



**HAL**  
open science

# Traitement hormonal de la ménopause : quelle est l'acceptabilité des femmes symptomatiques seino-marines et euroises de 45 à 60 ans en 2017 ?

Marie-Caroline Vienet-Boulanger

## ► To cite this version:

Marie-Caroline Vienet-Boulanger. Traitement hormonal de la ménopause : quelle est l'acceptabilité des femmes symptomatiques seino-marines et euroises de 45 à 60 ans en 2017 ?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01701924

**HAL Id: dumas-01701924**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01701924>**

Submitted on 6 Feb 2018

**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.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

VIENET – BOULANGER Marie – Caroline

NEE LE 21/08/1988 A EVREUX

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 NOVEMBRE 2017

**TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE :  
QUELLE EST L'ACCEPTABILITE DES FEMMES  
SYMPTOMATIQUES SEINO –MARINES ET EUROISES DE 45 A  
60 ANS EN 2017 ?**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Éric VERSPYCK

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Claude ALLOUCHE

MEMBRE DU JURY : Madame le Docteur Isabelle MOTTE

MEMBRE DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE

MEMBRE DU JURY : Monsieur le Docteur Emmanuel HAZARD

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>sumombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie

Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation

Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

#### **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique

Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Anne-Sophie <b>CHAMPY</b>	Pharmacognosie
M. Jonathan <b>HEDOUIN</b>	Chimie Organique
Mme Barbara <b>LAMY-PELLETER</b>	Pharmacie Galénique



## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PH-PH) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-PH) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Éric VERSPYCK,

Merci de me faire l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Claude ALLOUCHE,

Merci de votre aide bienveillante et votre soutien dans l'élaboration de ce travail, de votre supervision lors de mon stage où j'ai beaucoup appris, notamment à écouter encore davantage le ressenti des femmes. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Hervé LEFEBVRE,

Je vous remercie sincèrement de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

A Madame le Docteur Isabelle MOTTE,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous en êtes LE regard médical et féminin. A ce double titre, soyez assurée de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Emmanuel HAZARD,

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie de votre gentillesse et l'aide que vous m'avez apportée les quelques fois où j'ai travaillé à quelques bureaux du votre. Merci de votre implication dans la formation des internes. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Aux médecins recruteurs,

Un merci tout particulier au Dr BOURGOIN, plus détaillé quelques lignes plus bas...

Un très grand merci au Dr MARGUIER, pour son implication dans les recrutements. Votre sourire et votre dynamisme sont pour moi des exemples.

Merci aux Dr CHRETIEN, Dr FLEURY, Dr HATE – JACQUART, Dr LECAREUX, Dr LECOINTE, Dr MONTHIERS, Dr MORIN et Mme PINCAUT pour avoir pris de votre temps si précieux pour m'aider.

A mes maîtres de stage,

Aux Dr Noëlle CLAUS, Dr Olivier SAUCISSE, Dr Florence CALERO, Dr Jean-Michel EVEILLE, Dr André LECAREUX. Merci pour vos enseignements si riches qui me sont utiles au quotidien ! J'avais appris la médecine des livres, avec vous j'ai pris conscience qu'il y a ce petit plus que chacun y met. Merci pour votre temps, votre patience, votre implication, votre gentillesse.

A ma mère,

Merci de m'avoir accompagnée et tant donnée toutes ces années. Ton amour est source de réconfort.

A mon père,

C'est sans aucun doute que tu m'as transmis ta passion pour la médecine. J'espère être à la hauteur. Merci de m'avoir permis ce parcours.

A mon frère,

Nous nous disons peu les choses mais tu comptes beaucoup pour moi. Je te souhaite la plus belle des réussites et un épanouissement total.

A mon grand-père,

Tu suis les évènements d'un peu loin mais je serai très fière de te dire que je suis enfin Docteur ! En espérant avoir la possibilité de t'annoncer d'autres grandes bonnes nouvelles.

A Véronique et Olivier, Tristan et Jennifer, Kylian,

Merci pour votre chaleureux accueil dans votre famille et les bons moments passés ensemble. Bienvenu à Julian qui agrandit le clan avec bonheur !

A Mr et Mme Garcia, Christine, Corentin, Morgane,

Nous ne sommes pas du même sang mais est-ce bien utile ? Je regrette de ne pas avoir été davantage présente dernièrement. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A mes lou-lou,

Clémence, Edouard, mon chou-fleur, Marie, ma mouche, Pauline, mon bidouche, Sophie, la licorne, Suzie, ma Sach, ainsi que vos moitiés Claude, Franck, Jérôme, Romain, Laurent et vos bouts de choux adorables Ninon, Janis et Livia. Merci pour les moments partagés, toujours géniaux, mais qui deviennent trop rares. Notre longue amitié est tellement précieuse à mes yeux (ripiipi !) !

A Audrey, Béatrice, Laëtitia, Morgane,

Le début de l'internat a aussi été le début de notre amitié (autant dire que ça commençait très bien !). Elle tient une part très importante dans ma vie aujourd'hui. Merci pour votre soutien, votre présence et tout ce qu'on partage !

A Héloïse,

Du temps est passé depuis notre premier stage d'externes où l'interrogatoire des patients durait 3 heures... Tu te rends toujours disponibles dans les moments importants malgré tes nombreuses occupations, tu m'impressionnes. Merci pour ton aide impliquée dans ce travail et bien plus, ton soutien, ton écoute, ta présence, et les mots que tu sais toujours trouver. Des pensées affectueuses à David et Louis.

A Lucille,

Merci pour ton aide dans ce travail. Ta joie de vivre fait toujours du bien !

A Yohann,

Merci pour le bonheur que nous partageons au quotidien, ton soutien, ton amour. L'avenir nous appartient !

## SOMMAIRE

Remerciements .....	12
Liste des abréviations .....	18
Table des figures et des tableaux .....	19
<b>A.INTRODUCTION.</b> .....	<b>21</b>
A.I. La ménopause. ....	21
A.I.1. Définition et physiologie .....	21
A.I.2. Conséquences de la ménopause .....	23
A.I.2.a. Conséquences sur la qualité de vie : .....	23
- Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes.....	23
- Syndrome génito-urinaire. ....	23
- Troubles de la libido. ....	24
- Prise de poids. ....	24
- Troubles du sommeil. ....	24
- Troubles de l’humeur. ....	25
- Troubles cognitifs. ....	25
- Douleurs articulaires. ....	25
- Modifications cutanées et des phanères. ....	25
A.I.2.b. Conséquences à bas bruit.....	26
- Sur le tissu osseux.....	26
- Sur le risque cardiovasculaire.....	26
A.II. Le traitement hormonal de la ménopause. ....	26
A.II.1. Historique.....	26
A.II.2. Comment le prescrire ?.....	29
A.II.2.a. Indications et contre-indications du THM. ....	29
A.II.2.b. Molécules utilisées, voies d’administration et schémas thérapeutiques. ....	30
A.II.2.c. Bilan pré-thérapeutique.....	31
A.II.2.d. Durée et suivi.....	32
A.II. 3. Qu’en est-il vraiment : efficacité et conséquences du THM. ....	32
A.II.3.a. Efficacité sur les bouffées de chaleur .....	32
A.II.3.b. Efficacité sur le syndrome génito-urinaire. ....	32
A.II.3.c. Efficacité sur la libido. ....	32
A.II.3.d. Efficacité sur la prise de poids. ....	33



A.II.3.e. Efficacité sur les troubles du sommeil.....	33
A.II.3.f. Efficacité sur les troubles de l'humeur.....	33
A.II.3.g. Efficacité sur les troubles cognitifs.....	33
A.II.3.h. Efficacité sur la peau.....	33
A.II.3.i. Efficacité sur l'os.....	33
A.II.3.j. Conséquences sur le profil cardiovasculaire.....	34
A.II.3.k. Les effets du THM sur la qualité de vie et ses effets indésirables.....	35
A.II. 4. Qu'en est-il vraiment ? THM et cancers.....	35
A.II. 4.a. Prérequis.....	35
A.II.4.b. THM et cancer du sein.....	35
A.II.4.c. THM et cancer de l'endomètre.....	37
A.II.4.d. THM et cancer de l'ovaire.....	37
A.II.4.e. THM et cancer du poumon.....	37
A.II.4.f. THM et cancer du côlon.....	37
A.II.5. Qu'en est-il vraiment ? THM et mortalité.....	37
A.II.6. Etat des lieux des recommandations encadrant sa prescription en France et dans le monde en 2017.....	38
A.II.7. Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC) : du nouveau dans le THM.....	39
A.II.8. Le traitement hormonal substitutif.....	39
A.III. Les autres traitements de la ménopause.....	40
A.III.1. Les traitements hormonaux non substitutifs.....	40
A.III.1.a. La tibolone.....	40
A.III.1.b. Les phyto-oestrogènes.....	40
A.III.1.c. Les traitements locaux hormonaux.....	41
A.III.2. Les traitements non hormonaux symptomatiques.....	41
A.III.2.a. Les traitements non hormonaux symptomatiques sur prescription.....	41
A.III.2.b. Les traitements non hormonaux symptomatiques sans prescription.....	41
A.III.2.c. Les traitements locaux non hormonaux.....	42
A.III.3. Règles hygiéno-diététiques.....	42
A.III.4. Les traitements non médicamenteux.....	43
A.IV. Objectifs.....	44
<b>B. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>45</b>
<b>C. RESULTATS.....</b>	<b>46</b>
C. I. Analyse descriptive de la population.....	47

C. II. Symptomatologie des femmes interrogées. ....	48
C. III. Prise en charge de la ménopause.....	50
C. IV. Acceptabilité du THM par les femmes. ....	54
C. V. Ressenti et connaissances de la ménopause. ....	56
<b>D. DISCUSSION.</b> .....	62
D.I. Caractéristiques de l'échantillon. ....	62
D.II. Information et acceptabilité. ....	62
D.III. Comment améliorer la prise en charge ?.....	62
D.IV. Le traitement de la ménopause, un enjeu économique ?.....	66
D.V Forces et faiblesse de l'étude. ....	66
D.V.1. Les forces. ....	66
D.V.2. Les faiblesses. ....	66
D.V.2.a. Biais de sélection. ....	66
D.V.2.b. Biais de mémorisation.....	67
D.V.2.c. Biais de formulation. ....	67
D.V.2.d. Biais de compréhension. ....	67
D.V.2.e. Facteurs de confusion. ....	67
<b>E. CONCLUSION.</b> .....	68
Références bibliographiques .....	69
Annexes .....	79
Résumé.....	93

## Liste des abréviations

<b>AFSSAPS</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits Santé
<b>AMP</b>	Acétate de MédroxyProgestérone
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>E3N</b>	Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale
<b>ECE</b>	Oestrogènes Combinés Equins
<b>EPIC</b>	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
<b>ESTHER</b>	EStrogen and THrombo Embolism Risk
<b>FSH</b>	Follicle Stimulating Hormone ou Hormone Folliculo-Stimulante
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>IMS</b>	International Menopause Society
<b>IMC</b>	Indice de Masse Corporelle
<b>LH</b>	Luteinizing Hormone ou Hormone Lutéinisante
<b>NAMS</b>	North American Menopause Society
<b>MWS</b>	Million Women Study
<b>SERM</b>	Selective Estrogen Receptor Modulators
<b>THM</b>	Traitement Hormonal de la Ménopause
<b>WHI</b>	Women's Health Initiative

## Table des figures et des tableaux

### ➤ FIGURES

**Figure 1** : Synchronisation des cycles de l'ovaire et de l'utérus.

**Figure 2** : The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) ou les étapes de la vie reproductive de la femme.

**Figure 3** : Axe gonadotrope.

**Figure 4** : Progestatifs prescrits en Europe dans l'étude EPIC (1).

**Figure 5** : Evolution des ventes de THM en France.

**Figure 6** : Schéma discontinu séquentiel.

**Figure 7** : Schéma continu séquentiel.

**Figure 8** : Schéma continu combiné.

**Figure 9** : Diagramme de flux.

**Figure 10** : Fréquence des symptômes.

**Figure 11** : Echelle numérique moyenne par symptôme.

**Figure 12** : Explications données à l'absence de verbalisation des symptômes.

**Figure 13** : Répartition des traitements.

**Figure 14** : Causes à l'absence de traitement selon les femmes.

**Figure 15** : Causes de refus du THM après information.

**Figure 16** : Durée des symptômes en l'absence de traitement : qu'en pensent les femmes ?

**Figure 17** : Connaissances des traitements par les patientes.

**Figure 18** : Connaissances des risques et bénéfices chez les femmes traitées et non traitées.

**Figure 19** : Connaissances des risques et bénéfices selon la nature du suivi.

**Figure 20** : Connaissances des risques et bénéfices selon l'information reçue préalablement à l'étude.

### ➤ TABLEAUX

**Tableau 1** : Classification des progestatifs.

**Tableau 2** : Analyse descriptive de l'échantillon.

**Tableau 3** : Caractéristiques de la ménopause.

**Tableau 4** : Prescription du THM.

**Tableau 5** : Traitements non hormonaux sans prescription, actuels ou passés.

**Tableau 6** : Traitements locaux, actuels ou passés.

**Tableau 7** : Impact de l'information et de la nature du suivi sur l'acceptabilité.

**Tableau 8** : Acceptabilité des patientes à l'issue du questionnaire en fonction de leur suivi et de l'information préalable.

**Tableau 9** : Indications du THM selon l'acceptabilité des patientes.

**Tableau 10** : Connaissances des femmes traitées selon la nature de leur suivi.

**Tableau 11** : Connaissances des patientes non traitées selon l'information reçue et la nature du suivi.

## **PREAMBULE**

*« Ayant épuisé leurs ovaires, elles ont épuisé leur utilité en tant qu'être humain. »*

écrivait David Reuben, psychiatre américain, en 1969 (2).

Historiquement, la femme ménopausée a fait l'objet d'une stigmatisation allant jusqu'à son exclusion de la société. Longtemps son unique rôle, l'enfantement, se retrouvait réduit à néant avec l'arrêt de la fonction reproductive de son corps, perdant avec elle, sa santé physique et mentale. L'émancipation de la femme a modifié les mœurs mais ces idées auraient façonnés « le socle de notre inconscient culturel à ce sujet » (3).

Aujourd'hui, en France, environ 11 500 000 femmes sont ménopausées (4) et 4 800 000 d'entre elles ont entre 50 et 60 ans (5). L'espérance de vie des femmes est actuellement de 85 ans. Une femme vivra donc plus d'un tiers de sa vie ménopausée (4) dont, une dizaine d'années pourra être ponctuée de symptômes au retentissement parfois important (6). La ménopause n'est pas une maladie mais les désagréments qu'elle occasionne peuvent justifier le recours à un professionnel de santé.

Jusqu'au début des années 2000, le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM), reconnu pour son efficacité, était largement prescrit dans le monde entier. Cependant, suite à la publication de deux importantes études américaine et anglo-saxonne, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) publia une alerte entraînant une chute des prescriptions (- 70 %)(7). Ces études mettaient en évidence une augmentation du risque de cancer du sein et remettaient en cause la protection cardiovasculaire des œstrogènes prônée jusqu'alors (8) (9). Depuis, à la lumière de nouvelles données, la Haute Autorité de Santé (HAS) a maintenu son remboursement en confirmant le Service Médical Rendu (SMR) important en 2014 (10). Cependant, force est de constater que l'impact médiatique de ces études persiste encore aujourd'hui aussi bien chez les prescripteurs que chez les patientes. A ce jour, les prescriptions de THM restent faibles et on peut estimer à 650 000 (13%) le nombre de femmes traitées en France (11).

**Le but de cette étude est d'évaluer l'impact d'une information éclairée, en matière de risques et bénéfices, sur le choix d'un THM (acceptabilité) par des patientes symptomatiques d'une carence œstrogénique.**

Tout d'abord, nous exposerons la physiologie de la ménopause et ses conséquences ainsi que les différents traitements avant de détailler l'étude observationnelle descriptive transversale menée.

# A.INTRODUCTION.

## A.I. La ménopause.

### A.I.1. Définition et physiologie

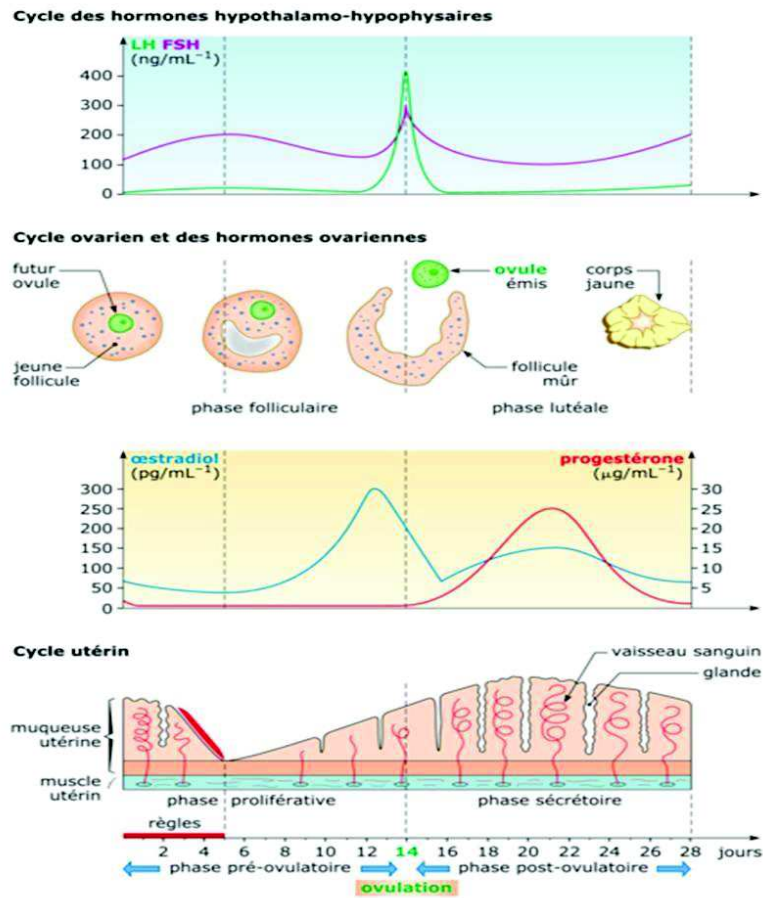
La ménopause survient à un âge moyen de 50-51 ans (8). Les résultats de la littérature sont divergents quant aux facteurs pouvant influencer le moment de sa survenue : âge des premières règles, parité, prise d'une contraception orale, indice de masse corporelle, origine ethnique, histoire familiale. Aujourd'hui, seul le tabagisme est reconnu pour avancer d'une année son arrivée (12).

La ménopause correspond à l'arrêt du fonctionnement des ovaires qui revêt deux aspects (figure 1). L'un concerne sa **fonction exocrine**. Il s'agit de l'épuisement du stock folliculaire ovarien consécutif aux cycles ovulatoires survenant chaque mois au cours de la vie génitale de la femme, ainsi qu'à des phénomènes spontanés d'atrésie. L'autre concerne sa **fonction endocrine**. Il s'agit de l'interruption de la sécrétion d'hormones sexuelles féminines, l'œstradiol et la progestérone.

Il ne s'agit pas d'un phénomène brutal. Une période de désordre hormonal la précède : la **péri-ménopause** (figure 2). Les ovaires deviennent moins sensibles aux sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire de FSH (hormone folliculo-stimulante) et de LH (hormone lutéinisante). Elles interviennent respectivement dans la sélection, le développement puis la maturation d'un follicule ovarien pour l'une et dans l'ovulation pour l'autre. L'ovulation devient aléatoire. Quand elle se produit, le corps jaune, de moindre qualité, sécrète en quantité diminuée de la progestérone induisant une insuffisance lutéale responsable d'une **hyperœstrogénie relative** initiale. Cliniquement, cela se traduit par une irrégularité des cycles, qui peuvent devenir courts ou longs, et par des méno-métrorragies ou au contraire des saignements minimes. L'alternance de ces symptômes est possible. On peut également constater l'apparition ou l'aggravation d'un syndrome prémenstruel avec la survenue de mastodynies, d'un gonflement abdominal, d'une anxiété, d'une irritabilité. A terme, la sécrétion ovarienne en œstrogènes s'effondre. On bascule alors dans un tableau d'**hypo-œstrogénie**. Par arrêt du rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, les taux des gonadostimulines (FSH et LH) augmentent (figure 3). Dès lors, peuvent apparaître des symptômes que l'on appelle **troubles du climatère**. Ils seront détaillés plus loin.

Le diagnostic de ménopause ne peut se faire que de manière rétrospective, après douze mois consécutifs sans saignement.

**Figure 1** : Synchronisation des cycles de l'ovaire et de l'utérus (13).



**Figure 2** : The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) ou les étapes de la vie reproductive de la femme (14).

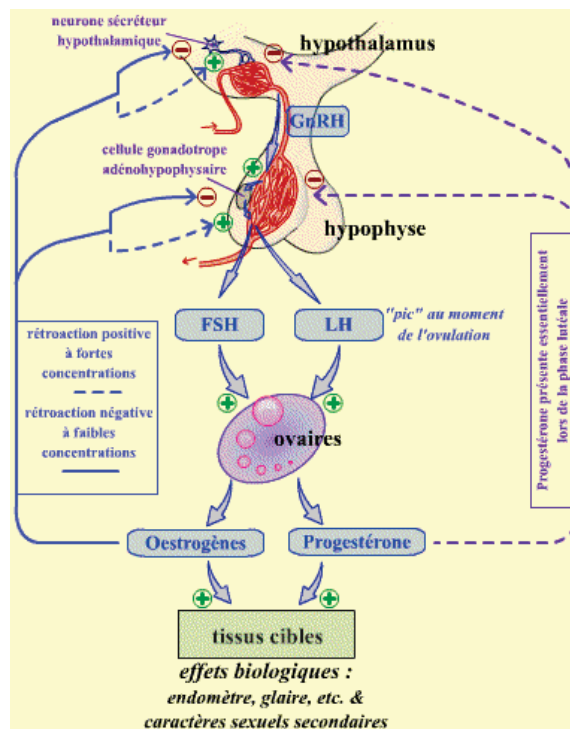
The STRAW staging system

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		a 1 yr	b 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)	Amenorrhea (≥2 mos)	none	
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

\*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms

↑ = elevated

**Figure 3 :** Axe gonadotrope (15).



## A.1.2. Conséquences de la ménopause.

### A.1.2.a. Conséquences sur la qualité de vie :

On estime que 85 % des femmes ménopausées présentent au moins un symptôme en lien avec la carence œstrogénique (16). D'intensité variable, il est nécessaire d'apprécier l'impact de ces symptômes sur la qualité de vie de chaque femme. Ils sont variés.

#### - Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes.

Il s'agit du symptôme **le plus fréquent** : 75 % des femmes en souffrent au moment de la ménopause (17). Elles se manifestent par une sensation de chaleur, parfois accompagnée d'une rougeur de la peau, qui commence au niveau du visage et du cou puis s'étend vers le thorax et les épaules et éventuellement se généralise. Chez certaines femmes, les bouffées de chaleur s'accompagnent de sueurs intenses, de palpitations et d'anxiété et précèdent une sensation de froid. Elles peuvent être aussi bien diurnes que nocturnes. Elles sont bénignes mais peuvent être très inconfortables. Elles durent généralement moins de 5 minutes. Leur fréquence est variable. Elles peuvent être provoquées par une exposition à la chaleur, une nourriture chaude ou épicée, une consommation d'alcool. Leur durée moyenne serait de 5 ans, la moitié des femmes en souffrant plus de 7 ans et demi et un tiers plus de 10 ans (6) (18). Leur résolution est spontanée.

#### - Syndrome génito-urinaire.

Il regroupe les symptômes vulvo-vaginaux, sexuels et urinaires. Avant la ménopause, les œstrogènes assurent la lubrification et la bonne trophicité du vagin. Parmi les femmes



ménopausées, 27 à 55 % signalent un problème de sécheresse et 32 à 41 % des dyspareunies (19). Des démangeaisons ainsi que des brûlures peuvent se manifester.

D'un point de vue embryonnaire, les tractus génital et urinaire ont une origine commune chez la femme. Ainsi, le bas appareil urinaire féminin est riche en récepteurs aux œstrogènes. Peuvent alors survenir une pollakiurie, une incontinence, une dysurie, une urgenturie, une nycturie ou une symptomatologie d'infection (objectivée ou non par l'existence d'un germe à l'examen microbiologique) (20).

Ces symptômes apparaissent progressivement et sont ressentis plus tardivement, environ 4 à 5 ans après le début de la ménopause. Contrairement aux bouffées de chaleur, leur résolution n'est pas spontanée (20).

#### - **Troubles de la libido.**

Les œstrogènes et la progestérone ne jouent qu'un rôle limité dans le désir féminin. Les hormones du désir sexuel chez la femme (comme chez l'homme) sont les androgènes et majoritairement la testostérone, sécrétée à part égale, par les ovaires et les corticosurrénales.

Ces troubles sont d'origine **multifactorielle** : qualité, nature, ancienneté de la relation avec le conjoint et place de la sexualité, valeurs culturelles, sociales et religieuses, histoire personnelle de traumatisme sexuel, facteurs de stress et de distraction extérieurs, fatigue, modification du rapport à son propre corps, abus de substances, pathologie invalidante personnelle ou du conjoint (troubles de l'humeur, troubles neurologiques, dysfonction érectile), iatrogénie (ISRS, antiépileptiques,  $\beta$ -bloquant, inhibiteurs de l'enzyme de conversion), incontinence urinaire (21). Ils s'accroissent en avançant dans la ménopause puisque 42 % des femmes y seraient sujettes au début contre 88 % des femmes ménopausées depuis 8 ans (16).

#### - **Prise de poids.**

Elle est estimée en moyenne à 2,3 kg mais n'est pas systématique (17). Même sans prise de poids objectivée, la composition corporelle se modifie. Vieillesse et perte de l'action trophique des hormones sexuelles à la ménopause participent à la diminution de la masse musculaire (sarcopénie), au profit de la masse grasse, de répartition androïde (22). La localisation abdominale para-viscérale des graisses est responsable de troubles métaboliques qui seront abordés plus loin.

#### - **Troubles du sommeil.**

De façon **physiologique**, le sommeil se modifie avec l'âge. Le délai d'endormissement devient plus long, les réveils nocturnes sont plus nombreux, les réveils matinaux plus précoces avec des difficultés à se rendormir. Les femmes seraient plus concernées que les hommes : 39 % à 47 % en période de péri-ménopause et jusqu'à 60 % chez les femmes ménopausées (23). La ménopause peut en être tenue pour responsable si une autre cause est écartée : une pathologie médicale (syndrome d'apnées obstructives du sommeil, maladie des jambes sans repos, arthralgies) ou psychiatrique, la prise de substances stimulantes

(drogues, café, alcool). Les hormones sexuelles interagissent directement avec des paramètres régulateurs du sommeil. Ainsi les œstrogènes influencent certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline et l'acétylcholine. La progestérone a des propriétés sédative et anxiolytique (24).

- **Troubles de l'humeur.**

Il peut s'agir d'anxiété, d'irritabilité, de tristesse ou de dépression.

Le fléchissement thymique toucherait 19 à 29 % des femmes en cours de ménopause (19) contre 10 % en population générale (25). Le nombre de femmes concernées diminue au fur et à mesure que l'ancienneté de la ménopause augmente. Certains parlent de la **théorie « des dominos »** : les troubles de l'humeur seraient le résultat d'un mauvais sommeil engendré par les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. De plus, des antécédents de troubles psychiatriques, une santé fragile ou ressentie comme telle, une ménopause chirurgicale, une longue période péri-ménopausique, la sédentarité, le tabagisme, une approche négative de la ménopause et de l'avancée dans l'âge, certaines circonstances de vie comme la précarité socioprofessionnelle, une situation familiale insatisfaisante, le départ de la maison du dernier enfant, une vie sociale pauvre peuvent être des facteurs favorisant la survenue de ces troubles (19).

Il n'a pas été montré de lien entre les taux hormonaux plasmatiques et l'humeur (26).

- **Troubles cognitifs.**

Entre un et deux tiers des femmes en période de ménopause seraient concernées (27). De **multiples facteurs** peuvent intervenir (stress, anxiété, affects dépressifs, asthénie, troubles du sommeil, prise de médicaments). Le rôle des hormones sexuelles dans le fonctionnement cognitif a été démontré mais aucune association n'a été clairement retrouvée entre les taux hormonaux mesurés pendant la transition ménopausique et les performances cognitives, mnésiques, exécutives ou globales. Seules les performances de dénomination chez les femmes post-ménopausiques ont pu être corrélées à la baisse de l'œstradiol libre (27).

La ménopause post-chirurgicale est un cas particulier. Des études avec confirmation neuropathologique ont montré un risque accru de déclin cognitif et de survenue ultérieure d'une maladie neurodégénérative associée à un âge jeune d'intervention (27).

- **Douleurs articulaires.**

51 à 67 % des femmes rapportent des douleurs ou une raideur articulaires pouvant compromettre leur activité physique (19) (28). Ces troubles seraient plus fréquents en présence de troubles thymiques, d'Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé, d'âge avancé (29).

- **Modifications cutanées et des phanères.**

La ménopause, à laquelle s'ajoute le vieillissement qui peut être accéléré par certains facteurs environnementaux comme le tabagisme ou l'exposition au soleil, sont responsables de modifications architecturales de la peau : finesse, sécheresse, perte d'élasticité, rides, télangiectasies, troubles de la pigmentation et de la cicatrisation (17) (30).

Les poils et cheveux tendent à se clairsemer dans les zones dépendantes des œstrogènes (pubis, aisselles). Au contraire, peut apparaître une pilosité de type androgénique (lèvre supérieure, joues).

#### **A.I.2.b. Conséquences à bas bruit.**

##### **- Sur le tissu osseux.**

La carence œstrogénique est responsable d'une fragilisation du tissu osseux résultant d'une résorption osseuse (activité ostéoclastique) supérieure à sa formation (activité ostéoblastique). La microarchitecture se modifie et la résistance de l'os s'altère. L'**ostéoporose** s'installe. Elle touche le squelette de façon diffuse et est pourvoyeuse de fractures. Les plus fréquentes sont les fractures vertébrales, de l'extrémité inférieure de l'avant-bras, de l'extrémité supérieure du fémur ou de l'humérus ou encore des côtes. L'examen permettant d'en faire le diagnostic est l'ostéodensitométrie.

L'ostéoporose est un **enjeu majeur** de santé publique, car elle touche 30 % des femmes ménopausées en Europe et qu'elle peut être responsable d'handicap, de grabatisation et de dépendance (31).

##### **- Sur le risque cardiovasculaire.**

Les maladies cardiovasculaires sont la **première cause de mortalité** chez les femmes ménopausées. Alors qu'avant la ménopause les femmes ont un risque cardiovasculaire plus bas que celui des hommes, après la ménopause, la différence entre les deux sexes tend à s'amoinrir. Les facteurs de risques cardiovasculaires identifiés chez la femme, indépendamment du statut ménopausique, sont : âge  $\geq 60$  ans, tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans, hypertension artérielle (HTA), hypercholestérolémie, diabète, antécédent familial d'infarctus du myocarde ou de mort subite chez un parent du premier degré avant 55 ans chez un homme ou avant 65 ans chez une femme, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, consommation d'alcool  $> 2$  verres/jour, faible niveau d'activité physique.

L'incidence de l'**HTA** croit rapidement après la ménopause avec la disparition des effets bénéfiques des œstrogènes sur l'endothélium et sur les cellules musculaires lisses (32).

Le **LDL-cholestérol** ainsi que les **triglycérides** augmentent alors que le **HDL-cholestérol** diminue, accélérant la formation des plaques d'athérome (32).

En revanche, la ménopause, n'est pas un facteur favorisant le **diabète de type 2** (33).

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

### **A.II.1. Historique.**

#### **• Commercialisation et indications.**

Les œstrogènes combinés équinés (ECE) furent commercialisés et validés en 1942 par la Food and Drug Administration pour l'utilisation aux Etats-Unis comme traitement de la « maladie des femmes ».

En France, sa commercialisation date de 1965, initialement sous forme de comprimé puis sous forme de gel en 1974, de combiné œstro-progestatif en 1982 et de patch en 1987 (11).

En 1993, une conférence de consensus internationale le valide en prévention de l'ostéoporose (34). Il est également prescrit en prévention des maladies cardiovasculaires (35) et des troubles cognitifs (36).

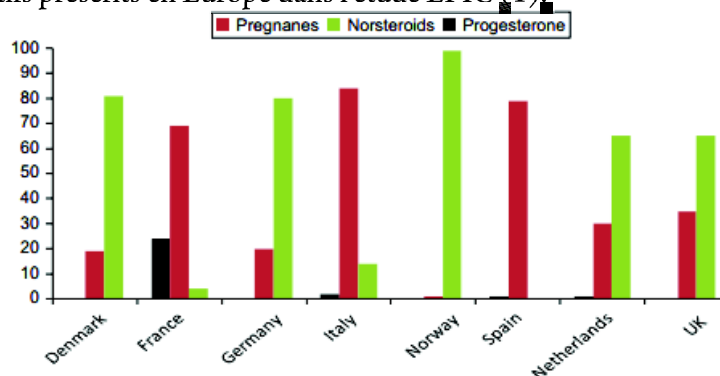
- **Particularité du THM français.**

A la différence des Etats-Unis, l'œstrogène utilisé est un **œstrogène naturel**, préférentiellement par voie **transdermique** plutôt qu'orale et à des posologies moindres. En ce qui concerne le progestatif, la **progestérone naturelle** ou son isomère sont utilisés plus qu'ailleurs en Europe ou aux Etats-Unis (tableau 1 et figure 4).

**Tableau 1:** Classifications des progestatifs.

Progestatifs naturels	Progestatifs de synthèse
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progestérone naturelle</li> <li>• Isomère de la progestérone : Dydrogestérone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dérivés de la <u>progestérone</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Classe des prégnanes</li> <li>- Classe des norprégnanes</li> </ul> </li> <li>• Dérivés de la <u>testostérone</u> ou norstéroïdes</li> </ul>

**Figure 4:** Progestatifs prescrits en Europe dans l'étude EPIC (1).



- **Evolution des connaissances et des pratiques.**

En 1998, la *Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)*, mettait en évidence l'absence de bénéfice cardiovasculaire du THM en prévention secondaire ainsi qu'une surmorbidity coronarienne significative la première année de traitement (37), confirmés par la publication de son deuxième volet en 2002 (38).

En 2002, une grande étude américaine, prospective, contrôlée, randomisée, en double aveugle, la *Women's Health Initiative (WHI)*, portant sur 16 600 femmes âgées de 50 à 79 ans, comparait ECE et Acétate de MédroxyProgestérone (AMP) en prise orale contre placebo. Le suivi envisagé était de 8,5 ans, précocement interrompu après 5,2 ans devant

une augmentation significative du risque d'accident coronarien, d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), d'accident thromboembolique veineux et de cancer du sein invasif (8).

En 2003, la *Million Women Study (MWS)* qui portait sur 1 084 110 femmes de Grande-Bretagne âgées de 50 à 64 ans (9), confirmait le sur-risque de cancer du sein avec d'autres molécules et d'autres voies d'administration.

Les études **E3N**, *Etude Epidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale* (2008) et **ESTHER**, *Estrogen and Thrombo Embolism Risk* (2003) ont étudié les spécificités du THM « à la française » et ont précisé les résultats des études précédentes en les nuanciant selon les molécules utilisées, leur voie d'administration ainsi que la durée et le schéma du traitement.

L'étude **E3N** a regroupé près de 100 000 femmes françaises de 40 à 65 ans. Elle est, à ce jour, la plus grande enquête épidémiologique réalisée dans notre pays sur le sujet. Cette étude n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein sous œstrogène seul quelle que soit leur voie d'administration. En revanche, sous œstrogène et progestatif oral, le risque était augmenté de 30 %, plus important avec un progestatif de synthèse qu'avec la progestérone micronisée (39). Elle est le versant français de l'étude européenne, *European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC)* qui a suggéré une augmentation du risque de cancer du sein sous THM en lien avec la durée d'utilisation, que ce soit pour les œstrogènes seuls ou les THM œstro-progestatifs, plus importante avec un traitement combiné continu qu'avec un schéma séquentiel (1).

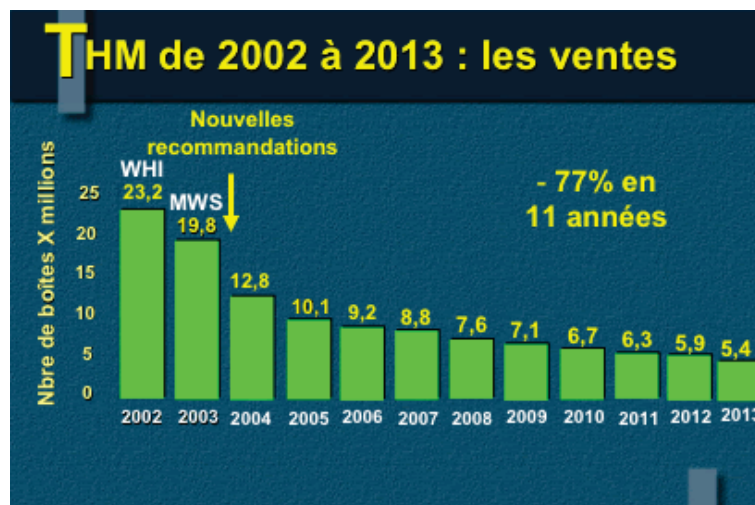
L'étude **ESTHER** ne mettait pas en évidence d'augmentation du risque de maladie thromboembolique avec les œstrogènes percutanés comparativement à la voie orale, en l'absence de premier passage hépatique (40), résultat confirmé par une méta-analyse en 2008 (41).

En 2012, d'autres conclusions de la **WHI** sont publiées : après un suivi de 13 ans, les femmes hystérectomisées traitées par œstrogène seul auraient moins développé de cancer du sein que les femmes non traitées. La mortalité liée au cancer du sein aurait, elle aussi, été plus faible dans le bras traité par œstrogènes, confirmant le rôle du progestatif dans le risque de survenue de cancer du sein.

- **Evolutions en France.**

En France, entre 1980 et 2002, le nombre de femmes traitées par THM augmentait régulièrement, multiplié par 6 en 20 ans (11). En **2002**, environ 2 000 000 de femmes entre 50 et 65 ans étaient concernées, soit **2 femmes sur 5** (11). Depuis, les prescriptions ont chuté (figure 5). La baisse a principalement concerné les associations œstro-progestatives orales et les dispositifs transdermiques au profit des œstrogènes en gels, utilisés par la moitié des femmes traitées. Les posologies œstrogéniques se sont allégées (11).

**Figure 5** : Evolution des ventes de THM en France (11).



- **Evolution des positions des sociétés savantes.**

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publiait en 2004 des recommandations visant à limiter la prescription du THM dans notre pays bien que les molécules, les posologies et les voies d'administration étudiées étaient différentes de celles utilisées en France et que l'échantillon de l'étude WHI n'avait pas le meilleur profil de sécurité d'emploi du THM (âge moyen de 63 ans dont 67 % âgées de 60 ans ou plus et ménopausées depuis plus de 10 ans pour 64 % d'entre elles) (8).

En novembre 2012, l'International Menopause Society (IMS), regroupant des sociétés savantes américaine, asiatique et française, publiait de nouvelles recommandations. De « nouvelles données [venaient] remettre en question les recommandations précédentes, particulièrement en ce qui concerne les aspects de prévention et de sécurité d'emploi. Ceci a eu pour conséquence que beaucoup de femmes n'ont plus accès au traitement sans vraies raisons » (14).

En 2014, l'HAS maintenait le remboursement du THM (16). La même année, l'Association Française d'Etude sur la Ménopause, parlait de sa réhabilitation (17).

## **A.II.2. Comment le prescrire ?**

### **A.II.2.a. Indications et contre-indications du THM.**

Le traitement s'adresse aux femmes ménopausées, ayant des troubles du climatère perçus comme invalidants c'est-à-dire ayant des répercussions sur la vie quotidienne.

Il est également indiqué dans l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes présentant « une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements préventifs de l'ostéoporose ».

Les contre-indications sont :

- Antécédent personnel de cancer hormono-dépendant du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre,
- Situations pouvant faire suspecter un cancer de l'endomètre comme une hémorragie génitale non diagnostiquée ou une hyperplasie endométriale non traitée,
- Antécédent personnel d'accident thromboembolique veineux ou accident thromboembolique en évolution (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire),
- Thrombophilie connue (déficit en protéine C, protéine S, antithrombine)
- Accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (angor, infarctus du myocarde, AVC)
- Affection hépatique aiguë ou antécédent d'affection hépatique, jusqu'à normalisation du bilan hépatique biologique.
- Porphyrie,
- Allergie aux substances actives ou aux excipients.

Certaines de ces contre-indications nécessitent toutefois d'être discutées selon le type de THM, la voie d'administration, la dose, la durée du traitement et le délai d'introduction par rapport au début de la ménopause.

Une surveillance particulière est préconisée en cas d'antécédent de :

- Léiomyome ou d'endométriose,
- Facteurs de risque thromboemboliques,
- Facteurs de risque de tumeurs hormono-dépendantes, comme un antécédent familial de cancer du sein au premier degré,
- HTA,
- Troubles hépatiques, lithiase biliaire,
- Diabète,
- Migraines ou céphalées sévères, épilepsie,
- Lupus érythémateux disséminé,
- Asthme,
- Otospongiose,
- Méningiome.

#### **A.II.2.b. Molécules utilisées, voies d'administration et schémas thérapeutiques.**

Le but du traitement est la supplémentation en œstrogènes pour pallier aux symptômes que leur carence occasionne. Utilisés seuls, les estrogènes sont responsables d'une prolifération des cellules de l'endomètre pouvant être à l'origine d'une maladie néoplasique. Pour limiter ce phénomène, on utilise chez les femmes non hystérectomisées, un progestatif en complément.



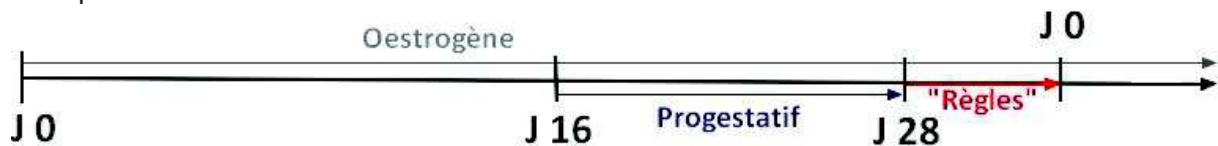
Il existe différents schémas thérapeutiques :

- **Des schémas « avec règles ».**

- Schéma discontinu séquentiel (figure 6) : prise d'un œstrogène pendant 21, 24 ou 28 jours (selon les traitements) associé à un progestatif au moins 10 à 12 jours par mois. Après l'arrêt de l'œstrogène et du progestatif, des « règles » surviennent.

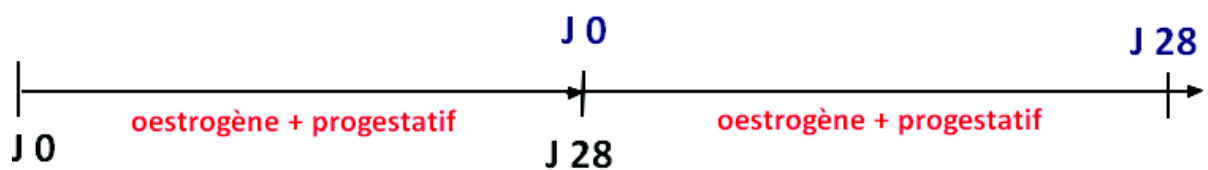


- Schéma continu séquentiel (figure 7) se prend sans interruption pendant 28 jours. L'œstrogène est pris seul en début de mois puis prise conjointe avec la progestérone au moins 10 jours (variant de 10 à 14 jours selon les traitements). Une hémorragie de privation se produit à l'arrêt du progestatif alors que la prise d'œstrogène se poursuit.



- **Un schéma « sans règles ».**

- Schéma continu combiné (figure 8) : œstrogène et progestatif s'administrent ensemble pendant tout le mois, sans interruption. Le progestatif sera administré à demi dose par rapport à la dose utilisée dans le schéma séquentiel.



La posologie de l'œstrogène est à adapter à la réponse clinique de la patiente, en recherchant la disparition du syndrome climatérique en l'absence de signe de surdosage (tension mammaire, gonflement abdominal, saignements abondants). La plus petite dose efficace sera recherchée. La liste des différents traitements disponibles en France en 2017 se situe en **annexe 1**.

#### **A.II.2.c. Bilan pré-thérapeutique.**

Avant le début du traitement, un point sur les antécédents personnels et familiaux ainsi que sur les facteurs de risque cardiovasculaires doit être fait. Il est nécessaire, d'effectuer un examen clinique gynécologique complet comprenant la mesure de la pression artérielle, du poids, de la taille et le calcul de l'IMC. La palpation mammaire et des aires



ganglionnaires sus claviculaires et axillaires, une palpation abdominale, un examen au speculum, un toucher vaginal et la réalisation d'un frottis cervico-vaginal, si le dernier date de 3 ans ou plus, viennent compléter l'examen.

A partir de 50 ans, une mammographie sera réalisée tous les 2 ans dans le cadre du dépistage systématique du cancer du sein en l'absence d'antécédents familiaux nécessitant une surveillance plus précoce.

Un bilan sanguin à la recherche d'une perturbation du bilan hépatique, d'un diabète ou d'une dyslipidémie pourra venir compléter le bilan.

#### **A.II.2.d. Durée et suivi.**

La durée doit être la plus courte possible, idéalement inférieure à 10 ans.

La patiente doit être réévaluée après 3 mois de traitement afin de s'assurer du bon dosage de l'œstrogène ou d'en modifier la posologie si nécessaire.

Par la suite, le suivi préconisé est, au minimum, annuel et consiste en un examen clinique complet et un interrogatoire à la recherche de signes d'un dosage inadapté, de mauvaise tolérance ou de complications. A cette occasion, la question de poursuivre le traitement sera abordée avec la patiente.

### **A.II. 3. Qu'en est-il vraiment : efficacité et conséquences du THM.**

#### **A.II.3.a. Efficacité sur les bouffées de chaleur.**

Une méta-analyse Cochrane de 2004, montre une réduction de 75 % de leur fréquence et de 87 % de leur intensité (42). Il semblerait que la voie transdermique soit plus efficace dans ce domaine que la voie orale (43).

#### **A.II.3.b. Efficacité sur le syndrome génito-urinaire.**

Le THM s'avère efficace pour soulager les sensations de sécheresse, d'irritation, le prurit, les dyspareunies, les urgenturies et son efficacité est également suggérée contre les infections urinaires (20). Ainsi une amélioration de 74 % à 1 an peut être espérée contre 54 % contre placebo (20). Il semblerait cependant que les spécialités contenant de l'œstriol soient moins efficaces (20). La voie transdermique s'avère modérément efficace sur la lubrification et les dyspareunies comparée à un placebo (44). La prescription d'un THM systémique chez une patiente uniquement incommodée par ces symptômes en l'absence de phénomène vasomoteur n'est cependant pas légitime (20).

#### **A.II.3.c. Efficacité sur la libido.**

A ce jour, il n'a pas été démontré d'efficacité du THM sur l'intérêt sexuel, l'excitation et la réponse orgasmique, indépendamment de son rôle dans le traitement du syndrome génito-urinaire (45).

#### **A.II.3.d. Efficacité sur la prise de poids.**

Malgré des idées reçues, il semblerait que le THM ne soit pas à l'origine d'une prise de poids (46) (47). Il n'est pas démontré que la perte de masse musculaire au niveau des membres inférieurs observée à la ménopause puisse être prévenue par le THM (22).

#### **A.II.3.e. Efficacité sur les troubles du sommeil.**

Des études utilisant la polysomnographie mettent en évidence que le THM réduirait, chez les femmes présentant un syndrome climatérique, le temps d'endormissement, les réveils nocturnes et augmenterait le temps de sommeil lent, phase qui permet la récupération (48) (49) (50). Pour les femmes sans trouble vasomoteur, en revanche, les données sont contradictoires (24) (51).

#### **A.II.3.f. Efficacité sur les troubles de l'humeur.**

Les études montrent une efficacité du THM au début de la ménopause pour les femmes souffrant de symptômes légers à modérés en les diminuant de 32 % indépendamment de son action sur les troubles vasomoteurs (19). En revanche, il n'y a pas de preuve de son efficacité quand l'ancienneté de la ménopause est supérieure à 5 ans (19). L'œstradiol, n'a pas fait preuve de son efficacité contrairement aux ECE (52).

#### **A.II.3.g. Efficacité sur les troubles cognitifs.**

Il a été montré, chez les femmes en situation d'insuffisance ovarienne précoce (IOP) suite à une ovariectomie bilatérale, l'efficacité du THM sur les troubles cognitifs (53). A l'inverse, il a été montré que le THM entraîne une majoration des troubles cognitifs chez les femmes de plus de 65 ans (54). La question de l'âge auquel est introduit le traitement ainsi que celle de l'ancienneté de la ménopause se posent donc. Un THM initié dans les 5 ans suivant le début de la ménopause serait associé à une diminution du risque de démence avec des effets plus marqués s'il est poursuivi au moins 10 ans (55). Une fois la maladie d'Alzheimer déclarée, les œstrogènes ne seraient pas efficaces pour améliorer les fonctions cognitives ni même ralentir l'évolution (56).

#### **A.II.3.h. Efficacité sur la peau.**

Le THM augmenterait son élasticité, son hydratation ainsi que la synthèse de collagène. De plus, il favoriserait la cicatrisation en cas de plaie et réduirait les rides (30).

#### **A.II.3.i. Efficacité sur l'os.**

Son bénéfice anti-fracturaire a été démontré, reposant sur la diminution de l'hyperremodelage et la préservation de la microarchitecture osseuse. En moyenne, la différence mesurée de DMO à deux ans était de + 6,8 % aux vertèbres et de + 4,1 % au col fémoral, indépendamment de l'âge ou de l'ancienneté de la ménopause (31). Il a été observé dans une méta-analyse une réduction de 26 % du nombre de fractures tous sites confondus, de 28 % pour les fractures de hanche et de 37 % pour les fractures vertébrales (57). Il semblerait que ses bénéfices soient meilleurs pour les femmes traitées avant l'âge de 60 ans (57).

L'efficacité du THM apparaît en 6 à 12 mois (31). La dose quotidienne permettant d'obtenir un effet osseux optimal est de 2 mg de 17  $\beta$ -œstradiol par voie orale ou de 50  $\mu$ g par voie transdermique (31). En revanche, à l'arrêt du traitement, la protection osseuse s'estompe rapidement (57) et il a d'ailleurs été mis en évidence une augmentation du nombre de fractures ostéoporotiques suite à la chute de prescription du THM (58).

En ce qui concerne les arthralgies, le THM se montrerait efficace pour les réduire (28) mais son interruption serait responsable d'une augmentation de l'incidence des douleurs et d'une raideur articulaire (28).

#### **A.II.3.j. Conséquences sur le profil cardiovasculaire.**

Chez des patientes **diabétiques**, il a été démontré l'absence d'effet ou l'amélioration de l'équilibre glycémique chez les femmes sous THM, mieux évalué pour la forme orale que la forme transdermique (33).

Chez les patientes **non diabétiques**, il semblerait que le THM réduise la glycémie à jeun et l'incidence du diabète jusqu'à 39 %. Il n'est cependant pas recommandé en prévention primaire du diabète (33).

Concernant le **cholestérol**, la prise d'œstrogène modifie le métabolisme lipidique en l'orientant vers un profil moins athérogène. Elle abaisse le LDL-cholestérol et augmente le HDL-cholestérol (ainsi que les triglycérides). Les dérivés prégnanes diminuent les effets sur le HDL-cholestérol, les norstéroïdes les annulent (effet androgénique) alors que la progestérone naturelle n'a pas d'influence (59).

Concernant la **pression artérielle**, les THM œstro-progestatifs, oraux et transdermiques, entraîneraient soit, une réduction modeste, soit l'absence de modification significative des chiffres tensionnels chez la femme ménopausée normo ou hypertendue (32).

Concernant le **risque thromboembolique veineux**, il est multiplié par deux sous œstrogènes oraux (60), représentant 6 à 11 cas supplémentaires de maladie thromboembolique veineuse pour 1000 femmes par an. Ceci s'explique par l'activation de la cascade de coagulation, n'ayant pas lieu avec la voie transdermique, quelle que soit la dose administrée (32). La progestérone micronisée et la dydrogestérone semblent avoir un meilleur profil de sécurité (61) comparés aux dérivés norprégnanes (40) (62). Le risque est maximal la première année de traitement (32).

Concernant les **coronaropathies**, le délai entre le début de la ménopause et l'introduction du THM ainsi que l'âge auquel il est démarré, sont importants. Il s'agit de la « fenêtre d'intervention ». En effet, il est montré qu'un THM oral introduit moins de 10 ans après le début de la ménopause et/ou avant l'âge de 60 ans, en réduit le risque de 32 à 52 % (60) (63) (64). Introduit plus tardivement, le THM est responsable, la première année, d'une majoration du risque de maladie coronarienne de 47 % (64). Sur une plaque athéromateuse jeune ou en formation, les œstrogènes ont un effet protecteur en limitant le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires. Au contraire, sur une plaque constituée, ils ont un effet pro-inflammatoire, délétère, pouvant favoriser sa rupture (32).

Concernant le risque d'AVC sous THM, la « fenêtre d'intervention » est discutée (65). Les œstrogènes transdermiques paraissent dénués d'effet néfaste (32) (66) alors que les œstrogènes oraux augmentent significativement le risque d'AVC ischémique (65), d'environ 30 % pour des doses modérées, le risque allant crescendo avec la dose reçue (66). Ainsi, le THM oral serait responsable, pour les femmes de moins de 60 ans, d'un AVC supplémentaire pour 1000 femmes sur 5 ans (66). Le risque serait plus important avec les dérivés norprégnanes que les autres progestatifs (67).

#### **A.II.3.k. Les effets du THM sur la qualité de vie et ses effets indésirables.**

Le THM semble améliorer la qualité de vie des femmes de moins de 65 ans (68) et symptomatiques (69).

En dehors des évènements déjà discutés, les effets indésirables engendrés par le THM peuvent être d'ordre gynécologique (candidose vaginale, méno-métrorragie, fibrome utérin), digestif (dyspepsie, douleur abdominale, ballonnement, diarrhée, nausée, vomissement, pathologies lithiasiques biliaires nécessitant parfois une cholécystectomie avec les traitements par voie orale), neurologique (céphalée, vertige), psychiatrique (nervosité), dermatologique (alopécie, rash, prurit, acné), musculo-squelettique (crampe musculaire, dorsalgie) ou encore allergique (70) (71).

### **A.II. 4. Qu'en est-il vraiment ? THM et cancers.**

#### **A.II. 4.a. Prérequis.**

Le Centre International de Recherche sur le Cancer a réuni 21 experts de différents pays pour analyser l'ensemble des études observationnelles et essais randomisés disponibles concernant le THM. Il a conclu que les résultats, chez la femme, étaient suffisants pour classer les THM œstro-progestatifs comme cancérogènes certains pour l'humain en juin 2005, confirmé en 2009 (72) et en 2012 (73).

#### **A.II.4.b. THM et cancer du sein.**

Avec plus de 54 000 nouveaux cas par an en France, il est la première cause de cancer féminin (74).

- **En faveur du rôle du THM dans le risque de survenue de cancer du sein.**

En France, une diminution de l'incidence des cancers du sein s'est observée chez les femmes de plus de 50 ans de l'ordre de 6 % entre 2004 et 2005 et de 5,3 % entre 2005 et 2006 alors que les remboursements de THM avaient baissé de 50 % entre 2002 et 2004 (75).

Les types histologiques de cancer les plus concernés par la baisse de leur incidence sont ceux pour lesquels la prise du THM semblait liée à leur survenue (75).

The Endocrine Society en 2010 s'est prononcée en faveur du lien entre THM et cancer du sein (76).

- **Contre le rôle du THM dans le risque de survenue de cancer du sein.**

Contrairement à la France, aucune diminution de l'incidence du cancer du sein n'a été constatée aux Pays-Bas, en Norvège, en Suède, en Ecosse et au Royaume-Uni alors que l'utilisation du THM a diminué. Certains auteurs l'expliquent, en partie, par une absence de mise en évidence de la diminution du fait d'un petit nombre de prescriptions dans ces pays (75). D'autre part, certains facteurs connus pour favoriser la survenue de cancer du sein, comme la consommation d'alcool, en hausse dans la même période (+ 40 % entre 1992 et 2002 au Royaume-Uni), auraient pu masquer la diminution de son incidence (75).

D'un point de vue physiopathologique, le THM aurait un rôle promoteur plutôt qu'un rôle inducteur, accélérant le développement de lésions préexistantes mais non responsable de la formation de cellules cancéreuses de novo. De plus, il augmente la densité mammaire, compliquant le diagnostic. A son interruption, le sein retrouve une densité normale, le diagnostic est alors possible. Dans ce cas, le THM ne crée pas le cancer mais en retarde la découverte.

D'autres auteurs ont mis en évidence une diminution de l'incidence du cancer du sein dès 1999 laissant penser que d'autres facteurs que la baisse des prescriptions de THM sont intervenus (77).

La diminution du suivi des femmes, suite à la baisse des prescriptions de THM, est un autre argument avancé par certains pour expliquer cette diminution d'incidence (77). Pourtant en France, la participation au dépistage organisé par mammographie, généralisé à tout le territoire en 2004, a été croissante jusqu'en 2008 (72).

- **Données actuelles.**

Le THM entraîne un sur-risque certain mais modéré de cancer du sein chez les patientes traitées : **9 cas supplémentaires pour 10 000 traitées par an** ( $p = 0,04$ ) (78). L'augmentation du risque sous œstrogène seul n'a jamais été mise en évidence notamment chez les patientes hystérectomisées (79) (80). Les progestatifs de synthèse majorent le risque à partir de 4 ans d'utilisation (79), qu'il s'agisse de dérivés de la progestérone ou, davantage, s'il s'agit de dérivés de la testostérone (1) (80) (79). En revanche, l'utilisation de la progestérone micronisée ou de son isomère n'augmenterait pas ou peu le risque par rapport à un œstrogène seul (39) (79) .

L'administration séquentielle s'avèrerait moins risquée que le schéma combiné continu (1). Il a été montré une persistance du sur-risque jusqu'à 10 ans après l'arrêt du traitement quand œstrogène et de progestatif de synthèse ont été pris pendant au moins 5 ans, ce qui ne semble pas être le cas avec un traitement associant œstrogène et progestatif naturel (80).

L'association entraînant le sur-risque de cancer du sein le plus faible est donc l'association d'un **œstrogène et d'un progestatif naturel** administrés de façon **séquentielle**.

#### **A.II.4.c. THM et cancer de l'endomètre.**

Il apparaît que la progestérone micronisée n'a pas un effet protecteur suffisant sur l'endomètre, quelle que soit la durée de prise. Ce risque augmente avec la durée du traitement. Pour la dydrogestérone, son dérivé, l'effet protecteur semble devenir insuffisant au-delà de 5 ans de traitement. Des études ont montré que le risque de cancer de l'endomètre n'est pas augmenté si la prise du progestatif de synthèse se fait au moins 10 jours par mois et une réduction du risque est même suggérée à partir de 12 jours de prise (81) (82). Une récente méta-analyse n'a pas retrouvé de différence significative en matière de cancer de l'endomètre entre un traitement associant un œstrogène à un progestatif de synthèse, qu'il soit séquentiel ou continu, et un placebo (82).

#### **A.II.4.d. THM et cancer de l'ovaire.**

Une méta-analyse récente, portant sur 52 études épidémiologiques, a montré que le THM augmente le risque de cancer de l'ovaire de 37 % quelle que soit la durée du traitement par rapport à des femmes non traitées, soit **1 cas supplémentaire pour 1000 utilisatrices en 5 ans**. A l'arrêt du traitement, le sur-risque engendré diminue lentement puisqu'il est encore de 29 % pour un délai inférieur à 5 ans et de 10 % à 5 ans et au-delà (83).

#### **A.II.4.e. THM et cancer du poumon.**

Devant l'absence d'étude apportant des résultats de niveau de preuve élevé, aucune conclusion étayée ne peut être faite.

#### **A.II.4.f. THM et cancer du côlon.**

Une **diminution** du risque de cancer colorectal de l'ordre de **20 à 44 %** associée à la prise de THM a été décrite (84) (85). Bien qu'une diminution de l'incidence ait été documentée chez les femmes sous THM, au moment du diagnostic, les cancers étaient plus avancés sur le plan local et métastatique que ceux des femmes non traitées (84) (86). Ainsi, le THM aurait un rôle protecteur au sein d'une muqueuse saine, et, à l'inverse, un effet mitogène sur les cellules cancéreuses déjà développées. L'effet protecteur de l'administration d'œstrogènes et de progestérone est reconnu, alors que les effets des œstrogènes seuls sont controversés (76).

### **A.II.5. Qu'en est-il vraiment ? THM et mortalité.**

Une méta-analyse de 2015 incluant 5 essais contrôlés randomisés montre, pour des femmes chez qui le THM a été débuté moins de 10 ans après le début de la ménopause ou avant leur 60 ans, une **réduction de la mortalité toute cause confondue** de 30 % (87). D'autres méta-analyses vont dans le même sens (60) (88).

En revanche, au cours de la première année d'arrêt du traitement, il semble qu'une augmentation transitoire de la mortalité toute cause confondue soit observée ( $p < 0,05$ ) (89).

Le THM **diminue la mortalité liée au cancer du sein**. Une méta-analyse de 2017 incluant 1 756 833 patientes retrouve une diminution de mortalité de 22 % (88). Certaines

études évoquent une réduction de 63 % de la mortalité à 5 ans ( $p < 0,01$ ) et un allongement du temps de survie sans maladie de 47 % ( $p < 0,01$ ) (90).

Le THM **augmente la mortalité liée au cancer de l'ovaire** d'un décès supplémentaire pour 1700 femmes traitées en 5 ans (83).

En ce qui concerne la **mortalité par maladie cardiovasculaire**, elle semble augmentée au cours de la première année après l'arrêt du traitement, allant de 27 à 63 % d'augmentation pour les mortalités cardiaque et par accident vasculaire cérébral respectivement comparativement à la mortalité en population générale. Cela correspond à 4 décès supplémentaires par maladies coronariennes et à 5 décès supplémentaires par AVC pour 10 000 femmes. Au-delà d'un an, il existe une réduction de la mortalité cardiaque jusqu'à 25 % (- 5 décès pour 10 000 femmes) et également une réduction de la mortalité par AVC de 11 % (- 1 décès pour 10 000 femmes) (91).

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du taux de **mortalité liée à la maladie thromboembolique veineuse** (67).

#### **A.II.6. Etat des lieux des recommandations encadrant sa prescription en France et dans le monde en 2017.**

##### Recommandations françaises :

En 2008, l'**AFSSAPS** ne modifiait pas ses précédentes recommandations de 2006, relayées par l'**ANSM** ( nouvelle AFSSAPS depuis 2012) (92). Elles manquent cependant parfois de précision : « l'utilisation d'un THM chez des patientes présentant des antécédents d'accident thromboembolique veineux ou un état thrombotique connu nécessite une *évaluation attentive* du rapport bénéfices-risques ».

Ailleurs dans le monde, les recommandations au Royaume-Uni (**National Institut for health and Care Excellence**) en 2015 (93), à l'échelle européenne (**European Menopause and Andropause Society**) en 2011 (61), aux Etats-Unis (**North American Menopause Society**) (**NAMS**) (94), (**American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology**) (95) en 2017 et à l'échelle mondiale l'**IMS** en 2016 (96) sont homogènes.

La NAMS préconise l'utilisation du « breast cancer assesment tool », élaboré par la National Cancer Institut, ayant pour but d'évaluer, pour chaque patiente, le risque de développer un cancer du sein invasif (97). Pour les femmes dont le risque est évalué comme intermédiaire, l'utilisation du THM doit être « prudente ». Il est contre-indiqué chez les patientes à haut risque. Par ailleurs, la NAMS a mis au point un algorithme (**annexe 2**) ainsi qu'une application pour smartphone, MenoPro, destinée aux médecins et aux patientes, afin d'aider à la prise en charge de la ménopause (98).

Le risque lié au THM est propre à chaque profil de femme et en lien avec les caractéristiques du traitement. Sont à prendre en compte : le type, la dose, la durée, la voie d'administration, le délai d'introduction entre le début de la ménopause et le traitement, la prise d'un progestatif associée ou non et sa nature.



La présence de facteurs de risque cardiovasculaires n'est pas une contre-indication formelle au THM tant qu'ils sont pris en charge et stabilisés.

En cas de risque ou d'antécédents de maladie thromboembolique, ou d'IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>, la voie orale est à proscrire au profit de la voie transdermique.

Pour les femmes ayant un profil de risque trop élevé vis-à-vis du THM, une alternative non hormonale (antidépresseurs) peut offrir de bons résultats.

#### **A.II.7. Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC) : du nouveau dans le THM.**

Il s'agit de l'association d'un **SERM et d'un œstrogène**.

Son objectif est la réduction de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur, l'amélioration de l'atrophie vulvo-vaginale et des symptômes s'y rapportant, la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique en évitant l'augmentation du risque cardiovasculaire et la stimulation de l'endomètre, tout en réduisant le risque de cancer du sein.

Le seul commercialisé en France, l'est depuis mai 2016. Il s'agit du Duavive<sup>®</sup>, associant 20 mg de bazédoxifène à 450 µg d'œstrogène combiné.

Le Bazédoxifène a un effet agoniste sur les récepteurs aux œstrogènes au niveau osseux et un effet antagoniste sur ceux présents aux niveaux mammaire et utérin.

Son indication est le « traitement des symptômes liés au déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées et pour lesquelles une thérapie hormonale contenant des progestatifs n'est pas appropriée ».

Il a été validé en 2014 par la European Medicines Agency (99).

Selon les dernières données, il s'est montré efficace dans le traitement des bouffées de chaleur (- 2,4 par jour contre placebo (p < 0,001)), dans l'amélioration de l'atrophie vulvo-vaginale, des troubles du sommeil ainsi que de la qualité de vie et a montré un gain sur la mesure de la densité osseuse (+ 0.24% p < 0,01) (100).

D'autres études sont nécessaires pour le comparer au THM classique, afin de mieux évaluer le risque d'évènements cardiovasculaires artériels et veineux et les risques de cancers (100).

Il n'est pas, à ce jour, remboursé par la sécurité sociale.

#### **A.II.8. Le traitement hormonal substitutif.**

Il est, dorénavant, le terme consacré au traitement de la ménopause survenant précocement, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans, que l'on qualifie **d'insuffisance ovarienne précoce** (IOP). Elle concerne 1,1 % des femmes dans le monde (101). Elle peut être primitive ou bien secondaire d'origine iatrogène, conséquence d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou d'une ovariectomie bilatérale, ou exceptionnellement auto-immune.

Les études montrent qu'elle est responsable d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, d'une majoration du risque de fractures ostéoporotiques mais aussi d'une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer, de maladie de Parkinson et d'une majoration de la mortalité globale (102) (53). En contrepartie, sont observés une diminution du risque de cancer du sein et de l'ovaire (102).



L'hormonothérapie est à démarrer dès le diagnostic posé. Un retard à l'introduction du traitement peut diminuer son efficacité (102). Il sera poursuivi jusqu'à 50 ans, âge moyen de la ménopause, quel que soit l'âge auquel il a été débuté. L'objectif thérapeutique est d'atteindre le taux d'œstrogènes plasmatiques moyen lors de la phase folliculaire d'une femme du même âge encore réglée. Il semblerait qu'un patch de 100 mg d'oestradiol le permette (102). La posologie est à adapter à la réponse clinique et pourra varier dans le temps. Il semble préférable d'administrer les œstrogènes en continu, avec ou sans hémorragie de privation (102). La progestérone micronisée ou la dydrogestérone seraient à privilégier (102).

Le capital osseux fera l'objet d'une surveillance particulière par densitométrie osseuse, réalisée au moment du diagnostic puis 2 ans après afin d'évaluer les bénéfices du traitement. En fonction des résultats, elle sera répétée ultérieurement (102).

### **A.III. Les autres traitements de la ménopause.**

#### **A.III.1. Les traitements hormonaux non substitutifs.**

##### **A.III.1.a. La tibolone.**

Il s'agit d'un **stéroïde de synthèse** aux effets **œstrogénique, progestatif et androgénique**.

Elle est prescrite seule dans la prise en charge de la ménopause, sans couverture progestative. Les contre-indications sont les mêmes que celles au traitement œstro-progestatif. Une méta-analyse Cochrane récente (103) montre son efficacité contre les bouffées de chaleur et ne met pas en évidence une augmentation du risque de cancer du sein. Elle suggère une augmentation du risque d'AVC chez les femmes de plus de 60 ans.

La Tibolone semblerait améliorer le sommeil, la thymie, l'atrophie du tractus uro-génital et la libido (12). Les données ne permettent pas de conclure quant aux risques de cancer de l'endomètre, d'évènements thromboemboliques veineux ni sur la mortalité toutes causes confondues (103). En ce qui concerne ses effets indésirables, elle causerait plus de spotting qu'un placebo mais moins que le THM. Elle reste, par ailleurs, moins efficace que ce dernier dans le traitement des troubles vasomoteurs (103). Elle n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

##### **A.III.1.b. Les phyto-œstrogènes.**

Il s'agit de micro-constituants végétaux à effet œstrogénique (104). On les retrouve, par exemple, dans le soja, le trèfle rouge, le houblon, les graines de lin, l'actée à grappes noires.

La dose quotidienne recommandée par les autorités sanitaires françaises est de 1 mg par kilogramme de poids corporel et par jour (104). Ils ne se révèlent pas plus efficaces qu'un placebo dans la prise en charge des bouffées de chaleur d'après la NAMS (105). Par ailleurs, bien que rien n'ait été prouvé, la prise doit être prudente chez les patientes aux antécédents de cancer hormono-dépendant et chez les patientes hypothyroïdiennes, pour qui, l'apport

excessif de phyto-œstrogènes pourrait accroître leur besoin en hormones thyroïdiennes (106).

Ils sont disponibles sans ordonnance alors que leur **innocuité n'est pas clairement documentée**. Certains cas d'atteinte hépatique ont été rapportés suite à la prise d'actée à grappes noires (107).

#### **A.III.1.c. Les traitements locaux hormonaux.**

Ils sont utilisés en traitement du syndrome génito-urinaire, couplés ou non à un traitement systémique, après échec des traitements locaux non hormonaux.

La liste des produits actuellement disponibles en France se trouve en **annexe 3**. Ils sont délivrés sur prescription médicale et constitue un traitement **efficace**. Il existe des anneaux, des gélules vaginales, des crèmes, tous d'efficacité similaire (108).

### **A.III.2. Les traitements non hormonaux symptomatiques.**

#### **A.III.2.a. Les traitements non hormonaux symptomatiques sur prescription.**

Des médicaments indiqués dans la prise en charge de l'épilepsie ou des douleurs neuropathiques comme la **gabapentine** (NEURONTIN®) ou la **prégabaline** (LYRICA®) ont prouvées leur efficacité contre les bouffées de chaleur (105).

Des antidépresseurs comme la **paroxétine** (DEROXAT®)(contre-indiquée en cas de traitement par tamoxifène), le **citalopram** (SEROPRAM®), l'**escitalopram** (SEROPLEX®), la **venlafaxine** (EFFEXOR®) ont montré une réduction des bouffées de chaleur allant de 25 à 69 % (105).

Des anti-hypertenseurs comme la **clonidine** (CATAPRESSAN®) semble avoir une efficacité réelle mais faible sur les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes (105).

Ils sont en pratique peu prescrits.

#### **A.III.2.b. Les traitements non hormonaux symptomatiques sans prescription.**

Il s'agit de compléments alimentaires, de phytothérapie ou de traitements homéopathiques. Les études menées à ce jour ne permettent pas de les considérer efficaces dans le traitement de la ménopause symptomatique. Les données sont contradictoires ou insuffisantes, avec parfois des effets indésirables (105).

Il existe entre autre (109) :

- La **béta-alanine**, un acide aminé, agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique pouvant parfois entraîner des paresthésies des extrémités,
- Le **gattilier**, conseillé en cas de cycles menstruels irréguliers et de douleurs mammaires,
- **L'igname sauvage du Mexique ou yam**, vise les troubles de l'humeur, l'irritabilité, le maintien ou le rétablissement de la libido, la sécheresse vaginale ou encore la sensibilité mammaire,
- La **sauge officinale**, utilisée comme antisudoral, pourrait prévenir les bouffées de chaleur,

- L'huile de bourrache,
- L'onagre.

En ce qui concerne l'**homéopathie** :

En cas de bouffées de chaleur :

- **Sanguinaria canadensis 5CH**, lorsque la congestion du visage s'accompagne d'une sensation de picotements au niveau des pommettes et des oreilles,
- **Belladonna 5 CH**, lorsque les bouffées de chaleur se traduisent par une rougeur du visage, une accélération du rythme cardiaque et des sueurs profuses,
- **Glonoinum 5 CH**, si la rougeur du visage et l'accélération du rythme cardiaque s'accompagnent de céphalées et/ou de striction thoracique,
- **Sulfur 5 CH**, lorsque survient une intolérance à la chaleur avec un besoin d'air frais impératif, et des bouffées de chaleur avec accouphènes et vertiges,

En cas de troubles de l'humeur :

- **Lachesis mutus 15 CH**, quand l'humeur est « sombre et changeante » et que des bouffées de chaleur avec « battements » dans la tête se font sentir,
- **Sepia 15 CH**, chez les femmes irritables, pessimistes, découragées, ayant tendance à la constipation et aux troubles digestifs, avec pesanteur pelvienne, peau sèche et sécheresse vaginale,
- **Actea racemosa 15 CH**, pour soulager les troubles de l'humeur et les insomnies et lorsque la ménopause est souvent accompagnée de céphalées.

#### **A.III.2.c. Les traitements locaux non hormonaux.**

Il existe des produits **hydratants**. Une utilisation régulière permet un bénéfice sur le long terme. En complément, des **lubrifiants** à utiliser au moment des rapports existent. Ils ne procurent, en revanche, aucun effet à long terme. On ne dispose pas d'étude randomisée concernant l'ensemble de ces produits et comparant leur efficacité entre eux ou à d'autres produits ou à un placebo (27). L'**annexe 4** répertorie les produits disponibles sur le marché. Ils sont en accès libre. En pratique, les lubrifiants et hydratants sont à conseiller en première intention devant un syndrome génito-urinaire. Si l'efficacité n'est pas optimale, une œstrogénothérapie locale peut être prescrite. Elle est le traitement le plus efficace.

Des techniques mécaniques existent comme l'utilisation de dilateurs vaginaux ou, de façon assez récente, l'utilisation de laser fractionnel ablatif CO2 ayant montré de bons résultats dans le traitement de l'atrophie et de la sécheresse vulvo-vaginales (110) (111).

#### **A.III.3. Règles hygiéno-diététiques.**

L'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé, dans le cadre du Programme National Nutrition Santé, a publié « Le guide nutrition après 55 ans ».

Il convient de diminuer les apports caloriques et d'augmenter le niveau d'**activité physique** (au moins 30 minutes de marche rapide par jour) (112). L'efficacité du sport est controversée sur la réduction des symptômes. Une méta-analyse Cochrane de 2014 ne met

pas en évidence de preuves suffisantes pour l'affirmer (113). La perte de poids pourrait permettre de diminuer la fréquence des bouffées de chaleur (105).

Il est nécessaire de veiller à un **apport protéique** suffisant, évalué à 0,8 à 1,2 g/kg/jour.

Du fait d'une résistance à l'insuline croissante avec l'âge, il est conseillé de consommer en priorité des glucides complexes à **faible index glycémique** (114).

L'apport de **calcium** doit être de 1200 mg/j soit 3 à 4 produits laitiers et de 800 UI pour la **vitamine D** pour la préservation du capital osseux (114). Une supplémentation peut être envisagée tous les trimestres durant la période automno-hivernale. La faible concentration en vitamine D serait, de plus, un facteur de risque de déclin cognitif (114).

En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, il peut être limité par une alimentation basée sur la consommation quotidienne de **fruits et de légumes** (5 sont conseillés) (112), de **protéines de nature végétale**, d'**acides gras insaturés** associée à une **consommation modérée d'alcool** (au maximum 2 verres d'une dose d'alcool standard par jour pour les femmes (112)), **de sel, de sucres et de céréales raffinées** (114).

Le **sevrage tabagique** sera encouragé et accompagné.

Ces conseils d'ordre général s'adressent à des femmes en bonne santé. Ils sont à adapter en cas d'éventuelles pathologies ou de prise de certains traitements.

#### **A.III.4. Les traitements non médicamenteux.**

N'étant pas aussi efficaces que le THM dans le traitement du syndrome climatérique, les femmes peuvent toutefois y trouver un certain bénéfice.

Les données sur l'efficacité de l'**acupuncture** sont contradictoires. Une amélioration de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur ainsi que des troubles du sommeil pourrait toutefois s'observer chez des femmes y ayant recours (115) (116).

Concernant la pratique du **yoga**, aux vues des études contradictoires et des résultats de plusieurs méta-analyses, la NAMS conclut à l'absence d'effet reconnu sur les bouffées de chaleur (105).

L'**hypnose** permet une diminution de la fréquence des bouffées de chaleur (105) (117).

Récemment, une méta-analyse chinoise suggère les bienfaits du **Tai chi** sur la qualité de vie des femmes ménopausées (118).

Les **thérapies cognitivo-comportementales** ont fait preuve de leur efficacité dans la prise en charge des bouffées vaso-motrices (105).

Jusqu'ici, les études s'intéressant à la **sophrologie** et à la **relaxation** ne permettent pas de conclure quant à leur efficacité en cas de ménopause symptomatique (119) (120).

D'autres techniques plus interventionnelles, voire invasives existent. Le **bloc du ganglion stellaire** semble être un traitement efficace (105). Ce ganglion sympathique, carrefour de structures nerveuses située à hauteur de l'apophyse transverse de C7, sur le versant externe du muscle long du cou, peut être la cible d'injection d'anesthésiant.

De façon à pouvoir réagir en cas de bouffées de chaleur, des **conseils** de bon sens peuvent être donnés : port de plusieurs fines épaisseurs facilement ajustables, linge de nuit en coton, diminution du chauffage, utilisation d'un ventilateur ou de l'eau fraîche à portée de main, utiliser un ventilateur de lit ou un sur matelas refroidissant.

#### **A.IV. Objectifs.**

En partant du constat qu'il y a eu un fort impact négatif des études publiées au début des années 2000 sur le THM, fortement relayé par les médias, alors que la tendance actuelle est à sa réhabilitation, **l'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'acceptabilité des femmes ménopausées symptomatiques face à la proposition d'un THM avant et après informations de ses bénéfices et risques.** Il nous a paru intéressant d'interroger les patientes plutôt que les prescripteurs dans la mesure où la décision de prendre ou non un traitement revient en dernier lieu à la patiente elle-même.

L'objectif secondaire était de dresser un état des lieux du vécu et de la prise en charge de la ménopause ainsi que des connaissances des traitements par les femmes.

## B. MATERIEL ET METHODE.

### ✓ Le recrutement.

Le recrutement s'est fait grâce à des médecins généralistes de l'Eure et de la Seine-Maritime. Ils ont été contactés par mail. Leurs adresses ont été obtenues par des groupes de garde, extraites d'un site d'annonces de remplacement ou encore par contacts personnels.

Il leur a été demandé de proposer à toute patiente de 45 à 60 ans vue en consultation à leur cabinet, quel que soit le motif, leur accord pour participer à une enquête sur la ménopause. Si elles acceptaient, un courrier explicatif de la démarche leur était remis (*annexe 5*) et leur nom, leur âge ainsi que leurs coordonnées téléphoniques fixe et portable étaient retranscrites dans un tableau mis à la disposition des médecins qu'ils devaient ensuite retourner par voie postale ou par mail.

Le critère d'inclusion était la présence actuelle ou passée de symptômes liés au déséquilibre hormonal sans tenir compte du statut ménopausique, vérifié au téléphone avant la réalisation du questionnaire le cas échéant.

Parmi les femmes volontaires, étaient exclues celles n'ayant pas eu de symptôme, au moment de l'entretien ou auparavant.

### ✓ Le recueil des données.

Après validation du critère d'inclusion et confirmation de leur accord, l'entretien téléphonique mené avait deux buts : d'une part, le recueil d'informations concernant le vécu de la carence œstrogénique et sa prise en charge ainsi que les connaissances sur les traitements par un hétéro-questionnaire anonyme (*annexe 6*) et, d'autre part, la délivrance d'une information standardisée sur les risques et bénéfices du THM. Le questionnaire a été élaboré grâce au logiciel Survey Monkey qui a également permis l'analyse des résultats. Avant le début de l'étude, le questionnaire a été soumis à 5 femmes répondant au critère d'inclusion n'habitant ni l'Eure ni la Seine-Maritime, en guise de test, afin d'en améliorer la conception.

### ✓ La protection des données recueillies.

Dans ce but, une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a été faite.

### ✓ L'analyse statistique.

Elle a été effectuée en utilisant l'outil en ligne **biostaTGV** accessible à l'adresse suivante : <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>.

La comparaison de proportions a été réalisée à l'aide du test du Chi<sup>2</sup> d'indépendance au seuil de significativité de 5 %. Un test de Fisher exact a été utilisé lorsque les effectifs étaient inférieurs à 5.

## C. RESULTATS.

272 médecins ont été sollicités. 9 mails n'ont pu être remis par erreur d'adresse, 2 médecins nous ont informés avoir cessé leur activité et 2 ont indiqué ne pas vouloir participer. Au total, 259 médecins étaient susceptibles de contribuer au recrutement des patientes.

La période d'inclusion a duré du 3 Janvier au 30 avril 2017.

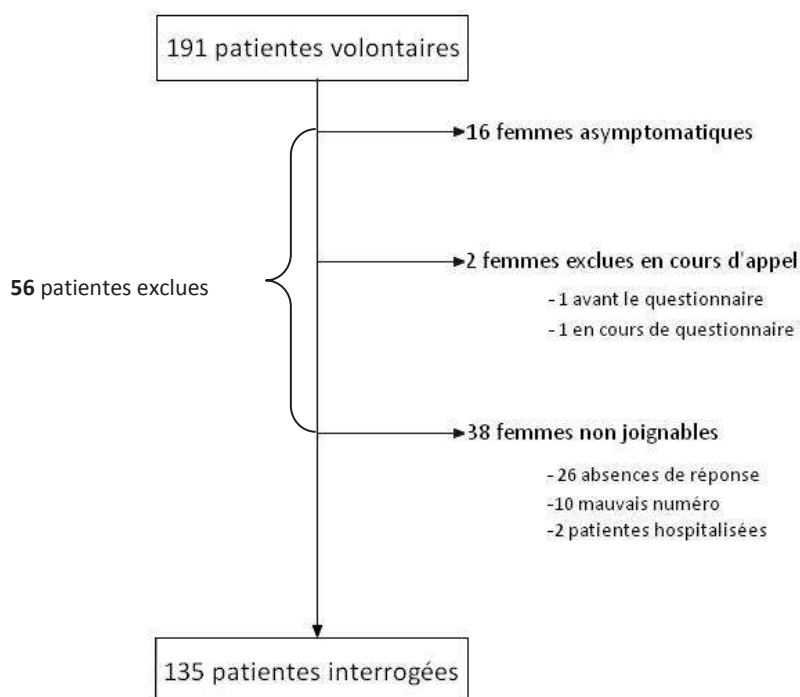
Des mails de relance leur ont été envoyés les 9 février, 13 mars et 19 avril.

191 coordonnées de patientes ont été collectées (téléphone fixe et/ou portable) auprès de 10 médecins généralistes, 5 dans l'Eure, 4 en Seine-Maritime et 1 travaillant à part égale dans les deux départements. 4 exerçaient en ville, 5 en zone semi-rurale et 1 dans les deux secteurs.

Chaque patiente était appelée trois fois au maximum sur chaque numéro dont nous disposions, avec à chaque appel sans réponse, un message vocal explicite sur le but de notre appel, les prévenant des relances prévues, et les incitant à nous contacter par la méthode de leur choix (sms ou appel). Lorsque la patiente répondait mais ne pouvait pas nous consacrer suffisamment de temps à la réalisation du questionnaire, nous convenions ensemble d'un autre moment. Notre numéro était visible afin d'éviter les réticences aux appels masqués et permettre les rappels.

Au total, 135 entretiens d'une durée moyenne de 26 minutes +/- 10 minutes [13 minutes - 65 minutes] ont été menés du 27 avril au 23 août 2017 (figure 9).

**Figure 9** : Diagramme de flux.



## C. I. Analyse descriptive de la population. (Tableau 2)

**Tableau 2 :** Analyse descriptive de l'échantillon.

	n=135	%
<b>Catégories socio-professionnelles :</b>		
• Agriculteurs	0	0
• Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	8	5,9
• Cadres et professions intellectuelles supérieures	4	3,0
• Professions intermédiaires	25	18,5
• Employées	64	47,4
• Ouvrières	10	7,4
• Sans emploi	18	13,3
• Retraitées	6	4,5
<b>Age (en années)</b>		
• [45 – 50]	36	26,7
• [51 – 55]	30	22,2
• [56 – 60]	69	51,1
Age moyen (en années) = 53,4 + / - 4,3 [45 – 60] *		
<b>IMC (en kg/m<sup>2</sup>)</b>		
• < 18,5	3	2,2
• [18,5 – 25[	58	43,0
• [25 – 30[	44	32,6
• > ou égal à 30	30	22,2
IMC moyen (en kg / m <sup>2</sup> ) = 26,1 + / - 4,8 [16,6 – 38,4] *		
<b>Antécédents néoplasiques :</b>		
• Cancer du sein	6	4,5
• Cancer de l'endomètre	1	0,7
• Cancer du col de l'utérus	3	2,2
• Antécédent de cancer du sein au premier degré	15	11,1
<b>Profil cardiovasculaire</b>		
• Hypertension	36	26,7
• Dyslipidémie	14	10,4
• Diabète	4	3,0
• Tabagisme actif ou sévère depuis moins de 3 ans	37	27,4
• Consommation d'alcool supérieure à 2 verres par jour	3	2,2
• Antécédent familial d'infarctus, mort subite ou AVC avant 55 ans chez le père ou avant 65 ans chez la mère	18	13,6
• Accident ischémique transitoire	3	2,2
• Antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse	6	4,4
<b>Atteintes hépatiques (hépatomégalie ou nodules de nature non précisée, cytolyse)</b>	5	3,7
<b>Nature du suivi :</b>		
• Médecin généraliste	74	54,8
• Médecin généraliste et gynécologue	61	45,2
<b>Activité sexuelle :</b>		
• Régulière	41	30,4
• Irrégulière	55	40,7
• Absente	39	28,9

\* moyenne + / - déviation standard [minimum – maximum]



## C. II. Symptomatologie des femmes interrogées.

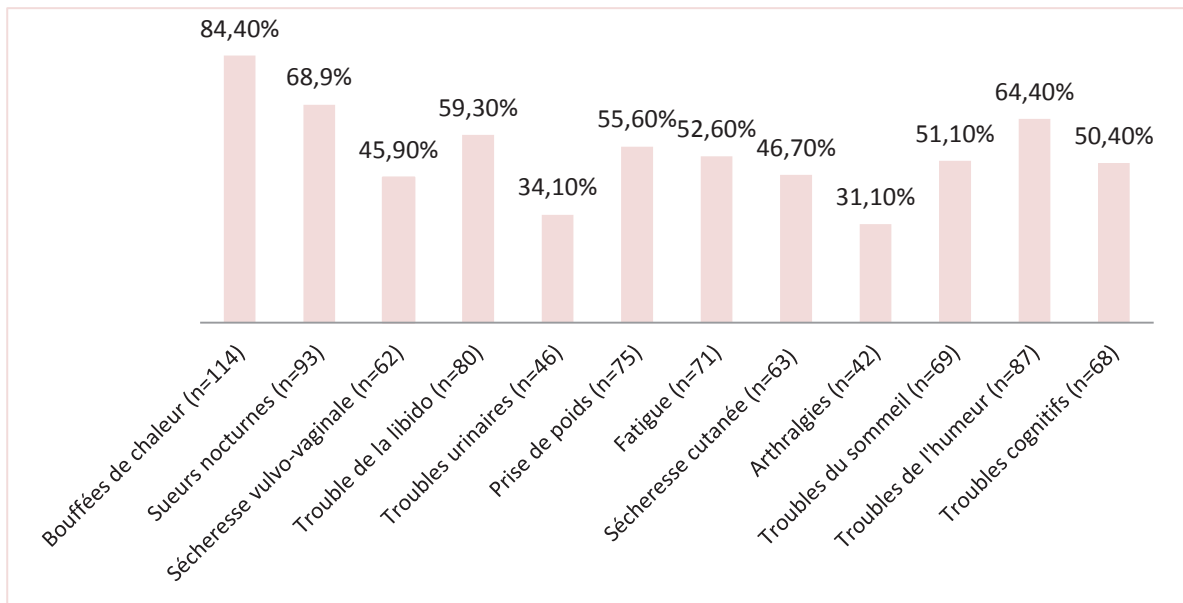
87 femmes (64,4 %) étaient ménopausées dont 64 (73,5 %) depuis moins de 10 ans (tableau 3).

**Tableau 3** : Caractéristiques de la ménopause.

	n	%
<b>Statut ménopausique :</b>		
• Insuffisance ovarienne précoce	2	1,5
• Ménopause spontanée	80	59,2
• Ménopause post ovariectomie	5	3,7
- Kyste	3	2,2
- Endométriose	1	0,7
- Tumeur de l'endomètre étendue	1	0,7
• Non ménopausée	2	1,5
• Indéterminé	46	34,1
- Contraception hormonale	37	27,4
- Hystérectomie	9	6,7
○ Fibrome	8	5,9
○ Non précisée	1	0,8
<b>Age de la ménopause (en années) (n=87)</b>		
• < ou égal à 40	2	2,3
• [41 – 45]	11	12,65
• [46 – 50]	35	40,2
• [51 – 55]	32	36,8
• [56 – 60]	7	8,05
Age moyen de la ménopause (en années) = 49,8 + / - 4,3 [40 – 58]		
<b>Ancienneté de la ménopause (en années) (n=87)</b>		
• < ou égal à 1	1	1,15
• [2 – 5]	38	43,65
• [6 – 10]	25	28,7
• [11 – 15]	19	21,8
• [16 – 20]	4	4,6
Ancienneté moyenne de la ménopause (en années) = 6,7 + / - 4,3 [1,2 – 19]		
<b>Age du premier symptôme (en années)</b>		
• < ou égal à 40	7	5,2
• [41 – 45]	19	14,0
• [46 – 50]	68	50,4
• [51 – 55]	34	25,2
• [56 – 60]	7	5,2
Age moyen du premier symptôme (en années) = 48,9 + / - 4,1 [40 – 59]		

Malgré un statut ménopausique variable, toutes étaient symptomatiques (figure 10).

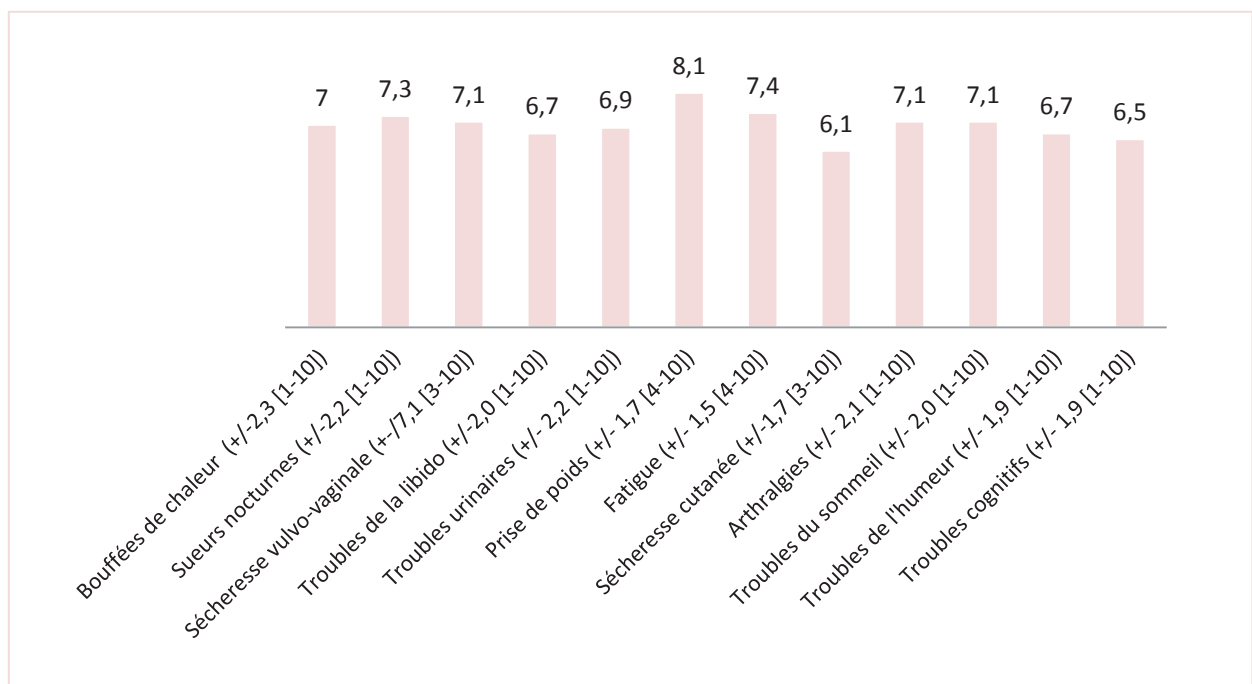
**Figure 10** : Fréquence des symptômes (n=135).



Les bouffées de chaleur étaient le symptôme le plus fréquent. Parmi les 114 femmes concernées, 74 (64,9 %) les jugeaient invalidantes. 8 d'entre elles (10,8 %) n'en avaient pas parlé à leur médecin.

Ressentie par la moitié des femmes, la prise de poids était le symptôme le plus invalidant (figure 11).

**Figure 11** : Echelle numérique moyenne par symptôme.



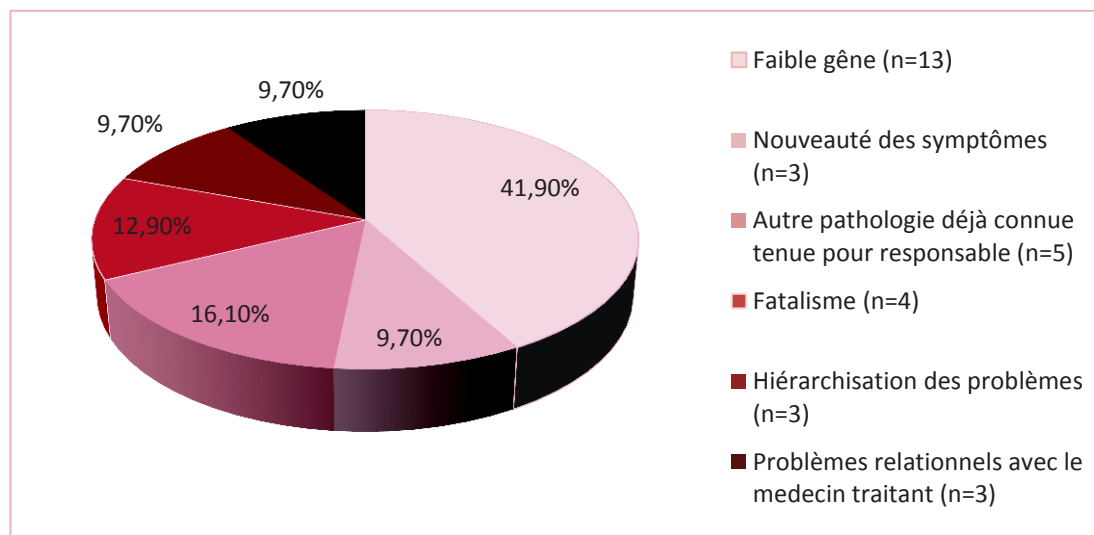
### C. III. Prise en charge de la ménopause.

106 patientes (78,5 %) n'auraient pas été questionnées par leur médecin sur la présence d'éventuels symptômes en lien avec la ménopause. Elles étaient 61 parmi les 74 femmes suivies par un médecin généraliste (82,4 %) et 45 femmes parmi les 61 suivies par un gynécologue (73,7 %) ( $p = 0,22$ ).

31 femmes (23,0 %) n'avaient pas parlé de leurs symptômes à leur médecin, (figure 12), 22 suivies par un généraliste et 9 par un gynécologue. Ainsi, elles représentaient 29,7 % des femmes suivies par un généraliste et 14,7 % des femmes suivies par un gynécologue ( $p = 0,04$ ). Parmi ces 31 femmes, 27 (20,0 % de l'effectif total) rapportaient ne pas avoir été questionnées par leur médecin alors que 12 (8,8 % de l'effectif total) jugeaient leurs symptômes invalidants.

48 femmes (35,6 %) recevaient un traitement, tous traitements confondus (figure 13).

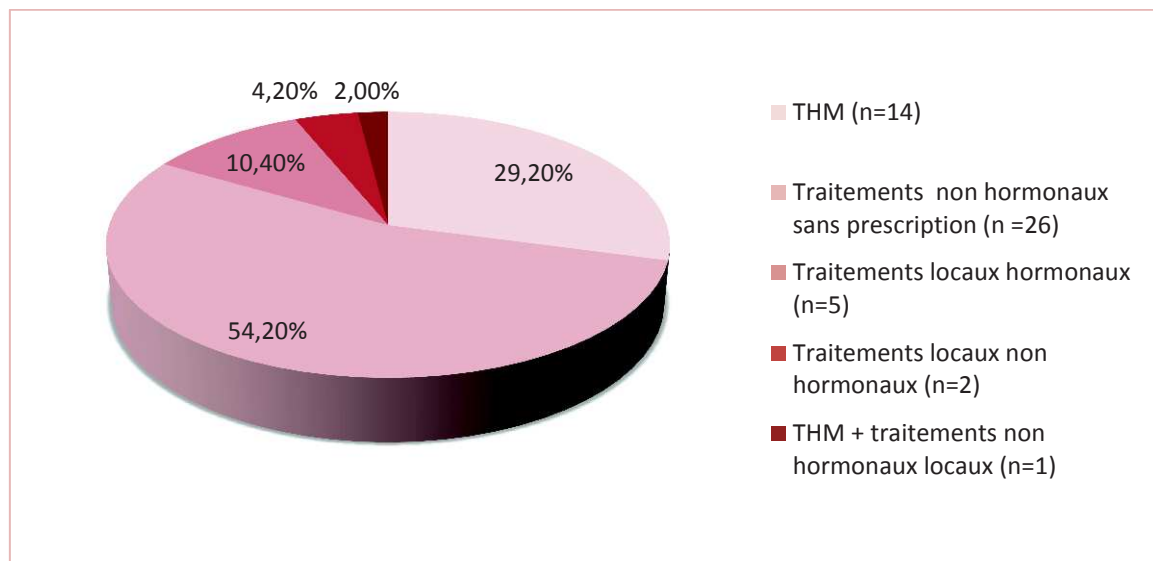
**Figure 12 :** Explications données à l'absence de verbalisation des symptômes (n=31).



Le THM a été prescrit à 15 femmes, soit **11,1 %** de l'effectif total (tableau 4).

26 femmes (19,2 %) ont reçu des traitements non hormonaux en vente libre (tableau 5) et 7 femmes (5,2 %) des traitements locaux (tableau 6).

**Figure 13 :** Répartition des traitements (n=48).



**Tableau 4 :** Prescription du THM.

	n	Proportion parmi les femmes recevant un THM en % (n=15)
<b>Nature du prescripteur</b>		
Médecin généraliste	8	53,3
Gynécologue	7	46,7
<b>Age au moment de l'étude (en années)</b>		
[45 - 50]	1	6,7
[51 - 55]	5	33,3
[56 - 60]	9	60,0
Age moyen (en années) = 55,7 +/- 3,15 ans [47 - 60]		
<b>Age à l'introduction du THM<sup>(1)</sup></b>		
[46 - 50]	7	46,7
[51 - 55]	7	46,7
[56 - 60]	1	6,7
Age moyen à l'introduction du THM (en années) = 50,9 +/- 2,8 ans [46 - 56]		
<b>Voie d'administration de l'œstrogène</b>		
Comprimé	4	26,7
Gel	9	60,0
Patch	2	13,3
<b>Administration d'un progestatif concomitante</b>		
Oui	14	93,3
Non (hystérectomie)	1	6,7
<b>Nature du progestatif</b>		
Progestérone naturelle ou son isomère	9	64,3
Dérivé de la progestérone	0	0
Dérivé de la testostérone	2	14,3
Inconnue	3	21,4

**Tableau 4** : Prescription du THM (suite).

	n	Proportion parmi les femmes recevant un THM en % (n=15)
<b>Délai d'introduction</b>		
Moins d'1 an	6	40,0
Entre 1 et 5 ans	6	40,0
Entre 5 et 10 ans	2	13,3
Plus de 10 ans	0	0
Indéterminé	1	6,7
Délai moyen d'introduction du THM (en années) = 1,5 +/- 2,0 [0 – 7]		
<b>Durée du traitement au moment de l'étude</b>		
En cours depuis	9	60,0
• Moins de 1 an	1	6,7
• Entre 1 et 5 ans	4	26,7
• Entre 5 et 10 ans	2	13,3
• 10 ans et plus	2	13,3
Interrompu après	6	40,0
• Moins de 1 an	4	26,7
• Entre 1 et 5 ans	2	13,3
• Entre 5 et 10 ans	0	0
• 10 ans et plus	0	0
Durée moyenne des traitements en cours (en années) = 4,8 +/- 3,4 ans [3 mois – 11 ans]		
<b>Efficacité</b>		
Oui	12	80,0
Non	3	20,0
<b>Peur liée à sa prise</b>		
Oui	5	33,3
Non	10	66,7
<b>Modalités d'arrêt</b>		
Sur avis médical <sup>(2)</sup>	1	6,7
Spontané <sup>(3)</sup>	5	33,3

<sup>(1)</sup> Deux femmes ont reçu un THS. 50 ans a été l'âge choisi pour le début du THM.

<sup>(2)</sup> Un médecin a interrompu le traitement devant des céphalées.

<sup>(3)</sup> 1 femme a évoqué la contrainte de la prise, 2 l'inefficacité du traitement, 2 une prise de poids et 1 femme a arrêté le traitement en découvrant, après l'avoir commencé, qu'il s'agissait d'hormones.

**Dans le sous-groupe de femmes traitées (n=15)**, le THM a été introduit moins de 10 ans après le début de la ménopause pour 14 femmes (93,3 %). 13 femmes recevaient une forme percutanée (73,3 %). 100 % des femmes non hystérectomisées ont reçu un progestatif, progestérone naturelle ou son isomère pour 9 d'entre elles (64,3 %). 60 % des femmes prenaient encore le traitement au moment de l'étude dont 2 depuis 10 ans ou plus. Les traitements interrompus n'avaient pas duré plus de 5 ans, à l'initiative des patientes principalement.

3 femmes (20 %) n'étaient pas prêtes à reprendre le THM, si c'était à refaire, évoquant son inefficacité et 5 n'étaient pas sereines de le prendre. Les craintes étaient le cancer du sein pour 2 femmes, le risque de polymédication pour une femme traitée en plus pour de l'HTA et des troubles anxieux, la prise de poids pour et la peur des effets secondaires pour 2 autres femmes.

**Tableau 5** : Traitements non hormonaux sans prescription, actuels ou passés (n = 26).

	Abufène® n=5 (20 %)		Phytothérapie n=10 (38,4 %)		Homéopathie n=9 (36 %)		Phytothérapie + homéopathie n=2 (8%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Efficacité	3	60	9	90,0	7	77,8	2	100
Modalités d'obtention								
Seule	0	0	10	100	1	11,1	0	0
Sur prescription			0	0				
- médecin généraliste	4	80	-	-	5	55,6	1	50
- gynécologue	1	20	-	-	1	11,1		
- homéopathe	0	0	-	-	2	22,2	1	50

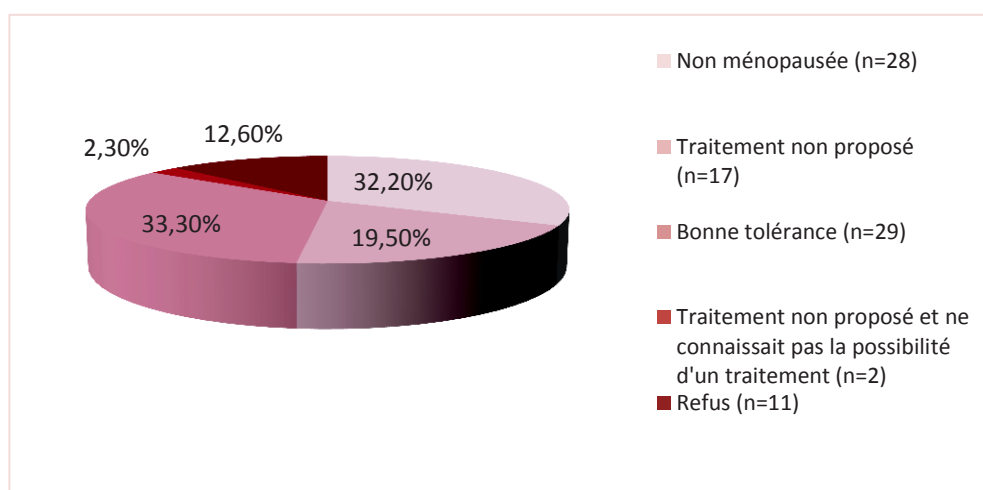
**Tableau 6** : Traitements locaux, actuels ou passés (n = 7).

	Traitement local hormonal n=5 (71,4 %)		Traitement local non hormonal n=2 (28,6 %)	
	n	%	n	%
Efficacité sur les troubles génito-urinaires	5	100	2	100
Modalités d'obtention				
Seule	-	-	0	0
Sur prescription				
- médecin généraliste	3	60	2	100
- gynécologue	2	40	0	0

2/3 des femmes invalidées par leurs symptômes (58 femmes) n'ont pas reçu de traitement (figure 14).

Parmi les 11 femmes ayant refusé un traitement quel qu'il soit, 4 femmes ont évoqué une bonne tolérance des symptômes (36,3 %), 2 la peur des cancers (18,2 %), 1 « n'aimait pas les hormones » (9,1 %), 1 voulait « laisser faire la nature » (9,1 %), et 3 n'ont pas motivé leur refus (27,3 %).

**Figure 14** : Causes à l'absence de traitement selon les femmes (n=87).



#### C. IV. Acceptabilité du THM par les femmes.

Parmi les 120 femmes non traitées par THM, 7 ont été exclues de l'analyse de l'acceptabilité car 6 présentaient un antécédent personnel de cancer du sein et 1 femme avait une tumeur de l'endomètre, constituant des contre-indications formelles. L'effectif était donc de 113 patientes. Dans cette sous-population, 68 femmes étaient suivies par un médecin généraliste (60,2 %) et 45 par un gynécologue (39,8 %).

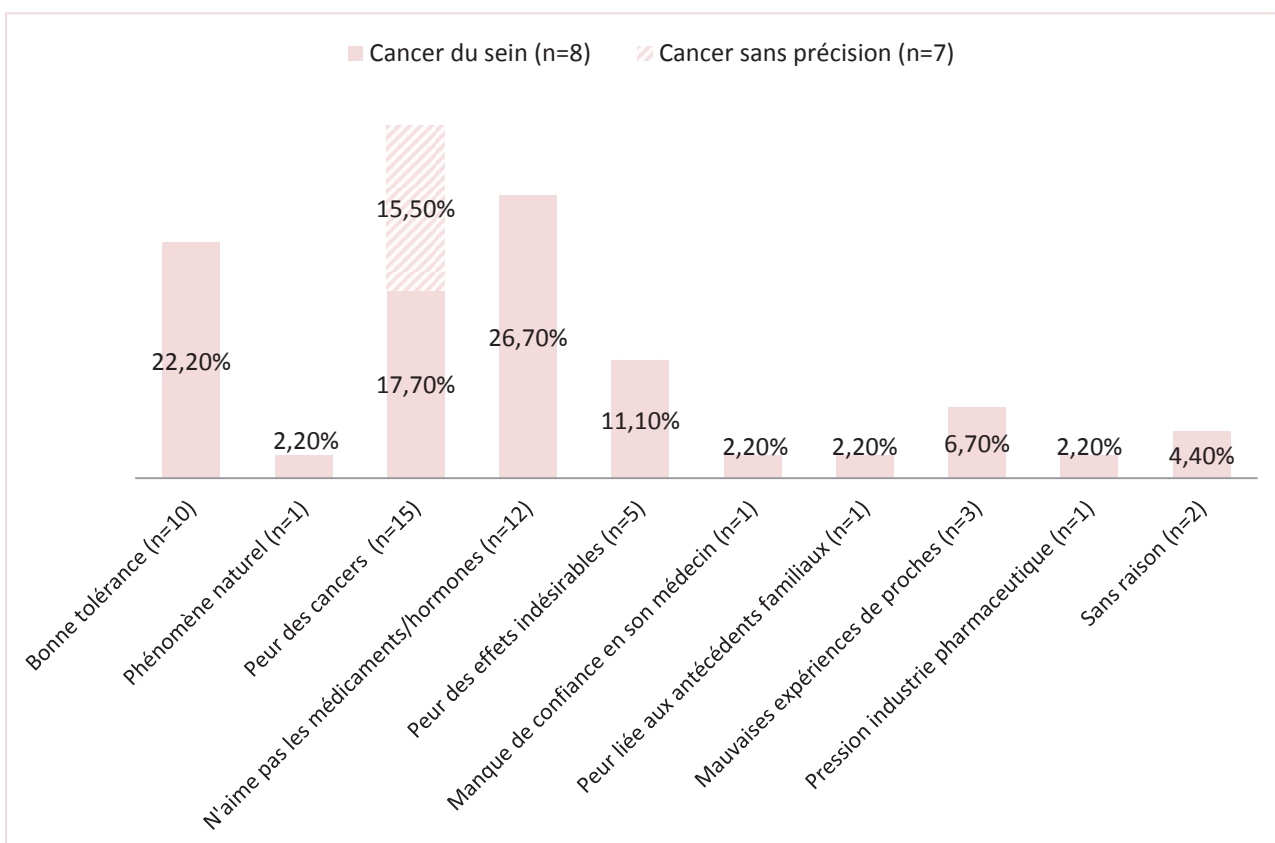
**Le nombre de femmes refusant le THM était divisé par 2 après délivrance de l'information** ( $p = 1,4$ ) (tableau 7).

**Tableau 7 :** Impact de l'information et de la nature du suivi sur l'acceptabilité (n=113).

	Acceptabilité du THM					
	Oui		Non		En réflexion	
	n	%	n	%	n	%
<b>Impact de l'information délivrée au moment de l'enquête</b>						
Avant	1	0,9	87	77,0	25	22,1
Après	52	6,0	45	39,8	16	14,2
<b>Impact de la nature du suivi sur le choix des patientes après information</b>						
Médecin généraliste (n=68)	34	50,0	24	35,3	10	14,7
Médecin généraliste et gynécologue (n=45)	18	40,0	21	46,7	6	13,3

L'unique femme non traitée qui acceptait le THM avant information était une femme qui ignorait jusque-là la possibilité d'un traitement. Un tiers des femmes n'a pas accepté le THM après information par peur des cancers (figure 15).

**Figure 15 :** Causes de refus du THM après information (n=45).



Parmi les 113 femmes sur lesquelles portait l'analyse de l'acceptabilité :

- 8 femmes sur 29 informées avant notre étude (27,6 %) acceptaient le THM après une nouvelle information contre 44 des 84 femmes non informées au préalable (52,4 %) ( $p = 0,02$ ) (tableau 8).
- 34 femmes (50 %) suivies par un généraliste et 18 (40 %) suivies par un gynécologue acceptaient le THM ( $p = 0,30$ ) (tableau 8).

**Tableau 8 :** Acceptabilité des patientes à l'issue du questionnaire en fonction de leur suivi et de l'information préalable.

	Informée au préalable		Non informée au préalable		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Acceptabilité par les patientes suivies par généraliste (n=68)</b>						
Oui	4	5,9	30	44,1	34	50
Non	7	10,3	17	25	24	35,3
En réflexion	0	0	10	14,7	10	14,7
Total	11	16,2	57	83,8	68	100
<b>Acceptabilité des patientes suivies par gynécologue (n=45)</b>						
Oui	4	8,9	14	31,1	18	40
Non	11	24,4	10	22,2	21	46,7
En réflexion	3	6,7	3	6,7	6	13,3
Total	18	40	27	60	45	100



En ajoutant aux 15 femmes déjà traitées celles traitables après information (au nombre de 28 (tableau 9)), 43 femmes de notre échantillon pouvaient bénéficier du THM soit **31,8 % contre 11,1 % au départ** ( $p = 3,3$ ).

Etaient considérées traitables, les femmes s'étant prononcées en faveur du THM, présentant une mauvaise tolérance des symptômes, en l'absence de contre-indication.

**Tableau 9:** Indications du THM selon l'acceptabilité des patientes (n = 113).

	Acceptabilité du THM					
	Oui (n=52)		Non (n=45)		En réflexion (n=16)	
	n	%	n	%	n	%
THM indiqué	28	53,8	22	48,9	10	62,5
THM non indiqué	24	46,2	23	51,1	6	37,5
• Ancienneté de la ménopause supérieure ou égale à 10 ans	9	37,5	11	47,8	3	50,0
• Bonne tolérance	14	58,3	7	30,4	1	16,7
• Indication à un traitement local	1	4,2	5	21,7	2	33,3

Toutes les femmes volontaires pour un THM se sont dites prêtes pour le suivi du traitement.

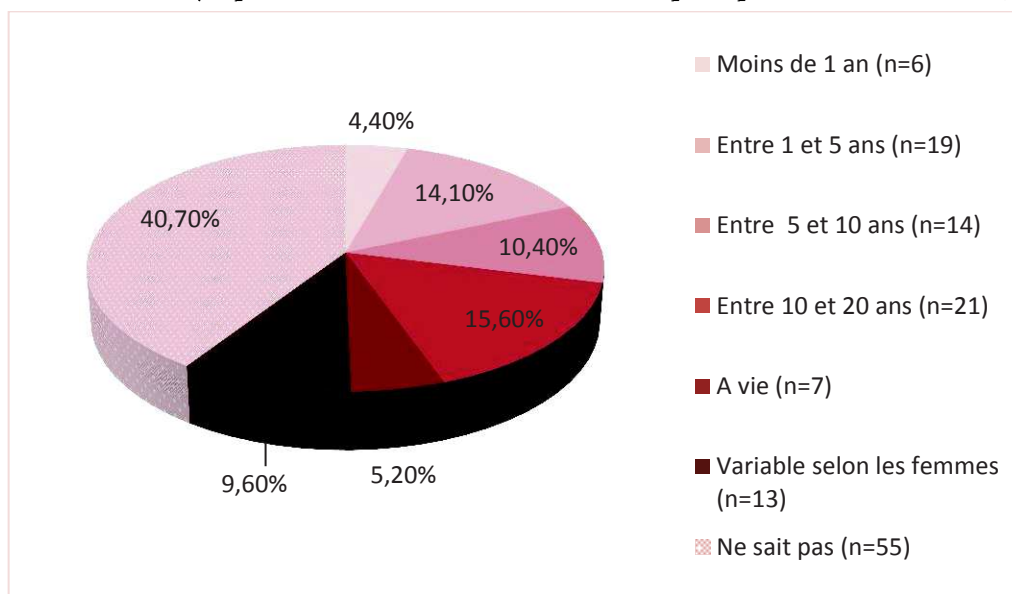
### **C. V. Ressenti et connaissances de la ménopause.**

#### **- La ménopause, phénomène naturel ?**

71 femmes de notre échantillon (52,6 %) considéraient que la ménopause est un phénomène naturel qui ne nécessite pas d'être traité, alors que 53 (39,3 %) pensaient qu'il y a quelque chose à faire, que les symptômes soient gênants ou non, et 11 (8,1 %) n'envisageaient un traitement que si la gêne devenait importante.

- **Quelle durée des symptômes ?** (figure 16).

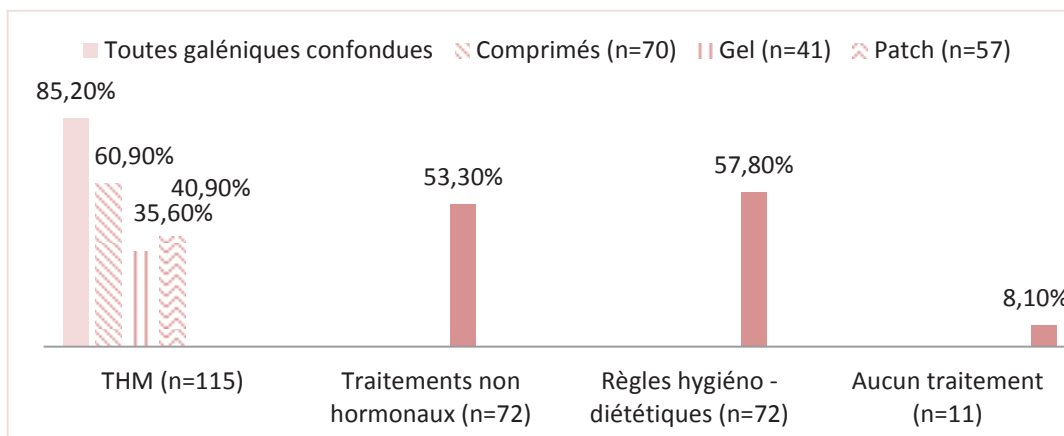
**Figure 16 :** Durée des symptômes en l'absence de traitement : qu'en pensent les femmes ? (n=135)



- **Quels traitements pour les symptômes ?**

Le THM était le traitement le plus souvent connu des femmes (figure 17).

**Figure 17 :** Connaissances des traitements par les patientes (n=135).



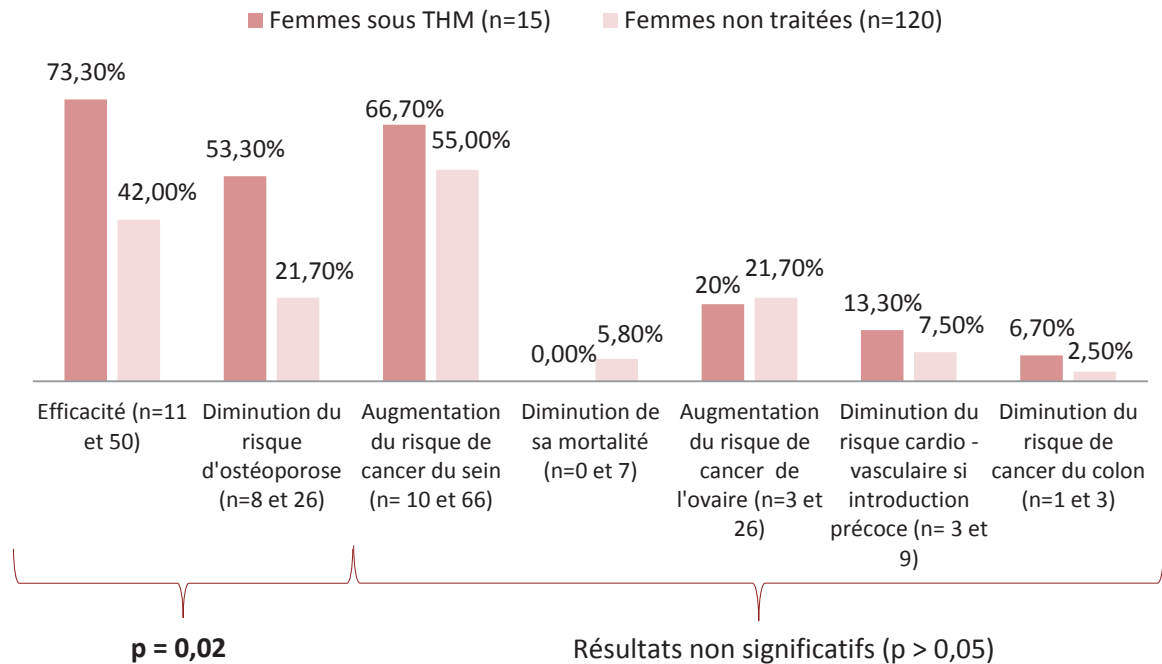
- **Quels risques et quels bénéfices du THM ?**

• **Au sein de l'échantillon global.**

**45,2 %**, soit 61 femmes interrogées, déclaraient savoir que le THM est **efficace** contre le syndrome climatérique. 76 femmes (**56,3 %**), déclaraient savoir que le THM augmente le risque de **cancer du sein** et 7 femmes (**5,2 %**), savaient qu'il en diminue sa **mortalité**. L'augmentation du risque de **cancer de l'ovaire** sous THM était connue de 29 patientes (**21,5 %**). Par ailleurs, 12 femmes (**8,9 %**) connaissaient la **protection cardiovasculaire** du THM débuté tôt après le début de la ménopause. La **protection osseuse** conférée par le THM était

connue de 34 femmes (**25,2 %**). Celle vis-à-vis du **cancer du colon** l'était de **3,0 %**, soit 4 femmes. Les femmes traitées avaient significativement une meilleure connaissance de son efficacité et de la diminution du risque d'ostéoporose (figure 18).

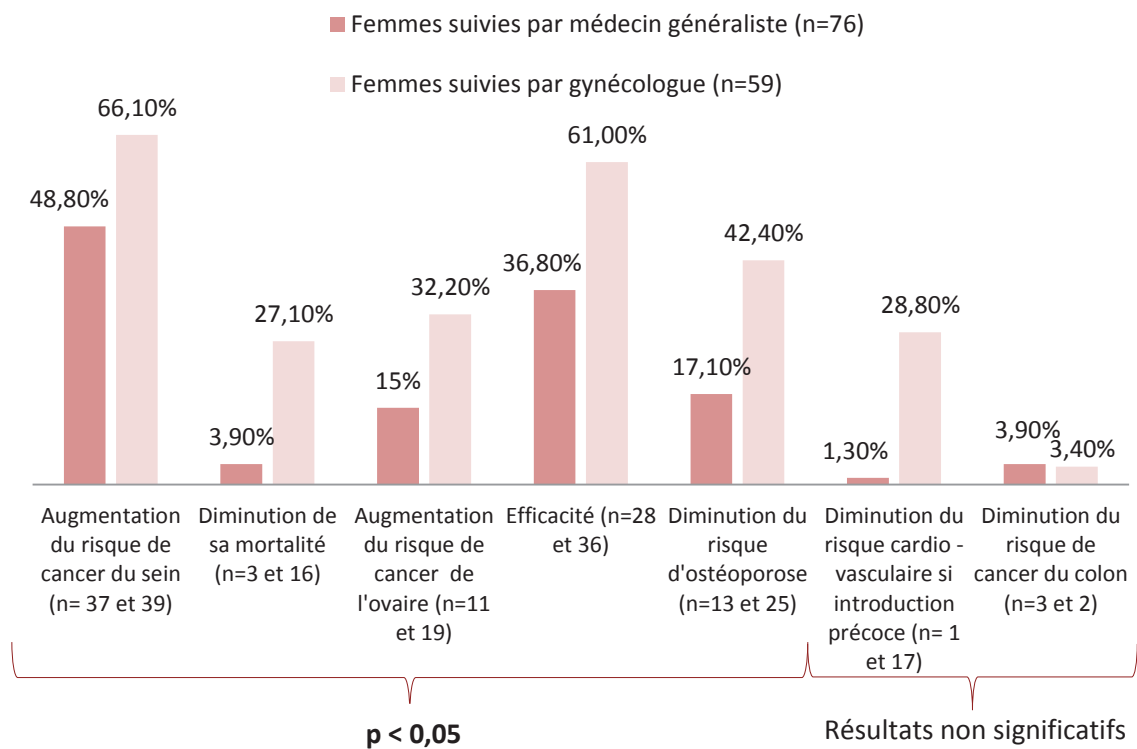
**Figure 18** : Connaissances des risques et bénéfices chez les femmes traitées et non traitées (n=135).



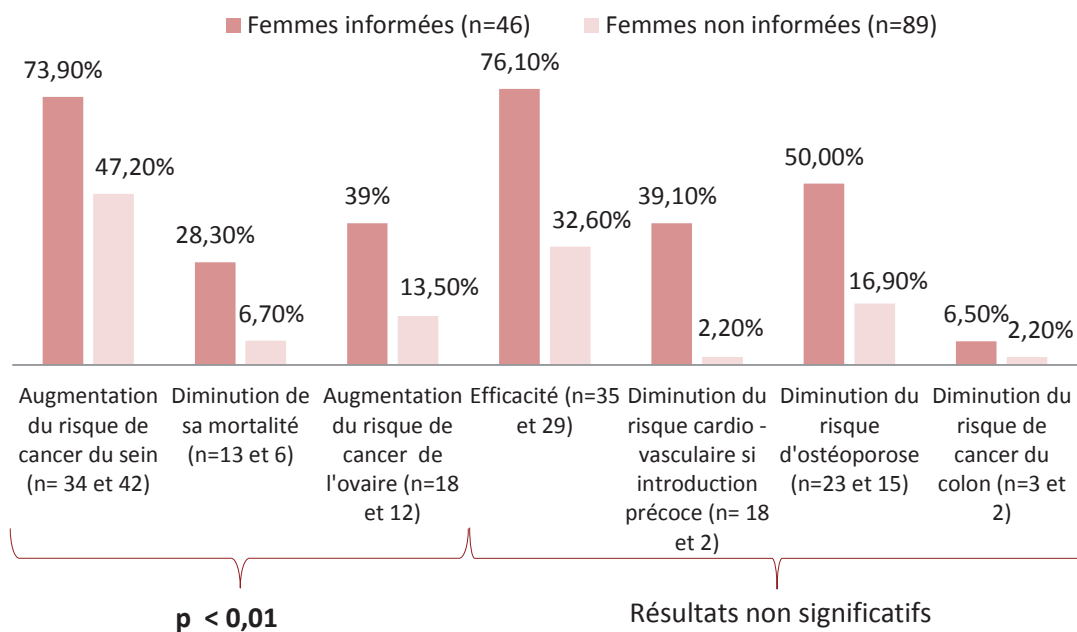
Les femmes avaient de meilleures connaissances du THM lorsqu'elles étaient suivies par un gynécologue (figure 19).

Les femmes ayant reçu une information sur le THM, connaissaient davantage, de façon statistiquement significative, les risques de cancers du sein et de l'ovaire ainsi que la diminution de la mortalité liée au cancer du sein (figure 20).

**Figure 19 :** Connaissance des risques et bénéfices selon la nature du suivi (n=135).



**Figure 20 :** Connaissances des risques et bénéfices selon l'information reçue préalablement à l'étude (n=135).



- **Chez les femmes traitées.**

Les femmes traitées suivies par un gynécologue semblaient avoir de meilleures connaissances en ce qui concerne le risque de cancer du sein, le risque cardiovasculaire et le bénéfice sur l'os. A l'inverse, celles traitées par un généraliste connaissaient plus fréquemment les risques de cancer de l'ovaire et les bénéfices sur le côlon (tableau 10).

**Tableau 10** : Connaissances des femmes **traitées** selon la **nature de leur suivi** (n=15).

		Médecin généraliste (n=8) (1)		Gynécologue (n=7)		Total (n=15)		p
Connaissances des effets du THM		n	%	n	%	n	%	
Majoration								
Cancer du sein	Oui	5	62,5	5	71,4	10	66,7	1
	Non	3	37,5	2	28,6	5	33,3	
Cancer de l'ovaire	Oui	2	25	1	14,3	3	20	1
	Non	6	75	6	85,7	12	80	
Diminution								
Mortalité liée au cancer du sein	Oui	0	0	0	0	0	0	1
	Non	8	100	7	100	15	100	
Risque cardio – vasculaire	Oui	0	0	2	28,6	2	3,3	0,2
	Non	8	100	5	71,4	13	6,7	
Ostéoporose et risque fracturaire	Oui	3	37,5	5	71,4	8	3,3	0,3
	Non	5	62,5	2	28,6	7	6,7	
Cancer du colon	Oui	1	12,5	0	0	1	6,7	1
	Non	7	87,5	7	100	14	93,3	
Efficacité								
Efficacité	Oui	5	62,5	6	85,7	11	73,3	0,6
	Non	3	37,5	1	14,3	4	26,7	

(1) 2 femmes étaient suivies par un gynécologue mais l'information et le THM avaient été donnés par le médecin traitant, elles ont donc été classées dans la population de médecine générale.

Toutes les femmes ayant été traitées avaient été informées au préalable.

- **Chez les patientes non traitées.** (Tableau 11)

29 (25,7 %) avaient été informées par leur médecin. Parmi les femmes non traitées suivies par un gynécologue, 40 % avaient reçu une information sur le THM contre 16,2 % suivies un médecin généraliste (**p = 0,004**).

L'information délivrée par les généralistes a permis d'augmenter de façon significative les connaissances de leurs patientes sur l'efficacité du THM et son influence sur les cancers du sein et de l'ovaire. Il en était de même pour les femmes suivies par un gynécologue au sujet de son efficacité, de ses impacts sur la mortalité liée au cancer du sein et sur l'os.

Les femmes non traitées informées par un gynécologue connaissaient davantage, de façon significative, la diminution de la mortalité par cancer du sein et la diminution du risque cardiovasculaire sous THM que les patientes informées par un généraliste ( $p = 0,05$  et  $0,002$  respectivement).

**Tableau 11 :** Connaissances des patientes **non traitées** selon l'**information** reçue et la nature du **suivi**.

		Généraliste (n=68)				Gynécologue (n=45)					
		Informée		Non informée		p	Informée		Non informée		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Efficacité	Oui	8	72,7	15	26,3	<b>0,005</b>	14	77,8	11	40,7	<b>0,01</b>
	Non	3	27,3	42	73,7		4	22,2	16	59,3	
Majoration											
Cancer du sein	Oui	9	81,8	23	40,3	<b>0,01</b>	13	72,2	16	59,3	0,37
	Non	2	18,2	34	59,7		5	27,8	11	40,7	
Cancer de l'ovaire	Oui	5	45,4	4	7,0	<b>0,004</b>	9	50	7	25,9	0,10
	Non	6	54,6	53	93,0		9	50	20	74,1	
Diminution											
Mortalité liée au cancer du sein	Oui	2	18,2	1	1,8	0,07	11	61,1	4	14,8	<b>0,001</b>
	Non	9	81,8	56	98,2		7	38,9	23	85,2	
Risque cardiovasculaire	Oui	1	9,1	0	0	0,16	13	72,2	2	7,4	6,2
	Non	10	90,9	57	100		5	27,8	25	92,6	
Ostéoporose et risque fracturaire	Oui	3	27,3	7	2,3	0,35	11	61,1	7	25,9	<b>0,02</b>
	Non	8	72,7	50	87,7		7	38,9	20	74,1	
Cancer du colon	Oui	0	0	2	3,5	1	2	11,1	0	0	0,15
	Non	11	100	55	96,5		16	88,9	27	100	
TOTAL		11	16,2	57	83,8		18	40	27	60	

## D. DISCUSSION.

### D.I. Caractéristiques de l'échantillon.

L'âge de survenue de la ménopause et l'âge du premier symptôme étaient similaires à la population générale.

Notre échantillon présentait moins d'arthralgies et davantage de bouffées de chaleur et de troubles de l'humeur (31 % contre 51 à 67%, 84 % contre 75 % et 64 % contre 20 à 30 % respectivement) (28) (19). Leur jeune âge (moyenne de 53,4 ans) pourrait expliquer la moindre fréquence des douleurs articulaires.

Sur le plan cardiovasculaire, elles étaient plus souvent hypertendues (27 % contre 22 %)(121) et en surpoids ou obèses (55 % contre 50 %)(122) qu'en population générale. Ce profil cardiovasculaire a pu être un frein à la prescription de THM.

### D.II. Information et acceptabilité.

L'information des bénéfiques et risques du THM délivrée lors de l'enquête semble avoir été efficace puisqu'elle augmente son acceptabilité, passant de 1 % avant à 46 % après (résultat non significatif). 28 femmes supplémentaires, soit 20 % de l'échantillon total, pourraient bénéficier ainsi d'un THM (résultat non significatif) et donc être soulagées.

En revanche, l'impact d'une nouvelle information sur les femmes chez qui le THM avait déjà été abordé par leur médecin a été faible (28 % d'acceptabilité,  $p = 0,02$ ). Aucun élément nouveau les faisant changer d'avis n'a été porté à leur connaissance. On peut donc supposer que, pour ces patientes, l'information délivrée préalablement à l'enquête avait été complète.

Peu d'études se sont intéressées à l'acceptabilité du THM. Dans une étude réalisée à Nottingham en 1990, seulement 54 % des femmes de 50 à 55 ans et 41 % des femmes de 56 à 60 ans acceptaient le THM proposé. Cette étude ne concernait que 100 femmes se présentant à l'hôpital avec une fracture ostéoporotique du poignet. Même s'il est difficile de comparer ces deux populations, on constate, tout comme dans notre étude, que moins d'une femme sur 2 acceptent le THM même quand elles sont symptomatiques (123).

### D.III. Comment améliorer la prise en charge ?

#### ✓ Interroger davantage nos patientes ?

La ménopause est un sujet peu abordé.

Trois quarts des femmes de notre étude n'auraient pas été interrogées sur leur vécu. Ces données se retrouvent dans la littérature (20).

Un quart n'en avait pas parlé spontanément, deux fois plus parmi celles suivies par un généraliste que celles suivies par un gynécologue ( $p = 0,04$ ).

De plus, dans notre échantillon, presque 9 % étaient des femmes invalidées par leurs symptômes sans que leur médecin ne le sache car le sujet n'aurait été abordé ni par le médecin ni par la patiente en consultation.

Des ménopauses aux retentissements invalidants seraient ainsi méconnues et non prises en charge, avec des conséquences, notamment sur l'activité sexuelle. Dans notre étude, moins d'un tiers des femmes avait une activité sexuelle régulière. Une patiente de 50 ans nous a même confié être « dégoûtée du sexe » à cause de problème de sécheresse vulvo-vaginale et de dyspareunies. En effet, 10 % des femmes n'oseraient pas aborder le sujet de la sexualité avec leur médecin si c'est un homme (20). Bien que la sexualité dépende de plusieurs déterminants, la prise en charge de ces symptômes pourrait avoir un effet bénéfique.

Un **dépistage systématique** des symptômes de la ménopause s'avèrerait donc utile. Plusieurs échelles et scores évaluant la qualité de vie existent (**annexe 7**).

Tout récemment, le Dr Goldstein, de l'université de Toronto, a mis au point une échelle rapide d'évaluation, appelée *Menopause Quick 6* (MQ6)(124). Six questions la composent :

- 1 Vos règles sont-elles changées ?
- 2 Avez-vous des bouffées de chaleur ?
- 3 Présentez-vous une sécheresse ou une douleur vaginale ou avez-vous des préoccupations sexuelles ?
- 4 Avez-vous des problèmes de vessie ou souffrez-vous d'incontinence ?
- 5 Dormez-vous bien ?
- 6 Votre humeur a-t-elle changé ?

Une réponse positive aux questions 1 à 4 fait de la patiente une potentielle candidate au THM et nécessite donc une évaluation plus approfondie pour une prise en charge appropriée. La société des obstétriciens et gynécologues du Canada et l'IMS recommandent de poser les questions 2 à 6 à toutes les femmes en péri-ménopause.

On peut facilement imaginer poser ces questions aux patientes en consultation, ou bien, leur faire compléter le questionnaire en salle d'attente et planifier une consultation ultérieure dédiée en cas de nécessité. Ceci permettrait un meilleur **repérage** et donc une meilleure prise en charge de certaines femmes qui sont invalidées de façon méconnue.

✓ Informer davantage nos patientes ?

Les femmes informées avaient de meilleures connaissances en matière de bénéfices et de risques du THM. L'information semble donc efficace.

Dans ce sens, le groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal a publié une notice à l'intention des femmes (125). Elle peut être conseillée aux patientes pour compléter l'information donnée par leur médecin. Il est difficile de donner une information complète en une consultation : son volume et sa densité font craindre de la part des professionnels un manque de temps et le risque d'une mauvaise compréhension des patientes. L'avantage d'un document écrit est que les patientes peuvent le consulter autant que nécessaire et même le partager avec d'autres femmes.



Dans notre échantillon, les gynécologues avaient plus souvent abordé le sujet du THM avec leurs patientes que les médecins généralistes (**40 et 16 % de leur patientèle respectivement, p = 0,04**). Dans leur étude Mendoza et al., s'intéressant à des femmes espagnoles ayant un suivi spécialisé en 2016, retrouvaient un résultat du même ordre (39 %) (126). Dans notre étude, concernant uniquement des femmes symptomatiques, un tiers de l'effectif global avaient reçu une information sur le THM. Tao et al. dans leur méta-analyse de 2011 ont mis en évidence que 47 % des femmes en âge de ménopause recevaient des informations sur la ménopause et le THM par leur médecin, 43 % par les médias et 40 % par des amies ou collègues (127). Des études mettent en évidence que les médecins sous-estiment le désir d'informations des patientes dans ce domaine (128).

Le THM était le traitement le plus connu des femmes (85 %) et pourtant un faible nombre y avait recours pour soulager leurs symptômes (11 %). Les femmes connaissaient son existence, probablement à cause du tapage médiatique au début des années 2000, mais moins d'une sur deux savait qu'il est efficace contre le syndrome climatérique.

✓ Traiter davantage nos patientes ?

Peu de femmes de notre population étaient traitées. Elles étaient 36 %, alors que toutes présentaient des symptômes. 11 % recevaient un THM, prescrit après en moyenne 1,5 ans de ménopause, comprenant un œstrogène transdermique pour près de trois quarts des femmes, couplé à de la progestérone naturelle ou à son isomère pour les deux tiers, conformément aux recommandations et de façon similaire à ce qu'il se passe en France : environ 13 % des femmes ménopausées entre 50 et 60 ans sont traitées par THM et deux tiers ont recours à la voie transdermique (11). Une enquête de la société française de pharmacologie et de thérapeutique menée en 2012 sur l'analyse des prescriptions associées au THM en Midi-Pyrénées retrouvait que 10 % des femmes ménopausées de 50 à 59 ans recevaient un THM dans ce département. 74 % traitées par progestérone naturelle ou son isomère. La voie percutanée était utilisée dans deux tiers des cas (129).

Dans notre étude, les prescripteurs étaient, à parts égales, des médecins généralistes et des gynécologues. Il était efficace pour 80 % des femmes, plus que dans la méta-analyse de Tao et al. de 2001, où il ne l'était que pour 47 % (127). Notre échantillon de femmes traitées était probablement trop petit pour pouvoir conclure sur ce point.

Par ailleurs, 1 femme sur 5 seulement se procurait un traitement en vente libre sans passer par son médecin, ce qui est peu comparativement aux chiffres retrouvés de la littérature allant jusqu'à 60 % d'utilisatrices de vitamine et 40 % de phyto-œstrogènes (130). Ces thérapeutiques présentent l'inconvénient de ne pas être remboursées, ce qui peut être un frein à leur recours. De plus, la richesse de l'offre en officine peut compliquer le choix des patientes en plus du fait que leur efficacité et leur innocuité n'aient pas été démontrées

(105). Pourtant, dans notre étude, 60 à 100 % des femmes les ont jugés efficaces. La petite taille de ce sous-effectif (26 femmes) est probablement à l'origine de cette discordance. Aucune femme de notre étude n'a reçu de traitement non hormonal par voie orale sur prescription (anti-épileptique, antidépresseur ou antihypertenseur). Ils sont effectivement peu prescrits dans cette indication (129).

Peu de femmes ont reçu un traitement local pourtant efficace dans le syndrome génito-urinaire. Mendoza et al. rapportait une utilisation d'hormones locales par 31 % des femmes espagnoles (126). L'interruption de distribution relativement récente de certaines spécialités et le SMR estimé modéré des produits à base d'œstriol ont pu y contribuer.

En outre, les représentations des médecins influencent les prescriptions de THM. Des thèses se sont intéressées aux médecins généralistes dans ce domaine. Une en 2016, auprès de 15 médecins de l'Hérault et de Saône-et-Loire (131) et une en 2015 auprès de 77 jeunes médecins de Gironde (132). Dans ces travaux, différentes conceptions sont rapportées.

Certains médecins sont réticents au THM. Ils préconisent le « respect d'un phénomène naturel », le traitement leur paraît « contre nature ». D'autres considèrent que les bouffées de chaleur n'ont que « peu d'impact sur la qualité de vie », le THM serait un « traitement de confort » (131).

D'autres n'y sont pas opposés. La ménopause est considérée comme une « maladie carencielle » pour certains. Pour d'autres, le but est de soulager leurs patientes et le THM est « un des moyens possibles si la balance bénéfices-risques leur est favorable » (131).

Les médecins interrogés ont été influencés par la WHI, gardant en tête le lien, aujourd'hui à nuancer, entre THM et cancer du sein. Ceci explique, en partie, que le THM n'intervienne qu'en seconde intention après l'essai de traitements alternatifs (132).

De plus, ils mettent en avant le risque médico-légal de plus en plus présent dans leur exercice. Ils seront ceux à qui les patientes reprocheront la survenue d'effets indésirables pouvant aller jusqu'à des procédures ordinales ou judiciaires (132).

Le principe de précaution est aussi un argument évoqué comme frein à sa prescription.

Le changement de statut du THM qui, auparavant était prescrit à but préventif, ne l'est dorénavant plus, incite les médecins à attendre que leurs patientes abordent le sujet et fassent part de leur plainte (131).

Dans les cas où la prescription de THM peut être envisagée, les médecins se trouvent confrontés à leur manque de pratique et à l'absence de recommandation claire (131). Dans cette situation, adresser la patiente à un confrère spécialiste serait de pratique courante.

Or, la démographie médicale actuelle dans nos départements peut rendre compliqué le recours à un spécialiste. En 2015, 50 gynécologues médicaux ayant un exercice libéral ou mixte, âgés en moyenne de 61 ans, répartis autour des grandes villes, étaient inscrits au conseil de l'ordre de Haute-Normandie. Leur effectif, en baisse de 37,5 % sur la période 2008-2015, continue de chuter, avec une baisse de 28 % envisagée entre 2015 et 2020 (133).

La ménopause nécessitait, pour les médecins interrogés, une « prise en charge plus globale » que la seule supplémentation hormonale (131).

#### **D.IV. Le traitement de la ménopause, un enjeu économique ?**

Une étude rétrospective réalisée en 2014 par Sarrel et al. s'est intéressée aux coûts engendrés par la ménopause symptomatique non traitée. Elle portait sur environ 250 000 femmes présentant des bouffées vaso-motrices ne recevant pas de traitement et les comparait à autant de témoins, indemnes de symptôme. Ils ont mis en évidence, de façon significative, un surcoût de près de 340 millions de dollars (290 millions d'euros) en matière de coût de la santé et de près de 28 millions de dollars (23,8 millions d'euros) en terme de coûts indirects (absentéisme professionnel, perte de productivité...) (141). Bien que cet argument ne doive pas se substituer à celui qui motive toute prise en charge médicale, à savoir le soulagement de la patiente, il ne doit pas être ignoré.

#### **D.V Forces et faiblesse de l'étude.**

##### **D.V.1.Les forces.**

La force de cette étude réside dans les moyens mis en œuvre pour le recueil des données. Les relances des patientes et l'administration d'un hétéro-questionnaire ont limité le nombre de non réponses et de réponses inexploitable. 71 % des femmes volontaires, recrutées en médecine générale par 10 médecins dans 2 départements, ont pu être jointes. La taille de l'échantillon a permis l'obtention de résultats statistiquement significatifs. L'intervention d'un seul enquêteur a permis un discours et un recueil standardisés des données.

##### **D.V.2. Les faiblesses.**

###### **D.V.2.a. Biais de sélection.**

Les médecins participants au recrutement étaient certainement des médecins intéressés par le THM, faisant plus de gynécologie que les autres. Ceci a pu atténuer les différences entre médecins généralistes et gynécologues en matière d'informations et de prescriptions. Il aurait été logique qu'elles soient plus importantes parmi les femmes suivies par un spécialiste. Ainsi, en confiance avec leur médecin traitant, que les patientes jugent compétent en gynécologie, et bénéficiant d'une relation de confiance particulière, plus de femmes acceptaient le THM (50 %) que celles suivies par un gynécologue (40 %,  $p = 0,47$ ).

D'autre part, 1 des 10 médecins recruteurs avait un diplôme universitaire de gynécologie. Elle nous a d'ailleurs fourni 26 % de notre effectif. Ceci a pu être responsable d'un « effet centre » à minima.

Enfin, il a été porté à notre connaissance que certains médecins pré-sélectionnaient les patientes, ne proposant pas aux femmes pour qui ils craignaient des difficultés de communication ou de compréhension.

**D.V.2.b. Biais de mémorisation.**

La ménopause avait eu lieu en moyenne 6,7 ans auparavant et jusqu'à 19 ans pour la plus ancienne. L'acceptabilité du THM a pu être faussée chez certaines femmes qui n'avaient plus de symptôme au moment de l'entretien. Dans leur souvenir, les symptômes pouvaient être plus ou moins invalidants que ce qu'ils avaient été réellement.

**D.V.2.c. Biais de formulation.**

L'utilisation des questions fermées ou à choix multiples a pu entraîner une surestimation des connaissances des patientes sur le THM en ce qui concerne ses effets sur le cancer du côlon ou de l'ovaire et sur la mortalité par cancer du sein.

**D.V.2.d. Biais de compréhension.**

Au cours des entretiens, beaucoup d'informations étaient données, pouvant compromettre leur bonne compréhension. Pour limiter ce biais, le temps nécessaire à la formulation de questions et à leur réponse était pris. L'entretien le plus long a duré 1 heure 5 minutes.

**D.V.2.e. Facteurs de confusion.**

Des causes différentes que la carence hormonale pouvaient provoquer certains des symptômes répertoriés (sevrage tabagique et prise de poids, dysthyroïdie et fléchissement thymique et/ou prise de poids, traitement par statines et douleurs musculo-articulaires). La ménopause, incriminée dans notre étude, n'était peut-être pas l'étiologie à retenir, auquel cas le THM n'était pas le traitement adapté.

## E. CONCLUSION.

Sujet peu abordé par les patientes et les médecins, la ménopause est délaissée.

Phénomène physiologique aux interactions historique, sociale, culturelle, familiale, professionnelle, médicale et psychologique qui la rendent complexe, elle nécessite un diagnostic de situation, et non seulement de pathologie.

Que la prise en charge soit de nature hormonale ou non, médicamenteuse ou pas, il y a toujours quelque chose à faire pour ses femmes à qui, selon elles, « le contraire est trop souvent dit ».

Traitement décrié mais pourtant aujourd'hui réhabilité, efficace contre le syndrome climatérique, le THM ne profite aujourd'hui qu'à peu de femmes. Nous avons montré que l'information au sujet de ses risques et bénéfices permettrait à davantage de femmes de le choisir, de façon éclairée, dans le but de les soulager.

Cependant, le manque de temps des praticiens et leurs propres représentations peuvent rendre l'information difficile. Ayant en mémoire l'histoire du THM, les médecins restent prudents. Le faible nombre d'études sur le THM français et l'absence de recommandations claires entretiennent ces réticences.

Des connaissances actualisées sont nécessaires pour ne pas tomber dans une prudence excessive s'interdisant le THM quelles que soient les situations, sans toutefois compromettre le principe fondamental de « Primum non nocere ».

## Références bibliographiques

1. 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 Jan 1;128(1):144–56.
2. Delanoë D. La ménopause comme phénomène culturel. 2002;(24):57–67.
3. Delanoë D, Héritier F. Sexe, croyances et ménopause. Broché. 2007. 264 p. (Hachette Littérature).
4. Qu'est-ce que la ménopause ? [Internet]. [cited 2017 Aug 17]. Available from: <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/les-chiffres>
5. Population totale par sexe et âge au 1<sup>er</sup> janvier 2017, France métropolitaine–Bilan démographique 2016 | Insee [Internet]. [cited 2017 Sep 2]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926>
6. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):531–9.
7. Tamborini A. Ménopause et THM. *La revue du médicament*. [En ligne]. Octobre 2013, numéro 9, p3-22.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
9. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 2003 Aug 9;362(9382):419–27.
10. Haute Autorité de Santé - Traitements hormonaux de la ménopause [Internet]. [cited 2016 Oct 8]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause)
11. Le THM en France : les chiffres [Internet]. [cited 2017 Aug 13]. Available from: <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/articles-enquetes/125-le-thm-en-france-les-chiffres>
12. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975–4011.
13. Synchronisation des cycles de l'ovaire et de l'utérus. [Internet]. Available from: [http://static1.assistancescolaire.com/t/images/t\\_t204i05z.jpg](http://static1.assistancescolaire.com/t/images/t_t204i05z.jpg)
14. Stages of Reproductive Aging Workshop [Internet]. Medscape. [cited 2017 Apr 4]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/430187>
15. Axe gonadotrope. [Internet]. Available from: <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/images/4bilan1.gif>

16. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med.* 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:14–24.
17. Shifren JL, Gass MLS, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause N Y N.* 2014 Oct;21(10):1038–62.
18. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause N Y N.* 2014 Sep;21(9):924–32.
19. Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Dec;20(6):799–839.
20. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2010 Dec;13(6):509–22.
21. Korkidakis AK, Reid RL. Testosterone in Women: Measurement and Therapeutic Use. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Mar 1;39(3):124–30.
22. Adam T. Poids et ménopause. In: *Gynécologie du sport* [Internet]. Springer, Paris; 2012 [cited 2017 Aug 26]. p. 435–45. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0172-8\\_42](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-8178-0172-8_42)
23. Quincy B. Perimenopausal sleep disturbance: Beyond estrogen replacement. *J Am Acad PAs.* 2013 Jan;26(1):50–54.
24. Guidozi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric.* 2013 Apr 1;16(2):214–9.
25. Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population. *Inpes;* 2012 Oct p. 43–5. Report No.: 421.
26. Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Karim R, et al. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Dec 10;110(50):20290–5.
27. Session plénière : Prévention et traitement des pathologies de la post-ménopause [Internet]. [cited 2017 Aug 20]. Available from: <http://www.gemvi.org/congres-session-101.php>
28. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas.* 2010 Sep;67(1):29–33.
29. Szoeki CEI, Cicuttini F, Guthrie J, Dennerstein L. Self-reported arthritis and the menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2005 Mar;8(1):49–55.
30. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas.* 2017 Sep;103:60–4.
31. Lobersztajn A, Trémollières F. Ménopause et os. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012 Nov 1;41(7):F28–32.

32. Dessapt A-L, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012 Nov 1;41(7):F13–9.
33. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2017 Feb;20(1):11–21.
34. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993 Jun;94(6):646–50.
35. 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 Apr 30;316(18):1105–10.
36. Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, Helms MJ, Sigmon AH, Weinberg T. Alzheimer’s disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol.* 1984 Apr;15(4):335–41.
37. 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 Aug 19;280(7):605–13.
38. 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 Jul 3;288(1):49–57.
39. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2005 Apr 10;114(3):448–54.
40. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation.* 2007 Feb 20;115(7):840–5.
41. 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 May 31;336(7655):1227–31.
42. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2004. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002978.pub2/abstract>
43. Nelson HD. Menopause. *Lancet Lond Engl.* 2008 Mar 1;371(9614):760–70.
44. Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, et al. Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med.* 2017 Oct 1;177(10):1471–9.
45. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med.* 2016 Mar;13(3):305–16.



46. Almeida JPM, Carnide C, Branquinho M, Geraldés F, Aguas F. [Impact of hormone replacement therapy on body weight]. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2011 Oct;33(10):310–4.
47. Kongnyuy EJ, Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 1999. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001018/abstract>
48. Bruyneel M. Sleep disturbances in menopausal women: Aetiology and practical aspects. *Maturitas*. 2015 Jul 1;81(3):406–9.
49. Sarti CD, Chiantera A, Graziottin A, Ognisanti F, Sidoli C, Mincigrucci M, et al. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause. *Menopause*. 2005 Sep 1;12(5):545–51.
50. Ameratunga D, Goldin J, Hickey M. Sleep disturbance in menopause. *Intern Med J*. 2012 Jul;42(7):742–7.
51. Tansupswatdikul P, Chaikittisilpa S, Jaimcharyatam N, Panyakhamlerd K, Jaisamrarn U, Taechakraichana N. Effects of estrogen therapy on postmenopausal sleep quality regardless of vasomotor symptoms: a randomized trial. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2015 Apr;18(2):198–204.
52. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015 Jun;12(6):e1001833; discussion e1001833.
53. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007 Sep 11;69(11):1074–83.
54. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2663–72.
55. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1846–52.
56. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD003799.
57. Zhu L, Jiang X, Sun Y, Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause N Y N*. 2016 Apr;23(4):461–70.
58. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause N Y N*. 2011 Nov;18(11):1172–7.

59. Gay. Les JTA : Traitements hormonaux et dyslipidémie [Internet]. [cited 2017 Mar 3]. Available from: [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=84](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=84)
60. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD002229.
61. Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas*. 2011 Jun;69(2):195–8.
62. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):340–5.
63. Hodis HN, Mack WJ. The Timing Hypothesis: A Paradigm Shift in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease in Women: Part 1, Comparison of Therapeutic Efficacy. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jun;61(6):1005–10.
64. 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 Apr;21(4):363–6.
65. Løkkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2266–9.
66. Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and the risk of stroke: perspectives ten years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2012 Jun;15(3):229–34.
67. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Apr;13(4):220–31.
68. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med*. 2009 Jan;122(1):42–52.e2.
69. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, Group for the HR. Quality-of-Life and Depressive Symptoms in Postmenopausal Women After Receiving Hormone Therapy: Results From the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Trial. *JAMA*. 2002 Feb 6;287(5):591–7.
70. VIDAL - FEMSEPT 100 µg/24 h disp transderm - Effets indésirables [Internet]. [cited 2017 Sep 16]. Available from: [https://www.vidal.fr/Medicament/femsept-6640-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/femsept-6640-effets_indesirables.htm)
71. VIDAL - CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg cp pellic - Effets indésirables [Internet]. [cited 2017 Sep 16]. Available from: [https://www.vidal.fr/Medicament/climaston\\_0\\_5\\_mg\\_2\\_5\\_mg\\_cp\\_pellic-101407-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/climaston_0_5_mg_2_5_mg_cp_pellic-101407-effets_indesirables.htm)
72. Le département Prévention, pôle Santé publique et soins (PSPS)-INCa. TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNopause ET RISQUES DE CANCERS. Institut national du cancer; 2015 février p. 8.
73. Humans IWG on the E of CR to. Pharmaceuticals. International Agency for Research on Cancer; 2012.

74. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
75. 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 Epidemiol Sante Publique*. 2008 Oct;56(5):297–301.
76. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7 Suppl 1):s1–66.
77. Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2012 Jun;15(3):241–9.
78. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353–68.
79. 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 postmenopausal women in France. *PloS One*. 2013;8(11):e78016.
80. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jun;145(2):535–43.
81. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet Lond Engl*. 2005 May 30;365(9470):1543–51.
82. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000402.pub4/abstract>
83. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl*. 2015 May 9;385(9980):1835–42.
84. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):991–1004.
85. Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol*. 2016 May 1;31(5):481–9.
86. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY-C, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2012 Jan 15;130(2):419–30.

87. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, et al. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4021–8.
88. Yu X, Zhou S, Wang J, Zhang Q, Hou J, Zhu L, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2017 Sep;24(5):643–57.
89. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Dec;100(12):4588–94.
90. Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M, Holst T von, Solomayer EF, Lange S, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Apr 1;196(4):342.e1-342.e9.
91. Pines A. Withdrawal of hormone therapy and increased risk of cardiovascular disease. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2016 Jun;19(3):249–51.
92. Traitement hormonal de la ménopause (THM) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Oct 7]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM/(offset)/0)
93. Hunter MS, Griffiths A, Mann E, Moss-Morris R, Smith M, Slade P. NICE guidance on menopause: cognitive behavioural therapy is an effective non-hormonal intervention for managing vasomotor symptoms. *BMJ.* 2015;351:h6434.
94. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N.* 2017 Jul;24(7):728–53.
95. Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2017 Jul;23(7):869–80.
96. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2016 Apr;19(2):109–50.
97. Breast Cancer Risk Assessment Tool [Internet]. [cited 2017 Sep 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/bcrisktool/>
98. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass MLS, Shifren JL, Stuenkel CA, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause N Y N.* 2015 Mar;22(3):247–53.
99. European Medicines Agency - Find medicine - Duavive [Internet]. [cited 2017 Sep 11]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002314/human\\_med\\_001824.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002314/human_med_001824.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

100. Bazedoxifene for HRT? *Drug Ther Bull.* 2017 Apr;55(4):42–4.
101. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition\*. *Hum Reprod.* 2003 Jan 1;18(1):199–206.
102. DRAPIER-FAURE E. Le traitement hormonal des ménopauses précoces : une véritable substitution ? *Extr Mises À Jour En Gynécologie Médicale.* 2009 Sep 12;9.
103. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women | Cochrane [Internet]. [cited 2017 Sep 11]. Available from: /CD008536/MENSTR\_short-term-and-long-term-effects-tibolone-postmenopausal-women
104. AFSSA. « SÉCURITÉ ET BÉNÉFICES DES PHYTO-ESTROGÈNES – RECOMMANDATIONS ». 2005.
105. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N.* 2015 Nov;22(11):1155-1172; quiz 1173-1174.
106. Anses. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) Tome 1 Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. 2011 juin.
107. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust.* 2002 Oct 21;177(8):440–3.
108. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD001500.
109. Berthélémy S. Ménopause : accompagnement à l'officine. *Actual Pharm.* 2015 Mar 1;54(544):40–4.
110. Michaud T. Quoi de neuf en dermatologie instrumentale ? *Ann Dermatol Vénérologie.* 2015 Dec 1;142:S8–17.
111. Putterman P. Une cure de rajeunissement vaginal sans estrogènes, ou comment faire disparaître une atrophie vulvovaginale et ses symptômes à l'aide d'un traitement par laser CO2 fractionné. 2015;20(10):45–53.
112. INPES. Le guide nutrition à partir de 55 ans. 2015.
113. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD006108.
114. O'Connor DL, Blake J, Bell R, Bowen A, Callum J, Fenton S, et al. Consensus canadien sur la nutrition féminine : adolescence, reproduction, ménopause et au-delà. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Jun 1;38(6):555–609.e19.
115. Eisenhardt S, Fleckenstein J. Traditional Chinese medicine valuably augments therapeutic options in the treatment of climacteric syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jul 1;294(1):193–200.
116. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 30;(7):CD007410.

117. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. 2013 Mar;20(3):291–8.
118. Wang Y, Shan W, Li Q, Yang N, Shan W. Tai Chi Exercise for the Quality of Life in a Perimenopausal Women Organization: A Systematic Review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2017 Aug;14(4):294–305.
119. Goldstein KM, Shepherd-Banigan M, Coeytaux RR, McDuffie JR, Adam S, Befus D, et al. Use of mindfulness, meditation and relaxation to treat vasomotor symptoms. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2017 Apr;20(2):178–82.
120. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD008582.
121. L'hypertension artérielle / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2017 Oct 30]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-hypertension-arterielle>
122. OCDE. Population en surpoids ou obèse [Internet]. OECD Publishing; 2014. Available from: [http://www.oecd-ilibrary.org/fr/social-issues-migration-health/overweight-or-obese-population/indicator/french\\_debbee4b-fr](http://www.oecd-ilibrary.org/fr/social-issues-migration-health/overweight-or-obese-population/indicator/french_debbee4b-fr)
123. Wallace WA, Price VH, Elliot CA, MacPherson MB, Scott BW. Hormone replacement therapy acceptability to Nottingham post-menopausal women with a risk factor for osteoporosis. *J R Soc Med*. 1990 Nov;83(11):699–701.
124. Goldstein S. Un outil efficace de prise en charge de la ménopause en première ligne. *Can Fam Physician*. 2017 Apr 1;63(4):e219–22.
125. GEMVI, Groupe d'Etude sur la Ménopause et le vieillissement hormonal [Internet]. [cited 2017 Sep 1]. Available from: <http://www.gemvi.org/>
126. Mendoza N, Hernández C, Cornellana MJ, Carballo A, Llana P, Harvey X, et al. Factors determining the use of hormonal therapy and phytotherapy in Spanish postmenopausal women. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2016 Aug;19(4):375–80.
127. Tao M, Teng Y, Shao H, Wu P, Mills EJ. Knowledge, Perceptions and Information about Hormone Therapy (HT) among Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Synthesis. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Sep 16;6(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174976/>
128. Ghali WA, Freund KM, Boss RD, Ryan CA, Moskowitz MA. Menopausal hormone therapy: physician awareness of patient attitudes. *Am J Med*. 1997 Jul;103(1):3–10.
129. Gass-Jégu F, Damase-Michel C, Hurault-Delarue C, Bourrel R, Montastruc J-L. [Analysis of prescriptions associated to hormone replacement therapy in Midi-Pyrénées region]. *Thérapie*. 2012 Apr;67(2):121–8.
130. Lunny CA, Fraser SN. The use of complementary and alternative medicines among a sample of Canadian menopausal-aged women. *J Midwifery Womens Health*. 2010 Aug;55(4):335–43.

131. Ngo H-T. Etude des freins et leviers entourant la prescription du Traitement hormonal de la ménopause en Médecine Générale. [Internet] [Diplôme d'Etat - Médecine]. Université de Montpellier UFR Médecine; 2016 [cited 2017 Aug 13]. Available from: <http://www.biu-montpellier.fr/florabium/jsp/nomem.jsp?NOMEM=2016MONT1261>
132. Nalet P. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) chez les jeunes médecins généralistes de Gironde : Connaissances, attitudes et pratiques. Bordeaux; 2015.
133. Ordre National des Médecins, Conseil National de l'Ordre. La démographie médicale En Région Haute-Normandie Situation en 2015. 2015.
134. Sarrel P, Portman D, Lefebvre P, Lafeuille M, Grittner AM, Fortier J, et al. Incremental direct and indirect costs of untreated vasomotor symptoms. *Menopause*. 2015 Mar 1;22(3):260–6.

## Annexes

**Annexe 1** : Molécules et thérapeutiques disponibles en France en 2017.

**Annexe 2** : Algorithme de prise en charge de la ménopause.

**Annexe 3** : Traitements locaux hormonaux disponibles en France en 2017

**Annexe 4** : Hydratants vulvo-vaginaux et lubrifiants disponibles en France en 2017.

**Annexe 5** : Courrier d'information aux patientes.

**Annexe 6** : Questionnaire.

**Annexe 7** : Exemples d'échelles de mesure de la qualité de vie chez les femmes ménopausées.



## **Annexe 1** : Molécules et thérapeutiques disponibles en France en 2017.

Les traitements sont classés selon leur nature hormonale (œstrogène ou progestative ou combiné) selon la voie d'administration (percutanée ou orale)

### **OESTROGENES :**

- **Gels.**

*Delidose*® : 0,5 ou 1 mg.

*Estréva*® : 0,5 mg.

*Oestrodose*® : 0,75 mg.

Les gels s'appliquent sur le ventre, les bras, les cuisses (en évitant les seins et les muqueuses). Ils s'appliquent sur la peau, sans masser, après la toilette, laisser sécher avant de s'habiller.

- **Dispositifs transdermiques, 2 fréquences d'administration :**

- **2 patchs par semaine (en µg /24h).**

*Dermestril*® : 25 / 50 ou 100.

*Oesclim*® : 25 / 37,5 / 50 ou 75.

*Thaïs*® : 25 ou 50.

*Vivelledot*® : 25 / 37,5 / 50 / 75 ou 100.

- **1 patch par semaine (en µg/24h).**

*Dermestril septem*® : 25 / 50 ou 75.

*Estrapatch*® : 40 / 60 ou 80.

*Femsept*® : 50 / 75 ou 100.

*Thaïs sept*® : 25 / 50 ou 75.

- **Comprimés :**

*Physiogine*® : 1 mg.

*Progynova*®

*Estrofem*®

*Oromone*®

*Provames*®

Des comprimés de 1 ou 2 mg existent pour les 4 derniers traitements cités.

L'application de gel ou la prise de comprimés à base d'œstradiol se fait pendant 24 à 28 jours associé à 12 jours de progestatif chez les femmes non hystérectomisées. Ils sont

détaillés ci-dessous. Il peut y avoir une interruption du traitement pendant 2 à 7 jours, durée pendant laquelle des saignements surviennent.

**PROGESTATIFS :** (Uniquement par voie orale pour les formes non combinées aux œstrogènes)

—> Progestérone naturelle micronisée (100 ou 200 mg) :

*Estima*<sup>®</sup>

*Utrogestan*<sup>®</sup>

*Progestan*<sup>®</sup>

—> Isomère de la progestérone :

*Duphaston*<sup>®</sup> : 10 mg.

—> Progestatifs dérivés de la progestérone : classes des prégnanes et des norprégnanes :

*Androcur*<sup>®</sup> : acétate de cyprotérone, 50 ou 100 mg.

*Colprone*<sup>®</sup> : médrogestone, 5 mg.

*Lutéran*<sup>®</sup> : acétate de chlormadinone, 5 ou 10 mg.

*Lutényl*<sup>®</sup> : acétate de nomégestrol, 3,75 / 5 mg.

*Surgestone*<sup>®</sup> : promégestone, 0,125 / 0,25 / 0,5 mg.

## **ASSOCIATIONS OESTRO-PROGESTATIVES :**

—> Administration séquentielle avec hémorragie de privation : 2 modalités et plusieurs voies d'administration.

**Continue**, 28 jours sur 28.

✓ **Estradiol + isomère de la progestérone par voie orale :**

*Climaston*<sup>®</sup> 1/10 ou 2/10 : 1 ou 2 mg d'œstradiol seuls pendant 14 jours puis associés à 10 mg de dydrogestérone les 14 jours suivants.

✓ **Estradiol + progestatifs dérivés de la testostérone :**

- Par voie orale :

*Trisequens*<sup>®</sup> : 2 mg d'œstradiol seul pendant 18 jours puis associé à 1 mg d'acétate de noréthindrone pendant 10 jours.

*Novofemme*<sup>®</sup> : 1 mg d'œstradiol seul pendant 16 jours puis associé à 1 mg d'acétate de noréthistérone pendant 12 jours.

- Par voie transdermique :

*Femsept combi*<sup>®</sup> : 1 patch de 50 µg/24h d'œstradiol par semaine pendant 2 semaines puis 1 patch de 50 µg/24h d'œstradiol associé à 1,5 mg de lévonorgestrel par semaine pendant 2 semaines.

### **Discontinue, 21 jours sur 28.**

Uniquement par voie orale, progestatif dérivé de la progestérone.

*Climène*<sup>®</sup> : 2 mg de valérate d'œstradiol pendant 11 jours puis associé à 1 mg d'acétate de cyprotérone du 12<sup>e</sup> au 21 jour.

*Divina*<sup>®</sup> : 2 mg de valérate d'œstradiol pendant 11 jours puis associés à 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone du 12<sup>e</sup> au 21 jour.

—> **Administration combinée continue 28 jours/28 sans hémorragie de privation.**

- ✓ **Oestradiol + isomère de la progestérone par voie orale :**

*Climaston*<sup>®</sup> 0,5/2,5 ou 1/5 : 0,5 ou 1 mg d'œstradiol et 2,5 ou 5 mg de dydrogestérone.

- ✓ **Oestradiol + progestatif dérivé de la progestérone par voie orale.**

*Duova*<sup>®</sup> 1/2,5 ou 1/5 ou 2/5 : 1 ou 2 mg d'œstradiol + 2,5 ou 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone.

- ✓ **Oestradiol + progestatif dérivé de la testostérone.**

- Voie orale

*Activelle*<sup>®</sup> : 1 mg d'œstradiol + 0,5 mg de noréthistérone.

*Angeliq*<sup>®</sup> : 1 mg d'œstradiol + 2 mg de drospirénone.

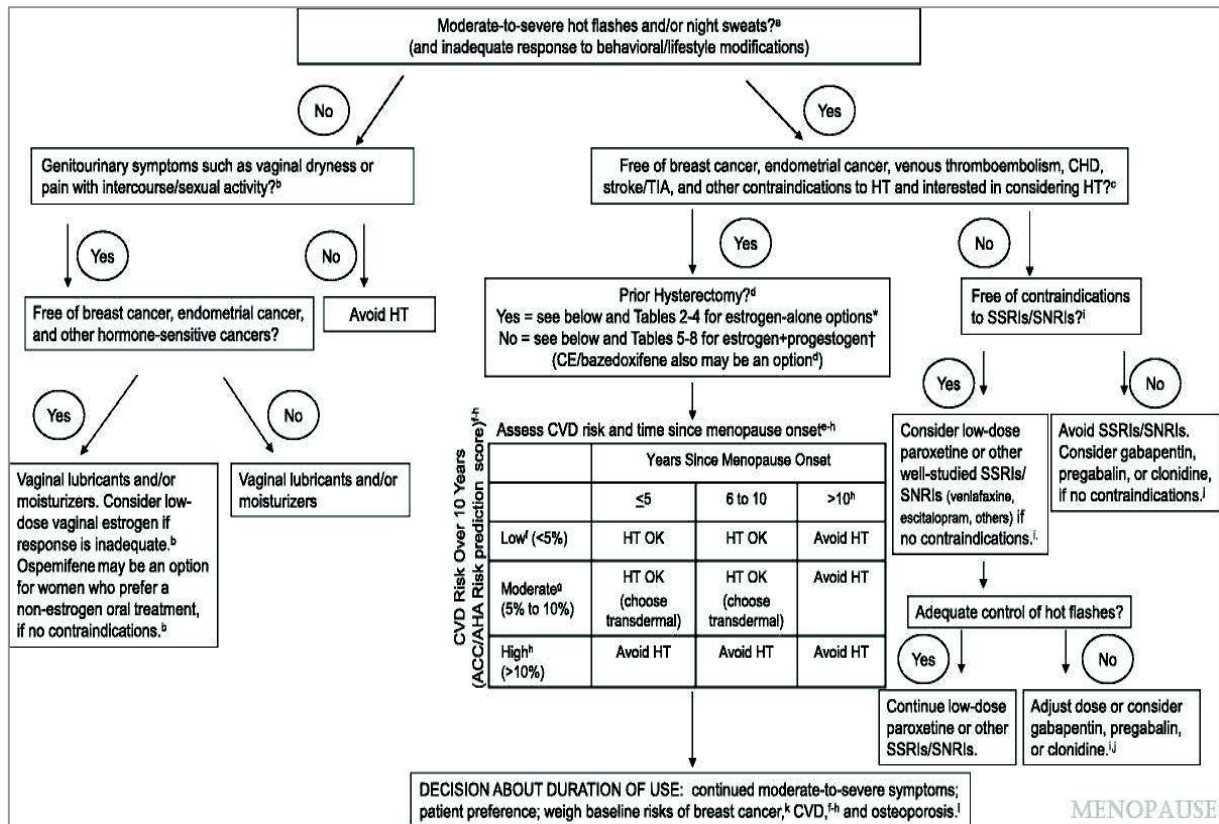
*Climodiène*<sup>®</sup> : 2 mg d'œstradiol + 2 mg de gestodène.

*Kliogest*<sup>®</sup> : 2 mg d'œstradiol + 1 mg d'acétate de noréthindrone.

- Voie transdermique

*Femseptivo*<sup>®</sup> : 1,5 mg d'œstradiol + 0,525 mg de lévonorgestrel.

## Annexe 2 : Algorithme de prise en charge de la ménopause de la NAMS.



Ospemifene : SERM, non commercialisé en France. Sa prise est orale.

### **Annexe 3 : Traitements locaux hormonaux disponibles en France en 2017.**

- **Crème :**

**Promestriène :**

- ✓ Colpotrophine® (distribution interrompue en septembre 2016 devant des problèmes de stabilité d'un conservateur créant des perturbations dans le marché des crèmes vaginales à base d'œstrogène)

**Oestriol :**

- ✓ Gydrelle®
- ✓ Physiogine®
- ✓ Trophicrème®

- **Gélule vaginale :**

**Oestriol :**

- ✓ Blissel®
- ✓ Physiogine®

**Oestriol + Lacto Bacillus + Progestérone :**

- ✓ Florgynal®
- ✓ Trophigil®

**Promestriène :**

- ✓ Colpotrophine®

- **Anneau :**

**Hémihydrate d'oestradiol :**

- ✓ Estring®

**Annexe 4** : Hydratants vulvo-vaginaux et lubrifiants disponibles en France en 2017.

Produits aux propriétés hydratantes et lubrifiantes :

Ainara<sup>®</sup>, Gynofit<sup>®</sup>, Hydralin<sup>®</sup>, Saugella<sup>®</sup>,

Produits aux propriétés lubrifiantes :

Bartoline<sup>®</sup>, Monasens<sup>®</sup>, Oxens<sup>®</sup>, Saforelle lubrifiant<sup>®</sup>, Sensilube<sup>®</sup>, Serelys<sup>®</sup>, Taïdo<sup>®</sup>

**ANNEXE 5** : courrier aux patientes volontaires.

LETTRE D'INFORMATIONS : THESE DE MEDECINE GENERALE SUR LE  
TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE.

Madame,

Je m'appelle Marie – Caroline VIENET, je suis actuellement médecin généraliste remplaçante. Je travaille à l'élaboration de ma thèse afin de terminer mes études.

J'ai choisi comme sujet la ménopause et plus précisément sa prise en charge par le traitement hormonal.

En tant que médecin mais aussi en tant que femme, je sais et j'imagine qu'il s'agit d'un moment de transition qui peut s'avérer délicat.

Plusieurs possibilités de prise en charge existent. Le traitement hormonal en fait partie. Il est vrai que ce dernier a fait polémique au début des années 2000 semant l'inquiétude auprès des patientes et l'incertitude parmi les médecins.

Le but de mon étude est de m'intéresser à votre vécu de la ménopause, à sa prise en charge et de vous informer sur les bénéfices et risques d'un tel traitement tel qu'ils sont connus en 2017. Ainsi, en connaissance de cause, vous serez à même de choisir d'être traitée ou non si votre médecin le juge nécessaire.

Dans la pratique, une fois l'accord donné à votre médecin de participer à l'étude, il/elle me communiquera vos coordonnées téléphoniques. Notre premier contact servira à vérifier que votre profil coïncide bien avec celui recherché et nous fixerons un deuxième entretien téléphonique d'une petite demi-heure où je vous poserai une trentaine de courtes questions à choix multiple.

A tout moment, vous pouvez, bien évidemment, interrompre votre participation.

Sachez que toutes les données seront anonymes et qu'aucune prescription ne sera faite au décours des entretiens.

Un grand merci par avance pour l'aide précieuse que vous fournirez à mon travail.

Pour plus d'informations, n'hésitez pas à me contacter : [mcvienetb@gmail.com](mailto:mcvienetb@gmail.com)

A bientôt.

Marie – Caroline

## Annexe 6 : Questionnaire.

1. Quel est votre âge ?

2. Quel est ou était votre métier ?

3. Etes-vous toujours en activité ?

Oui

Non

4. Vous concernant,

Quelle est votre taille ?

Quel est votre poids ?

IMC :

5. Concernant vos facteurs de risque cardiovasculaire, présentez-vous ou prenez-vous un traitement pour

	Oui	Non
De l'hypertension artérielle ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Du cholestérol ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Du diabète ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un tabagisme actif ou interrompu depuis moins de 3 ans ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Une consommation d'alcool supérieure à 2 verres/jour ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Un antécédent familial d'infarctus du myocarde, de mort subite ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) avant 55 ans chez votre père ou 65 ans chez votre mère ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Vous-même ou un des membres de votre famille, avez-vous, actuellement, ou avez-vous eu, dans le passé, un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'utérus ?

Oui

Non

Si oui, précisez la personne et l'organe atteints ainsi que l'âge au moment du diagnostic

7. Autres événements vous concernant sur le plan gynécologique, cardiovasculaire (phlébite, embolie pulmonaire, AVC, infarctus du myocarde), du foie ?

8. Quel(s) traitement(s) prenez-vous au quotidien ?

9. Concernant vos cycles :

Absence de règles depuis plus de 12 mois sans contraceptif (ménopause).

Absence de règles mais sous contraceptif progestatif (statut ménopausique indéterminé).

Absence de règles suite à une hystérectomie ou ovariectomie.

Cycles réguliers en l'absence de contraception hormonale.

Cycles réguliers sous contraception oestro-progestative (statut ménopausique indéterminé).

Cycles irréguliers ayant motivé ou non la prise d'un progestatif.

Si vous êtes ménopausée, nombre de mois / années depuis les dernières règles :

10. Vous qualifieriez votre activité sexuelle de ?

Régulière

Irrégulière

Absente



11. Quel(s) symptôme(s) de la ménopause présentez-vous ou avez-vous présenté ?

- Bouffées de chaleur
- Sueurs nocturnes
- Sécheresse vulvo-vaginale, douleurs lors des rapports sexuels
- Baisse de la libido
- Troubles urinaires
- Prise de poids
- Fatigue
- Sécheresse cutanée
- Ostéoporose, fracture, douleurs articulaires.
- Troubles du sommeil
- Troubles de l'humeur : tendance dépressive, nervosité, irritabilité
- Troubles cognitifs : perte de mémoire, perte d'attention

12. A quel âge avez-vous ressenti le premier symptôme ?

13. A combien estimeriez-vous la gêne éprouvée, zéro étant l'absence de gêne et 10 étant la gêne maximale imaginable, pour chacun des symptômes dont vous souffrez ou avez souffert ?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Bouffées de chaleur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sueurs nocturnes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sécheresse vulvo-vaginale, douleurs lors des rapports	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Baisse de la libido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Troubles urinaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prise de poids	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fatigue	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sécheresse cutanée	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ostéoporose, fracture, douleurs articulaires	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Troubles du sommeil	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Troubles de l'humeur : tendance dépressive, nervosité, irritabilité	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Troubles cognitifs : perte de mémoire, perte d'attention	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. Considérez-vous que ces symptômes sont l'expression d'un phénomène naturel et qu'il faut les supporter de façon transitoire sans traitement ?

- Oui
- Non
- Cela dépend de ma gêne

15. Durant sa vie, combien de temps, pensez-vous, qu'une femme puisse être incommodée par ces symptômes en l'absence de traitement ?

16. Avez-vous déjà parlé de vos symptômes à un médecin ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ?

17. Votre médecin, généraliste ou gynécologue, vous a-t-il déjà interrogé sur la survenue de symptômes liés à la ménopause ?

- Oui
- Non

18. Avez-vous déjà entendu parler des traitements de la ménopause suivants ?

- Hormonal
- Non hormonal
- Mesures hygiéno diététiques ( alimentation, exercice physique...)
- Non, aucun de ces traitements.

19. Concernant le traitement hormonal, savez-vous qu'il existe

- Des comprimés
- Des patchs
- Du gel
- Aucun

20. Avez-vous reçu un traitement pour soulager les symptômes liés à la ménopause ?

- Oui
- Non

Si non, passer directement à la question 32.

21. Qui vous l'a prescrit ?

- Votre médecin généraliste
- Votre gynécologue
- Votre sage femme
- Sans prescription
- Un autre spécialiste.

Préciser.

22. Combien de temps après votre ménopause a-t-il été débuté ?

23. Lequel ?

- Hormonal
- Non hormonal
- Traitement local symptomatique
- Vous ne savez pas.

Nom du médicament

24. Le jugez-vous efficace, même partiellement ?

- Oui
- Non

25. Diriez-vous que sa prise vous fait peur ?

- Oui
- Non

26. Si oui, de quel(s) événement(s) avez-vous peur ?

27. Le prenez-vous encore actuellement ?

- Oui
- Non

28. Si oui, depuis combien de temps ?

29. Si non, combien de temps l'avez-vous pris ?

- Moins de 1 an
- Entre 1 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Plus de 10 ans

30. L'avez-vous arrêté

- Sur avis de votre médecin ?  
 De vous-même sans consulter votre médecin ?

Pourquoi ?

31. Si c'était à refaire, recommenceriez-vous ?

- Oui  
 Non

Pourquoi ?

Passer à la question 37.

32. Vous n'avez reçu aucun traitement (hormonal ou autre), pourquoi ?

- Vous n'êtes pas encore ménopausée  
 Vous l'avez refusé  
 Vous n'estimez pas en avoir besoin  
 On ne vous l'a pas proposé  
 Vous ne connaissiez pas la possibilité d'un traitement

33. Vous l'avez refusé, pourquoi ?

34. Même si vous l'avez refusé dans le passé, en l'état actuel auriez-vous finalement souhaité ou souhaiteriez-vous recevoir un THM ?

- Oui  
 Non

35. Si vous avez été jusque ici peu gênée, souhaiteriez-vous recevoir un THM si les symptômes s'intensifiaient ?

- Oui  
 Non

36. Si non, pourquoi ?

37. Savez-vous que le risque de cancer du sein est augmenté sous THM ? (9 cas supplémentaires pour 10 000 femmes traitées par an)

- Oui  
 Non

38. Savez-vous que cependant il en diminue sa mortalité ? (jusqu'à - 63 %)

- Oui  
 Non

39. Savez-vous que le THM augmente faiblement le risque de cancer de l'ovaire ? (1 cas supplémentaire pour 1000 femmes traitées)

- Oui  
 Non

40. Savez-vous que le THM est efficace contre le syndrome climatérique (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes troubles génito-urinaires et douleurs articulaires) (réduction de 75% de la fréquence et de 87% l'intensité des bouffées de chaleur) ?

- Oui  
 Non

41. Savez-vous que le THM diminue le risque d'infarctus du myocarde s'il est débuté rapidement après le début de la ménopause ? (- 32 à 52 %)

- Oui  
 Non

42. Savez-vous que le THM diminue l'ostéoporose et le risque de fracture ? (- 26 %)

- Oui  
 Non

43. Savez-vous que le THM diminue le risque de cancer du colon (- 20 à 44 %) (7) (8)

- Oui  
 Non

44. En sachant tout cela, accepteriez-vous de prendre un THM ?

- Oui
- Non
- En reflexion

Pourquoi ?

45. Si oui, accepteriez-vous de vous soumettre à un suivi régulier comprenant un examen médical annuel et une mammographie tous les 2 ans (recommandations concernant toutes les femmes entre 50 et 74 ans traitée ou non dans le cadre du dépistage du cancer du sein) ?

- Oui
- Non

46. Votre médecin généraliste vous a-t-il déjà parlé du THM ?

- Oui
- Non

47. Etes-vous suivie par un gynécologue ? (consultation annuelle minimum)

- Oui
- Non

48. Si oui, vous a-t-il déjà parlé du THM ?

- Oui
- Non

**Annexe 7** : Exemples d'échelles de mesure de la qualité de vie en cours de ménopause.

Échelle de mesure	Auteur	Domaines étudiés	Items
Échelle climatérique de Greene Greene Climateric Scale	Greene J 1976-1998	Psychologique Somatique Vasomotricité	Liste de symptômes
Questionnaire de santé des femmes Women's Health Questionnaire	Hunter M 1992-1998	Humeur dépressive Symptômes somatiques Vasomotricité Anxiété, crainte Comportement sexuel Troubles du sommeil Symptômes menstruels Mémoire, concentration, séduction	Expressions complètes Symptômes et sensations
Qualifemme	Floch JP 1994	Psychosocial Climatérique Somatiques	Liste de symptômes
Le questionnaire spécifique qualité de vie et ménopause The Menopause-Specific QOL Questionnaire MENOQOL	Hilditch T 1996	Vasomotricité Psychosocial Physique Sexuel	Liste de symptômes, de signes et de sensations
Menopause Rating Scale (MRS) Échelle évaluation de la ménopause	Schneider HP 1996-2000	Psychologique Somato-végétatif Urogénital	Liste de symptômes
Menopause symptoms list (MSL) Liste des symptômes de la ménopause	Perz JM 1996	Psychologique Vasomotricité Somatique en général	Liste de symptômes
Menopause Quality of Life Scale MQOL Échelle de la qualité de vie et ménopause	Jacobs P 2000	Physique Vasomotricité Psychosocial Sexuel	Expressions complètes Symptômes et sensations
Utian Quality of Life Scale Échelle qualité de vie d'Utian	Utian W 2002	Profession Liens avec la santé Émotions Qualité de vie sexuelle	Expressions complètes Symptômes et sensations

## Résumé

**Introduction** : Le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) est aujourd'hui peu prescrit alors qu'il est le traitement le plus efficace contre le syndrome climatérique. Les polémiques qu'il a suscitées ont semé le doute sur sa sécurité d'emploi chez les médecins et les patientes.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact d'une information conforme aux dernières données scientifiques au sujet de ses risques et bénéfices sur le choix des femmes à y avoir recours ou non (acceptabilité). L'objectif secondaire était de dresser un état des lieux du vécu et de la prise en charge de la ménopause ainsi que des connaissances des traitements par les femmes.

**Méthode** : Une étude observationnelle descriptive transversale a été menée auprès de femmes âgées de 45 à 60 ans, symptomatiques d'une carence œstrogénique indépendamment du statut ménopausique, recrutées par leur médecin généraliste en consultation, dans l'Eure et la Seine-Maritime. Elle consistait en la réalisation d'entretiens téléphoniques au cours desquels un recueil de données par hétéro-questionnaire anonyme et une information standardisée au sujet des risques et bénéfices du THM étaient faits

**Résultats** : 135 entretiens ont été effectués du 27 avril au 23 août 2017. L'information délivrée a permis d'augmenter l'acceptabilité du THM chez ces femmes symptomatiques, passant de 1 à 46 %. Après information, le pourcentage de femmes traitées passait de 11 à 32 % de notre effectif global. Plus de trois quarts des femmes n'avaient pas été questionnées par leur médecin sur la présence de symptômes en lien avec la ménopause dont 31 (23 %) ne les avaient pas non plus signalés alors que 12 d'entre elles les jugeaient invalidants soit 9 % de l'effectif total. 40 % des femmes suivies par un gynécologue avaient reçu une information sur le THM préalablement à l'étude contre 16 % des femmes suivies par un généraliste ( $p = 0,04$ ).

**Conclusion** : Informer les patientes des risques et bénéfices du THM avait pour effet d'augmenter le nombre de femmes prêtes à y avoir recours, leur permettant ainsi une meilleure prise en charge de leurs symptômes. La formation continue pourrait aider les médecins à clarifier leurs idées au sujet du THM pour permettre une plus large information des patientes et une meilleure prise en charge de la ménopause.

**Mots clés** : traitement hormonal de la ménopause, syndrome climatérique, acceptabilité, information, prise en charge, médecin généraliste.

## Guide d'aide à la prescription du THM

Supplément de la thèse :

« Traitement hormonal de la ménopause : quelle est l'acceptabilité des femmes symptomatiques seino-marines et euroises de 45 à 60 ans en 2017 »

## SOMMAIRE

- I. Œstrogènes.
- II. Progestatifs.
- III. Principes généraux.
- IV. Le THM en pratique.
- V. Molécules et thérapeutiques disponibles en France en 2017.
  - 1. Œstrogènes.
  - 2. Progestatifs.
  - 3. Associations œstro-progestatives.



## I. Œstrogènes.

But : supplémentation de la carence pour soulager les symptômes.

Paramètres importants :

- la voie d'administration
- le délai d'introduction
- la nature (en France : œstradiol)

Lorsqu'ils sont administrés seuls, le risque de cancer du sein n'est pas augmenté par rapport à la population générale.

+	-
<b>Toutes voies d'administration</b>	
<u>Si débuté avant 10 ans de ménopause et/ou 60 ans</u> Protection coronarienne	
Améliore l'ostéoporose et diminue les fractures	
<b>Per os</b> (effet de 1 <sup>er</sup> passage hépatique)	
	Majoration du risque de - AVC - MTEV
<b>Transdermique</b> (absence d'effet de 1 <sup>er</sup> passage hépatique)	
Sans influence sur le risque de - AVC - MTEV	

## II. Progestatifs.

But : protection de l'endomètre (non nécessaire chez femmes hystérectomisées).

Paramètre important :

- Sa nature.

En population générale, le cancer de l'endomètre est 8 fois moins fréquent que celui du sein.

	+	-	
<b>TOUS PROGESTATIFS</b>		Augmentation du risque de cancer du sein	Augmentation du risque de MTEV
- Naturel - De synthèse		Faible voire nulle Dérivés testostérone > dérivés progestérone	+ ++
<b>NATUREL</b>		Protection insuffisante de l'endomètre	
- Progestérone - Dydrogestérone		Quelle que soit la durée A partir de 5 ans	
<b>DE SYNTHESE</b>	Bonne protection de l'endomètre	Diminue les effets des œstrogènes sur le HDL-cholestérol	
- Dérivés de la progestérone		+	
- Dérivés de la testostérone		++	

### III. Principes généraux.

Le traitement sera prescrit au plus tôt après le diagnostic de la ménopause, non envisagé après 10 ans de ménopause ou 60 ans, en l'absence de contre-indication.

La durée du traitement devra être la plus courte possible, idéalement inférieure à 5 ans.

La nécessité de le poursuivre devra être réévaluée au minimum une fois par an.

Le schéma séquentiel entraînerait un sur risque moindre de cancer du sein que le schéma continu.

### IV. Le THM en pratique.

Prescrire de l'œstrogène transdermique et de la progestérone naturelle per os semble être le meilleur compromis en termes de risques et de bénéfices.

Il est adapté même en cas de :

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie**
- Tabagisme
- **Surpoids ou obésité**
- Antécédent d'**AVC**, à distance de l'épisode
- Antécédent d'**infarctus du myocarde (IDM)**, à distance de l'épisode
- **Antécédent familial d'IDM ou de mort subite** chez parent du 1<sup>er</sup> degré avant 55 ans chez le père ou 65 ans chez la mère.
- Antécédent de **MTEV** : à discuter si épisode isolé, ancien, avec facteur déclenchant.
- **Antécédent familial de cancer de l'ovaire ou de l'utérus.**

Toutes formes sont contre-indiquées en cas d'antécédent personnel de **cancer hormono-dépendant** (sein, ovaire, endomètre).

En cas d'**antécédent familial de cancer du sein** (en l'absence de forme familiale génétique et patiente porteuse), le THM n'est pas contre-indiqué mais son utilisation devra être « prudente » en favorisant un progestatif naturel.

Un avis cardiologique peut être demandé pour apprécier le risque cardiovasculaire global et discuter une contre-indication au traitement devant plusieurs facteurs de risque.

Il faudra s'assurer de la bonne observance de la progestérone. Si le gel ou le timbre d'œstrogène est bien appliqué mais que le comprimé de progestérone n'est pas pris, le sur-risque de cancer l'endomètre apparaît. Dans ce cas, la prescription d'une forme orale combinant œstradiol et progestérone naturelle peut être une alternative adaptée.

## V. Molécules et thérapeutiques disponibles en France en 2017.

Les traitements sont classés selon leur nature hormonale (œstrogène ou progestative ou combiné) selon la voie d'administration (percutanée ou orale).

### 1. OESTROGENES :

#### a. Gels.

- *Delidose*<sup>®</sup> : 0,5 ou 1 mg.
- *Estréva*<sup>®</sup> : 0,5 mg.
- *Oestrodose*<sup>®</sup> : 0,75 mg.

Les gels s'appliquent sur le ventre, les bras, les cuisses (en évitant les seins et les muqueuses). Ils s'appliquent sur la peau, sans masser, après la toilette, laisser sécher avant de s'habiller.

#### b. Dispositifs transdermiques, 2 fréquences d'administration :

- 2 patchs par semaine (en µg /24h).
- *Dermestril*<sup>®</sup> : 25 / 50 ou 100.
- *Oesclim*<sup>®</sup> : 25 / 37,5 / 50 ou 75.
- *Thaïs*<sup>®</sup> : 25 ou 50.
- *Vivelledot*<sup>®</sup> : 25 / 37,5 / 50 / 75 ou 100.
  
- 1 patch par semaine (en µg/24h).
- *Dermestril septem*<sup>®</sup> : 25 / 50 ou 75.
- *Estrapatch*<sup>®</sup> : 40 / 60 ou 80.
- *Femsept*<sup>®</sup> : 50 / 75 ou 100.
- *Thaïs sept*<sup>®</sup> : 25 / 50 ou 75.

#### c. Comprimés :

- *Physiogine*<sup>®</sup> : 1 mg (œstriol)
- *Progynova*<sup>®</sup>
- *Estrofem*<sup>®</sup>
- *Oromone*<sup>®</sup>
- *Provames*<sup>®</sup>

Des comprimés de 1 ou 2 mg existent.

L'application de gel ou la prise de comprimés à base d'œstradiol se fait pendant 24 à 28 jours associé à 12 jours de progestatif chez les femmes non hystérectomisées. Ils sont détaillés ci-dessous. Il peut y avoir une interruption du traitement pendant 2 à 7 jours, durée pendant laquelle des saignements surviennent.

2. **PROGESTATIFS** : (Uniquement par voie orale pour les formes non combinées aux œstrogènes)

a. Progestérone naturelle micronisée (100 ou 200 mg) :

- *Estima*®
- *Utrogestan*®
- *Progestan*®

b. Isomère de la progestérone :

- *Duphaston*® : 10 mg.

c. Progestatifs dérivés de la progestérone : classes des prégnanes et des norprégnanes :

- *Androcur*® : acétate de cyprotérone, 50 ou 100 mg.
- *Colprone*® : médrogestone, 5 mg.
- *Lutéran*® : acétate de chlormadinone, 5 ou 10 mg.
- *Lutényl*® : acétate de nomégestrol, 3,75 / 5 mg.
- *Surgestone*® : promégestone, 0,125 / 0,25 / 0,5 mg.

### **3. ASSOCIATIONS OESTRO-PROGESTATIVES :**

#### **a. Administration séquentielle avec hémorragie de privation : 2 modalités et plusieurs voies d'administration.**

##### **Continue, 28 jours sur 28.**

##### ✓ **Estradiol + isomère de la progestérone par voie orale :**

- *Climaston® 1/10 ou 2/10* : 1 ou 2 mg d'œstradiol seuls pendant 14 jours puis associés à 10 mg de dydrogestérone les 14 jours suivants.

##### ✓ **Estradiol + progestatifs dérivés de la testostérone :**

###### - Par voie orale :

- *Trisequens®* : 2 mg d'œstradiol seul pendant 18 jours puis associé à 1 mg d'acétate de noréthindrone pendant 10 jours.
- *Novofemme®* : 1 mg d'œstradiol seul pendant 16 jours puis associé à 1 mg d'acétate de noréthistérone pendant 12 jours.

###### - Par voie transdermique :

- *Femsept combi®* : 1 patch de 50 µg/24h d'œstradiol par semaine pendant 2 semaines puis 1 patch de 50 µg/24h d'œstradiol associé à 1,5 mg de lévonorgestrel par semaine pendant 2 semaines.

##### **Discontinue, 21 jours sur 28.**

##### **Uniquement par voie orale, progestatif dérivé de la progestérone.**

- *Climène®* : 2 mg de valérate d'œstradiol pendant 11 jours puis associé à 1 mg d'acétate de cyprotérone du 12<sup>e</sup> au 21 jour.
- *Divina®* : 2 mg de valérate d'œstradiol pendant 11 jours puis associés à 10 mg d'acétate de médroxyprogestérone du 12<sup>e</sup> au 21 jour.

#### **b. Administration combinée continue 28 jours/28 sans hémorragie de privation.**

##### ✓ **Oestradiol + isomère de la progestérone par voie orale :**

- *Climaston® 0,5/2,5 ou 1/5* : 0,5 ou 1 mg d'œstradiol et 2,5 ou 5 mg de dydrogestérone.

##### ✓ **Oestradiol + progestatif dérivé de la progestérone par voie orale.**

- *Duova® 1/2,5 ou 1/5 ou 2/5* : 1 ou 2 mg d'œstradiol + 2,5 ou 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone.

✓ **Oestradiol + progestatif dérivé de la testostérone.**

- Voie orale

- *Activelle*® : 1 mg d'œstradiol + 0,5 mg de noréthistérone.
- *Angeliq*® : 1 mg d'œstradiol + 2 mg de drospirénone.
- *Climodiène*® : 2 mg d'œstradiol + 2 mg de gestodène.
- *Kliogest*® : 2 mg d'œstradiol + 1 mg d'acétate de noréthindrone.

- Voie transdermique

- *Femseptevo*® : 1,5 mg d'œstradiol + 0,525 mg de lévonorgestrel.