur, sueurs nocturnes) ?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes) :*

Oui

Non

Je ne sais pas

**13 ) Si oui, lesquelles?**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

Traitement non hormonaux des bouffées de chaleur: bêta-alanine ( ABUFENE ®)

Tibolone (LIVIAL ®)

Traitement antidépresseur [Paroxétine ( DEROXAT ®) ou Venlafaxine ( EFFEXOR ®)]

Alpha-Bloquant [ Clonidine ( CATAPRESSAN ®)]

Traitement antiépileptique [ Gabapentine( NEURONTIN ®)]

Phyto-estrogène

Homéopathie

Acupuncture

Conseil d'hygiène de vie ( activité physique, arrêt du tabac, limitation consommation alcool et café)

Compléments alimentaires

Aucune

Autre  Précisez:.....

**14) Avez-vous déjà interrompu un THM?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes )*

Oui

Non

**15) Si oui, pouvez-vous nous en donner la (les) raisons? \***

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

J'ai estimé qu'il n'y avait pas/plus d'indication au THM chez la patiente

J'ai constaté l'existence de facteurs de précaution d'emploi ou de contre-indication chez la patiente

Je ne voulais pas prescrire de THM

La (les) patientes a (ont) émis des réticences quand j'ai proposé de reconduire le traitement

A cause des effets indésirables ou des dangers potentiels du THM

Je ne considère pas la ménopause comme étant une maladie

Autre  Précisez:.....

**16) Quelles sont selon vous les contre indications à rechercher avant d'instaurer ou de renouveler un THM en France? \***

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

Antécédent personnel ou familial de cancer du sein

Anomalie à l'examen clinique des seins ou de la mammographie

Hyperplasie endométriale bénigne ou maligne

Hypertension artérielle

Antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse

Antécédent familial de maladie thrombo-embolique veineuse ou de thrombophilie héréditaire

Antécédent personnel d'accident trombo-embolique artériel (infarctus du myocarde, AVC, AOMI)

- Diabète de type 1 ou de type 2
- Tabagisme actif
- IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>
- Anomalie du bilan hépatique
- Je ne sais pas
- Autre  Précisez :.....

**17) Chez une femme non hystérectomisée chez laquelle un THM serait indiqué, quel schéma de traitement peut-être proposé : \***

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

- Un traitement par œstrogène seul
- Un traitement dit combiné continu
- Un traitement dit combiné discontinu
- Un traitement dit séquentiel continu
- Un traitement dit séquentiel discontinu
- Un traitement combiné "prêt à l'emploi" (plaquette ou timbre cutané contenant œstrogène et progestatif)
- Un traitement séquentiel "prêt à l'emploi" (plaquette contenant œstrogène et progestatif)
- Je ne sais pas
- Autre  Précisez :.....

**Aide :**

**Traitement combiné continu :** schéma avec œstrogène en continu sur 31 jours et progestatif sur 31 jours

**Traitement combiné discontinu :** schéma avec œstrogène en discontinu sur 24 à 26 jours et progestatif sur 24 à 26 jours

**Traitement séquentiel continu :** schéma avec œstrogènes en continu sur 31 jours et progestatif sur 14 jours

**Traitement séquentiel discontinu :** schéma avec œstrogènes en discontinu sur 24 à 26 jours et progestatif sur 12 jours

**18) Chez une femme hystérectomisée chez laquelle un THM serait indiqué, quel schéma de traitement peut-être proposé?**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

- Un traitement par œstrogène seul
- Un traitement dit combiné continu
- Un traitement dit combiné discontinu
- Un traitement dit séquentiel continu
- Un traitement dit séquentiel discontinu
- Un traitement combiné "prêt à l'emploi" (plaquette ou timbre cutané contenant œstrogène et progestatif)
- Un traitement séquentiel "prêt à l'emploi" (plaquette contenant œstrogène et progestatif)
- Je ne sais pas
- Autre  Précisez :.....

**Aide :**

Traitement combiné continu : schéma avec œstrogène en continu sur 31 jours et progestatif sur 31 jours

Traitement combiné discontinu : schéma avec œstrogènes en discontinu sur 24 à 26 jours et progestatif sur 24 à 26 jours

Traitement séquentiel continu : schéma avec estrogènes en continu sur 31 jours et progestatif sur 14 jours

Traitement séquentiel discontinu : schéma avec estrogènes en discontinu sur 24 à 26 jours et progestatif sur 12 jours

**19) Avez vous des réticences à prescrire un THM quand il est indiqué?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

Oui

Non

Je ne sais pas

**20) Si oui, pouvez-vous nous donner la (les) raison(s)?**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

A cause des effets indésirables ou des dangers potentiels du THM

Je ne suis pas sûr de connaître les différents THM disponibles sur le marché (nom des traitements, modalité de remboursement, galénique des traitements, schéma de prise, etc.)

Un THM n'est pas à introduire par un médecin généraliste

Je ne suis pas sûr de savoir pour combien de temps je dois le prescrire

Un THM n'est pas à introduire par un remplaçant

Les données de la littérature scientifique sont contradictoires au sujet des risques encourus sous THM

Je considère que la ménopause n'est pas une maladie

Autre  Précisez :.....

**21) Quelle est, parmi toutes les raisons précitées, celle qui explique le plus vos réticences?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

A cause des effets indésirables ou des dangers potentiels du THM

Je ne suis pas sûr de connaître les différents THM disponibles sur le marché (nom des traitements, modalité de remboursement, galénique des traitements, schéma de prise, etc.)

Un THM n'est pas à introduire par un médecin généraliste

Je ne suis pas sûr de savoir pour combien de temps je dois le prescrire

Un THM n'est pas à introduire par un remplaçant

Les données de la littérature scientifique sont contradictoires au sujet des risques encourus sous THM

Je considère que la ménopause n'est pas une maladie

Autre  Précisez :.....

## Le THM et les patientes

**22) Pensez-vous que les médias (télévision, journaux, internet, etc.) ont inquiété les patientes vis à vis des risques liés au THM?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

Non

Oui, un peu

Oui, beaucoup et de façon justifiée

Oui, beaucoup et de façon injustifiée

# La ménopause et vous

## **23) Pour vous, la ménopause, c'est ?**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

- La vieillesse
- Un mal-être physique
- Un mal-être psychique
- Un soulagement
- La fin de la sexualité
- La fin de la vie de femme, de la féminité
- Un changement physique hormonal sans autre retentissement
- Une nouvelle étape dans la vie d'une femme
- Autre  Précisez : .....

## **24) Pour vous, le THM, c'est ?**

*(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)*

- Le recul de la vieillesse
- Un moyen de préserver une qualité de vie
- Un moyen de préserver une sexualité
- Un moyen de préserver la féminité
- Un moyen de éviter l'ostéoporose
- Un moyen d'éviter les fractures
- Un traitement indiqué chez certaines femmes et sous certaines conditions
- La médicalisation d'un phénomène physiologique normal
- Autre  Précisez : .....

## **25) Conseilleriez-vous le THM aux femmes de votre entourage dans l'indication des signes climatériques altérant la qualité de vie et en l'absence de contre-indication?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

## Qui êtes vous?

### **26) Vous êtes?**

*(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)*

- Une femme
- Un homme

### **27) Votre âge? (en année)**

..... ans

### **28) En quelle année avez-vous commencé à exercer la médecine général( remplacement, installation, collaboration)? ( en année)**

.....

### **29) Pratiquez vous des actes de gynécologie, hors prescription de contraception ou de suivi de grossesse, en consultation de médecine générale : réalisation de FCV, pose de stérilet, suivi de ménopause, etc. ?**

(placez un trait sur la ligne ci-dessous)

Jamais ----- Très souvent

**30) Avez-vous réalisé une formation de gynécologie en dehors de votre formation initiale de médecine générale (cours et stages)?**

(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)

- Non   
Oui

**31) Si oui, quelle(s) formation(s)?**

(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)

- Un DIU/DU de gynécologie   
Une formation continue ou de DPC (développement professionnel continu) sur le THM et/ou la ménopause   
Autre  Précisez :.....

**32) Acceptez-vous de recevoir les visiteurs médicaux?**

(Veuillez sélectionner une seule des propositions suivantes)

- Oui   
Non

**33) Avez-vous des antécédents personnels ou familiaux de :**

(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)

- Cancer du sein   
Phlébite ou d'embolie pulmonaire   
Maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral   
Ménopause précoce   
Je n'ai aucun antécédent personnel ou familial décrit ci-dessus

## **Vos réponses ont été enregistrées.**

**Vous ne pouvez pas participer à l'étude dans les conditions suivantes :**

**-vous êtes installés;**

**-vous êtes remplaçants inscrits dans un Conseil départemental autre que celui de la Gironde;**

**-vous exercez majoritairement une activité salariée.**

**Je vous remercie néanmoins d'avoir voulu participer à mon enquête.**

**Si vous souhaitez recevoir le résumé de l'étude, vous pouvez envoyer votre adresse e-mail à l'adresse suivante : [paul.nalet@gmail.com](mailto:paul.nalet@gmail.com)**

Je vous souhaite une bonne fin de journée et vous remercie une fois encore pour votre participation.

## ANNEXE 2

### Dictionnaire des questions du questionnaire

Domaines explorés	Questions
Les connaissances des remplaçants	
Les attitudes et représentations des remplaçants	10 : raison de non prescription d'un THM 14,15 : raisons d'interruption d'un THM 19,20, 21: Réticences à la prescription d'un THM 22 : influence des médias 23,24 : représentation vis à vis de la ménopause et du THM 25 : conseils aux femmes de l'entourage
Les pratiques des remplaçants	8: prescription d'un THM au cours des 12 derniers mois 12, 13 : prescription traitement alternatifs 14 : interruption THM 17,18 : Type de THM en fonction ATCD hystérectomie 29 : actes gynécologie
Description de l'activité professionnelle des remplaçants	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 29
Les facteurs de prescription/non prescription liés au médecin	6, 7 : mode d'exercice particulier de la médecine 26 : sexe 27 : âge 28 : nombre d'années de remplacement 29: pratiques de gynéco 30,31: formation gynéco 32 : accueil des visiteurs médicaux 33 : ATCD personnel ou familiaux

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ces éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie, leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les confiances.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Achévé d'imprimer à Mérignac par  
EDITIONS BERGERET  
by **COPYMÉDIA** 05 56 99 50 22  
23 rue Francisco Ferrer - 33700 Mérignac  
[www.editions-bergeret.com](http://www.editions-bergeret.com)  
Février 2015