



HAL
open science

Les médecins généralistes et le traitement hormonal substitutif de la ménopause : leurs représentations sur les risques et bénéfices du traitement

Nouhad Benchorba

► **To cite this version:**

Nouhad Benchorba. Les médecins généralistes et le traitement hormonal substitutif de la ménopause : leurs représentations sur les risques et bénéfices du traitement. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01929853

HAL Id: dumas-01929853

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01929853>

Submitted on 21 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 11

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les médecins généralistes et le traitement hormonal substitutif
de la ménopause : leurs représentations sur les risques et
bénéfices du traitement. *Étude quantitative auprès de
67 médecins généralistes parisiens en 2017*

Présentée et soutenue publiquement
le 7 février 2018

Par

Nouhad BENCHORBA

Née le 8 janvier 1987 à Paris (75)

Dirigée par Mme Le Docteur Agathe Scemama, MG

Jury :

Mme Le Professeur Geneviève Plu-Bureau, PU-PH Présidente

M. Le Professeur Jacques Blacher, PU-PH

Mme Le Docteur Perrine Capmas, MCU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Liste des abréviations

AFEM : Association Française pour l'Etude de la Ménopause
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
DMO : Densité de masse osseuse
ECE : Estrogènes Conjugués Equins
HAS : Haute Autorité de Santé
MPA : Acétate de Médroxyprogestérone
MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse
MWS : Million Women Study
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SCA : Syndrome coronarien aigu
SPM : Syndrome Prémenstruel
THS : Traitement Hormonal Substitutif
THM : Traitement Hormonal de la Ménopause
WHI: Women's Health Initiative

Remerciements

Au Docteur Agathe Scemama, pour m'avoir guidée et supervisée tout au long de ce travail de thèse avec enthousiasme, patience et bienveillance. Mais avant tout, je te remercie profondément de m'avoir formé et accompagné lors de ces années d'internat, de m'avoir transmis ta passion pour la gynécologie médicale et de toute la confiance accordée.

A Madame le Professeur Geneviève Plu-Bureau, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jacques Blacher et à Madame le Docteur Perrine Capmas d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membres du jury de cette thèse.

A tous les médecins que j'ai eu la chance de croiser durant mon parcours, qui m'ont tant appris et transmis : à l'équipe de la PASS Hôtel Dieu, au Docteur Hélène de Champs Léger et au Docteur Hélène Lelong pour votre formation et les valeurs que vous m'avez transmises, à l'équipe des urgences de Fontainebleau, aux collègues de la clinique de l'Estrée, à l'équipe de médecine interne de Louis Mourier.

Aux médecins qui m'ont accueilli pour mes premières consultations au cabinet de médecine générale et qui ont su me transmettre leur vocation pour cette spécialité, le docteur et ami Gustave Nguyen et le Docteur Nathalie Rehbinder.

Au Docteur Claire Zysman pour la confiance que tu m'as accordée lors de ce remplacement à ton cabinet, et à toute l'équipe du cabinet Felix Faure pour votre accueil chaleureux.

A tous les médecins généralistes qui ont participé à ce travail de thèse,

A Jonathan, pour ton soutien à toute épreuve et tout ce que tu m'apportes chaque jour.

A Oriane et Julia, pour votre amitié, qui s'est scellée lors de nos premières années de médecine. Nous avons traversé monts et tempêtes. Aujourd'hui nous sommes toutes les trois docteurs, ma fierté est immense. Oriane, merci de ton aide précieuse pour la réalisation de ce travail et l'analyse statistique.

A Priya, pour ton amitié qui a su résister à la distance, pour tes leçons de courage que tu as su me transmettre en réalisant ton rêve d'enfance d'être médecin.

A Julia C., Jasmine et Vanessa, pour m'avoir soutenu et entourée tout le long du chemin.

A mes amis et co-internes de l'Hôtel-Dieu, Audrey, Nadine, Rémy, Baptiste, Clément, Esther et Saskia pour tous ces moments passés ensemble, comme en sont témoins les murs de la salle de garde.

A mes amis du groupe de pairs, Anne-Gaëlle, Guillaume, Coline et Lucie, pour votre bienveillance et votre joie de vivre. Jamais *Prescrire*® n'aura été aussi drôle qu'avec vous.

A mes amis de médecine et d'ailleurs : Thibault, Cécile, Malik, Sam, Pierre, Martin, Tatiana, Mélo, la bande des gogols, Alexis, Camille, Lionel, Hugo, Bob, les Thomas, les copains de la bande à Ju, Rebecca, Orsa, Giulia et Mathilde.

A mes frères , pour votre amour et votre soutien inconditionnel,

A mes parents , pour avoir toujours cru en moi , pour m' avoir accompagné tout au long de ce parcours ; cette réussite est également la vôtre aujourd' hui.

Table des matières

| | |
|--|----------|
| Remerciements | 3 |
| Partie 1 : Introduction | 6 |
| Chapitre 1 : La ménopause | |
| 1. Définitions | 6 |
| 2. Données démographiques | 7 |
| 3. Historique | 7 |
| 3.1 En Occident | 7 |
| 3.2 Ailleurs dans le monde | 11 |
| 4. Physiopathologie de la ménopause | 12 |
| 4.1 La péri-ménopause | 12 |
| 4.2 La ménopause et la phase post-ménopausique | 13 |
| 5. Conséquences cliniques de la ménopause | 14 |
| 5.1 Conséquences cliniques à court terme : le syndrome climatérique | 14 |
| 5.2 Conséquences cliniques à moyen terme : l'ostéoporose post-ménopausique | 17 |
| 5.3 Conséquences cliniques à long terme : les complications cardio-vasculaires | 20 |
| Chapitre 2 : Le traitement hormonal substitutif de la ménopause | |
| 1. Historique du THM | 21 |
| 2. Bénéfices du THM | 24 |
| 2.1 Le syndrome climatérique | 24 |
| 2.2 L'ostéoporose | 24 |
| 2.3 Le cancer colorectal | 25 |
| 2.4 Les troubles cognitifs | 26 |
| 3 Risques du THM | 27 |
| 3.1 Cancer du sein | 27 |
| 3.2 Cancer de l'endomètre | 29 |
| 3.3 Cancer de l'ovaire | 30 |
| 3.4 Risques cardio-vasculaire | 30 |
| a) pathologie coronarienne | 30 |
| b) accident vasculaire cérébral | 31 |
| c) maladie thrombo-embolique veineuse | 32 |
| 3.5 Décès | 32 |
| 3.6 Tableau récapitulatif sur les risques et bénéfices | 33 |

| | |
|--|----|
| 4. Le traitement hormonal substitutif à l'heure actuelle en France | 34 |
| 4.1. Recommandations officielles des autorités sanitaires françaises | 34 |
| 4.2 Modalités de prescription | 35 |
| a) les œstrogènes | 35 |
| b) les progestatifs | 37 |
| c) les modalités de prescriptions | 38 |
| 5. Les traitements alternatifs au THM | 40 |

Partie 2 : L'étude

| | |
|--|----|
| 1. Matériels et méthode | 43 |
| 1.1 Description de l'étude et population | 43 |
| 1.2 Objectifs de l'étude | 43 |
| 1.3 Recueil des données | 44 |
| 1.4 Analyse des données | 45 |
| 1.5 Analyse statistique | 45 |
| 2. Résultats | 47 |
| 2.1 Description de l'échantillon | 47 |
| 2.2 Résultats de l'objectif principal | 49 |
| 2.3 Résultats des objectifs secondaires | 56 |
| 3. Discussion | 63 |
| 3.1 Limites et forces de l'étude | 63 |
| 3.2 Synthèse des résultats et comparaison à la littérature | 63 |

Conclusion

Bibliographie

Annexes

Partie 1 : Introduction

Chapitre 1 : La ménopause

1. Définitions

La ménopause se définit comme *un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité ovarienne folliculaire* (définition de l'OMS 1996)[1] .

Construit sur les mots grecs, Μην, Μηνος(meno-), « mois, règles ou menstrues » et πνσις(-pauis), « cessation », ménopause signifie littéralement arrêt des règles.

Cependant, il n'est pas toujours aisé de déterminer cet instant puisqu'une ou plusieurs menstruations sporadiques peuvent encore survenir après une période d'aménorrhée de quelques mois. Le diagnostic de ménopause est donc rétrospectif et clinique devant l'observation d'une *aménorrhée d'une durée supérieure ou égale à 12 mois sans cause physiologique ou pathologique évidente*[2].

Une ménopause artificielle est quant à elle une ménopause provoquée par certaines thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie). Elle peut survenir quelque soit l'âge de la femme [3].

La période de troubles des règles précédant leur arrêt a longtemps été désignée en France par le mot *préménopause*. Dans la nomenclature internationale, adoptée récemment dans un souci d'uniformisation, notamment avec les anglo-saxons pour lesquels une femme pré-ménopausée désigne une femme en activité génitale, le terme français *préménopause* disparaît tandis qu'apparaît le mot *périménopause*. Il recouvre à la fois la période d'irrégularité menstruelle précédant la cessation définitive des règles ainsi que l'année qui suit cette dernière. Cette période peut durer de *quelques mois à sept ans*, avec une durée moyenne de 3 ans [4].

La ménopause, le moment où s'arrêtent les règles, est incluse dans la phase de périménopause. La période qui suit la périménopause est nommée *postménopause ou ménopause confirmée*.

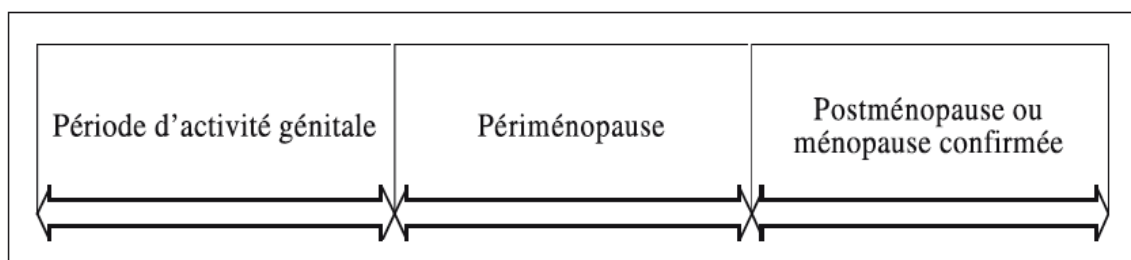


Figure 1. Nomenclature internationale.

Figure 1 : tirée de la « Ménopause à travers les temps et les cultures. Première partie : Faits et représentations »B. Lepoutre , 2010 (12)

2. Données démographiques

L'*âge médian* de la ménopause naturelle dans la population européenne est compris entre 50 ans et 51 ans et demi. Environ 10 à 15 % des femmes seront ménopausées avant l'âge de 45 ans, la moitié d'entre elles le seront avant 50 ans et environ, 90 à 95 % des femmes seront ménopausées à l'âge de 55 ans.

Avant l'âge de 40 ans, on parle de *ménopause précoce* ou d'insuffisance ovarienne prématurée[4].

L'âge de la ménopause est génétiquement programmé. Mais certains *facteurs environnementaux* peuvent être à l'origine d'une variation de l'âge de survenue de la ménopause. Principal agent causal concerné, le tabac, qui avance d'environ un à deux ans l'âge moyen de la ménopause. La malnutrition avancerait également sa survenue. En revanche, la multiparité pourrait retarder modérément sa survenue, surtout au-delà de 3 enfants, ainsi que la consommation d'alcool[6].

Avec les générations du baby blues on estime actuellement qu'environ 430 000 femmes débutent leur ménopause chaque année[2]. A l'heure actuelle on compte environ 11,5 millions de femmes ménopausées en France. Sept millions d'entre elles ont entre 50 et 65 ans. Devant l'allongement de l'espérance de vie, la période post-ménopausique au XXIème siècle durera plus de 30 ans en moyenne. Elle concernera un nombre plus important de femmes également (projection de 14 millions de femmes en 2020) [7].

3. Historique

3.1 En Occident

Hippocrate, vers 430 avant J.C, désigne la ménopause comme une « suppression » ou « arrêt » des règles. Il s'intéresse à la ménopause en observant l'âge de survenue de la cessation définitive des règles. Il étudie également les descriptions faites par les femmes des maux qu'elles subissent après cet événement, mais sans se préoccuper de leur vécu. Il pense que l'excès de sang dans le corps, par la suppression des règles, apporte des maladies qui dépendent de l'utérus. C'est dans ce contexte qu'il élaborera sa théorie sur les capacités de migration de l'utérus dans le corps humain et le développement de la notion d'hystérie. Il affirme qu'à la cessation des règles l'utérus peut migrer vers le cœur, entraînant ainsi vertiges et suffocations, ou encore vers la tête, occasionnant lourdeurs de tête et accidents hystériques[8].

Puis l'époque romaine, des soins semblant répondre aux troubles liés à la ménopause sont retrouvés dans des écrits. Pline l'Ancien (23-73 après J.C) parle de la "fin des règles" pour évoquer la ménopause[8].

Au Moyen-Age, les menstruations sont perçues comme garantes de l'équilibre du corps féminin « *leur cessation ne permettant plus la régulation effectuée par l'évacuation sanguine régulière, les femmes ne bénéficient plus de cette évacuation salutaire* »[9]. Les rares femmes qui arrivent à l'âge de la ménopause sont perçues comme souffrant d'un déséquilibre et d'un danger. Cependant la « cessation des menstrues » n'est jusqu'au XVIIIe siècle, pas un objet d'étude en soi.

Dans les écrits du Talmud , on retrouve la première définition de la ménopause : « *une femme est vieille quand, à l'approche de l'âge critique, elle ne voit pas son flux cataménial pendant trois époques consécutives* »[10] .

C'est au siècle des Lumières sous le terme d'« âge critique» qu'elle devient un objet d'intérêt grandissant pour les médecins, à la faveur de facteurs d'ordres épistémologiques et sociaux. À partir de 1750, sont publiés les principaux ouvrages et thèses de médecine portant sur l'âge critique. Le *Traité des femmes* d'Astruc datant de 1761-1765 constitue un des premiers écrits importants sur cette question.

Au début du XIXe siècle le mot *ménopause* entre dans la terminologie médicale. Il succède alors à des expressions employées telles que « cessation des menstrues » « âge critique » ou « arrêt des règles ». Il s'agit du médecin français Charles Pierre Louis de Gardanne qui propose d'adopter le terme « ménospausie », dans la préface de son ouvrage *Avis aux femmes qui entrent dans l'âge critique* (1816). La deuxième édition, en 1821, remplace ce mot par celui de « ménopause »[11].

Apparaissent alors les premières descriptions précises des symptômes de la ménopause. Les médecins commencent à parler de « maladie climatérique » puis de « syndrome climatérique ». Les auteurs rivalisent dans les descriptions des innombrables pathologies associées à la ménopause : bouffées de chaleur, vapeurs, insomnies, rêves fatiguants, difficultés respiratoires, spasmes, troubles digestifs, voire cancers, polypes, hémorragies en tout genre, angines, ophtalmies, affections cutanées et rhumatismales, maladies nerveuses. Leur origine est souvent attribuée à l'utérus, qui selon Moreau de la Sarthe, médecin et anatomiste français, fournit un « *dernier effort pour conserver son empire et sa prédominance d'action, bouleverse tout le système vivant* »[12]. Ces publications contribuent à alimenter la peur, si ce n'est la terreur, qui paraît s'emparer des femmes qui approchent de la cinquantaine.

Jusqu'au début du XXe siècle, la théorie qui prévaut afin d'expliquer la ménopause est celle de « la pléthore sanguine liée à l'accumulation du sang à l'arrêt des règles »[5], héritage de la théorie Hippocratique. Puis, avec le développement de l'endocrinologie dans les années 1930, la ménopause devient pathologique par la médiation de l'arrêt de la production des œstrogènes , « *la découverte des œstrogènes transforme la ménopause de crise physiologique en crise carencielle* » (Vinel-Long et Diasio, 2008). L'arrêt des règles n'en devient qu'une conséquence.

C'est à cette période, concomitante de l'essor de l'industrie pharmaceutique, que devient imaginable de traiter la carence hormonale chez ces femmes par l'apport d'un supplément qui apporterait les substances qui leur manquent. Nous reviendrons plus loin sur le traitement hormonal de la ménopause. Les représentations de la ménopause, dans le monde médical ou littéraire, restent cependant longtemps négatives au cours du XXe siècle, notamment en France.

Dans son livre de promotion du traitement hormonal *Feminine forever*, le gynécologue américain Robert Wilson fait un portrait de la femme ménopausée, entièrement définie par son taux d'œstrogènes, comme une « calamité pour elle-même et pour son entourage »[13]. Un peu plus tard, le psychiatre américain David Reuben résume de façon assassine le rôle social des femmes ménopausées dans son livre best seller *Tout ce que vous vouliez savoir sur le sexe* « ayant épuisé leurs ovaires, elles ont épuisé leur utilité en tant qu'être humain »[14]. La ménopause, au-delà du fait biologique, apparaît alors comme un fait social.

Jusqu'aux années 1970-1980 la ménopause reste un sujet tabou dont il reste difficile de parler. Mais grâce aux médias, aux ouvrages de vulgarisations médicales, à l'essor des thérapeutiques médicamenteuses et à la libération des mœurs, elle apparaît dans les années suivantes comme un sujet dont il est possible de parler librement et sans honte.

Il faudra attendre les années 80 pour voir naître des études rigoureuses sur le plan épidémiologique et scientifique s'intéressant au vécu des femmes et s'éloigner de l'approche uniquement biomédicale de la ménopause. Des chercheurs contemporains issus des disciplines sociales critiquent la vision médicale de la ménopause. Pour ces chercheurs, la ménopause est une tranche de vie, une transition normale dans le développement de la vie d'une femme, un temps pour continuer à se développer, maintenir ou acquérir des compétences. Elle apparaît alors comme un processus physiologique qui peut être vécu de manière positive.

Daniel Delanoë, psychiatre et anthropologue, a réalisé une étude quantitative et qualitative auprès de 1700 femmes françaises, âgées de 45 à 65 ans entre 1995 et 1997[15]. Selon les données de cette enquête, les représentations sur la ménopause se construisaient chez les femmes autour de 5 dimensions :

- l'arrêt des règles,
- l'arrêt de la fécondité,
- la variation du capital santé,
- la variation du capital de séduction
- la variation du statut social.

Les deux premières dimensions font appel aux conséquences biologiques de la ménopause tandis que les trois suivantes aux conséquences sociales.

D. Delanoë isolait donc, en fonction de leurs représentations, trois catégories de femmes :

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

- celle ayant une vision positive, 17% des femmes, avec une forte satisfaction de l'arrêt des règles et de la fécondité.

D. Delanoë souligne toutefois que de «nombreuses représentations intermédiaires existent combinant les impacts plus nuancés de chaque domaine ».

D'autres écrits rejoindront cette vision multifactorielle de la ménopause, à la fois socio-culturelle et biomédicale. Le rapport de l'OMS réalisé en 1996 soulignait que « dans nos sociétés développées, la ménopause est dominée par la peur de vieillir, la perte de son statut et le renoncement à une vie sexuelle. Le seul fait positif concerne l'arrêt de la fécondité et la disparition des règles » [1]. Dans certaines sociétés occidentales, où sont prônés les mérites de l'éternelle jeunesse, la ménopause peut être un cap difficile à passer tel aux USA ou en Grèce. En effet des études ont montré les disparités des symptômes ressentis lors de la ménopause avec une prévalence plus importante dans les pays suscités[17].

Une étude nationale SOFRES [18] a été réalisée en 2000 auprès de 1586 femmes et 1580 hommes en France. Elle a mis en évidence que la ménopause était considérée pour les femmes interrogées comme une étape positive pour 32 %, une crise passagère pour 74 % et le début de la vieillesse pour 38 %. Selon plusieurs études de Robinson publiées en 1996, les symptômes de la ménopause semblent être causés par une combinaison de changements physiques, d'influence culturelle, et de perceptions individuelles.

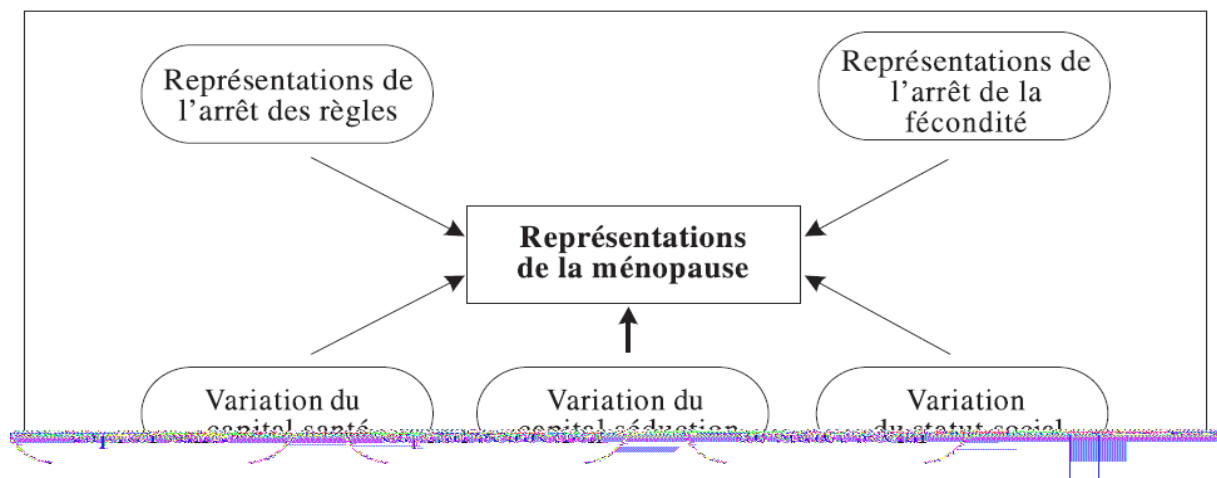


Figure 2 : Représentations de la ménopause selon D. Delanoë[16] tiré de l'ouvrage *Les représentations de la ménopause et les attitudes envers le traitement hormonal. Une enquête de la population générale en France, Stéroïdes, Ménopause et approche socio-Culturelle*. Elsevier, 1998.

3.2 Ailleurs dans le monde

Daniel Delanoë écrit en 2001 : « les rares données anthropologiques disponibles indiquent que le statut des femmes ménopausées varie considérablement selon les cultures, mais aussi selon la situation de la femme à l'intérieur du groupe social et de la famille »[19]

Dans certaines cultures la ménopause est considérée comme un évènement positif. Chez les Indiens Mohaves et les Indiens Mayas, la ménopause est un évènement heureux, un moment d'épanouissement, où les femmes se voient libérées des tabous et restrictions liées aux menstruations[20].

En Iran et au Mexique, la ménopause signifie avoir plus de poids social et avoir des pouvoirs surnaturels ainsi «les femmes ménopausées détiendraient un pouvoir curatif exacerbé dès l'âge de la ménopause » [21]

En Afrique, chez les Gisu en Ouganda, la femme qui n'a pas eu d'enfants perd toute valeur sociale à la ménopause et peut se suicider. Au contraire, si elle a des enfants, elle sera associée à la famille de son fils et aura un rôle très important comme grand-mère[22]. Chez les Zouloues, les femmes ménopausées deviennent socialement importantes.

En Inde, chez les Rajputs, la femme ménopausée peut enfin sortir du purdah où elle était cloîtrée le temps de ses règles. Elle rejoint les hommes dans les assemblées du village où elle peut parler, rire et boire avec eux[17]. La fin de la fécondité pour les femmes Sikhs est un évènement naturel, libérateur et de ce fait attendu.

Dans d'autres sociétés, où la femme est identifiée uniquement par sa fécondité, la ménopause est perçue de manière négative. Dans certaines tribus d'Afriques noires, comme chez les Gisu cités plus haut, et en Papouasie, où se pratique la polygamie, la femme ménopausée perd son statut social.

Au Moyen-Orient, malgré des lois publiées dans certains pays depuis les années 1950 visant à limiter ou interdire la polygamie, elle fait encore partie intégrante de la culture musulmane. Les femmes ménopausées redoutent et n'avouent pas leur ménopause par peur d'être répudiées par leur mari du fait qu'elles ne sont plus fertiles [23].

Au Maroc, cet évènement signe une mort sociale et personnelle. Les expressions négatives employées pour désigner cette période sont toutes négatives, à l'image de l'appellation marocaine de la ménopause : *sine al yaass* ou « âge du désespoir »[8].

4. Physiopathologie de la ménopause

4.1 La péri-ménopause

Elle se divise en deux stades successifs de durée variable :

- **Le premier stade : la péri-ménopause précoce avec des cycles réguliers puis raccourcis et syndrome d'hyperœstrogénie dominant**

Ce premier stade correspond à une altération des phénomènes de recrutement et de dominance folliculaire secondaire à la diminution qualitative et quantitative du stock folliculaire ovarien[24].

Du fait de la diminution de ce stock et d'une moindre capacité des cellules de la granulosa à répondre à la FSH, la production d'inhibine B par les cellules de la granulosa va diminuer progressivement, avec une nette accélération de cette décroissance à partir de 40 ans [25]. Il s'ensuit une augmentation de la libération de FSH et notamment une élévation de son pic intercyclique, premier reflet du vieillissement ovarien. Ce phénomène aboutit à deux conséquences :

- maturation folliculaire accélérée et exagérée provoquant progressivement un raccourcissement du cycle menstruel aux dépens de la phase folliculaire
- élévation de l'œstradiolémie en phases pré-ovulatoire et lutéale , responsable d'un syndrome d'hyperœstrogénie ou **syndrome prémenstruel (SPM)** [24] .

Les symptômes du SPM sont variés : mastodynies, pesanteur pelvienne, prise de poids par rétention hydrosodée, troubles neurovégétatifs divers, recrudescence de céphalées d'allure migraineuse et troubles du comportement avec prédominance de symptômes appartenant aux troubles anxieux . Le SPM sévère appartient au DSM-IV depuis plusieurs années , en tant que pathologie psychiatrique avérée et pouvant altérer considérablement la qualité de vie des patientes [26].

En conséquence de cette hyperœstrogénie, des pathologies œstrogène-dépendantes vont apparaître ou s'aggraver : l'hyperplasie endométriale simple, sans atypies cellulaires, responsable de méno-métrorragies, l'adénomyose, l'endométriose , les fibromyomes utérins et les mastopathies bénignes[27] .

Les ovulations sont également de moins bonne qualité, il s'agit de l'insuffisance lutéale relative. La quantité de progestérone sécrétée est insuffisante, aggravant le SPM.

De tous ces bouleversements hormonaux résulte la baisse de la fécondité, qui signe le premier signe d'entrée dans la péri-ménopause.

- **Le deuxième stade : la péri-ménopause tardive, irrégularités menstruelles avec syndrome d'hypoestrogénie prédominant**

Au fur et à mesure de la diminution du pool folliculaire, les follicules deviennent résistants aux gonadotrophines. Ce phénomène de résistance varie cependant d'un follicule à l'autre. Certains gardent la capacité à répondre à la FSH, atteignant le stade de maturation terminale. La longueur des cycles va ainsi devenir variable [24]:

Deux phénomènes s'alternent alors :

- Les phases d'hypofonctionnement ovarien, prédominantes et responsables d'un syndrome d'hypoestrogénie. **Les conséquences cliniques de ce syndrome d'hypoestrogénie sont regroupé sous le terme de syndrome climatérique** [28] , associant de manière variable divers symptômes (explicités dans le chapitre suivant) .

- Les phases d' « hyperstimulation endogène » des ovaires responsables d'un syndrome d'hyperoestrogénie , avec des cycles ovulatoires qui vont devenir de plus en plus rares et court du fait de la qualité médiocre de l'ovulation .

4.2 La ménopause et la phase post ménopausique

La ménopause correspond à un arrêt définitif et complet du fonctionnement ovarien lorsque le stock folliculaire atteint un seuil critique (environ 100 follicules). Une aménorrhée définitive s'installe alors. La concentration périphérique d'E2, principalement issu de la conversion périphérique des androgènes surrénaliens par le tissu adipeux, s'effondre à 10-20 pg/ml, entraînant la forte élévation de FSH et de LH dont les niveaux sont multipliés par 10 à 20. Avec la disparition de la fonction lutéale, il n'y a plus de progestérone circulante et les niveaux d'androstènedione sont diminués de moitié[29].

| Stades | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | +1 | +2 |
|-------------------|------------------------|--------|-----------|-------------------------|-----------------|------------|-------------------|---------|
| Terminologie | Années de reproduction | | | Transition ménopausique | | | Post-ménopausique | |
| | Précoce | Mature | Tardive | Précoce | Tardive | | Précoce | Tardive |
| | | | | Périménopause | | | | |
| Durée du stade | Variable | | | Variable | | | 1 an | 4 ans |
| Cycles menstruels | Variables | | Réguliers | Variables courts | Variables longs | Aménorrhée | Aucun | |
| Hormones | FSH normale | | ↑ FSH | ↑ FSH | | | | ↑↑ FSH |

Fin des menstruations

Figure 3 : Les différents stades ovariens au cours de la vie d'une femme tiré de l'ouvrage de Soules MR, « Executive summary : Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) », *Fertil Steril*, n° 76[30]

5. Conséquences cliniques de la ménopause

5.1 Conséquences cliniques à court terme : le syndrome climatérique

La carence oestrogénique de la ménopause a pour conséquence des symptômes regroupés sous le terme de syndrome climatérique. La fréquence de survenue du syndrome climatérique varie selon les différentes études entre 50% et 74 % (étude espagnole de 2009[31] portant sur 10 514 femmes, étude européenne [32] « The European Menopause Survey 2005 » portant sur 4201 femmes publiée en 2006 et une étude américaine[33] de 2005).

La sévérité de ces symptômes et le degré avec lequel ils interfèrent avec la qualité de vie est particulièrement variable d'une femme à l'autre. Dans le cadre de l'étude épidémiologique de cohorte E3N (qui correspond à une cohorte d'environ 100 000 femmes volontaires françaises, adhérentes à la MGEN, nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990), il est observé que le tabagisme, la consommation d'alcool, les irrégularités menstruelles, le faible niveau d'éducation et la non utilisation antérieure de contraceptifs oraux sont associés à un risque significativement accru de développer un syndrome climatérique.

Environ 20 % de ces femmes rapporteront des symptomatologies sévères, 10 à 15 % seulement consulteront à la recherche d'une prise en charge thérapeutique[34]. Cette symptomatologie climatérique peut être transitoire (quelques mois à deux ans) mais peut durer bien plus longtemps chez certaines femmes.

Dans les études longitudinales, seuls les troubles vaso-moteurs, les troubles vulvo-vaginaux et les troubles du sommeil sont directement liés à la ménopause. Les autres symptômes seraient plus difficilement attribuables à la ménopause même si l'on observe une incidence accrue à cette période.

- **Troubles vaso-moteurs**

Les bouffées de chaleur, définies par une sensation subjective de chaleur, sont des épisodes vaso-moteurs de durée brève (trente secondes à deux minutes) atteignant le tronc puis la face et le cou. Elles sont incontrôlables, irrépressibles et peuvent être diurnes, mais sont préférentiellement nocturnes. Elles peuvent être accompagnées de palpitations et de sueurs, parfois profuses et suivies de frissons[35]. Elles sont favorisées par les émotions, le stress et une température ambiante élevée. Leur fréquence et leur intensité peuvent constituer une gêne considérable et induisant souvent des troubles de sommeil[36].

La prévalence serait maximum en phase de périménopause tardive et post-ménopause précoce selon une étude suédoise de 2002, menée sur 1462 femmes, suivies de 1968 à 1992 [37]. Environ 10 à 20 % des femmes de cette étude considéraient ces bouffées de chaleur comme sévères et invalidantes.

Une étude de 2012 menée sur 10 418 femmes britanniques ménopausées, âgées de 54 à 65 ans, montre que 90 % d'entre elles ont souffert de bouffées de chaleur et de sudations nocturnes pendant 2 à 5 ans. Toutefois, 10 ans après la survenue de leur ménopause, quel que soit l'âge, 54 % d'entre elles en souffrent encore [38].

La physiopathologie reste en partie inconnue. Elles seraient dues à un trouble de la thermorégulation normalement sous le contrôle de l'aire pré-optique de l'hypothalamus[35].

- **Les troubles du sommeil**

Environ 45% sont touchées par des troubles du sommeil après 3 ans de période post-ménopausique contre 31% pour les femmes en activité génitale selon une étude publiée en 2000 par Dennerstein et al.[39]

En rapport avec les troubles vaso-moteurs, il peut exister un effet « domino » : plus les troubles vaso-moteurs sont sévères plus le sommeil s'en retrouve altéré, avec un impact majeur sur le bien être des femmes.

- **Troubles affectant les organes hormono-dépendants et la sexualité**

L'atrophie de la vulve et du vagin survient quelques semaines à quelques mois après le début de la ménopause. La disparition du mucus sécrété par le col et l'amincissement de l'épithélium vaginal sont responsables de douleurs à l'intromission (dyspareunie orificielle). Un prurit vaginal ou des sensations de brûlures peuvent également apparaître.

De nombreuses études, dont une étude publiée en 2000 aux Etats Unis [40] , retrouvent une baisse du désir sexuel , de l'intérêt pour les activités sexuelles ainsi qu'une baisse de l'excitation sexuelle chez les femmes ménopausées.

En conséquence de ces troubles, il est observé une diminution de la fréquence des rapports sexuels chez les femmes ménopausées.

Environ 30% des femmes en ménopause précoce seraient touchées , et environ 47% en ménopause tardive selon l'étude de Dennerstein[39].

- **Troubles cutané-phanériens**

Le vieillissement cutané s'accélère à la ménopause. S'observe une atrophie du derme et de l'épiderme, une accentuation des rides, une diminution de l'élasticité de la peau. Une sécheresse cutanée associée à du prurit ou des sensations de brûlures peuvent parfois s'observer. Un phénomène d'hyper-androgénie transitoire peut survenir avec une alopecie androgénique et/ou un hirsutisme modéré.[36]

- **Troubles urinaires**

Des symptômes à type de pollakiurie, d'incontinence urinaire à type d'impériosité, de dysurie et de cystites à répétition sont également observés.[28]

Dans une étude observationnelle publiée en 1997, s'intéressant au suivi de 147 femmes de 49 ans, il est retrouvé un taux de 57% d'incontinence urinaire lors de la première visite médicale avec un taux diminuant à 34% lors de la quatrième année de suivi. Aucune corrélation entre l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause ou le taux d'œstrogène circulant n'a été retrouvé[41]. Par contre la parité et le surpoids semblent être des facteurs influençant la survenue de l'incontinence.

- **Troubles de l'humeur**

Une vulnérabilité psychologique semble présente chez les femmes ménopausées. Les épisodes dépressifs mineurs ont une prévalence plus importante de 24 à 34% dans cette population, contre 19 à 29% chez les femmes en période d'activité génitale.

Par contre, les épisodes dépressifs majeurs ne peuvent pas être considéré comme une conséquence directe de la ménopause.

Les troubles du sommeil et symptômes vaso-moteurs sont corrélés positivement aux symptômes dépressifs : respectivement 39% des femmes présentent des symptômes dépressifs contre 15% en l'absence de trouble du sommeil, 36% des femmes contre 18% en absence de symptômes vaso-moteurs [42].

- **Symptômes ostéo-articulaires**

Les douleurs musculo-tendineuses ou arthralgies sont des plaintes fréquentes chez les femmes ménopausées. Selon les données de la littérature environ 40 à 50% des femmes ménopausées seraient concernées. La fréquence exacte et la physiopathologie reste cependant inconnue, due à la rareté des écrits à ce sujet.[43]

Les arguments théoriques de l'effet protecteur des œstrogènes sur l'os ne manque pas, même si aucun lien n'a encore été apporté : lors de la ménopause les marqueurs de remodelage du cartilage sont augmenté ainsi que les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) témoin d'une réponse inflammatoire articulaire.

5.2 Conséquences cliniques à moyen terme : l'ostéoporose post ménopausique

Au niveau du squelette, la carence oestrogénique a pour conséquence une accélération de la perte osseuse, maximale dans les cinq premières années, pouvant atteindre jusqu'à 4% par an, avec une moyenne de 1% par an. En effet les unités de remodelage osseux s'accroissent mais l'augmentation de fabrication du tissu osseux ne s'accélère pas dans les mêmes proportions[36].

De part sa fréquence croissante liée au vieillissement de la population et de part son coût, l'ostéoporose post-ménopausique représente un véritable enjeu de santé publique : autour de l'âge de 65 ans, on estime que 39% des femmes souffrent d'ostéoporose. Chez celles âgées de 80 ans et plus, cette proportion monte à 70%.

La maladie augmente considérablement le risque de fractures : environ 370 000 nouvelles fractures dues à l'ostéoporose chaque année en France (74 000 fractures du col du fémoral, au moins 56 000 fractures douloureuses des vertèbres , 56 000 fractures du poignet , et 191 000 fractures affectant d'autres os).[44]

Ces fractures altèrent souvent la qualité de vie des patients, en général par les douleurs chroniques engendrées. Elles peuvent parfois engager le pronostic vital chez les patients âgés et fragiles pour les fractures ostéoporotiques dites « sévères » (fracture du col fémoral, bassin , vertébrales) .[44]

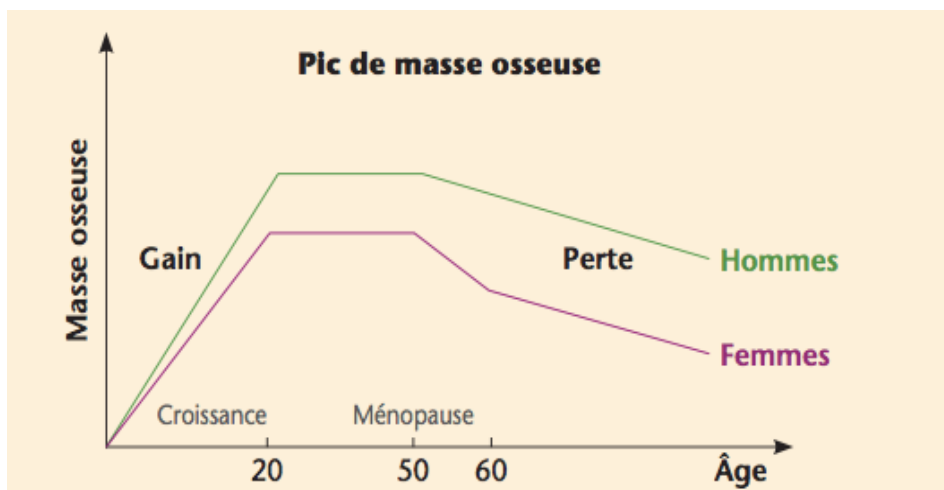


Figure 4 : Évolution de la masse osseuse (estimée par la densité minérale osseuse lombaire) au cours de la vie [45] disponible sur <http://www.grio.org/documents/page70/fiche-pratique-70-1302703056.pdf>

Le degré de perte osseuse post-ménopausique, pouvant aboutir à une ostéopénie voire une ostéoporose, dépend de facteurs de risques identifiés :

- ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause
- antécédents de fractures non traumatiques périphérique ou découverte d'une fracture vertébrale radiologique à l'âge adulte chez la femme
- antécédent de fracture du col fémoral chez un parent au premier degré ;
- masse adipeuse faible avec un indice de masse corporelle $\leq 19\text{kg/m}^2$
- prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse avec une durée de traitement supérieure à 3 mois et une posologie $\geq 7,5\text{mg/j}$ d'équivalent prednisone)
- certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, ostéogénèse imparfaite)
- consommation de tabac et d'alcool
- déficit en calcium et vitamine D

Selon les recommandations de l'HAS de 2006[46] sur la prise en charge de l'ostéoporose, il est indiqué de réaliser une ostéodensitométrie afin d'établir le diagnostic d'ostéoporose en présence des facteurs de risques sus - cités, hormis pour la consommation de tabac, d'alcool et la carence en calcium/vitamine D. Il est ainsi justifié dans la recommandation : « ils ne peuvent pas aujourd'hui faire partie des indications d'une ostéodensitométrie, car les seuils à partir desquels le risque de fracture est significatif ne sont pas connus. »

La mesure de la densité de masse osseuse (DMO) par ostéodensitométrie biphotonique réalisée sur deux sites (en général le rachis lombaire et le col fémoral) permet ainsi de classer les patients en trois catégories et d'établir ainsi le diagnostic d'ostéoporose ou d'ostéopénie:

- Densité osseuse normale : DMO supérieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » ($T\text{-score} > -1$) ;
- Ostéopénie : DMO comprise entre la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins un écart-type » et la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » ($-2,5 < T\text{-score} \leq -1$) ;
- Ostéoporose : DMO inférieure à la « moyenne de référence chez l'adulte jeune moins 2,5 écart-type » ($T\text{ score} \leq -2,5$)

- 1) **Dans la population générale, quels que soient l'âge et le sexe :**
- a) **en cas de signes d'ostéoporose :**
- découverte ou confirmation radiologique d'une fracture vertébrale (déformation du corps vertébral) sans contexte traumatique ni tumoral évident ;
 - antécédent personnel de fracture périphérique survenue sans traumatisme majeur (sont exclues de ce cadre les fractures du crâne, des orteils, des doigts et du rachis cervical).
- b) **en cas de pathologie ou traitement potentiellement inducteur d'ostéoporose :**
- lors d'une **corticothérapie systémique** prescrite pour une durée d'au moins trois mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone (il est préférable de faire l'examen au début) ;
 - **antécédent documenté** de : hyperthyroïdie évolutive non traitée, hypercorticisme, hyperparathyroïdie primitive, ostéogenèse imparfaite ou hypogonadisme prolongé (incluant l'androgénoprivation chirurgicale [orchidectomie] ou médicamenteuse [traitement prolongé par un analogue de la Gn-RH]).
- 2) **Chez la femme ménopausée** (y compris pour les femmes sous THM à des doses utilisées inférieures aux doses recommandées pour la protection osseuse), indications supplémentaires (par rapport à la population générale) :
- a) antécédent de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent au premier degré ;
- b) indice de masse corporelle $< 19 \text{ kg/m}^2$;
- c) ménopause avant 40 ans quelle qu'en soit la cause ;
- d) antécédent de prise de corticoïdes d'une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone.

Figure 5 : Indications de l'ostéodensitométrie dans le diagnostic d'ostéoporose selon les recommandations de la HAS de 2006 disponible en ligne sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf [46]

5.3 Conséquences cliniques à long terme : les complications cardio-vasculaires

En 2015, les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité chez les femmes françaises. Alors que les hommes apparaissent plus fortement atteints avant 50 ans, cette tendance s'estompe nettement après la ménopause. Il a ainsi été suggéré, dans de nombreuses études, que la baisse de l'œstrogène à la ménopause joue un rôle dans l'augmentation des maladies cardio-vasculaires via son implication dans la régulation du métabolisme, de la glycémie, de la tension artérielle et de la coagulation. Pour certains auteurs, la ménopause constitue un facteur de risque cardio-vasculaire à part entière.

- Troubles métaboliques

À la ménopause, le profil lipidique se modifie avec une augmentation de la fraction de LDL-c et des triglycérides ainsi qu'une diminution du HDL-c. Il est démontré que les stéroïdes sexuels, en particulier les œstrogènes, participent à la régulation du métabolisme lipidique, par leurs effets sur le système hépatique.

- Hypertension artérielle

Les chiffres tensionnels s'accroissent à la ménopause, avec une augmentation de la proportion de patientes hypertendues à partir de 50 ans. En effet, sur le plan physiopathologique, il semble que les œstrogènes jouent un rôle sur l'endothélium vasculaire et les cellules musculaires lisses.

- Syndrome métabolique et diabète de type II

La ménopause favorise la constitution d'une obésité androïde et l'installation d'une insulino-résistance, conférant un risque accru de syndrome métabolique et de diabète non-insulino-dépendant. En effet l'implication de l'œstrogène dans la régulation glycémique a été clairement établie chez l'homme.

- Coagulation

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

A contrario, il n'a pas été montré d'augmentation significative d'évènement thromboemboliques veineux en post ménopause.

Chapitre 2 : Le Traitement Hormonal substitutif de la Ménopause

1. Historique

Le premier traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) est commercialisé aux Etats Unis en 1942, sous le nom de « Prémarin® »[23]. Il s'agit d'un Estrogène Conjugué Equin (ECE). Ce traitement est destiné principalement aux femmes ayant subi une ménopause artificielle par hystérectomie totale, lors de traitement chirurgical du cancer utérin. Ce traitement reste peu utilisé dans les deux décennies suivantes. En effet, des études sur animaux, notamment l'étude de Louis Lacassagne en 1939[47], suggèrent que les œstrogènes augmentent la survenue de cancer du sein et de l'utérus, expliquant la réticence à son utilisation. En terme de nomenclature on parlera de « THS » et de « Traitement Hormonal Substitutif » jusqu'aux années 2000, où son appellation changera pour « THM » et « Traitement hormonal substitutif de la Ménopause ».

Dans les années 1960, l'industrie pharmaceutique voit dans le THM une magnifique aubaine commerciale. S'en suivent alors diverses campagnes de promotion destinées au grand public. Une fondation pour la promotion des estrogènes voit le jour avec à sa tête, le célèbre gynécologue et écrivain, Robert Wilson, auteur du best-seller, *Feminin Forever*[13]. Il participe activement à donner l'espoir aux femmes que la « Youth Pill », comme il la nomme, permet de contrer le processus de vieillissement et de soigner les symptômes gênants liés à la ménopause. Concernant le risque cancérogène du THM démontré dans l'étude de Lacassagne, il l'infirme en expliquant que le choix des souris n'était pas adéquate, que la dose utilisée d'œstrogène était trop importante et que les produits n'étaient pas comparables, car le produit utilisé dans la Youth Pill était purifié. Il reçoit ainsi l'appui de plusieurs autorités médicales américaines. Les ventes de THM s'envolent alors aux Etats Unis. On estime qu'en 1975 environ 15% des femmes américaines ménopausées sont traitées par œstrogènes.

La même année, un article est publié dans la prestigieuse revue *The New England Journal of Medicine*, montrant que les œstrogènes augmentent le risque de cancer de l'endomètre [48]. S'en suivent d'autres articles qui iront dans le même sens. Parallèlement d'autres études démontrent que le risque de cancer de l'endomètre peut être prévenu par l'adjonction d'un traitement par progestatif.

En 1979, une conférence de consensus détermine alors que le THM doit être composé d'estrogène et de progestérone chez les femmes non hystérectomisées, avec la dose la plus faible en œstrogène, afin de prévenir le risque de cancer de l'endomètre et pour la durée la plus courte possible, comprenant des pauses, afin de prévenir le risque de cancer du sein. Le traitement hormonal combiné, composé d'un œstrogène (ECE) et d'un progestatif (l'acétate de médroxyprogestérone), devient alors le traitement de référence aux Etats Unis chez les patientes non hystérectomisées. On assiste alors à une chute importante de la vente et d'utilisation du THM chez les femmes américaines dans les années qui suivent. En conséquence, les industries pharmaceutiques américaines lancent une nouvelle campagne de promotion du THM : il permettrait de lutter contre les troubles du climatère mais préviendrait également de nombreuses maladies telles que les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose, l'incontinence urinaire, les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, les douleurs articulaires, la sécheresse vaginale etc... Les prescriptions reprennent alors de manière majeure.

C'est à cette période, au début des années 80, que l'utilisation du THM se démocratise en France, soit bien plus tard qu'aux Etats Unis. Le corps médical était réticent voir opposé jusqu'à lors à l'utilisation d'hormones. Les arguments du Docteur Wilson et de la fondation pour la promotion de l'utilisation des œstrogènes n'apparaissent pas suffisamment convainquant. Un tournant s'effectue donc avec un changement d'attitude vis à vis du THM. Il s'explique de plusieurs manières:

- la parution d'études anglo-saxonnes sur l'efficacité démontré du THM sur les symptômes climatiques, notamment les bouffées de chaleur, et sur la prévention de la perte osseuse
- le travail de l'AFEM, Association Française pour l'Etude de la Ménopause, créée en 1979, qui rend plus populaire et promeut le THM auprès des médecins et des femmes par des communiqués et des articles multiples
- la légitimité acquise en tant que traitement efficace de l'ostéoporose et les conséquences sur les coûts de santé publique que cela engendre.

Dans les années qui suivent, le THM apparaît avoir un rôle protecteur vis à vis des maladies cardio-vasculaires, via les œstrogènes qu'il contient. Cette idée est basée sur l'observation que le risque d'accidents cardio-vasculaires des femmes une fois ménopausées rattrapent en quelques années celui de la population masculine. L'étude de cohorte *Nurses Health Study* (NHS) [49], qui a inclus plus de 120 000 infirmières, publiée pour la première fois en 1991, fait apparaître une réduction du risque d'événement coronaire et une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes recevant un THM. Cette même année, paraissent deux méta-analyses réunissant des études d'observation portant sur le lien entre prise d'œstrogènes et risque de cancer du sein. Leurs résultats sont divergents, l'une concluant à l'absence d'effet délétère, l'autre à une augmentation du risque de cancer du sein. L'utilisation du THM n'est alors pas remise en cause : les bénéfices sur les accidents cardio-vasculaires justifie alors son utilisation.

Des études observationnelles suggèrent également le rôle protecteur du THM vis-à-vis des troubles démentiels, notamment la Maladie d'Alzheimer. En 1993, au cours d'une Conférence de Consensus Internationale, les œstrogènes sont reconnus comme premier traitement préventif de l'ostéoporose post-ménopausique.

Le THM devient alors un traitement des symptômes climatiques à court terme mais également des complications à long terme : les accidents cardio-vasculaires et l'ostéoporose. On parle de l'ère du « Tout THS », les prescriptions sont alors considérables : en 1998, 54% des femmes françaises de 48 à 52 ans sont sous THM et 38% des 60-64 ans, ces chiffres ayant été multiplié par 6 en 20 ans. En 2001, environ 2 millions de femmes françaises sont traitées par le THM.

Un tournant dans l'histoire du THM s'opère à la fin des années 90 et début des années 2000 avec la publication d'études au niveau de preuve élevé et méthodologiquement rigoureuses :

- En 1997 avec la méta-analyse du Groupe d'Oxford [50] publiée dans le Lancet qui conclut à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par œstrogènes
- En 1998, l'essai *HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)*[51] qui remet en cause l'hypothèse préventive cardio-vasculaire du THM. En effet, cet essai randomisé incluant 2763 femmes ménopausées, ne réussit pas à montrer que les œstrogènes (en

l'occurrence les œstrogènes conjugués équinés administrés par voie orale, Prémairin®) associés aux progestatifs (l'acétate de médroxyprogestérone, MPA) sont efficaces en prévention secondaire chez les femmes qui présentaient des pathologies coronariennes à l'inclusion dans l'essai

- En 2002, l'étude *WHI* (*Women's Health Initiative*)[52], essai randomisé incluant 16 608 femmes américaines, montre que le THM augmente le risque de cancer du sein et le nombre d'évènements cardio-vasculaires. La WHI révolutionne le monde médical par ses résultats qui surprennent tous les experts. Elle va emmener à des réflexions en profondeur sur les recommandations d'utilisation du traitement.

En 2003, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (actuellement ANSM) publie des recommandations qui restreignent l'usage du THM [53].

Des études ultérieures ont également contribué à la polémique. L'étude *Million Women Study* (MWS)[54] publiée dans le *Lancet* en 2003 est menée au Royaume-Uni auprès de 1 084 110 femmes d'âge compris entre 50 et 64 ans (avec des traitements équivalents aux thérapeutiques françaises). Elle confirme le risque de cancer du sein associé au THM, et ce chez des femmes européennes quel que soit le type de THM.

En 2005, l'étude *E3N* [55] qui constitue la première étude de cohorte à grande échelle effectuée en France sur l'effet du THM sur le risque de cancer du sein.

La baisse de l'utilisation du THM qui s'en suit va alors être majeure et durable.

En France, 1 femme ménopausée sur 3 qui prenait un THM l'interrompt entre septembre 2002 et juillet 2003. Puis, les ventes déclinent progressivement : en 2002, 19,8 millions de boîtes de THM ont été vendues versus 5,9 millions en 2012, soit une diminution de 74% en 10 ans [56].

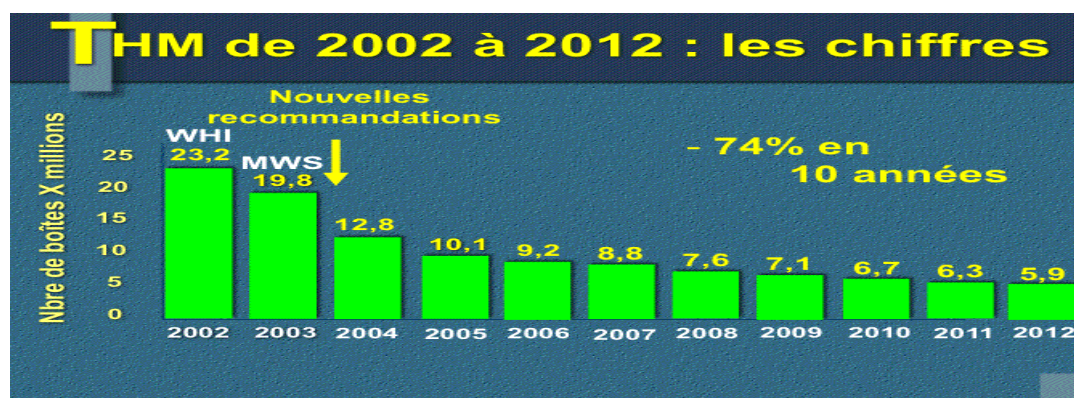


Figure 6 : Evolution des ventes de THM en France disponible en ligne sur « <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/articles-enquetes/125-le-thm-en-france-les-chiffres> » [56]

2. Les bénéfices du THM

2.1 Le syndrome climatérique

Trois études d'intervention randomisées en double insu ont étudié la relation entre la prise d'un THM et la qualité de vie :

- l'étude PEPI, publiée en 2007, qui retrouvait une diminution des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) d'autant plus importante que les symptômes étaient prononcés, avec un suivi de 3 ans. Il était également retrouvé une amélioration des symptômes musculo-articulaires[57]. Par contre aucune différence sur les fonctions cognitives, la dépression ou l'anxiété n'a été montrée.

- l'étude HERS : qui a conclu à une amélioration de la qualité de vie surtout chez les femmes se plaignant à l'inclusion de bouffées de chaleur.

- l'étude WHI : qui n'a pas montré d'amélioration de la qualité de vie dans l'analyse générale. Cependant il faut préciser que les patientes à l'inclusion avaient 63 ans en moyenne et étaient à priori asymptomatique. Dans l'analyse en sous-groupe de femmes symptomatiques, on note une diminution de la sévérité des symptômes après un an chez 76,7 % des femmes traitées par THM et chez 51,7 % des femmes sous placebo ainsi qu'une diminution de la sévérité des sueurs nocturnes chez 71 % des femmes sous THM contre chez 52,8 % chez celles sous placebo ($p < 0,001$) [52].

Dans les études observationnelles dont la méta-analyse de Mac Lennan en 2001 et celle de Nelson en 2004, le THM était également associé à une réduction significative des bouffées de chaleur[58].

Ainsi, le THM améliore la qualité de vie des femmes présentant des signes vasomoteurs, l'amélioration étant corrélée à leur intensité. En l'absence de bouffées vasomotrices, un effet positif du THM sur la qualité de vie reste encore à démontrer [34]

Concernant la sphère génito-urinaire, le traitement œstrogénique seul ou œstroprogestatif systémique améliore la dyspareunie associée à une atrophie vulvo-vaginale post-ménopausique, la sécheresse vaginale, ainsi que les troubles trophiques urinaires [34]. A noter que le traitement œstrogénique vaginal semble aussi efficace qu'un traitement systémique dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale.

2.2 L'ostéoporose

Le bénéfice du THM sur la densité osseuse et sur le risque de fracture ostéoporotique n'a pas été remis en question dans l'étude WHI [52]. En effet, le risque de fracture ostéoporotique y était significativement diminué dans le groupe des femmes traitées par rapport à celui des femmes sous placebo pour la survenue de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, fracture vertébrale et fracture du poignet. A noter que pour le sous-groupe d'âge des 50-59 ans, seules étaient significatives les fractures vertébrales (probablement par manque de puissance lié à une faible incidence des fractures pour cette tranche d'âge).

Une méta-analyse de 22 études randomisées a retrouvé une diminution significative du risque de fracture non vertébrale sous THS (RR=0,73 IC : 0,56-0,94) comparable aux résultats de la WHI [59]

Il est également établi l'effet du THM sur la prévention de la perte osseuse avec un effet dose-dépendant. A l'arrêt du traitement, la perte osseuse reprend au rythme physiologique [60].

Tableau 12. Risques relatifs des différentes fractures liés au THS, femmes de tous âges (étude WHI « œstrogènes seuls »)(35).

| | TOUS AGES | THS (n = 5 310) | Placebo (n = 5429) | RR |
|--------------|-----------|-----------------|--------------------|--------------------|
| Hanche/col | | 38 | 64 | 0,61 [0,41-0,91] |
| Tassement | | 39 | 64 | 0,62 [0,42 – 0,93] |
| Total non TV | | 503 | 724 | 0,70 [0,63 – 0,79] |

Tableau 1 : tiré du rapport d'orientation sur le traitement hormonal de la ménopause publié en 2004 par l'AFSSAPS

2.3 Cancer colorectal

L'hypothèse selon laquelle un THM pourrait diminuer le risque de cancer du côlon repose sur l'existence de récepteurs aux œstrogènes au niveau de la muqueuse colique.

Plusieurs études, dont des études interventionnelles, ont montré le bénéfice du THM sur la prévention du cancer colorectal.

Un effet protecteur des THM a été mis en évidence dans l'étude WHI avec un RR de 0,63 (IC à 95% 0,41-0,92) mais seulement dans le bras ECE+MPA (œstrogènes conjugués équins + acétate de médroxyprogestérone).

Une étude de cohorte danoise publiée en 2016, s'est intéressée au suivi de plus de un million de patientes entre 1995 et 2009 [61]. Il a été montré que l'usage d'une hormonothérapie (combiné ou par œstrogène seul) était associé significativement à une baisse du cancer colique (RR = 0.77 et IC95% (0.68–0.86)) et à une baisse du cancer rectal (RR= 0.83 avec IC95%(0.72–0.96)) comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM.

Une étude de 2009, s'intéressant au suivi des patientes de la WHI pendant 8 ans, suggérait qu'il n'existait pas de bénéfice du THM sur le cancer colorectal [62].

Selon les données du rapport d'orientation de l'AFSSAPS [53], le THM permettrait de d'éviter 22 cas de cancer du côlon pour 100 000 femmes /an chez les patientes traitée par œstrogènes et progestatifs.

Cependant cet effet protecteur n'est pas encore clair, car bien qu'une diminution de l'incidence de ces cancers ait été documentée chez les femmes sous THM, les cancers diagnostiqués l'étaient à un stade plus avancé que ceux des femmes non traitées[62][63]

2.4 Troubles cognitifs

Certaines études observationnelles suggéraient un effet protecteur du THM sur la survenue de troubles cognitifs tels que la maladie d'Alzheimer. Cependant de nombreuses études ultérieures, de niveau de preuves plus élevés, ont infirmé cette hypothèse .

Une étude interventionnelle publiée en 2013 dans la revue JAMA, s'est intéressée au suivi de 1326 patientes âgées de 50 à 55 ans. Le groupe THM n'avait pas montré de différence significative en comparaison du groupe placebo sur la survenue de troubles cognitifs à 7 ans de l'arrêt du THM[64].

Dans une revue systématique de la littérature Cochrane de 2008, le THM n'avait pas de place dans le cadre de la prévention de trouble cognitif chez la femme ménopausée [65].

Actuellement, il est retenu que le THM ne prévient pas de la survenue de troubles cognitifs.

3. Les risques du THM

3.1 Cancer du sein

Le risque du cancer du sein lié à l'utilisation du THM est un sujet qui préoccupe les professionnels de santé ainsi que les utilisatrices depuis la fin des années 90.

Comme nous le remarquons dans la partie « Historique du THM », la méta-analyse d'Oxford publiée en 1997 [50], est la première étude rigoureuse à observer un surrisque de cancer du sein chez les patientes traitées par œstrogènes.

S'en suit l'étude WHI en 2002, première grande étude d'intervention américaine sur le THM. Les patientes qui avaient été tirées au sort pour recevoir le traitement par un œstrogène et un progestatif de synthèse (œstrogènes conjugués équiniques par voie orale + acétate de médroxyprogésterone) présentaient significativement plus de cancer du sein et d'accidents cardiovasculaires. Les résultats pour le cancer du sein objectivent un risque relatif de 1,26 (IC : 1,00-1,59) avec un risque absolu de 8 cancers du sein en plus pour 10 000 années-femmes (38 contre 30). L'étude a été arrêtée prématurément compte tenu d'une balance bénéfice-risque défavorable aux vues de ces résultats.

Une seconde étude observationnelle, la MWS, publiée en 2005, a également conclu à une augmentation du risque de cancer du sein associé au THM, et ce chez des femmes européennes quel que soit le type de THM[54].

S'en sont suivies de nombreuses études observationnelles et d'intervention internationales qui ont abondé dans le même sens d'un surrisque de cancer du sein sous THM.

Il est important de noter que les patientes de ces études, dont l'étude WHI, sont majoritairement plus âgées que les patientes traitées classiquement par un THM en France, c'est-à-dire traitées dans les premières années de la ménopause. Les molécules utilisées sont également différentes du traitement employé en France.

Des essais récents, plus proches de nos habitudes de prescriptions, ont permis une nouvelle évaluation du risque de cancer du sein. En effet dans l'étude **française épidémiologique E3N[55]**, **il est montré que le risque semble varier en fonction du type de traitement utilisé et de la durée d'administration.** Cette étude a concerné 98 997 femmes nées entre 1925 et 1950 qui ont répondu, depuis juin 1990, à un auto-questionnaire envoyé tous les 2 ans. L'âge moyen était de 52,8 ans, ce qui est proche de l'âge de prescription en début de ménopause et le suivi moyen a été de 5,8 ans. Le risque relatif de cancer du sein chez les femmes traitées était de 1,2 (IC 95% 1,1-1,4). Avec les œstrogènes seuls, l'augmentation était non significative (RR = 1,1 (0,8-1,6)). Avec les œstro-progestatifs, les auteurs notaient une augmentation significative du risque relatif à 1,3 (1,1-1,5). Les auteurs ont également observé des différences selon les molécules et durées employées (cf tableau ci-dessous) :

- les traitements estroprogestatifs à base de progestérone micronisée ou de dydrogestérone ne semblent pas augmenter le risque de cancer du sein, quand ils sont pris pour une courte durée. Le risque est cependant augmenté chez les femmes qui sont sous traitement depuis plus de 5 ans,

- les traitements estroprogestatifs utilisant les autres progestatifs, même utilisés pour de courtes périodes, augmentent le risque de cancer du sein en cours de traitement. Ce

surisque disparaît à l'arrêt du traitement si la durée de prise a été inférieure à 5 ans. Cependant le surisque persiste au-delà de l'arrêt si la durée de prise a été supérieure à 5 ans,

- les traitements par œstrogènes seuls (réservés aux femmes hystérectomisées) sont associés à un risque de cancer du sein moins élevé que celui induit par les THM estroprogestatifs, mais il n'est pas établi que ce traitement soit sans incidence sur le cancer du sein .

| TABEAU 2. RISQUE DE DÉVELOPPER UN CANCER DU SEIN INVASIF ASSOCIÉ AVEC LE TYPE DE THM, LA DURÉE DE PRESCRIPTION ET LE DÉLAI DEPUIS LA DERNIÈRE UTILISATION DU THM DANS LE CADRE DE LA COHORTE E3N | | | | | | |
|---|--|---------------|---------------------------|--|---------------|---------------------------|
| Temps écoulé depuis la dernière utilisation | PRISE DE THM PENDANT 5 ANS OU MOINS | | | PRISE DE THM PENDANT PLUS DE 5 ANS | | |
| | Durée moyenne d'utilisation ^a | Nombre de cas | RR [IC 95 %] ^b | Durée moyenne d'utilisation ^a | Nombre de cas | RR [IC 95 %] ^b |
| | ESTROGÈNES SEULS | | | ESTROGÈNES SEULS | | |
| Utilisation présente | 2,8 | 87 | 1,11 [0,89-1,38] | 7,8 | 76 | 1,22 [0,96-1,54] |
| Arrêté depuis 3 mois à 5 ans | 1,6 | 110 | 1,10 [0,91-1,33] | 7,9 | 14 | 0,79 [0,46-1,34] |
| Arrêté depuis 5 à 10 ans | 1,3 | 122 | 1,11 [0,92-1,33] | 7,5 | 15 | 1,54 [0,92-2,57] |
| Arrêté depuis + de 10 ans | 1,3 | 88 | 0,92 [0,74-1,15] | 9,1 | 12 | 1,81 [1,02-3,22] |
| | ESTROGÈNES + PROGESTÉRONE/ DYDROGESTÉRONE | | | ESTROGÈNES + PROGESTÉRONE/ DYDROGESTÉRONE | | |
| Utilisation présente | 3,0 | 284 | 1,13 [0,99-1,29] | 8,7 | 335 | 1,31 [1,15-1,48] |
| Arrêté depuis 3 mois à 5 ans | 2,1 | 175 | 0,96 [0,82-1,12] | 7,8 | 98 | 1,15 [0,93-1,42] |
| Arrêté depuis 5 à 10 ans | 2,0 | 133 | 0,85 [0,71-1,01] | 7,3 | 45 | 1,08 [0,80-1,46] |
| Arrêté depuis + de 10 ans | 1,6 | 82 | 1,14 [0,91-1,44] | 6,9 | 7 | 0,98 [0,46-2,06] |
| | ESTROGÈNES + AUTRES PROGESTATIFS | | | ESTROGÈNES + AUTRES PROGESTATIFS | | |
| Utilisation présente | 3,2 | 397 | 1,70 [1,50-1,91] | 8,4 | 513 | 2,02 [1,81-2,26] |
| Arrêté depuis 3 mois à 5 ans | 2,2 | 194 | 1,08 [0,92-1,25] | 8,2 | 139 | 1,36 [1,13-1,64] |
| Arrêté depuis 5 à 10 ans | 1,8 | 197 | 1,13 [0,97-1,31] | 8,0 | 67 | 1,34 [1,04-1,73] |
| Arrêté depuis + de 10 ans | 1,6 | 76 | 0,87 [0,68-1,10] | 6,8 | 13 | 1,52 [0,87-2,63] |

^a en années : moyenne d'utilisation du THM parmi les cas de cancer du sein; ^b ajusté sur l'âge et de nombreux facteurs de confusion potentiels. Catégorie de référence utilisée: n'avoir jamais utilisé de THM; IC: intervalle de confiance; RR = Risque relatif: est une mesure de probabilité qui permet d'estimer le risque de développer une maladie (ici le cancer du sein) par rapport à un facteur de risque (ici le THM).
Source Fournier et coll, 2014.^[11]

Remarque: 78353 femmes ont été incluses dans cette étude. 3678 femmes ayant développé un cancer du sein primaire font partie de l'analyse.
Le tableau représente la stratification par nombre d'années de traitement et type de THM

Tableau 2 tiré de l'article « Traitements Hormonaux et risques de cancers » publié en 2015 par l'Institut National du Cancer [63]

Il a été observé une baisse de l'incidence du cancer du sein à l'échelle mondiale après les années 2003 – 2004. Il a donc été soulevé la question d'une relation de cause à effet entre la baisse de prescription du THM et cancer du sein. Cependant la question reste encore débattue, du fait d'une variation d'incidence qui ne peut pas s'expliquer uniquement par les modifications de prescription du THM[66].

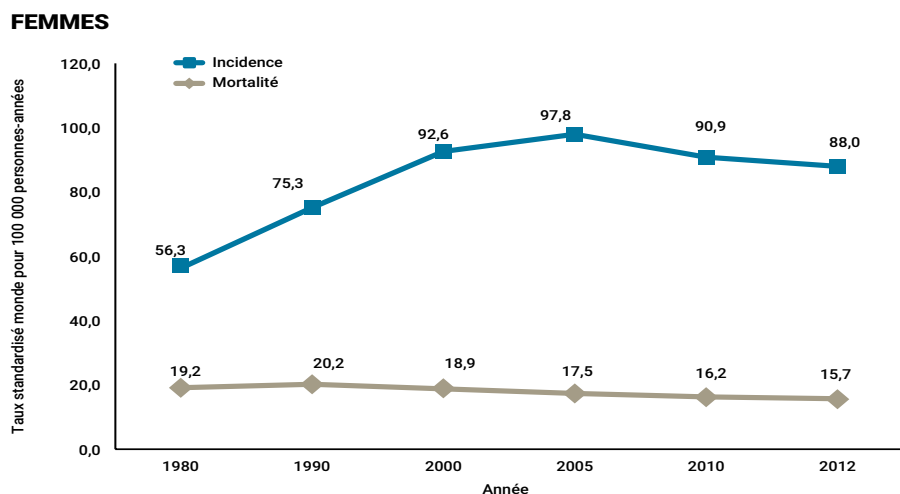


FIGURE 1 : Taux d'incidence et de mortalité chez les femmes par cancer du sein entre 1980-2012 en France

Figure 7 : tirée de l'article « Traitements Hormonaux et risques de cancers » publié en 2015 par l'Institut National du Cancer [63]

Le Centre international de recherche sur le cancer a réuni 21 experts de différents pays pour analyser l'ensemble des études disponibles. **Il a été conclu que les résultats chez la femme étaient suffisants pour classer les THM estroprogestatifs comme cancérigènes certains pour l'humain en juin 2005 puis en 2009 [67][68].**

3.2 Cancer de l'endomètre

Il a été démontré que l'utilisation d'œstrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre, en participant à la prolifération des cellules endométriales [69]. C'est pourquoi un progestatif est utilisé en complément chez les patientes non hystérectomisées.

Le risque de cancer de l'endomètre sous traitement oestroprogestatif varie selon la durée de traitement par progestatif : il n'est pas modifié si le progestatif est utilisé 12 jours ou plus par mois et augmente si la durée de traitement est inférieure à 10 jours [67][69].

Cependant, même avec des séquences progestatives de plus de 10 jours par mois, dans une étude cas-témoin récente, il est retrouvé une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre pour les THM de plus de 5 ans. Le risque relatif augmente alors à 2,7 (95% IC : 1,2-6,0) [70].

Au total, l'utilisation d'un THM combiné n'est pas associé à un sur-risque de cancer de l'endomètre pour des durées d'utilisation de moins de 5 ans.

3.3 Cancer de l'ovaire

Le THM semble associé à une augmentation modérée du risque de cancer de l'ovaire selon des études observationnelles. Selon une méta-analyse de 2015 publiée dans le Lancet , les utilisatrices de THM avaient un risque significativement supérieure de développer un cancer de l'ovaire comparativement aux non-utilisatrices [71]. Ainsi, chez les femmes utilisant un THM pendant 5 ans à partir de la cinquantaine, il y aurait un cas supplémentaire de cancer de l'ovaire pour 1 000 utilisatrices et environ un décès supplémentaire par cancer de l'ovaire pour 1 700 utilisatrices [63] .

Cependant tous les résultats restent discutés car aucune étude prospective randomisée n'a fixé comme objectif principal l'analyse de l'association cancer de l'ovaire et THM à notre connaissance.

3.4 Risques cardio-vasculaire

a) Pathologie coronarienne

De nombreuses études observationnelles ont observé un risque cardiovasculaire significativement moindre chez les femmes sous THM :

- dans la **Nurse's Health Study** [49], il était observé une réduction de 33% de la mortalité chez les femmes sous THM par syndrome coronarien aigu (SCA) .
- une méta-analyse regroupant 13 études cas-témoins et 17 études prospectives mettait en évidence une réduction significative de 44% du risque d'évènements coronariens chez les femmes recevant un THM .

Cependant, ces données ont la faiblesse des études observationnelles avec de nombreux biais potentiels.

En 1998 et 2002, deux essais majeurs randomisés ont balayé la légitimité du THM dans la prévention cardio-vasculaire [72] qui était jusqu'alors sous-tendu par ses études observationnelles :

- **l'étude HERS** [51] : incluant 2763 femmes âgées de 67 ans en moyenne en situation de prévention secondaire avec des antécédents de pathologie coronarienne. Il a été montré une augmentation significative du nombre de syndromes coronariens aigus chez les patientes recevant un traitement par ECE + MPA comparativement au groupe placebo après 4,1 ans de suivi, augmentation maximale dans la première année de traitement,

- **l'étude WHI** [52] : incluant des femmes de 50 à 79 ans , en situation de prévention primaire pour la plupart . Le groupe traitement ECE+ MPA était également associé à un risque cardiovasculaire majoré par rapport au groupe placebo : surrisque d'événement coronarien aigu (RR= 1,29; IC95% : 1,02—1,63) et surrisque d'accident vasculaire cérébral (RR= 1,41; IC95%: 1,07—1,85)

Cependant, dans le groupe ECE seul (chez les patientes hystérectomisées), il n'avait pas été montré de surrisque cardiovasculaire chez des patientes traitées pendant plus de 6 ans, avec même une tendance à la protection vis-à-vis du SCA, suggérant une responsabilité du MPA et l'importance de la durée de traitement.

D'autre part l'analyse secondaire portant sur les femmes âgées de 50 à 59 ans montrait qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque coronarien et d'AVC. En revanche la fréquence des événements coronariens se majorait de façon progressive à distance de la ménopause dans la tranche d'âge 60-69 ans et à fortiori dans la tranche 70-79 ans [72].

Ainsi, la notion de « fenêtre d'intervention thérapeutique » a été suggérée : les effets du THM sur le risque de SCA seraient fonction du moment de l'initiation du traitement. Deux méta-analyses publiées en 2004 et 2006 par l'équipe de Salpeter, portant sur une trentaine d'études randomisées, retrouvaient également que le risque de SCA était diminué chez les patientes âgées de 50 à 59 ans, mais qu'il était augmenté pour les patientes de plus de 60 ans [73] [74]. Il se développe alors l'hypothèse que le traitement oestrogénique per os pourrait avoir un effet délétère chez des femmes ayant déjà des plaques d'athérome en favorisant leur rupture (par augmentation de métalloprotéinase).

Il est important de noter que ses différentes études ont été menées avec un traitement par œstrogène oral. Cette voie d'administration pourrait être moins favorable sur le système cardiovasculaire dans la mesure où le premier passage hépatique des œstrogènes augmente l'expression des protéines thrombotiques et de métalloprotéines [72].

Les études prospectives n'ont pas montré un bénéfice clair sur le risque coronarien à contrario des études observationnelles, cependant il apparaît à la lumière d'études récentes que le THM n'aurait pas d'effet délétère s'il est introduit précocement et pourrait avoir un effet protecteur si sa durée d'utilisation est assez longue.

b) Accident vasculaire cérébral

Les études d'observations et d'interventions ont observé un risque majoré d'AVC chez les patientes sous traitement par THM (ECE + MPA) comme dans l'étude WHI et l'étude HERS. L'actualisation des données de la Nurse's Health Study 49] confirme également ses résultats avec un risque relatif de 1,3 chez les patientes traitées par ECE et MPA.

L'analyse en sous-groupe d'âge de la WHI pour les 50-59 ans ne montre cependant pas d'augmentation du risque d'AVC. Ainsi la fenêtre d'intervention thérapeutique semble également cruciale dans la pathologie ischémique cérébrale.

Dans une vaste étude cas-témoins publiée par Renoux and al. en 2010, (15 710 cas d'AVC appariés avec 59 958 témoins), il a été montré que l'utilisation d'œstrogène par voie transdermique seul ou combiné à un progestatif ne majore pas le risque d'AVC (RR= 0,76 ;IC95%: 0,47—1,22) alors que les œstrogènes oraux augmentent significativement ce risque [75]. Cependant ce risque est augmenté avec l'utilisation de patch plus dosé (> 50 microg)

Ainsi, il semblerait donc que le THM n'augmenterait pas le risque d'AVC (qui reste faible chez les patientes de moins de 70 ans) s'il est introduit précocement et si la voie transdermique est utilisée à posologie faiblement dosée.

c) Maladie thrombo-embolique veineuse

Selon les études ESTHER[76] publiée 2007, E3N[55] et différentes méta-analyses, les œstrogènes administrés par voie cutanée n'augmenteraient pas le risque thrombo-embolique veineux, contrairement à la voie orale.

L'étude ESTHER (*EStrogen and THromboembolism Risk study group*) de l'INSERM, étude française cas-contrôles, menée de 1999 à 2005, a concerné 271 cas d'accidents veineux thromboemboliques et 610 contrôles chez des femmes de 45 à 70 ans. Il a été retrouvé que les estrogènes administrés par voie cutanée n'augmentaient pas le risque thromboembolique (risque à 0,9 avec IC : 0,4-2,1) à la différence des estrogènes administrés par voie orale qui le multiplient par 4,2 (IC : 1,5-11,6).

La même équipe a étudié les données de l'étude française E3N dont les résultats ont été publiés en 2010. Sur une période d'étude de 10 ans, il a été recensé 549 accidents thromboemboliques. Le risque apparaissait augmenté sous THM composé d'œstrogènes oraux (risque à 1,7 avec IC : 1,1 à 2,8) alors qu'il n'était pas modifié avec des estrogènes administrés par voie cutanée (risque à 1,1 avec IC : 0,8-1,8).

Cette différence pourrait s'expliquer par la modification des paramètres biologiques (VLDL, triglycérides, angiotensine) et des facteurs de l'hémostase lors d'une administration par voie orale, via un passage hépatique. Ces paramètres seraient peu ou pas modifiés par une administration cutanée.

La voie cutanée apparaît donc la voie d'administration la moins à risque concernant la maladie thrombo-embolique veineuse.

3.5 Risque de décès

Une étude récente de Manson and al. a été publiée en septembre 2017 dans le JAMA "*Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality The Women's Health Initiative Randomized Trials*" [77]. Les auteurs ont prolongé le suivi des femmes de la WHI jusqu'au 31 décembre 2014, soit une durée de suivi cumulée de 18 ans, bien au-delà de l'arrêt des traitements. Les taux de mortalité dans le groupe traité par THM (ECE seuls ou ECE + MPA) et le groupe placebo ont été analysés [77]. Sur l'ensemble du suivi, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes sur la mortalité globale (RR= 0.87 avec IC95% : 0.76-1.00) et sur la mortalité spécifique par cancer (RR= 1.03 (IC95%= 0.95-1.12) ou par cause cardio-vasculaire (RR= 1.00 avec IC95% 0.92-1.08). Il n'y a pas eu d'impact sur la mortalité par cancer du sein dans le groupe œstroprogestatif.

Ainsi, nous pouvons retenir que le THM n'augmente pas le risque de décès d'après les données de la littérature.

3.6 Tableau récapitulatif sur les risques et bénéfices du THM tiré de la « Mise au point de l’Afssaps sur le THS » publié en 2003 [60]

Effets potentiels ou avérés des traitements en fonction du type de THS

| Hypothèses : 30% de femmes exposées dont : 80% d'oestroprogestatifs 20% d'oestrogènes seuls | Nombre de cas attendu en l'absence de THS (pour 100 000 femmes/an) | Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) Œstroprogestatifs | Nombre de cas en excès ou évités (pour 100 000 femmes traitées par THS/an) Œstrogènes seuls |
|--|---|--|---|
| Cancers* : | | | |
| Cancer du sein | 268 [251 ; 283] | +64 [3 ; 136] | 0 |
| Cancer de l'endomètre | 23 [23 ; 24] | 0 | (+42) [31 ; 57] [§] |
| Cancer du côlon | 57 [53 ; 60] | -22 [-35 ; -7] | 0 |
| Effets cardio-vasculaires : | | | |
| Infarctus du myocarde** | 69 [65 ; 73] | +17 [0 ; 35] | 0 |
| Accident vasculaire cérébral** | 83 [75 ; 90] | +26 [2 ; 51] | +32 [9 ; 58] |
| Maladie thrombo-embolique veineuse*** | 159 [138 ; 180] | +177 [104 ; 251] | +52 [-2 ; 109] |
| Effets sur les fractures*** : | | | |
| Fracture du col [¶] | 36 [33 ; 38] | -12 [-20 ; -1] | -14 [-23 ; -3] |
| Tassement des vertèbres | 108 [98 ; 115] | -38 [-62 ; -8] | -41 [-67 ; -7] |
| Fracture des poignets [¶] | 480 [459 ; 500] | -139 [-205 ; -69] | -139 [-205 ; -69] |

[§] Non justifié en cas d'hystérectomie : à pondérer. * Estimations à partir des registres du cancer français (151) . ** Estimations à partir de l'étude MONICA (93) ; *** Estimations à partir des études WHI.

[¶]Extrapolation à partir des données complètes de la WHI, non significatif pour la classe d'âge 50 à 60 ans. Les risques retenus sont ceux correspondant à l'ensemble des femmes de la WHI.

4. Le traitement hormonal substitutif à l'heure actuelle en France

4.1 Recommandations officielles des autorités sanitaires françaises

Aux vues des différentes études internationales, des recommandations ont été émises par l'HAS et l'ANSM sur l'utilisation THM. Elles sont publiées en 2004[53], puis remises à jour en 2006 et 2014[78] :

- Les indications du THM sont restreintes :

1) aux « troubles du climatère perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans cette situation, le traitement peut être instauré si la femme le souhaite, à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible (Grade A). De plus, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfique/risque »

2) « chez la femme ménopausée qui a un risque élevé de fractures, uniquement lorsqu'elle présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose et après une évaluation individuelle précise et soigneuse du rapport bénéfique /risque »

- Il est également recommandé qu'à l'instauration du traitement :

« - toute information utile permettant une prescription adaptée et éclairée doit être fournie aux patientes. Ainsi, les risques inhérents au traitement doivent leur être communiqués, de même que les résultats des études récentes qui suggèrent que le risque pourrait varier selon les produits.

- un examen clinique et gynécologique complet (y compris analyse des antécédents familiaux) doit être effectué, avec un examen régulier des seins qui doit être pratiqué selon les recommandations en vigueur (palpation, mammographie, échographie...) et adapté en fonction des cas individuels.

- il est recommandé de surveiller régulièrement le risque cardio-vasculaire, ce qui inclut la recherche des facteurs de risques, la recherche de traitement antihypertenseur, hypolipémiant et/ou antidiabétique et un interrogatoire pour rechercher l'existence d'antécédents cardio-vasculaires ».

- Le THM est contre-indiqué en cas :

- « de cancer du sein connu ou suspecté, ou d'autres tumeurs oestrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple cancer de l'endomètre) (Grade A),

- d'accident thrombo-embolique veineux en évolution, ou d'antécédents thrombo-emboliques veineux récidivants,

- d'hémorragie génitale sans diagnostic établi,

- d'accident thrombo-embolique artériel récent ou en évolution,

- d'anomalies thrombophiliques connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine)

- d'antécédent de syndrome coronarien aigu ou de maladie coronaire (Grade A)

- d'une patiente à haut risque cardio-vasculaire (Grade B)

- d'affection hépatique aiguë ou chronique, ou antécédents d'affection hépatique, jusqu'à normalisation des tests hépatiques
- de porphyrie ».

Par ailleurs, le traitement devra être immédiatement arrêté en cas de survenue d'un des signes suivants :

- Ictère ou altération de la fonction hépatique
- Augmentation significative de la pression artérielle
- Céphalées de type migraines inhabituelles.

Des précisions sont apportées sur les facteurs de risques cardio-vasculaire, ainsi « la présence de facteur de risque cardio-vasculaire modéré et isolé ne constitue pas, en l'état de la littérature, une contre-indication majeure et permanente à la prescription d'un THM ».

Pour les femmes ayant subi une hystérectomie, il est recommandé « de ne pas prescrire de THM œstroprogestatif mais de prescrire un THM par œstrogènes seuls (grade A) ».

4.2 Modalités de prescription

a) Les œstrogènes

En France, le traitement de référence est un œstrogène naturel, le 17-β-œstradiol, dont la molécule est identique à l'œstrogène endogène. Il peut être administré par voie orale, voie transdermique (patch) ou voie percutanée (gel). A noter qu'aux Etats Unis la molécule la plus utilisée reste l'œstrogène conjugué équin (ECE), qui est donc la molécule utilisée dans la plupart des grandes études épidémiologique américaines et internationales comme la WHI.

Selon les données de la littérature, la voie cutanée apparait la voie d'administration la plus sûre concernant le risque thrombo-embolique (cf la partie « Risques du THM et la maladie thrombo-embolique veineuse »)

La dose quotidienne de 17-β-œstradiol permettant une prévention de l'ostéoporose est de 1 à 2 mg/jour per os, ou 50 à 100µg/24h par voie transdermique. Les posologies sont ensuite adaptées, fonction de l'efficacité sur les symptômes climatiques et de la tolérance (survenue de signes d'hyperœstrogénie ou d'effets secondaires) . L'objectif étant d'administrer la dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible.

Actuellement, la durée maximale recommandée de traitement est de 5 ans, avec réévaluation tous les ans du rapport bénéfice/risque. L'arrêt du traitement est mieux supporté quand il est progressivement dégressif.

L'œstrogène est habituellement administré au minimum 25 jours par mois et parfois en continu. L'association à un progestatif est obligatoire afin de prévenir le risque d'hyperplasie de l'endomètre et donc de cancer de l'endomètre, excepté chez les patientes ayant subi une hystérectomie.

| Administration | Spécialité | Dosage(s) | Posologie | Présentation |
|----------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------|
| Per os | Estreva® | 1,5mg | 1/jour | 28 cp |
| Per os | Estrofem® | 1ou 2 mg | 1/jour | 28 cp |
| Per os | Oromone® | 1ou 2 mg | 1/jour | 28 cp |
| Per os | Progynova® | 1ou 2 mg | 1/jour | 20 ou 60 cp |
| Per os | Provames® | 1ou 2 mg | 1/jour | 30 ou 25 cp |
| Percutanée | Estreva® gel | 0,5 mg / pression | 1 à 3 pressions/jour | gel |
| Percutanée | Oestrodose® | 0,75 mg / dose | 1 à 2 pressions/jour | flacon |
| Percutanée | Oestrogel® | 1,5 mg /dose | 1 pression/jour | gel |
| Percutanée | Delidose® | 0,5 ou 1 mg /sachet | 1 à 2 pressions/jour | sachet |
| Transcutanée | Oesclim® | 25/37,5/50/75/100 mg | 2 patch /semaine | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00 |
| Transcutanée | Vivelledot® | 25/37,5/50/75/100 mg | 2 patch /semaine | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00 |
| Transcutanée | Thais® | 25/50/100 mg | 2 patch /semaine | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00 |
| Transcutanée | Estraderm® | 25/50/100 mg | 2 patch /semaine | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00 |
| Transcutanée | Dermestril® | 25/50/100 mg | 2 patch /semaine | patch de 0,025 à 0,1 mg/24h00 |
| Transcutanée | Climara® | 50 mg | 1 patch/semaine | patch de 0,05 mg/24h00 |
| Transcutanée | Dermestril Septem® | 25/50/75 mg | 1 patch/semaine | patch de 0,025 à 0,075 mg/24h00 |
| Transcutanée | Femsept® | 50/75/100 mg | 1 patch/semaine | patch de 0,5 à 0,1 mg/24h00 |
| Transcutanée | Thais Sept® | 25/50/75 mg | 1 patch/semaine | patch de 0,025 à 0,075 mg/24h00 |
| Transcutanée | Estrapatch® | 40/60/80 mg | 1 patch/semaine | patch de 0,04 à 0,08 mg/24h00 |

Tableau 3 : Spécialités d'œstrogène indiquées dans le traitement hormonal de la ménopause tiré du document « Modalités du THS de la ménopause les schémas thérapeutiques, les surveillances » écrit par les docteurs Robin et Letombe disponible en ligne sur <http://www.amiform.com/web/documents-troubles-menopause/gr-thm> [79]

b) Les progestatifs

Ils sont obligatoirement associés à l'oestrogénothérapie au moins 12 jours par mois afin d'éviter le sur-risque de cancer de l'endomètre (sauf chez les patientes hystérectomisées). Les produits utilisés habituellement sont la progestérone naturelle micronisée, et les progestatifs de synthèses dérivés de la 17- OH- progestérone : les dérivés norprégnanes et prégnanes . Les progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone doivent être évités : compte tenu de leur effet androgénique, ils peuvent causer des perturbations métaboliques (intolérance au glucose, prise de poids) [80]

Les Progestatifs

- **Progestatifs naturels micronisés**

- **Progestatifs de synthèses**
(Dérivés de la progestérone)

Dérivés prégnanes
dydrogestérone, chlormadinone,
médrogestone, MPA, cyprotérone

Dérivés norprégnanes
nomégestrol, promégestone

- **Progestatifs de synthèses**
(Dérivés de la testostérone)

| Administration | Classification | Spécialité | Dosage(s) en mg | Posologie | Présentation (cp) |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------|-----------|-------------------|
| Per os (+/-voie vaginale) | Progestérone | Estima Gé® | 100 ou 200 | 1/jour | 15/30/45/90 |
| | | Ménaelle® | 100 | 1/jour | 30 |
| | | Utrogestan® Progestan Gé® | 100 ou 200 | 1/jour | 30 ou 15 |
| Per os | Dydrogestérone | Duphaston® | 10 | 1 ou 2/j | 10 |
| Per os | Acétate de Chlormadinone | Lutéran® | 2/5/10 | 1/jour | 10 ou 12 |
| Per os | Acétate de Cyprotérone | Androcur® | 50 | 1/jour | 20 |
| Per os | Médrogestone | Colprone® | 5 | 1/jour | 20 |
| Per os | Acétate de Médroxyprogestérone | Gestoral® | 10 | 1/jour | 14 |
| Per os | Acétate de Nomégestrol | Lutényl® | 3,75 ou 5 | 1/jour | 14 ou 10 |
| Per os | Promégestone | Surgéstone® | 0,125/0,25/ 0,5 | 1/jour | 10 ou 12 |

Tableau 4 : Spécialités de progestatifs indiqués dans le traitement de la ménopause tiré du document « Modalités du THS de la ménopause les schémas thérapeutiques, les surveillances » écrit par les docteurs Robin et Letombe disponible en ligne sur <http://www.amiform.com/web/documents-troubles-menopause/gr-thm> [79]

A noter : les spécialités rayées (acétate de Médroxyprogestérone, MPA, et Ménaelle®) ne sont plus commercialisées en France . Le MPA reste largement utilisé aux Etats Unis.

c) Les différents schémas thérapeutiques

Selon le mode d'administration du progestatif le schéma d'administration est séquentiel ou combiné. Le choix se fera en fonction de la préférence de la patiente.

1. Les schémas séquentiels dit « avec règles »

- Le traitement œstrogénique est généralement donné de façon discontinue, 25 jours par mois, et associé à un progestatif les 12 derniers jours du traitement au minimum. C'est le **schéma séquentiel discontinu**. Une hémorragie de privation survient généralement dans les 2 à 3 jours qui suivent l'arrêt des traitements le 25ème jour .

- Le traitement oestrogénique peut être également administré en continu , associé à un progestatifs les 12 derniers jours au minimum. C'est le **schéma séquentiel continu** . La présence d'une hémorragie de privation à l'arrêt du progestatif est alors moins constante.

Si l'on évite le surdosage en estrogènes, une hémorragie de privation survient pendant la période d'interruption dans seulement environ 20 % des cas. Ce saignement est fonctionnel, et donc ne justifie pas d'exploration, alors que des saignements qui surviendraient pendant la période des 25 jours de traitement devraient être considérés comme possiblement organiques et déclencher des explorations (échographie pelvienne, hystérocopie) à la recherche d'une cause (polype, cancer endométrial). [80]

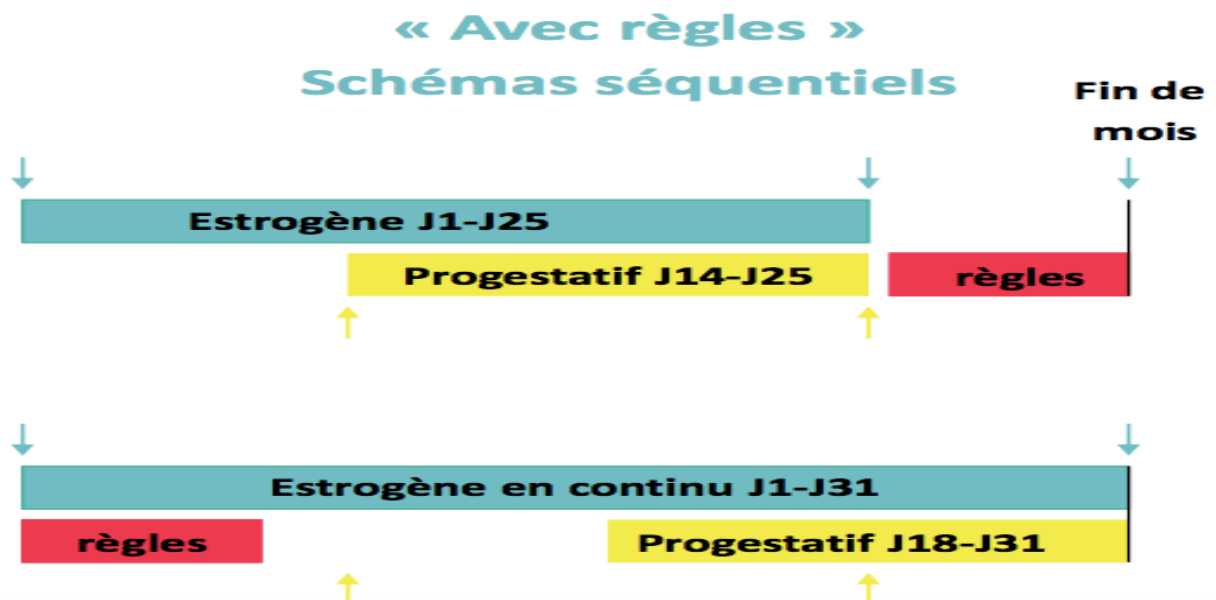


Figure 8 : les schémas séquentiels discontinu et continu du THM [79]

2. Les schémas combinés

L'œstrogène et le progestatif sont administrés simultanément dès le 1^{er} jour du mois . Le traitement est arrêté le 25^e jour du mois puis repris le mois suivant, il s'agit du **schéma combiné discontinu**. Il n'y a pas d'hémorragie de privation dans ce schéma, mais la survenue de spotting est possible . Le traitement peut également être pris sans interruption , le schéma est dit alors **schéma combiné continu**. Dans ses schéma la dose du progestatif est réduite de moitié comparativement aux schémas discontinus.



Figure 9 : les schémas combinés continus et discontinus [79]

L'utilisation des associations estroprogestatives fixes permet de délivrer les 2 types d'hormones en une seule prise. A noter que les estranes (noréthindrone) et les gonanes (lévonorgestrel) ne sont utilisés en France dans le THM que dans le cadre d'associations fixes

| | |
|--|----------------------------------|
| Œstradiol + Cyprotérone | CLIMENE® cp |
| Œstradiol + Diénogest | CLIMODIENE ® cp |
| Œstradiol + Drospirénone | ANGELIQ ® cp |
| Œstradiol + Dydrogéstérone | CLIMASTON ® cp |
| Œstradiol + Lévonorgestrel | FEMSEPTCOMBI® disp transdermique |
| | FEMSEPEVO ® disp transdermique |
| Œstradiol + Médroxyprogestérone | DIVINA ® cp |
| | DUOVA ® cp |
| Œstradiol + Nomégestrol | NAEMIS® cp |
| Œstradiol + Noréthistérone | ACTIVELLE® cp /KLIOGEST® cp |
| | /NOVOFEMME® cp/ |
| | TRISEQUENS® cp |

Tableau 5 : Spécialités d'associations fixes d'oestroprogestatifs indiquées dans le THM (Selon VIDAL recommandations mars 2017)

5. Les traitements alternatifs au THM

Des traitements alternatifs au THM sont disponibles, mais leur évaluation en terme d'efficacité et de tolérance reste encore limité. De manière systématique, une bonne hygiène de vie est à encourager chez les patientes ménopausées en association ou non à un traitement (activité physique régulière, apport suffisant de vitamine D et calcium) afin de prévenir le risque cardio-vasculaire et la perte minérale osseuse. A noter que les phytothérapies, les médicaments homéopathiques et la bêta-alanine sont disponibles en ventes libres.

5.1 La phytothérapie

a) Phyto-estrogènes

Les phyto-estrogènes sont des micro-constituants végétaux contenus dans des plantes et ayant des effets biologiques similaires aux estrogènes via l'isoflavine notamment. Leurs principales sources sont le soja et le trèfle rouge. Cependant les études ne permettent pas d'établir un effet des phyto-estrogènes sur les bouffées de chaleur et le risque potentiel sur le cancer du sein est insuffisamment connu à l'heure actuelle. Ils sont disponibles en vente libre[8].

b) Autres

L'angelica sinensis, panax ginseng ou ginseng et Ginkgo biloba sont utilisé en alternative au THM , mais leur efficacité n'a pas été démontré scientifiquement.

5.2 Homéopathie

Certaines études apparaissent encourageantes sur l'efficacité de l'homéopathie sur le syndrome climatérique[81] , mais les preuves restent encore insuffisantes. Ces traitements homéopathiques sont remboursés par la sécurité social à hauteur de 30% lorsqu'ils sont prescrits sur ordonnance. A noter que les formules homéopathiques prêtes à l'emploi disponibles en ventes libres ne sont pas prise en charge.

5.3 Traitements stéroïdiens locaux ou généraux

a) La tibolone

Il s'agit d'un progestatif norstéroïde, présenté comme ayant une activité triple : estrogénique, progestative et androgénique. Il diminue les bouffées de chaleur, améliore la trophicité vaginale et la densité minérale osseuse. Mais il a les contre-indications des estrogènes, les effets métaboliques des norstéroïdes et un effet prothrombotique. Il est démontré dans l'étude MWS[69] qu'il est associée à une augmentation de l'incidence du cancer du sein et à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Il est disponible uniquement sur ordonnance et n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale.

b) Les progestatifs par voie cutané

Une crème disponible en Europe permet la diffusion par voie cutané d'un progestatif micronisé (Progestogel®). Son utilisation est limitée au traitement de mastodynies sur mastopathies bénignes.

c) Les œstrogènes à action locale

Ils sont disponibles traiter la sécheresse vaginale (trophigil®, colpotrophine®, trophicrème®). Le traitement est disponible sous forme d'associations contenant soit de l'estriol soit un œstrogène de synthèse appelé promestriene (dérivé de l'estradiol). Il peut être administré sous forme d'ovule ou de crème. Ils sont contre indiqués chez les femmes qui présentent ont des saignements vaginaux ou utérins non explorés, ou chez celles qui ont un antécédent de cancer de l'endomètre [82]. Des lubrifiants peuvent également être conseillé en association.

5.4 Les traitements médicamenteux non hormonaux

a) Bêta-alanine

Il s'agit d'un acide aminé qui a été proposé en traitement contre les bouffées de chaleur. Son efficacité est inconstante. Depuis 2011, ce traitement est déremboursé pour service médical rendu insuffisant [8].

b) Clonidine

La clonidine (Catapressan®) est un agoniste α -adrénergique d'action centrale qui peut être utilisé dans le cadre de bouffées de chaleur. Seulement son profil de tolérance (vertiges, sécheresse buccale, agitation nocturne) fait qu'il est aujourd'hui peu prescrit [83].

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

Le citalopram, la paroxétine ainsi que la fluoxétine ont montré une efficacité dans le traitement des bouffées de chaleur. L'ANSM et l'INCa recommandent de ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine pour traiter les bouffées de chaleur ou un syndrome dépressif chez une femme traitée par tamoxifène à cause de leur action inhibitrice via le cytochrome CYP2D6. En ce qui concerne les ISRNA, la venlafaxine est la seule molécule ayant été étudiée, et elle serait efficace à une dose de 75 mg par jour [83].

d) la gabantine

Cette molécule anti-épileptique, serait efficace à une dose de 900mg/j sur les bouffées de chaleur[83].

e) Modulateurs spécifiques du récepteur des estrogènes (SERM)

Il s'agit de molécules capables de se comporter comme des anti-estrogènes dans certains tissus cibles et comme des estrogènes vis-à-vis d'autres. Le plus intéressant de cette famille est le raloxifène ® qui semble mimer les effets bénéfiques de l'estradiol au niveau de l'os et du système cardiovasculaire, alors qu'il se comporte comme un anti-estrogène au niveau de l'endomètre et du sein. On peut concevoir son utilisation pour des patientes à risque de cancer du sein. Les effets négatifs sont des effets prothrombotiques (RR=3) et l'absence d'action sur les bouffées de chaleurs[8] . Les SERM ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale.

Partie 2 : L'étude

1. Matériel et méthodes

1.1 Description de l'étude et population

Il s'agit d'une étude observationnelle quantitative transversale menée auprès de médecins généraliste exerçant à Paris, réalisée entre mai et septembre 2017.

Les participants étaient des médecins généralistes exerçant la médecine générale à Paris inscrit au Conseil Départemental de l'Ordre des médecins de Paris.

Les noms et coordonnées postales des praticiens ont été obtenu via la liste disponible en ligne sur le site de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (<https://www.ameli.fr/>) .

Un échantillonnage de la population a ensuite été réalisé en sélectionnant les 10 premiers médecins de la liste pour chaque arrondissement parisien, soit un échantillon total de 200 médecins généralistes. Les praticiens n'exerçant aucune activité de médecine générale ont été exclus.

1.2 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'étudier et analyser les connaissances des médecins généralistes sur les bénéfices et risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Les objectifs secondaires :

- réaliser une analyse de l'objectif principal pour les évènements cancer du sein, syndrome coronarien aigu et décès en sous - groupe selon l'âge, le sexe et la formation en gynécologie des médecins,
- évaluer le taux de prescription du THM et d'analyser les freins à la prescription
- évaluer les représentations de la ménopause et du THM

1.3 Le recueil des données

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'un questionnaire adressé par courrier postal le 29 mai 2017 aux 200 médecins inclus dans l'étude. Le questionnaire était accompagné d'une lettre expliquant le but et l'intérêt de l'étude, et associé à une enveloppe réponse préalablement timbrée avec adresse de retour.

Le questionnaire comportait une première partie permettant la description de la population d'étude : âge, sexe, année d'installation, type d'exercice, possession d'une formation complémentaire en gynécologie (Diplôme interuniversitaire ou Diplôme universitaire), exercice d'une autre activité que la médecine générale, activité universitaire (en tant que maître de stage universitaire), pratique d'actes de gynécologie.

La deuxième partie permettait le recueil des critères d'évaluation de l'objectif principal et des objectifs secondaires. Un tableau à choix multiples, comprenant 9 items était à compléter : décès, cancer du sein, cancer de l'endomètre, cancer du colon, syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral, maladie thrombo-embolique veineuse, maladie d'Alzheimer, fracture du col fémoral. Pour chaque évènement le participant devait choisir si le risque absolu annuel était augmenté, inchangé ou diminué par le THM. Une catégorie « je ne sais pas » était également présente. S'il choisissait une augmentation ou une diminution de l'évènement, il devait le quantifier en choisissant l'une des trois catégories :

- augmentation ou diminution entre 1 et 10 % d'évènements par an,
- augmentation ou diminution entre 0,1 et 1% d'évènements par an
- augmentation ou diminution inférieure à 0,1% d'évènements par an.

| Risque de survenue de l'évènement | Augmentation du risque (% évènements/an) | | | Pas de changement du risque | Diminution du risque (% évènements/an) | | | Je ne sais pas |
|------------------------------------|--|--------|-------|-----------------------------|--|--------|-------|----------------|
| | 1-10% | 0.1-1% | <0.1% | 0 | 1-10% | 0.1-1% | <0.1% | |
| Décès | | | | | | | | |
| Cancer du sein | | | | | | | | |
| Cancer de l'endomètre | | | | | | | | |
| Infarctus du myocarde | | | | | | | | |
| Accident vasculaire cérébral | | | | | | | | |
| Maladie thrombo-embolique veineuse | | | | | | | | |
| Fracture du col fémoral | | | | | | | | |
| Cancer du colon | | | | | | | | |
| Maladie d'Alzheimer | | | | | | | | |

Tableau 6 : tableau du questionnaire à compléter par les médecins (cf. questionnaire complet dans les annexes)

Les réponses ont été analysées en comparant les résultats obtenus aux risques annuels absolus retenus avec un traitement utilisé selon les recommandations actuelles :

- absence de changement pour les évènements décès, Maladie d'Alzheimer et cancer de l'endomètre
- augmentation du risque inférieure à 0,1% par an pour le cancer du sein et le syndrome coronarien aigu,

- augmentation du risque entre 0.1% et 1% par an pour la maladie thrombo-embolique veineuse
- diminution du risque inférieure à 0,1% par an pour la fracture du col fémoral et le cancer du côlon.

Les réponses ont été classées selon 3 catégories : surestimation / estimation correcte / sous - estimation du risque ou du bénéfice par les praticiens. Une analyse en sous-groupe a ensuite été effectuée afin de comparer les réponses selon l'âge, le sexe ou la formation en gynécologie des médecins généralistes.

Des questions à choix multiples (complétées par un choix ouvert permettant des précisions) étaient également proposés dans le questionnaire afin de répondre aux objectifs secondaires.

Les médecins avaient la possibilité de joindre une adresse e-mail à la fin du questionnaire s'ils souhaitaient recevoir les résultats de l'étude. Deux relances téléphoniques à J15 et J30 de l'envoi du questionnaire ont été réalisées.

Le questionnaire ainsi que la lettre d'accompagnement sont joints en annexe.

1.4 Analyse des données

La date de retour limite a été fixée au 1^{er} septembre soit environ 3 mois après l'envoi. 74 questionnaires ont été retournés. 7 questionnaires n'étaient pas analysables :

- 4 médecins n'exerçant aucune activité de médecine générale (1 médecin vasculaire, 1 médecin psychanalyse, 1 médecin échographiste, 1 médecin sans autre précision,)
- 2 médecins dont le cabinet médical était fermé
- 1 questionnaire retourné vide (le praticien précisant n'exercer aucune activité de gynécologie en commentaire) .

Au total, **67 questionnaires** ont pu être analysés soit un taux de participation de 33,5%

1.5 Analyse statistique

Les données recueillies ont été présentées sous forme de tableau Excel pour l'analyse des résultats. Les effectifs et pourcentages ont été utilisés pour décrire les variables catégorielles. La comparaison de proportions a été réalisée à l'aide du test du Chi-2 d'indépendance au seuil de significativité de 5 %. En cas d'effectifs théoriques inférieurs à 5, un test de Fisher a été utilisé. Le logiciel BiostatTGV a été utilisé pour la réalisation du test de Chi-2 et de F

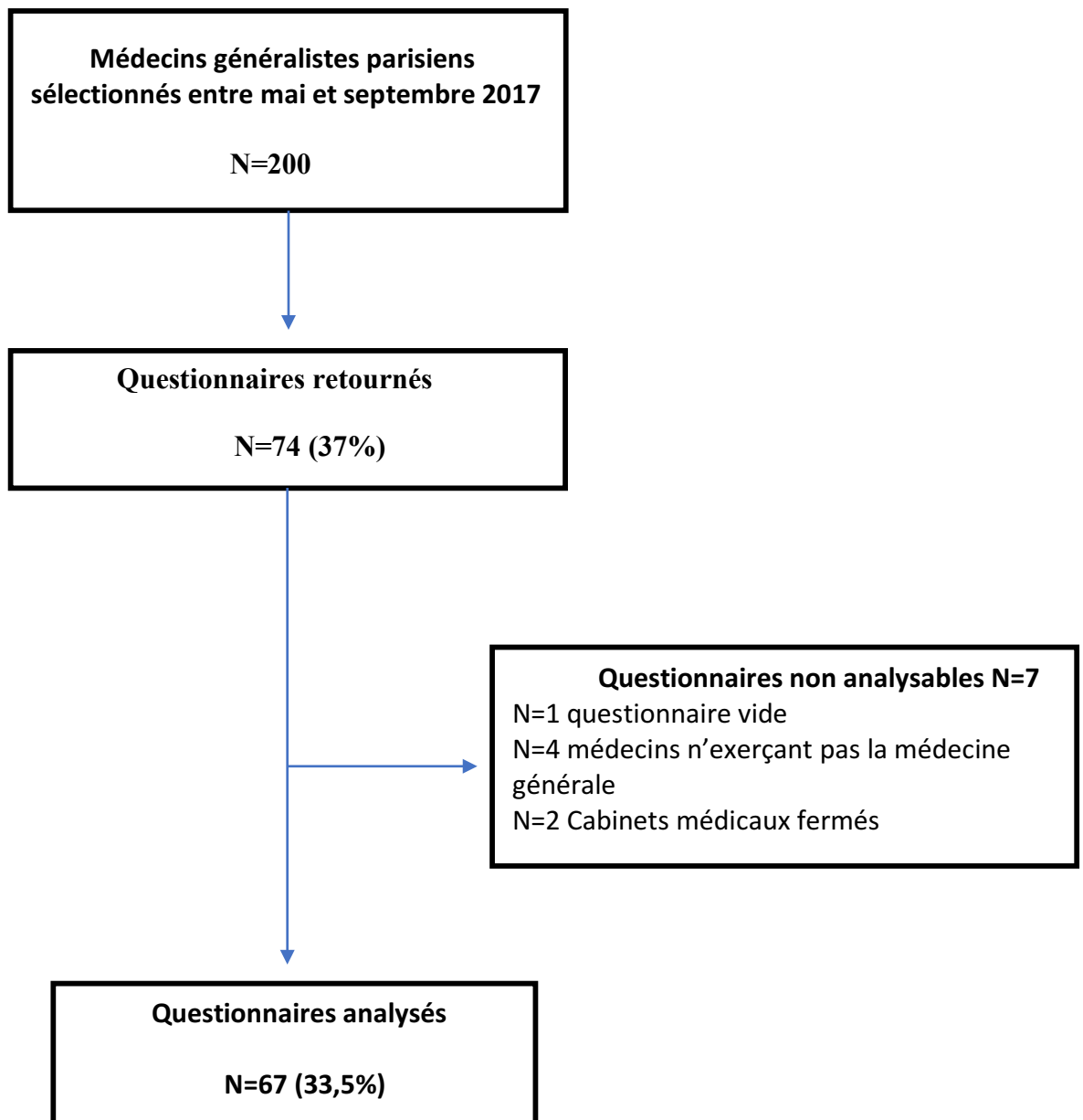


Figure 10 : Diagramme de flux de l'étude

2. Les résultats

2.1 Description de l'échantillon

Au total, 67 participants ont été inclus dans l'analyse. L'âge moyen était de 54,1 ans avec une médiane de 56 ans. L'âge minimum était de 30 ans et l'âge maximal de 71 ans. Il y avait 34 hommes (50,7%) et 33 femmes (49,3 %).

Le nombre d'année d'installation moyenne était de 23 ans, avec au minimum de 4 mois d'installation et un maximum de 41 ans. 13 médecins (19,4%) avaient un nombre d'année d'installation inférieure à 10 ans, 15 médecins (22,3%) de 10 à 20 ans, 18 médecins (26,8%) de 20 à 30 ans et 18 médecins (22,3%) de 30 à 40 ans et 3 médecins (4,4%) avaient un nombre d'année d'installation supérieure à 40 ans.

59 médecins avaient une activité libérale soit 88% et 12 médecins avaient une activité mixte (libérale et salariée) soit 12%. 8 médecins (12%) avaient une activité universitaire en tant que maître de stage universitaire.

14 médecins, soit 20,9% exerçaient à plus de 50% une autre activité que la médecine générale : acupuncture (4 médecins), homéopathie (2 médecins), médecine du sport (1 médecin), échographie obstétricale (1 médecin), nutrition-obésité (3 médecins), psychothérapie-psychanalyste (2 médecins), hypnose et ostéopathie (1 médecin).

16 médecins déclaraient avoir reçu une formation complémentaire en gynécologie soit 23,9% : 8 médecins par la formation continue et 8 médecins par l'obtention d'un diplôme universitaire.

Concernant la pratique d'actes de gynécologie (réalisation de FCU, pose de stérilet...) : 16 médecins pratiquaient des actes de gynécologie en consultation soit 23,9%, dont 7 qui avaient reçu une formation complémentaire en gynécologie soit 43,8%. 76,1% déclaraient ne jamais en pratiquer.

En terme de fréquence des pratiques des actes de gynécologie pour ceux en réalisant :

- 1 médecin pratiquait très fréquemment, avec plus de 10 actes par jour,
- 8 médecins pratiquaient fréquemment, avec environ 1 acte/jour,
- 6 médecins pratiquaient régulièrement, avec environ 1 acte/semaine
- 1 médecin pratiquait parfois avec environ 1 acte/mois.

| | |
|--|------------------|
| <u>Nombre total de médecins</u> | 67 |
| <u>Age moyen</u> | 54,1 ans (30-71) |
| <u>Sexe</u> | |
| Hommes | 34 (50,7) |
| Femmes | 33 (49,3) |
| <u>Nombres d'années d'installation</u> | |
| ≥ 40 ans | 3 (4,4) |
| 30-39 ans | 18(26,8) |
| 20-29 ans | 18(26,8) |
| 10-19 ans | 15(22,3) |
| < 10 ans | 13(19,4) |
| <u>Activité</u> | |
| Libérale | 59 (88) |
| Mixte | 8 (12) |
| <u>Maitres de stage universitaire</u> | 8(12) |
| <u>Médecins exerçant > 50% une autre activité que la médecine générale</u> | 14 (20,9) |
| Acupuncture | 4 |
| Homéopathie | 2 |
| Médecine du sport | 1 |
| Échographie obstétricale | 1 |
| Nutrition-obésité | 3 |
| Psychothérapie | 2 |
| Hypnose et ostéopathie | 1 |
| <u>Formation complémentaire en gynécologie</u> | 16 (23,8) |
| Formation continue | 8(50) |
| Diplômes universitaires (DU, DIU) | 8 (50) |

Tableau 7 : Profil des médecins sondés n (%)

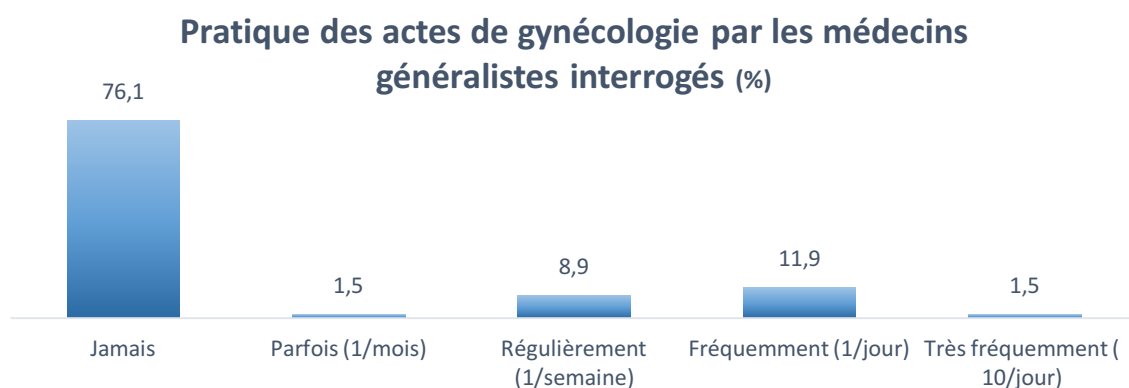


Figure 11 : Pratique des actes de gynécologie par les médecins généralistes (%)

2.2 Résultats de l'objectif principal

Le taux de réponses correctes est relativement faible avec un taux de 24% des réponses sur l'ensemble des items pour lesquels les médecins ont été interrogés.

44,7% de réponses surestiment le risque du THM.

10,2 % de réponses sont fausses, c'est-à-dire qu'il existe une erreur dans le sens du changement de risque sous THM (pour le cancer du sein, du colon, l'AVC, le SCA et la MTEV) : le médecin choisit une augmentation du risque alors que le risque est diminué ou inversement il choisit une diminution du risque alors que le risque est augmenté sous traitement.

14,9% des questions n'ont pas été répondu, les médecins déclarant ne pas savoir.

Cependant des différences sont remarquables selon les items interrogés.

Le risque de décès et la maladie d'Alzheimer sont majoritairement correctement estimés par les médecins.

Les risques de cancer du sein, de l'endomètre et de MTEV sont surestimés majoritairement par les médecins à respectivement 65,6%, 58% et 37,3%.

Le bénéfice du THM sur la survenue du cancer du colon est sous-estimé par 65,6% des médecins.

A contrario, le risque de SCA est sous-estimé par 43,1% des médecins et son bénéfice sur la fracture du col fémoral est surestimé par 56,7% des médecins.

Nous allons détailler chaque item dans la partie qui suit

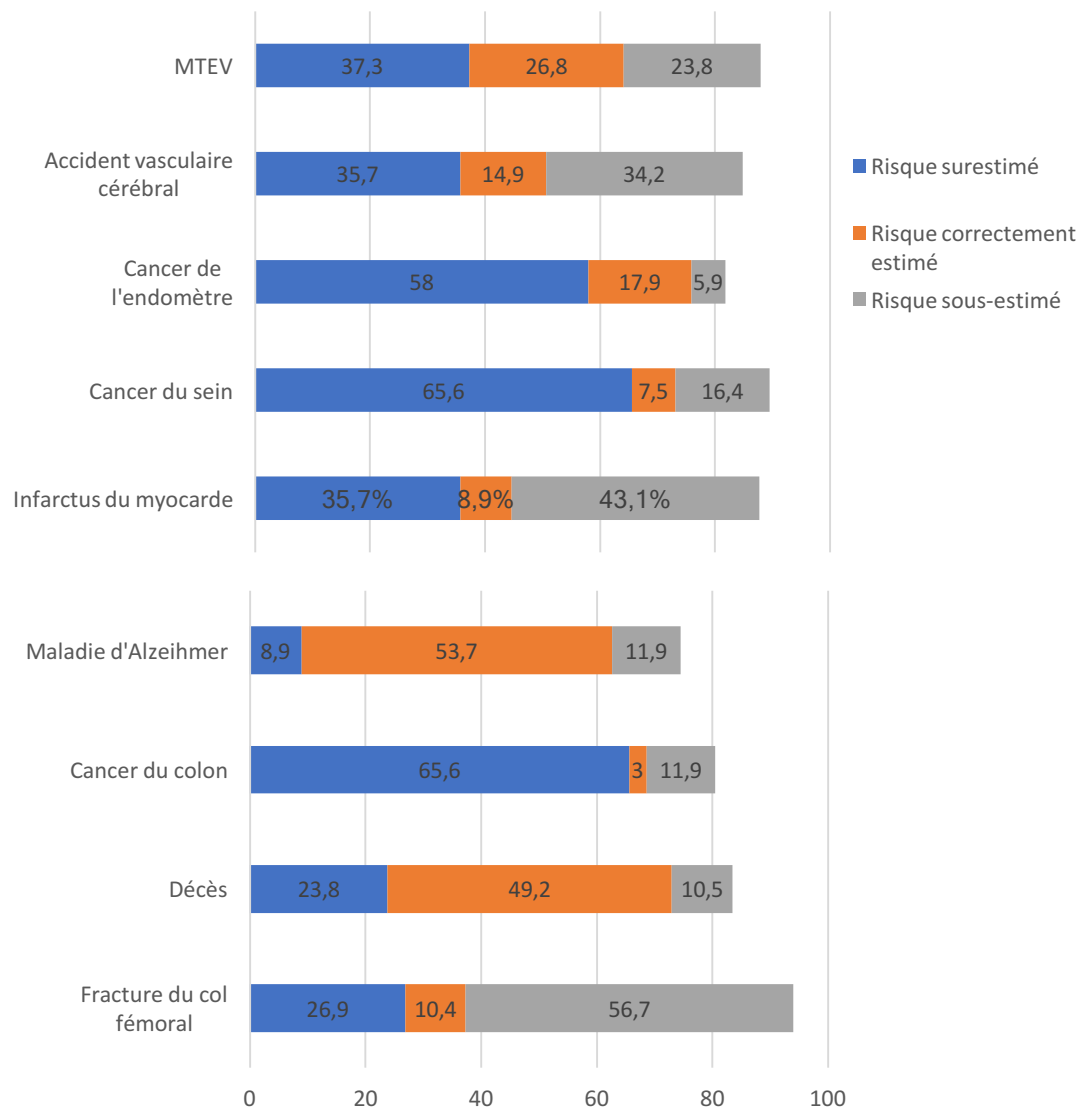


Figure 12 : Estimation des risques et bénéfices du THM par les médecins généralistes

a) Le risque de décès sous THM

Les participants ont majoritairement correctement estimé le risque de décès sous THM en répondant à 49,2% (N=33) une absence de changement de risque.

23,8% (N=16) des médecins surestiment le risque du THM en estimant qu'il augmente le risque de décès. 10,5% (N=7) des médecins au contraire, estiment que le THM diminue le risque de décès.

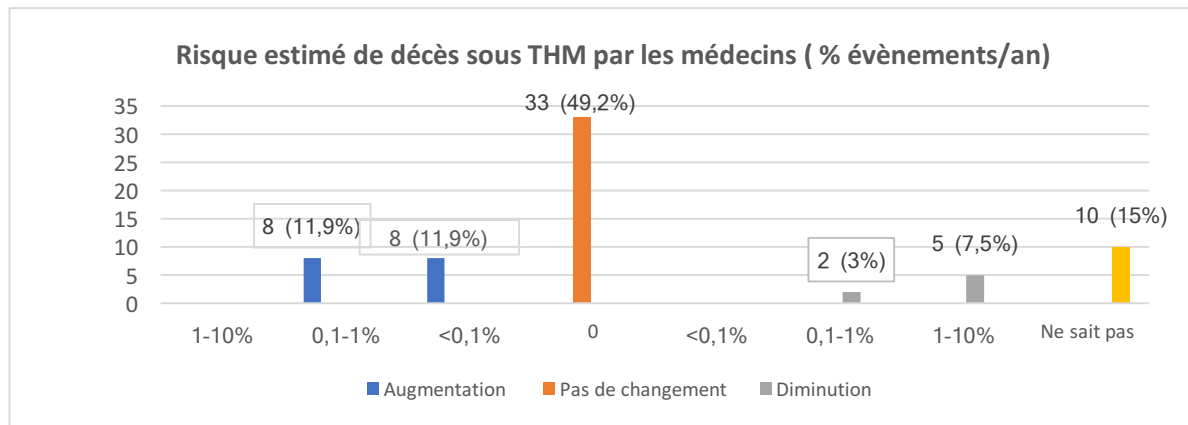


Figure 13 : Risque estimé de décès sous THM (en % d'évènements/ an) par les médecins N (%)

b) Le risque de cancer du sein sous THM

Les médecins surestiment majoritairement le risque de cancer du sein sous THM à 65,6% (N=44) : 35,8% (N=24) estiment que le risque de survenue du cancer est augmenté entre 1 et 10% par an et 29,8% (N=20) entre 0,1 et 1% par an.

Seuls 7,5% (N=5) des médecins estiment correctement le risque soit un risque inférieur à 0,1% par an. 16,4% (N=11) sous-estiment le risque de cancer du sein : 11,9% (N=8) estiment que le THM ne change pas le risque et 4,5% (N=3) estiment que le THM à un effet protecteur avec une réduction du risque entre 1 et 10%.

7 médecins soit 10,4% déclarent ne pas savoir.

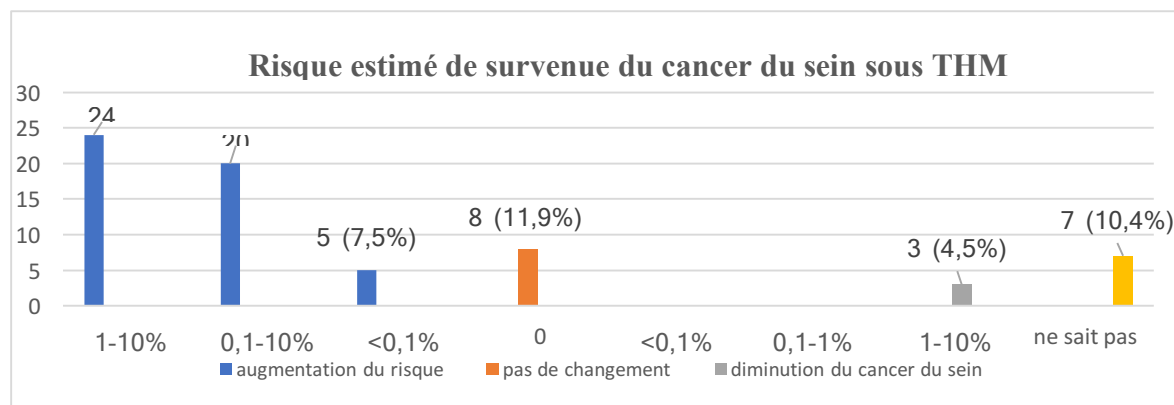


Figure 14 : Risque estimé de cancer du sein sous THM (en % d'évènements/ an) par les médecins N(%)

c) Le risque de cancer de l'endomètre sous THM

Les médecins surestiment à 58% (N=39) le risque de survenue du cancer de l'endomètre sous THM : 28,3% estiment que le risque est augmenté entre 1 et 10% par an, 20,8% entre 0,1 et 1% par an et 8,9% situe le risque inférieur à 0,1% par an.

17,9 % des médecins, soit 12 médecins, estiment correctement, en répondant que le risque de cancer de l'endomètre reste identique sous THM (avec une pratique conforme aux recommandations actuelles).

Pour 5,9% (N=4) des médecins, le risque de cancer de l'endomètre est diminué sous traitement.

12 médecins déclarent ne pas savoir (17,9%).

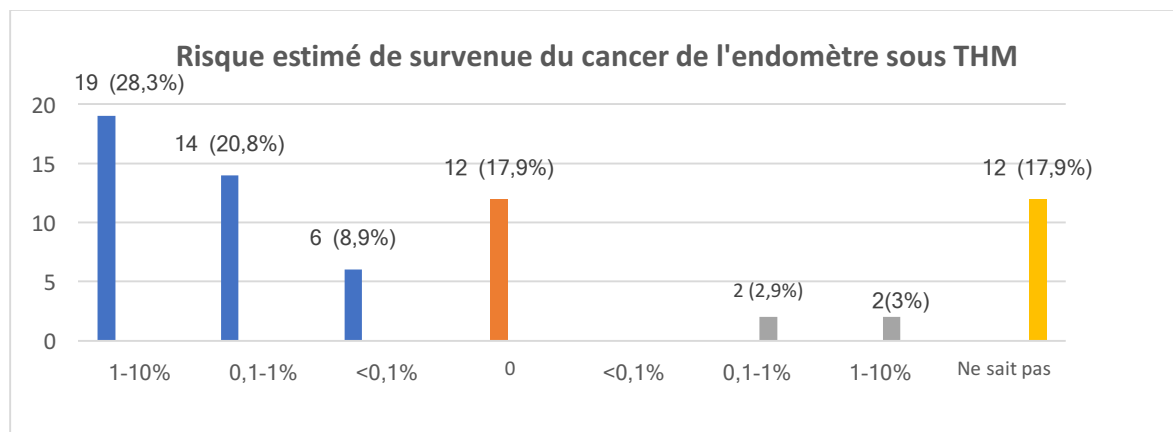


Figure 15 : Risque estimé de cancer de l'endomètre sous THM (en % d'évènements/an) par les médecins N (%)

d) Le risque de maladie thrombo-embolique veineuse sous THM (MTEV)

37,3% des participants surestiment ce risque en l'évaluant entre 1 et 10% de MTEV supplémentaire/an.

26,8% des médecins évaluent correctement le risque de MTEV sous THM avec une augmentation située entre 0,1 et 1% d'évènements par an.

23,8% des participants sous-estiment le risque : pour 10,4% des médecins le risque est inchangé, alors que pour 3% le THM diminue le risque de MTEV de 1 à 10% par an.

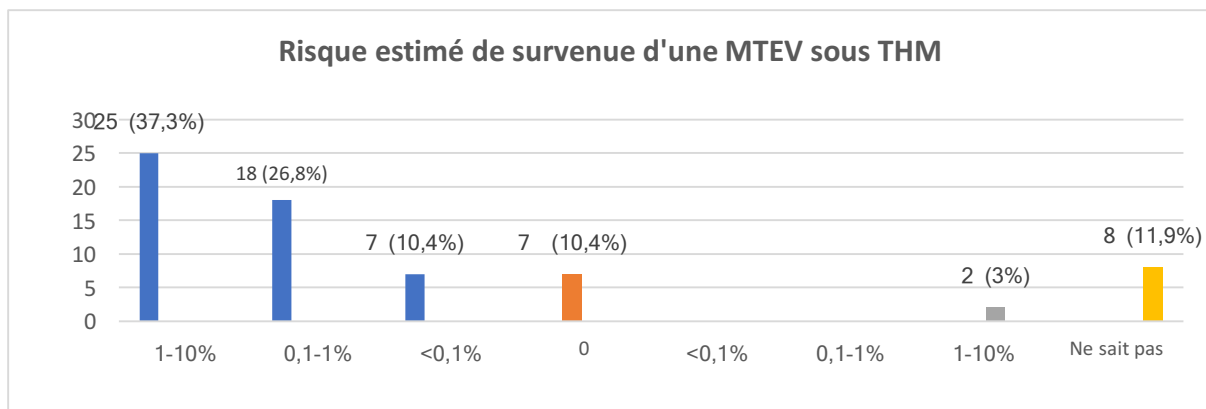


Figure 16 : Risque estimé de MTEV sous THM (en % d'évènements/an) par les médecins N (%)

e) Le risque de syndrome coronarien aigu (SCA) sous THM

43.1 % des médecins sous-estiment le risque du THM :

- pour 22.3% des médecins le THM ne change pas le risque de survenue d'un SCA,
- pour 20.8% le THM exerce un effet protecteur sur la survenue d'un SCA avec une diminution du risque.

37.5% des médecins surestiment le risque de SCA sous THM : 7.4% situent le risque entre 1 et 10% d'évènements supplémentaires par an et 28.3% entre 0.1 et 1% par an.

8.9% de participants estiment le risque correctement avec une augmentation du nombre de SCA sous THM inférieur à 0.1% d'évènement par an.

8 médecins (11,9%) déclarent ne pas savoir.

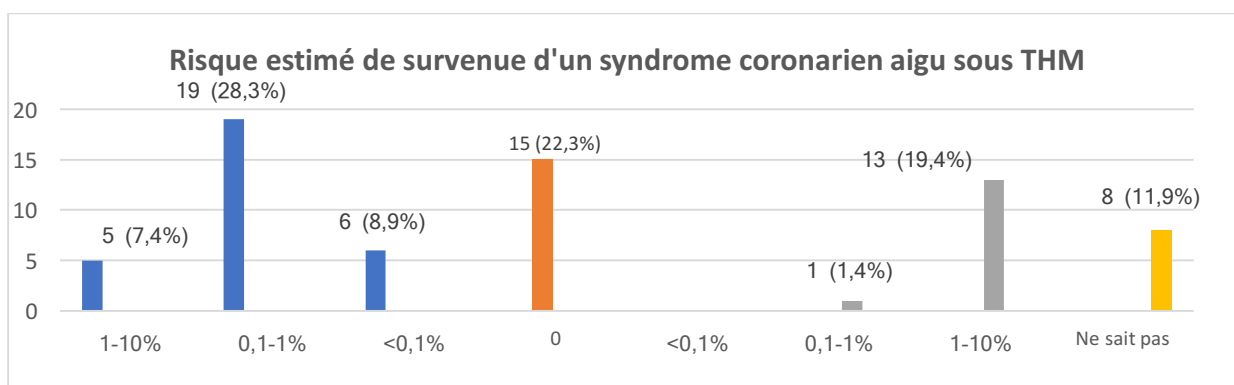


Figure 17 : Risque estimé de SCA sous THM (en % d'évènements/an) par les médecins N(%)

f) Le risque d'accident vasculaire cérébral sous THM

Le risque est surestimé et sous-estimé de manière quasi identique. 35,7% (N=27) surestiment ce risque : pour 13,4% (N=9) le risque se situe entre 1 et 10% d'évènements supplémentaires par an, pour 26,8% (N=18) le risque est compris entre 0,1 et 1%. Le risque est sous-estimé pour 34,2% (N= 23) des médecins : pour 19,4% (N=13) le risque est inchangé sous THM, pour N=1 médecin le risque diminué de 0,1 à 1% et pour 13,4% (N=9) le risque est diminué de 1à 10%. Seuls 14,9% (N=10) des médecins estiment correctement le risque d'AVC sous THM. 7 médecins soit 10,4% déclarent ne pas savoir.

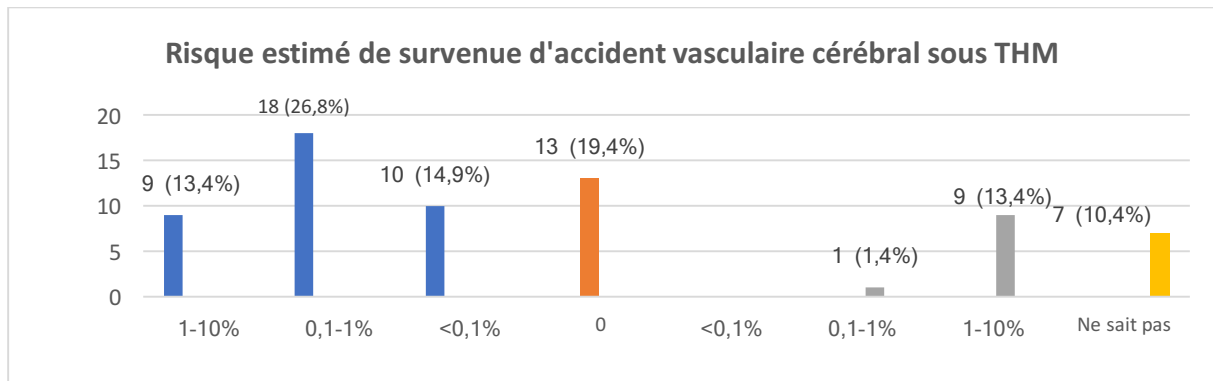


Figure 18 : Risque estimé d'AVC sous THM (en % d'évènements/ an) par les médecins N (%)

g) Bénéfice du THM sur la fracture du col fémoral

Le bénéfice du THM sur la réduction de la fracture du col fémoral est surestimé par 56,7% des participants (N=38). Seuls 10,4% des médecins (N=7) estiment correctement le bénéfice soit une réduction de la survenue d'une fracture inférieure à 0,1% d'évènements par an sous THM. A contrario, 26,9% des médecins (N=18) sous-estiment le bénéfice : pour 19,4% (N=13) le THM ne change pas le risque et **pour 7,5%(N=5) le THM augmente le risque de fracture.**

4 médecins soit 6% déclarent ne pas savoir.

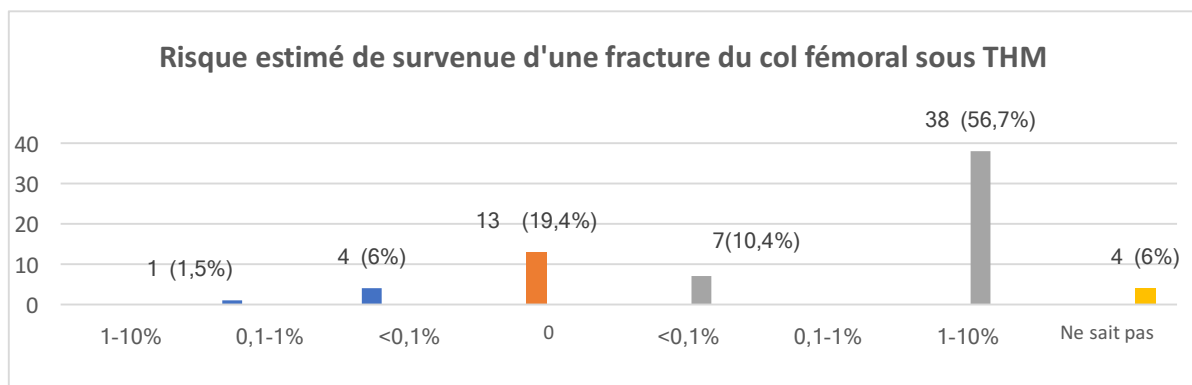


Figure 19 : Risque estimé de fracture du col fémoral sous THM (en % d'évènements/ an) par les médecins N (%)

h) Maladie d'Alzheimer et THM

Les médecins ont majoritairement correctement estimé le risque de survenu d'une maladie d'Alzheimer en estimant à 53,7%(N=36) que le risque était inchangé avec le traitement.

8,9% (N=6) des médecins surestiment le risque du THM sur la survenue de la Maladie d'Alzheimer.

11,9% (N=8) des médecins, à contrario, surestiment le bénéfice du THM sur la survenue de la maladie d'Alzheimer, en estimant que le THM protège de la maladie.

15 médecins soit 22,4% déclarent ne pas savoir.

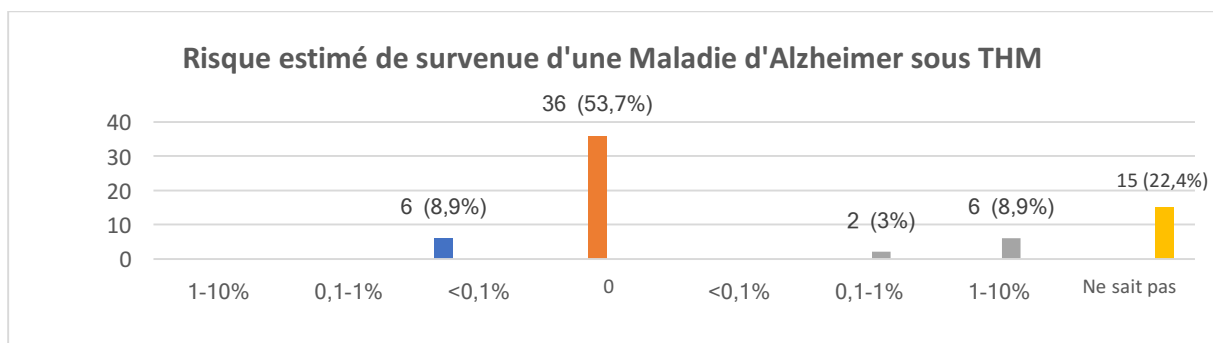


Figure 20 : Risque estimé de Maladie d'Alzheimer sous THM (en % d'évènements/an) par les médecins N (%)

i) Bénéfice du THM sur le cancer du colon

Le bénéfice du THM sur la réduction du cancer du côlon est sous-estimé largement par les participants à 65,6% (N=44) : 56,7% (N=38) des médecins ont répondu que le THM ne change pas le risque et 8,9% (N=6) que le THM augmente son risque de survenu. Seuls 3% des médecins (N=2) estiment correctement le bénéfice, soit une réduction inférieure à 0,1% de cancer du côlon par an sous THM.

11,9% des médecins surestiment le bénéfice du THM, soit 8%, en déclarant que le THM diminue le risque de survenue du cancer.

13 médecins (N=28%) déclarent ne pas savoir.

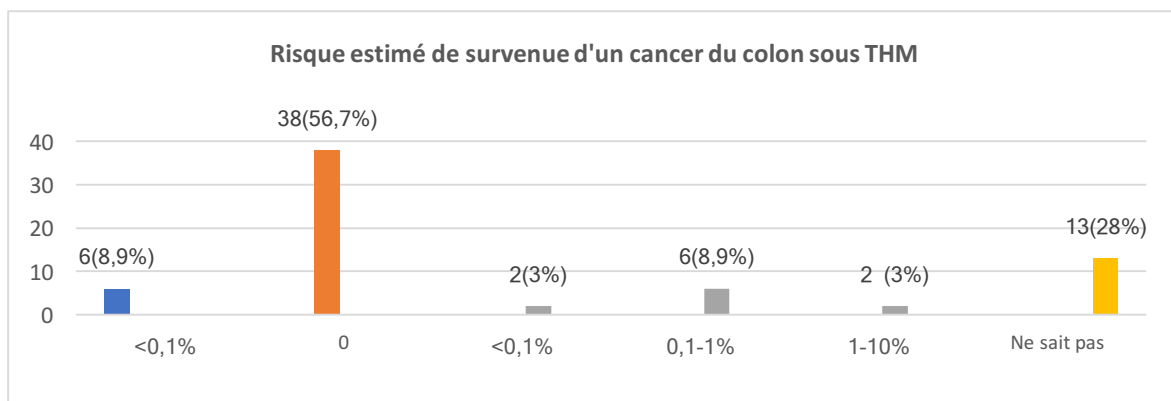


Figure 21 : Risque estimé de cancer du côlon sous THM (en % d'évènements/an) par les médecins N (%)

2..3 Résultats sur les objectifs secondaires

a) Analyse en sous-groupe

Nous avons décidé d'analyser les réponses entre les groupes d'âge, de sexe et de formation en gynécologie pour les événements décès, cancer du sein et SCA afin de déterminer s'il apparaissait des différences significatives entre les sous-groupes.

- **Comparaison entre les sous-groupes d'âge**

3 groupes d'âge ont été constitué : les médecins âgés strictement de moins de 40 ans (N=11) , les médecins âgés de 40 à 60 ans (N=33) et les médecins âgés de plus de 60 ans (N=23) .

- Pour l'estimation du risque de décès on ne montre pas de différence significative entre les 3 groupes d'âge sur le nombre de participants ayant correctement estimé le risque avec $p = 0,4$.

- Concernant l'estimation du **risque de cancer du sein, on observe une différence significative entre le groupe des médecins âgés de moins de 40 ans et les deux autres groupes d'âge (respectivement $p=0,006$ et $p=0,05$ pour les 40-60 ans et les plus de 60 ans) : 97,3% des moins de 40 ans (N=10) surestiment le risque contre 42,4% des 40-60 ans (N=14) et 52,2% des plus de 60 ans).**

- Pour l'estimation du risque de SCA, il n'est pas montré de différence significative entre les sous-groupes ($p=0,8$) .

- **Comparaison entre les sous-groupes de genre**

Il a été constitué un sous –groupe de médecins hommes (N=34) et un sous-groupe de médecins femmes (N=33) afin de comparer les réponses selon le genre des médecins .

- **Les hommes ont plus surestimé le risque de décès sous THM comparativement aux femmes avec une différence significative ($p= 0,05$ (38,2% versus 15,2%)) .**

- **Les femmes ont-elles plus surestimé le risque de cancer du sein comparativement aux hommes avec une différence significative ($p= 0,03$ (78,8% versus 52,9%)).**

- Il n'a pas été montré de différence significative pour la survenue du SCA sous THM avec $p= 0,45$.

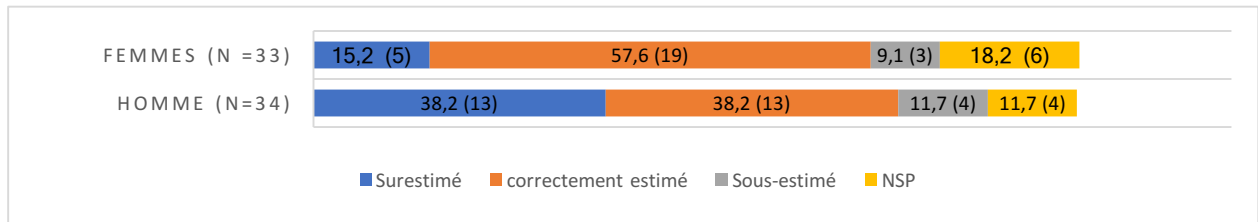


Figure 22 : Estimation du risque de décès sous THM en fonction du sexe des participants

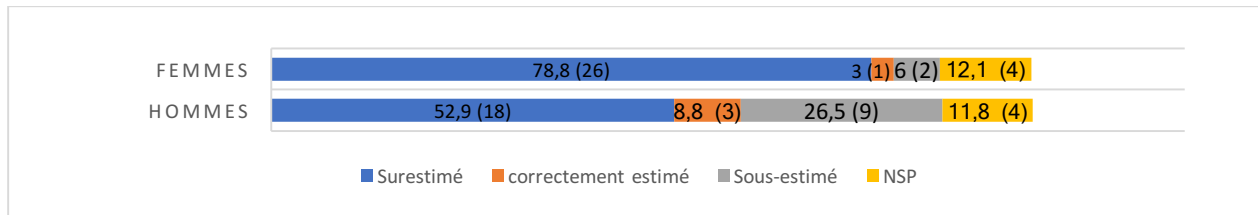


Figure 23 : Estimation du risque du THM sur le cancer du sein en fonction du sexe des participants

- Comparaison entre les sous-groupes en fonction de la possession d'une formation en gynécologie

Dans notre échantillon, N=16 médecins possèdent une formation complémentaire en gynécologie (8 médecins par la formation continue, et 8 médecins par l'obtention d'un diplôme universitaire). Leurs réponses a été comparé à celles des médecins ne possédant pas de formation complémentaires en gynécologie (N=51).

Il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes pour les évènements décès, cancer du sein et SCA.

b) Sources d'information sur le THM par les médecins généralistes

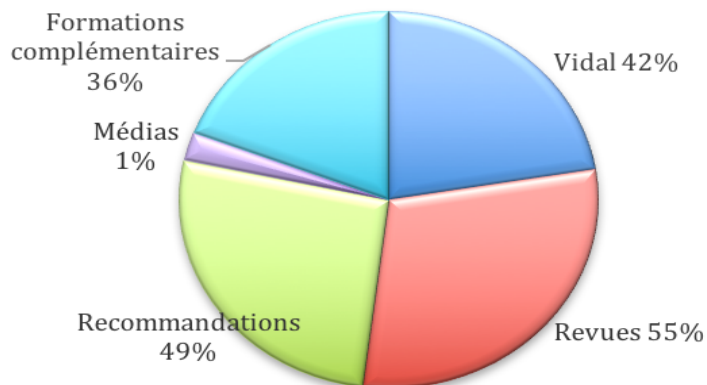


Figure 24 : Sources d'informations sur le THM par les médecins (%)

Les médecins généralistes déclaraient s'informer sur le THM via :

- les revues médicales pour 55% d'entre eux,
- par les recommandations officielles pour 49%,
- le Vidal ® pour 42%
- les formations complémentaires (Formation Médicale Continue, Diplômes Universitaires) pour 36%,
- les médias (internet, magazine) pour 1% des médecins.

Les praticiens avaient tendance à multiplier les sources d'information en citant majoritairement 2 sources ou plus chacun.

b) Prescription du THM par les médecins interrogés et raisons de la non-prescription

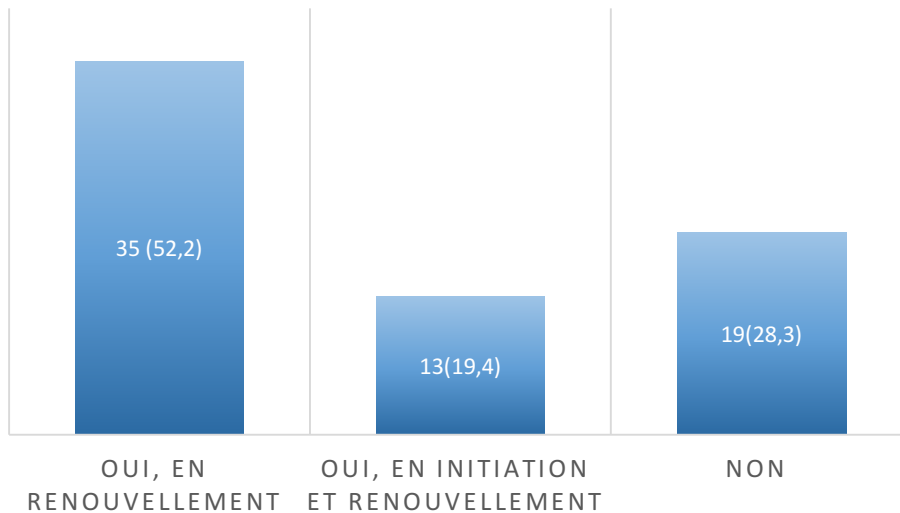


Figure 25 : Prescription du THM par les médecins généralistes dans les 12 derniers mois N (%)

35 médecins soit 52,2% déclarent avoir renouvelé un traitement hormonal de la ménopause dans les 12 derniers mois.

Concernant l'initiation du traitement, ils sont seulement 13 médecins soit 19,4% à l'avoir pratiqué. Ces 13 médecins déclarent également avoir renouvelé le traitement.

19 médecins soit 28,3% n'ont pas prescrit de THM dans les 12 derniers mois.

En comparant ses données avec la possession ou non d'une formation en gynécologie, on remarque que :

- 5 des 13 médecins ayant initié un traitement par THM ont une formation complémentaire en gynécologie. Cette différence entre les 2 groupes, sans être significative avec $p = 0,27$, montre une tendance du groupe ayant une formation complémentaire à plus initier le traitement.

- 11 des 35 médecins ayant renouvelé un THM possèdent une activité de gynécologie. La différence entre les 2 groupes avec $p=0,64$ n'est pas significative.

- 5 des 19 médecins n'ayant pas prescrit de THM ont une formation en gynécologie, sans différence significative entre les 2 groupe avec $p = 0,76$.

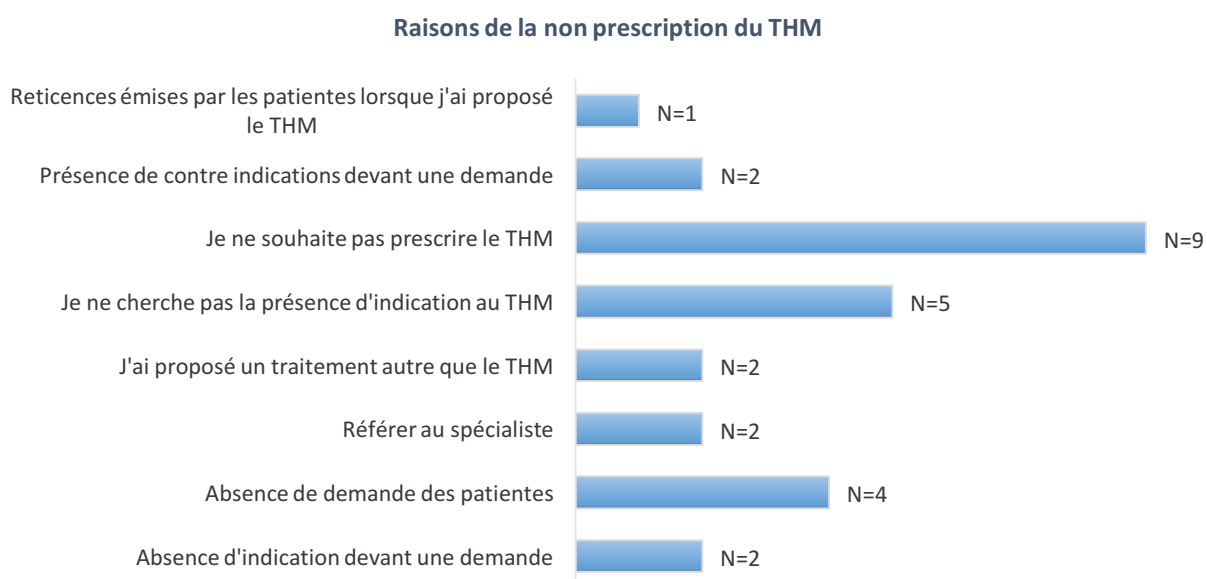


Figure 26 : Raisons de la non prescription du THM par les médecins généralistes (N)

Parmi les 19 médecins n'ayant pas prescrit le THM dans les 12 derniers mois, on peut distinguer plusieurs catégories de réponses (plusieurs réponses étaient possibles) :

- le non-souhait de prescription, raison principale évoquée par 9 médecins soit 47,8% (dont 2 médecins qui avait réalisé une formation en gynécologie),
- l'absence de recherche d'indication pour 5 médecins soit 26,3% (dont 1 médecin ayant fait une formation) et pour 4 médecins l'absence de demande de leurs patientes ménopausées,
- la recherche d'indications et contre-indications n'ayant pas abouti à la prescription devant une demande de prescription par la patiente pour 2 médecins, ces deux médecins ayant effectué une formation en gynécologie ,
- 2 médecins ont prescrit des alternatives thérapeutiques au THM, dont un médecin qui ne souhaitait pas prescrire de THM,
- 2 médecins ont référé leurs patientes au spécialiste,
- 1 médecin n'a pas prescrit le THM devant les réticences d'une patiente.

c) Représentations de la ménopause par les médecins généralistes

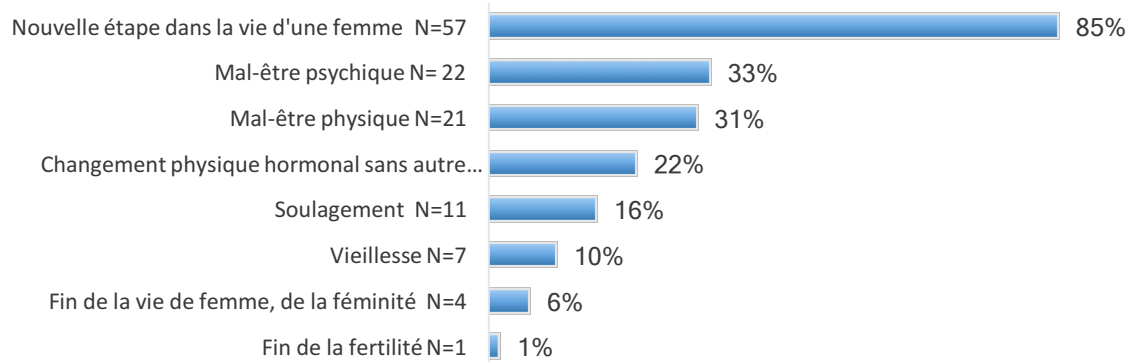


Figure 27 : Représentations de la ménopause par les médecins généralistes N (%)

57 médecins (85%) se représentent la ménopause comme une nouvelle étape dans la vie d'une femme. Les médecins les plus jeunes (< 40 ans) répondent à 100% qu'il s'agit d'une nouvelle étape, cette différence étant significative comparativement aux deux autres groupes d'âge avec $p = 0,028$.

22 médecins (33%) se représentent la ménopause comme un mal-être physique et 21 médecins (31%) comme un mal-être physique.

15 médecins soit 22% considèrent la ménopause comme un changement physique hormonal sans autre retentissement. La tranche d'âge des 40-60 ans a tendance à citer plus fréquemment cette réponse ($p = 0,078$).

11 médecins soit 16% considèrent la ménopause comme un soulagement. Les femmes étaient statistiquement plus nombreuses que les hommes à la considérer ainsi : 30,3% contre 3% avec $p = 0,025$.

7 médecins soit 10% associent la ménopause à la vieillesse.

4 médecins (6%), uniquement des femmes, considèrent la ménopause comme la fin de la vie d'une femme et la fin de la féminité et cela avec une différence significative comparativement aux hommes ($p = 0,05$).

En commentaire libre, une femme médecin écrit que la ménopause lui représente également la fin de la fertilité.

Aucun médecin ne considère la ménopause comme la fin de la sexualité.

On ne retrouve pas de différence significative selon la formation ou non en gynécologie.

d) Représentations du traitement hormonal substitutif de la ménopause par les médecins généralistes

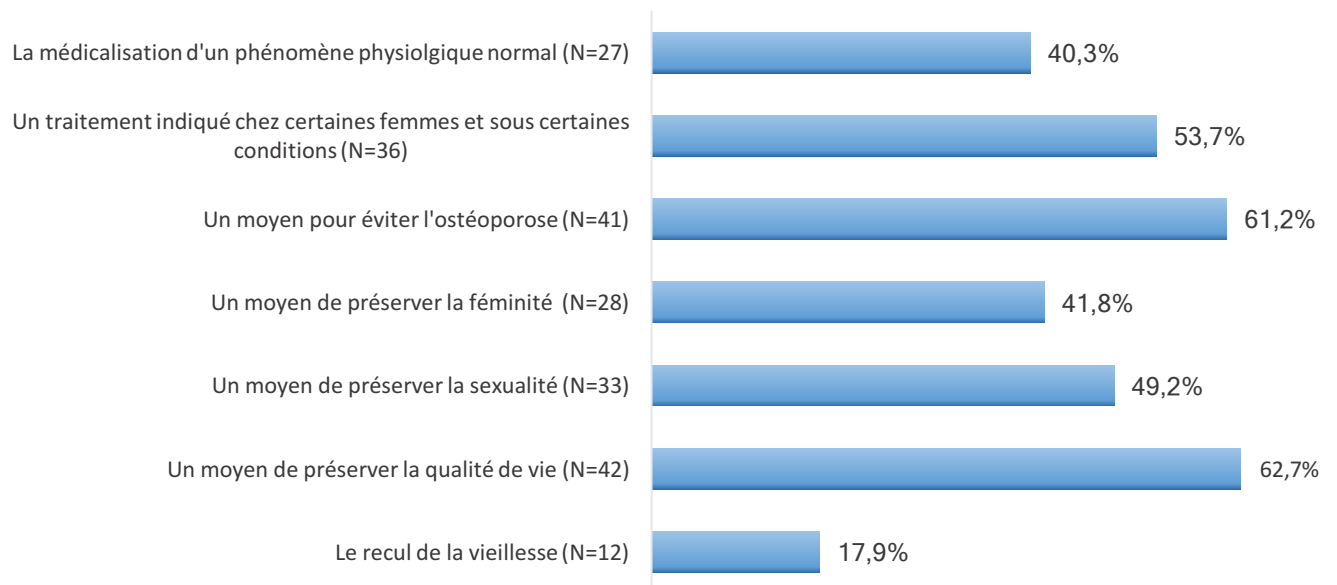


Figure 28 : Représentations du THM par les médecins généralistes

Le THM est perçu majoritairement par 62,7 % des médecins (N=42) comme « préservant la qualité de vie ».

Il permet également d'éviter l'ostéoporose pour 61,2% soit 41 médecins.

Pour une majorité également, avec 53,7% des médecins (N= 36), c'est un « traitement indiqué pour certaines femmes sous certaines conditions ».

Le THM permet de « préserver la sexualité » pour 33 médecins (49,2%) et la féminité pour 28 d'entre eux, soit 41,8%. Les femmes sont statistiquement plus nombreuses à considérer le THM comme un moyen de préserver la féminité : 60,6% contre 32,6% avec $p=0,02$.

Pour 27 médecins, soit 40,3%, le THM représente la médicalisation d'un phénomène physiologique normal. Les médecins n'ayant pas de formation complémentaire en gynécologie sont plus nombreux à considérer le THM comme tel : 47% contre 18,7% avec $p = 0,04$.

Seuls 12 médecins considèrent le THM comme un recul de la vieillesse, soit 17,9%.

3. Discussion

3.1 Limites et forces de l'étude

Les limites

Dans ce type d'étude il existe un biais déclaratif, inhérente à une enquête réalisée par auto-questionnaire. Ce type de recueil ne permet pas toujours une évaluation objective des connaissances et pratiques.

Du fait d'un effectif limité de médecins répondants (67 questionnaires remplis sur 200 questionnaires envoyés), notre étude a probablement manqué de puissance statistique. Par exemple il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les médecins ayant réalisé une formation en gynécologie (au nombre de 16) et les autres, probablement car ils n'étaient pas assez nombreux.

Il est possible qu'un biais de participation existe car l'implication des médecins dans le projet a pu être modifiée par l'intérêt qu'ils portaient sur le thème de l'étude.

Les forces de l'étude

La population d'étude apparaît relativement comparable à la population source : l'âge moyen dans notre étude était de 54 ans (56 ans pour l'ensemble des médecins généralistes parisiens), la répartition des hommes à 50,7% et des femmes à 49,3% (comparativement à 61% et 39%). L'échantillonnage de la population de manière aléatoire a ainsi permis une répartition comparable.

Le taux de réponse apparaît acceptable et similaire aux études suivant une méthodologie comparable. Il a été effectué deux relances téléphoniques afin de limiter le biais de recrutement.

Cette étude apparaît comme originale, car à notre connaissance il n'avait pas été réalisé en France d'autre étude s'intéressant à analyser les représentations des médecins généralistes au regard des bénéfices et risques du THM.

3.2 Synthèse des résultats et comparaison à la littérature

a) L'objectif principal

Dans notre étude, le taux global de réponses surestimant le risque ou le bénéfice du THM sur l'ensemble des items était de 48%.

Les médecins généralistes surestimaient majoritairement les risques du THM pour les événements cancer du sein, cancer de l'endomètre et MTEV. A contrario, les médecins généralistes sous-estimaient le risque de survenu d'un SCA. Ils surestimaient le bénéfice du THM sur la fracture du col fémoral. Concernant le décès et la Maladie d'Alzheimer, les

médecins ont répondu majoritairement correctement, soit une absence de changement de risque sous THM.

Seuls 24% des réponses estimaient correctement les risques ou bénéfices du THM.

Enfin, 10,4% des réponses étaient fausses, c'est-à-dire qu'il y avait une erreur dans le sens du changement sous THM.

Nos résultats apparaissent cohérents avec ceux de l'étude publiée en 2004, menée par l'équipe de R. Stan Williams "Assessment of the understanding of the risks and benefits of HRT in primary care physicians" [61], reprise dans la méta-analyse de la revue JAMA en 2017 "Clinicians' expectations of the benefits and harms of treatments, screening and tests, a systematic review"[85].

Cette étude, réalisée deux années après la publication de la WHI, a analysé les réponses de 600 médecins de l'Etat de Floride aux Etats-Unis, incluant médecins généralistes, gynécologue-obstétriciens et médecins internistes. Ils étaient interrogés sur les risques et bénéfices du THM au regard des cancer du sein, cancer du colon, décès, fracture du col, maladie coronaire, AVC et MTEV.

Seuls 28% des réponses étaient correctes et environ deux tiers des réponses (67%) surestimaient les risques ou bénéfices du THM. 5% des réponses étaient fausses, avec une erreur dans le sens du risque. Les médecins surestimaient le bénéfice du THM sur la fracture du col fémoral, le décès, le cancer du côlon et sous-estimaient le risque de maladie coronaire. Ils surestimaient majoritairement le risque d'AVC et de MTEV. Le risque de décès est également correctement estimé comme dans notre étude.

Contrairement à notre étude, le risque de cancer du sein était majoritairement correctement estimé. La proximité avec la publication de la WHI pourrait vraisemblablement expliquer ce taux de résultats corrects, l'étude ayant été arrêtée prématurément à cause d'un surrisque de cancer du sein, information largement relayée dans la littérature et les médias.

Nos résultats sont également comparables à ceux de l'étude réalisée par Exline JL and Co.[86] publiée en 1998, puis référencée également dans la méta-analyse du JAMA « Differences in providers' beliefs about benefits and risks of hormone replacement therapy in managed care » [85]. Elle s'est intéressée à analyser les réponses des médecins selon leurs genres. 74 médecins de Caroline du Nord ont été interrogés. Les médecins des deux genres surestimaient les bénéfices du THM sur l'ostéoporose et la maladie coronaire.

Il est intéressant de voir que plus de quinze ans après la publication de la WHI les médecins surestimaient autant les risques du THM. Les réponses de notre étude apparaissent comparables à des études de 1998 et 2004, malgré un nombre important d'études publiées en aval qui réabritaient en partie l'utilisation du THM.

Pour expliquer ces estimations erronées, les auteurs de l'étude de Stan Williams emettaient l'hypothèse d'une **confusion entre le risque relatif et le risque absolu**. Il en résulterait une mauvaise compréhension des résultats de la WHI. En effet, les chiffres ont été diffusés majoritairement, surtout dans les médias, en risques relatifs. Les risques reportés ont été ceux d'une augmentation de 22% d'événements pour le SCA, 41% pour les AVC et

26% pour le cancer du sein. Les bénéfices rapportés étaient d'une diminution de 37% de cancer du colon et 33% pour la fracture du col.

Dans l'article de Exline, les auteurs estimaient que les médecins avaient besoin d'**accéder à des résumés clairs, concis et mis à jour régulièrement concernant les bénéfices et risques des traitements**. Il est aussi soulevé la nécessité d'une meilleure **formation des praticiens** concernant l'interprétations de résultats d'articles scientifiques .

Dans le meme sens , la thèse de doctorat en médecine de 2013 de H. Paquentin de la faculté de médecine de Lille , analysait les freins des médecins généralistes à la prescription du THM dans une enquete qualitative [87]. Les médecins relevaient le « **flou intellectuel** » **autour du THM** au regard des différentes études contradictoires et controverses : « *c'est assez peu clair dans les directives qu'on peut recevoir de la HAS* », « *on reçoit peu d'information* ». Ils soulignaient également **la difficulté à réaliser la balance bénéfice-risque pour leurs patientes** , par exemple un médecin disait « *bénéfice-risque? Si quelqu'un a la réponse je serai content de savoir* » .

Les médecins sembleraient également **plus sensibles aux risques d'un traitement comparativement à ses bénéfices** , selon le principe ancien *primum non nocere*[85]. On peut ainsi penser que les médecins prescrivent et proposent moins le THM au regard de ses risques , généralement surestimés , meme si les bénéfices sont connus , et souvent eux-memes surestimés. Ainsi la **Crainte du médico-légal** pourrait également expliquer les réticences à la prescription comme il l'était cité dans la thèse de H. Paquentin [87] .

Nous pouvons penser aisément qu'un médecin généraliste considérant le risque du cancer du sein augmenté de 10% par an sous THM soit peu enclin à l'initier et à le proposer . A contrario, une connaissance de l'augmentation réelle et faible du risque pourrait engendrer un nombre plus important de prescription . Il serait ainsi possible de redonner l'accès au THM à des patientes qui en présentent l'indication.

Sans des informations claires et précises sur les risques et benefices encourus, il paraît difficile :

- de donner une information claire et loyale aux patientes concernées ,
- de décider ou non de la prescription du THM , sans pouvoir « peser » correctement la balance bénéfice-risque de son intervention.

b) Les objectifs secondaires

- Comparaison des résultats selon le genre des médecins

Dans notre étude, il a été montré que **les femmes surestimaient significativement plus le risque de cancer du sein que les hommes. Ils surestimaient cependant plus que les femmes le risque de décès**. Dans l'étude de Exline [86] , les résultats apparaissaient comparables aux nôtres : les femmes médecins avaient également tendance à plus largement considérer le THM comme facteur de risque du cancer du sein. Elles surestimaient significativement plus que leur collègues hommes les bénéfices du THM sur l'ostéoporose, la maladie coronaire et la Maladie d'Alzheimer. Dans notre étude, il n'a pas été montré de différence significative pour la maladie coronaire entre les sexes. Les femmes avaient une

vision relativement plus positive du THM que les hommes en surestimant les bénéfices, mais apparaissaient plus méfiantes concernant le risque sur le cancer du sein.

- Comparaison des résultats selon l'âge des médecins

Les médecins les plus jeunes, qui ont commencé à exercer après la publication de la WHI , apparaissaient encore plus méfiant que leurs aînés vis-à-vis du THM : ils surestimaient de manière significativement plus importante le risque de cancer du sein. En 2013, une enquête quantitative réalisée auprès de 60 médecins généralistes des Côtes-d'Armor montrait que les médecins installés depuis 2002 avaient tendance à moins prescrire de THM comparativement à des médecins plus âgés [88] . Ces résultats rejoignent également celui de la thèse de P. Nalet en 2015 , ou il était observé un faible taux de prescription de THM par les jeunes médecins [35].

- Comparaison des résultats selon la formation en gynécologie des médecins généralistes

Dans l'étude de Williams and Co. [61], il a été retrouvé des différences significatives entre les groupes des gynécologues et des médecins généralistes/ internistes : les gynécologues avaient un taux de réponses correctes significativement plus élevé que les autres médecins. Nous attendions des résultats similaires en comparant les sous-groupes de médecins ayant ou non une formation complémentaire en gynécologie. Cependant il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes probablement par un manque de puissance de notre effectif.

- Les représentations de la ménopause par les médecins

Selon D. Delanoë, « les représentations de la ménopause se répartissent sur un continuum s'étendant sur un large registre » [19]. Lors de son enquête s'intéressant à interroger des femmes de 45 à 65 ans, il a ainsi distingué **trois types de représentations de la ménopause : un pôle neutre, un pôle positif et un pôle négatif**. Pour une forte minorité, leur représentation se situaient dans le pôle négatif (évoquant l'arrêt des règles et de la fécondité, la perte du capital santé, du capital esthétique et du capital symbolique) . Le pôle positif concernait 17% des femmes, très satisfaites de l'arrêt des règles et de la fécondité.

Entre les deux se situait le pôle neutre qui rassemblait le plus de femmes, pour qui à la ménopause rien ne change ou presque.

Dans notre étude on observe que les médecins se situent préférentiellement dans le pôle négatif : ils répondaient, à des degrés divers, que la ménopause pouvait être cause de « mal-être psychique » ou « physique » ou alors synonyme de « vieillesse », de la « fin de la vie d'une femme », « de la fin de la féminité », « de la fin de la fertilité ».

Pour une grande minorité, la ménopause était perçue comme un évènement neutre, c'est-à-dire « un changement hormonal sans autre retentissement ».

Pour une petite minorité de médecins, la ménopause était un évènement perçu positivement, représentant « un soulagement ». **Les femmes étaient statistiquement plus nombreuses à avoir une vision positive de la ménopause : environ un tiers d'entre elles la considéraient comme un soulagement.**

- Prescription du THM par les médecins généralistes

- Peu d'initiation de traitement par THM

Concernant le taux de prescription de THM, seuls 19,4% des médecins l'avaient initié dans l'année, contre 35,5% qui l'avaient renouvelé. Les médecins généralistes semblaient donc **passifs dans leurs prescriptions**. En effet peu de médecins initiaient, et ceux n'ayant pas prescrit évoquaient l'absence de demande de la part des patientes et/ou une absence de recherche d'indications lors de la consultation pour huit d'entre eux.

- Aborder le sujet de la ménopause et recherche d'indication au THM : le rôle du médecin généraliste

Dans notre étude, plusieurs médecins disaient ne pas rechercher d'indication au THM ou ne pas en recevoir la demande. On peut se demander, quel attitude le médecin généraliste doit il adopter en consultation avec sa patiente ménopausée. Une attitude plutôt passive, de peur d'être intrusif, ou bien au contraire, adopter une attitude active en abordant directement le sujet ?

Dans la thèse de A. Baligout de 2013 , de la faculté de médecine Paris VII [17], des femmes confiaient que **si le médecin n'abordait pas spontanément le sujet de la ménopause , elles n'en parlaient pas avec lui**. Elles étaient « désireuse d'un médecin initiateur d'une discussion ouverte sur la ménopause, avec un effort à faire sur le thème de la sexualité » . De même, dans l'étude de l'AFFM (2006) [89], **30% des femmes se sentaient obligées de parler de la ménopause à leur médecin, sinon il ne leur en parlait pas**. Dans une étude publiée en 2017, la plupart des patients interrogés disaient ne pas trouver intrusif que la sexualité soit abordée en consultation par le médecin généraliste même s'ils étaient venus consulter pour un autre motif [90]. Le sujet de la ménopause, et a fortiori de la sexualité, apparait encore vraisemblablement comme tabou lors de la consultation chez le médecin généraliste et le rôle du médecin doit peut-être s'attacher à ouvrir cet espace de dialogue permettant au sein de la consultation.

- Prescription du THM : rôle du médecin généraliste ou du spécialiste ?

Deux médecins généralistes confiaient adresser leurs patientes au spécialiste pour la prescription du THM. Aujourd'hui il apparait aisé d'adresser directement les patientes au spécialiste soit par prudence ou par crainte d'initier le traitement. Cependant , du fait de l'évolution démographique des gynécologues d'une part et du vieillissement de la population d'autre part, les généralistes auront probablement la nécessité de s'investir davantage dans la prise en charge de la santé des femmes et de la ménopause. En effet, une baisse de 37,6% de l'effectif des gynécologues médicaux a été observé en France entre 2008 et 2016. Tendence qui va se confirmer sur la période 2015-2020 (-12,9%). Concernant les patientes, on projette que la période post-ménopausique au XXIème siècle durera plus de 30 ans en moyenne et

qu'elle concernera un nombre plus important de femmes également (projection de 14 millions de femmes en 2020) [6].

Une relation de confiance se tisse au fil des années entre le médecin généraliste et sa patiente. Il apparaît être ainsi l'interlocuteur privilégié pour l'accompagner dans cette nouvelle étape de vie. Dans la thèse de 2013 de H. Paquentin, un médecin confiait : « en général, elles me demandent mon avis et après elles vont voir leur gynéco »[87].

- Formation médicale des médecins généralistes sur le THM

De part les résultats de l'étude, se pose la question de la formation médicale des médecins généralistes sur le thème de la ménopause et plus précisément du THM.

Ce domaine était auparavant très peu abordé lors de la formation initiale des généralistes. Aujourd'hui, des améliorations ont été réalisées dans le DES de Médecine Générale (stage obligatoire et enseignements dirigés dédiés à la gynécologie). La jeune génération de médecins généralistes devrait donc être moins freinée par le manque de formation. Concernant la formation médicale continue, un certain nombre d'articles dans les revues médicales sont disponibles. A titre d'exemple, dans la revue Prescrire®, on peut répertorier depuis sa création 127 articles qui traitent du THM. En 2018, les principales organisations de formations continues (la SFTG, MGForm et FMC action) proposent chacune une formation liée à la Ménopause. Concernant les diplômes universitaires, le DIU intitulé « Ménopause : prise en charge des risques chez les femmes de plus de 50 ans » de la faculté de Paris V, est le seul diplôme en France en 2018 permettant une formation spécifique sur la ménopause pour les médecins généralistes. Les autres diplômes traitant de la gynécologie pour le médecin généraliste n'abordent que succinctement le THM dans leur programme. Malgré des améliorations récentes de formation, des efforts supplémentaires doivent être fournis afin d'apporter aux médecins généralistes les outils nécessaires à une prise en charge optimales des patientes ménopausées.

- Les représentations du THM par les médecins

- Le THM : la médicalisation d'un phénomène physiologique normal ?

Dans notre étude, 22% des médecins estimaient que la ménopause était « un changement physique hormonal sans autre retentissement ». Pour 40,3% que le THM était « la médicalisation d'un phénomène physiologique normal ». Dans la thèse de H. Paquentin, pour certains médecins interrogés « le retentissement du syndrome climatérique était relatif » et « la fréquence des symptômes gênants peu importante » [64]. **Des perceptions erronées sur les symptômes ménopausiques pourraient conduire certains médecins à moins proposer le THM en sous-estimant les symptômes de la ménopause.**

La formation complémentaire en gynécologie semble cependant sensibiliser les médecins au retentissement de la ménopause, ils sont significativement moins nombreux à considérer le THM comme la médicalisation d'un phénomène physiologique normal.

- Une confiance dans le THM préservée chez les médecins

Dans notre étude nous remarquons que les praticiens avaient gardé une certaine confiance dans le THM : ils reconnaissaient pour 41,8% à 62,7% d'entre eux son rôle sur la qualité de vie, l'ostéoporose, la préservation de la féminité et de la sexualité.

Dans une étude publiée en 2008 , 600 médecins européens et américains ont été interrogé sur leur perception du THM et de la ménopause[91] . 97% des médecins considéraient que la ménopause affectaient la qualité de vie . Pour la majorité de leurs patientes , le THM avait été une expérience positive. Pour 90% , les bénéfices du THM étaient supérieurs aux risques chez les patientes qui étaient éligibles au traitement. Pour 92% d'entre eux, le THM étaient un traitement qu'il se prescrirait pour eux –même ou pour des membres de leur famille.

Conclusion

Notre étude s'est intéressée aux représentations de 67 médecins généralistes parisiens sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause et en particulier, face à ses risques et bénéfices.

Les médecins surestimaient majoritairement les risques de cancer du sein, de maladie veineuse thrombo-embolique et de cancer de l'endomètre. A contrario, les médecins sous-estimaient en grande partie les risques de maladie coronarienne, et surestimaient les bénéfices du THM sur l'ostéoporose. Seules 24% des réponses se révélaient correctes. Ces données apparaissaient comparables à des études antérieures réalisées aux Etats-Unis.

Ainsi, plusieurs points nous paraissent important d'être soulevés aux vues de ses résultats :

- nous émettons l'hypothèse que les médecins auraient mal interprété les résultats des différentes études sur le THM, par confusion entre risque absolu et risque relatif. Lors de la publication de la WHI en 2002, les résultats ont été relayé par les médias grands publics sous forme de pourcentages. On pouvait lire ainsi que le risque de cancer du sein était augmenté de 26% sous THM (pour un risque relatif d'augmentation du cancer du sein à 1,26 dans l'étude). La publication de ses résultats a donc probablement participé à la confusion chez les praticiens et à la surestimation des risques.

- la multiplicité des études et controverses sur le THM publiées depuis le début des années 2000 ont certainement rendu l'accès difficile à une information claire et précise pour les professionnels de santé. Une meilleure formation initiale et continue des médecins généralistes dans ce domaine apparait donc essentielle.

- les médecins qui ont des représentations négatives du THM, en surestimant ses risques, seraient donc moins susceptible de le prescrire. De manière générale, il nous parait essentiel que d'autres études françaises interventionnelles soient menées dans le futur. Elles permettraient d'estimer avec plus grande précision les risques et bénéfices du THM « à la française » (c'est-à-dire composé de 17 beta-estradiol associé à de la progestérone micronisée ou à un dérivé de 17-OH-progestérone). En effet les grandes études antérieures ont été principalement menée avec un traitement par ECE et MPA, traitement qui n'est pas utilisé en France.

En allant dans le sens d'une prise en charge personnalisée et globale (intégrant des approches sociologique, psychologique et médicale) de la femme ménopausée, le médecin généraliste apparait au centre de la stratégie décisionnelle. L'analyse des données de notre étude pourrait entrainer des prises de conscience et modifier ainsi les prises en charge des médecins généralistes : proposer une thérapeutique adaptée à chacune lorsqu'elle s'avère indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OMS, « Recherche sur la ménopause : bilan de la décennie 90 ». Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42021/1/WHO_TRS_866_fre.pdf
- [2] Faculté de médecine de Toulouse « Chapitre 3 : ménopause » mise à jour en mars 2007, disponible sur: http://www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module05/55_poly_1_menopause.pdf
- [3] AFEM « Qu'est-ce que la ménopause ? », 2013 [En ligne]. Disponible sur: <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/les-chiffres>
- [4] P. Lopes, « La ménopause » CNGOF 2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/108-menopause>
- [5] Kinney A, Kline J, Levin B., « Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause », *Maturitas*, 2006.
- [6] INSEE « Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2017, France métropolitaine–Bilan démographique » 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926>
- [7] C. Bégué, " La femme ménopausée et son médecin dans l'histoire", Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de doctorat en médecine, Paris VI, 2008.
- [8] C. Charlap, « La fabrique de la ménopause Genres, apprentissages et trajectoire », Strasbourg, 2015.
- [9] R. Arnaud, "La ménopause à travers l'histoire", Rueil-Malmaison, 1995.
- [10] C. P. L. De Gardenne, "Avis aux femmes qui entrent dans l'âge critique" Paris Gabon, 1816.
- [11] A. Tillier, « « Un âge critique. La ménopause sous le regard des médecins des XVIII^e et XIX^e siècles » », *Clio Hist. Femmes Sociétés*, 2005.
- [12] B. Lepoutre, K. El Amrani, « Ménopause à travers les temps et les cultures. Première partie : Faits et représentations. Vie professionnelle », 2010.
- [13] M.D. Robert A. Wilson, "Feminin Forever" 1966.
- [14] D. Reuben, " Tout ce que vous vouliez savoir sur le sexe" 1969.
- [15] D. Delanoë, « Critique de l'âge critique. Usages et représentations de la ménopause », *Bull. Amades Anthropol. Médicale Appliquée Au Dév. À Santé*, n° 48, déc. 2001.
- [16] D. Delanoë, " Les représentations de la ménopause et les attitudes envers le traitement hormonal. Une enquête de la population générale en France, Stéroïdes, Ménopause et approche socio-Culturelle", Elsevier, 1998.
- [17] A. Baligout, « Les femmes ménopausées ont-elles modifiées leurs attitudes vis à vis des consultations en milieu gynécologiques depuis l'étude WHI ? », Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine, Paris VII, 2013.
- [18] SOFRES et groupe de recherche Servier, « Dossier de presse: 50 ans la vie devant soi. », p. 43, 2002.
- [19] D. Delanoë « La ménopause comme phénomène culturel », *Champ Psychosom.*, 2001.
- [20] Y. Beyene, « Cultural significance and physiological manifestations of menopause a biocultural analysis », *Cult. Med. Psychiatry*, vol. 10, n° 1, p. 47-71, mars 1986.
- [21] F. Libion et D. Doumont, « Comment préserver, voire restaurer une qualité de vie durant la ménopause ? », 2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://cdn.uclouvain.be/public/Exports%20reddot/reso/documents/Dos42.pdf>
- [22] J. La Fontaine, « Homicide and suicide among the Gisu ». 1960.
- [23] D. Delanoë, "Sexe, croyances et ménopause" Hachette Littérature, 2006.

- [24] JC. Prior, « Perimenopause : the complex endocrinology of the menopausal transition », *Endocr Rev*, n° 19, p. 397-428, 1998.
- [25] H. Burger, « Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition--an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. *Eur J Endocrinol* 1994 ; 130 : 38-42 », *Eur J Endocrinology*, vol. 130, p. 38-42, 1994.
- [26] American Psychiatric Association, "Manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux." *DSM IV*. Masson, 1996.
- [27] G. Robin, D.Dewailly, « La périménopause en 2007 : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique », *Médecine Reprod.*, vol. 9, p. 114-23, 2007.
- [28] BJ. Van Voorhis, « Genitourinary symptoms in the menopausal transition. 2005 ; 118(Suppl 12B) : 47-53. », *Am J Med*, p. 47-53, 2005.
- [29] A. Gougeon « La ménopause physiologique et pathologique ». *La reproduction animale et humaine*, Chapter: 14, [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/289249224_La_menopause_physiologique_et_pathologique
- [30] MR. Soules, S. Sherman , E. Parrott and al., « Executive summary : Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) », *Fertil Steril*, n° 76, p. 874-8, 2001.
- [31] JA. Martinez Perez , F. Chavida Garcia , S. Palacios S and al., « Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas*. 2009; 62(1) :30 – 6 », *Maturitas*, vol. 62, n° 1, p. 30-36, 2009.
- [32] Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N and al. , « The European Menopause Survey 2005 : women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. 2006; 22(7) :369–75 », *Gynecol Endocrinol J Int Soc Gynecol Endocrinol*, vol. 22, n° 7, p. 369-75, 2006.
- [33] Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, et al., « Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. 2008;11(1) :32–43 », *Climacteric J Int Menopause Soc*, vol. 11, n° 1, p. 32-43, 2008.
- [34] B. Letombe, "Le syndrome climatérique et la qualité de vie : balance bénéfiques/risques du THM et des traitements symptomatiques" CNGOF., volume 2010.
- [35] P. Nalet, « Le traitement hormonal de la ménopause (THM) chez les jeunes medecins generalistes de Gironde : connaissances, attitudes et pratiques », Thèse pour l'obtention du diplôme d'état du doctorat en médecine , Université de Bordeaux 2015.
- [36] A. Gougeon « La ménopause physiologique et pathologique ». *La reproduction animale et humaine*, Chapter: 14, [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/289249224_La_menopause_physiologique_et_pathologique
- [37] Rödström K, Bengtsson C, Lissner L and al., « A longitudinal study of the treatment of hot flushes : the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century » , *Ménopause*, vol. 9, n° 3, p. 156-161, 2002.
- [38] Hunter M.S., Gentry-Maharaj A., Ryan A., and al., « Prevalence, frequency and problem rating of hot ushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. », *Brit J Obstet Gynaecol*, vol. 119 (1), 40-50, 2012.
- [39] Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, and al., « A prospective population-based study of menopausal symptoms », *Obstet Gynecol*, vol. 96, n° 3, p. 351-8, 2000.
- [40] Avis NE, Stellato R, Crawford S, and al. , « Is there an association between menopause status and sexual functioning? », *Menopause*, n° 7, p. 297-309, 2000.
- [41] B. Larson, A. Collins, et B.-M. Landgren, « Urogenital and vasomotor symptoms in relation to menopausal status and the use of hormone replacement therapy (HRT) in healthy

- women during transition to menopause », *Maturitas*, vol. 28, n° 2, p. 99-105, déc. 1997.
- [42] Sommer B, Cordal A, Powell L, et al., "Psychologic distress and natural menopause : a multiethnic community study. . », *Am J Public Health*, vol. 91, n° 9, p. 1435-1442, 2001.
- [43] G. André « Les JTA 2006 : Quelle prise en charge de la symptomatologie ostéo articulaire de la ménopause ? », 2006 [En ligne]. Disponible sur: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1066
- [44] F. Berenbaum , M. Rousière « Ostéoporose » dossiers d'informations, INSERM 2016 [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/layout/set/print/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/osteoporose>
- [45] T. Thomas "L'ostéoporose post ménopausique" *La Lettre du rhumatologue*, 2011 [En ligne]. Disponible sur: <http://www.grio.org/documents/page70/fiche-pratique-70-1302703056.pdf>
- [46] HAS « Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose » 2006. [En ligne]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf
- [47] Salles C., Urfalino P., "Au bénéfice du doute : Les « notables de la ménopause » face aux risques du Traitement Hormonal Substitutif". 2014.
- [48] Ziel H., Finkle W., « Increased risks of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens », *NEMJ*, n° 293, p. 1167-1170, 1975.
- [49] Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al., « Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease », *NEJM*, n° 325, p. 756-62, 1991.
- [50] Collaborative group on hormonal factors in breast cancer., « Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer », *Lancet*, n° 350, p. 1047-1059, 1997.
- [51] Hulley S, Grady D, Bush TL, and al., « Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-13 », *JAMA*, n° 280, p. 605-13, 1998.
- [52] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, « Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 288, n° 3, p. 321-333, juill. 2002.
- [53] AFSSAPS, « Mise au point sur le Traitement hormonal substitutif de la ménopause ». 2003.
- [54] Vanleeuwen F, Rookus M., « Breast cancer and hormone replacement therapy: the Million Women Study », *The Lancet*, vol. 362, p. 1330, 2003.
- [55] Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel and al., « THS et risque de cancer du sein : Résultats de la cohorte E3N », *Reprod. Hum. Horm.*, vol. 18, p. 186-193, 2005.
- [56] AFEM « Le THM en France les chiffres » disponible sur <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/articles-enquetes/125-le-thm-en-france-les-chiffres>
- [57] Reeves GK, Beral V, Green J et al. "Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis" *Lancet Oncol.* 2006;7:910-8 .
- [58] Nelson HD. "Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review" *JAMA* 2004; 291:1610-20 .
- [59] Torgerson DJ, Bell-Syer SE. "Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials" *JAMA* 2001;285(22):2891-7 ». .

- [60] AFSSAPS "Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) " , Décembre 2003 .
- [61] L. S. Mørch, Ø. Lidegaard, N. Keiding, and al. « The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 31, n° 5, p. 481-489, mai 2016.
- [62] Prentice RL, Pettinger M, Beresford SAA et al. "Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study" *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2009; 18(5) :1531–7 » .
- [63] Institut National du Cancer, « Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers », 2015.
- [64] Espeland M., Sally A. Shumaker and al. " Long-Term Effects on Cognitive Function of Postmenopausal Hormone Therapy Prescribed to Women Aged 50 to 55 Years " *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1429–1436
- [65] Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, and al. "Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women" *Cochrane* 2008; (1):CD003122 .
- [66] P. Lopès " La WHI 10 ans après : du principe de précaution à la balance bénéfice-risque" GEMVI , 2011
disponible en ligne sur <http://www.gemvi.org/congres-session-64.php> .
- [67] IARC "Combined Estrogen Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen Progestogen Menopausal Therapy" IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 91 , 2007
- [68] Cogliano V, et coll." Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment", *The Lancet Oncology* 2005;6(8):552 – 553 .
- [69] Beral V et coll. "Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study" *Lancet* 2005;365:1543-1551 .
- [70] Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF and al. " Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen in post menopausal women" *Lancet* 1997; 349:458-61 .
- [71] Beral V et coll. " Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies" *Lancet* 2015 .
- [72] AL Dessapt , P Gourdy « Ménopause et risque cardiovasculaire » Elsevier Masson 2012 [En ligne].
Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/763165/main.pdf>
- [73] Salpeter SR "Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis " *J Gen Intern Med* 2004 vol. 19
- [74] Salpeter SR "Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis", *J Gen Intern Me* 2006 vol. 21 .
- [75] Renoux C, Dellaniello S, Garbe and al ." Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: an case control study." *BMJ* 2010; 340:c2519 .
- [76] M. Canonico *et al.*, « Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study », *Circulation*, vol. 115, n° 7, p. 840-845, févr. 2007.
- [77] J. E. Manson *et al.*, « Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials », *JAMA*, vol. 318, n° 10, p. 927, sept. 2017.
- [78] HAS « Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause " Rapport d'évaluation du 28 mai 2014 .
- [79] G. Robin, B. Letombe "Modalités du THS de la ménopause les schémas thérapeutiques, les surveillances" en ligne, disponible <http://www.amiform.com/web/documents-troubles-menopause/gr-thm>

- [80] SFE « Ménopause ». [En ligne]. Disponible sur : <http://www.sfendocrino.org/article/385/menopause>
- [81] CNGOF, « item55 - Ménopause » 2010-2011 [En ligne]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item55/site/html/cours.pdf>
- [82] Groupe de rédaction de la société internationale de Ménopause « Recommandations pour la prise en charge de l'atrophie vaginale post ménopausique » 1er octobre 2010.
- [83] C. Leclercq " Diagnostic et les traitements non hormonaux de la ménopause "septembre 2013, disponible sur https://www.usherbrooke.ca/cfc/fileadmin/sites/cfc/documents/COLLOQUES/2013/2013-09-20_Gynecologie/COULEUR_-_08h30_-_CORINNE_LECLERCQ_-_Le_diagnostic_et_les_traitements_non_hormonaux.pdf.
- [84] Williams RS « Assessment of the understanding of the risks and benefits of hormone replacement therapy (HRT) in primary care physicians" Am J Obstet Gynecol. 2005 Aug;193(2):551-6; [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098892>
- [85] Hoffmann TC « Clinicians' Expectations of Treatments, Screening, and Test Benefit and Harm " JAMA Intern Med. 2017;177(3):407-419
- [86] J. L. Exline, I. C. Siegler, et L. A. Bastian, « Differences in providers' beliefs about benefits and risks of hormone replacement therapy in managed care », *J. Womens Health*, vol. 7, n° 7, p. 879-884, sept. 1998.
- [87] Paquentin H., " Les freins à la prise en charge de la ménopause en Médecine Générale. Etude qualitative auprès des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais en 2013 », Thèse pour le doctorat de médecine, Faculté de Lille, 2014 [En ligne]. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b4b815b9-8534-461e-9104-757ba7b78664>
- [88] Le Glatin C " Enquête autour de la ménopause et du traitement hormonal de la ménopause chez les médecins généralistes des Côtes-d'Armor en 2013" Thèse de Médecine générale, Faculté de Rennes, 2014
- [89] Lympelopoulou A. "1ère journée de la santé de la femme: 50 ans et alors! Subir ou agir : « Ménopause, les véritables attentes des femmes. »" , 2006 [Internet] Disponible sur: <http://www.gyneweb.fr/Sources/menopause/AFFM06.pdf> . .
- [90] Zehler, Troadec, « Ressenti des patients lorsque la sexualité est abordée par un médecin généraliste : étude qualitative sur 96 patients adultes du Languedoc-Roussillon, France », *Sexologies*, sept. 2017.
- [91] M. H. Birkhäuser et I. Reinecke, « Current trends in hormone replacement therapy: perceptions and usage », *Climacteric J. Int. Menopause Soc.*, vol. 11, n° 3, p. 192-200, juin 2008.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de l'étude

Questionnaire de thèse pour le doctorat en médecine

Bénéfices et risques du traitement hormonal de la ménopause : étude sur les représentations des médecins généralistes

- Première partie : Qui êtes vous ?

1. Vous êtes :

Un homme

Une femme

2. Quel âge avez vous ?

3. Quelle est l'année de votre installation ?

.....
.....

4. Avez vous réalisé une formation complémentaire en gynécologie en dehors de votre formation durant l'internat ?

OUI

NON

5. Si oui, quelle(s) formation(s)?

(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)

Un DIU/DU de gynécologie précisez.....

Une formation continue ou de DPC (développement professionnel continu) sur le THM et/ou la ménopause

Autre précisez

6. Quelle est votre activité professionnelle ?

Libérale

Salariée si oui précisez dans quelle type de structure (PMI , Centre de santé , SSR)

.....

Mixte si oui précisez.....

7. Pratiquez-vous une activité en tant que Maître de Stage Universitaire en médecine générale ?

OUI

NON

8 . Consacrez vous plus de 50% de votre temps à un exercice autre que la médecine générale (homéopathie, acupuncture, ostéopathie ...) ?

OUI précisez votre activité

NON

9. Pratiquez vous des actes de gynécologie en consultation de médecine générale (dont réalisation de FCV, pose de stérilet, etc...) ?

- OUI
NON

10. Si oui , vous estimez cette pratique à environ :

- ≥ 10 actes /jour
1 acte / jour
1 acte /semaine
1 acte /mois

• **Deuxième partie : Que pensez vous des bénéfices et risques du THM ?**

Je vous invite à remplir le tableau ci-dessous. Il permettra d'étudier vos représentations sur les bénéfices et risques du traitement hormonal de la ménopause sur les différents items cités.

Exemple :

Concernant l'évènement décès, si vous pensez que le traitement hormonal de la ménopause ne change pas son risque, mettre une croix dans la colonne « pas de changement ». Si vous pensez que le THM augmente le nombre de décès entre 1 et 10% par an, mettre une croix dans la case « augmentation du risque / 1-10% ».

| Risque de survenue de l'évènement | Augmentation du risque (% évènements/an) | | | Pas de changement du risque | Diminution du risque (% évènements/an) | | | Je ne sais pas |
|------------------------------------|--|--------|-------|-----------------------------|--|--------|-------|----------------|
| | 1-10% | 0.1-1% | <0.1% | 0 | 1-10% | 0.1-1% | <0.1% | |
| Décès | | | | | | | | |
| Cancer du sein | | | | | | | | |
| Cancer de l'endomètre | | | | | | | | |
| Infarctus du myocarde | | | | | | | | |
| Accident vasculaire cérébral | | | | | | | | |
| Maladie thrombo-embolique veineuse | | | | | | | | |
| Fracture du col fémoral | | | | | | | | |
| Cancer du colon | | | | | | | | |
| Maladie d'Alzheimer | | | | | | | | |

• **Troisième partie : le THM dans votre pratique médicale**

11. Quelles sont vos sources d'informations concernant le THM ?

- Recommandations officielles (HAS, AFFSAPS ...)
Vidal
Revue et articles scientifiques
Formations complémentaires (DPC, Diplômes Universitaires)
Médias (magazines féminins, journaux)
Autres précisez

12. Avez-vous prescrit le THM dans les 12 derniers mois ?

- Oui en renouvellement
Oui en initiation du traitement
Non

13. Si vous n'avez pas prescrit de THM au cours des 12 derniers mois, quelles en sont les raisons ?

(Plusieurs réponses possibles)

- Je n'ai pas eu de demande de la part des patientes ménopausées
- Devant une demande de prescription, j'ai estimé qu'il n'y avait pas d'indication à un THM
- Devant une demande de prescription, j'ai constaté l'existence de de contre-indication chez la patiente
- Je ne souhaite pas prescrire de THM
- J'ai proposé un traitement autre que le THM à la patiente
- Je ne cherche généralement pas la présence d'indication au THM en consultation chez les femmes ménopausées
- La (es) patiente(s) a (ont) émis des réticences quand j'ai proposé d'introduire un THM
- Autre Précisez

• **Quatrième partie : La ménopause et vous**

14. Pour vous, la ménopause, c'est :

(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)

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

15. Pour vous, le THM, c'est :

(Veuillez choisir toutes les réponses qui conviennent)

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

Le questionnaire est terminé.

Si vous avez des remarques concernant le questionnaire ou des précisions à apporter vous pouvez les inscrire ci-dessous

.....
.....
.....

Un grand merci pour votre participation à l'étude.

Je vous invite à inscrire votre adresse email si vous souhaitez recevoir un retour des résultats :
.....

Annexe 2 : Courrier d'information à destination des médecins

Mme BENCHORBA Nouhad
Adresse postale
Téléphone
Adresse mail

Paris, le mardi 2 mai 2017

Cher confrère,

Actuellement interne en médecine générale à la Faculté de Médecine Paris Descartes, je réalise mon travail de thèse, dirigé par le Docteur Agathe Scemama, sur le traitement hormonal de la ménopause. En effet, les pratiques ont considérablement évolué depuis ses dernières années suite aux différentes publications et aux recommandations qui en ont fait suite.

Mon travail de thèse s'intéresse à étudier les représentations des médecins généralistes parisiens concernant le traitement hormonal de la ménopause, d'analyser les pratiques actuelles et les freins à la prescription de ce traitement.

Votre contribution m'est précieuse afin de réaliser mon travail et participer ainsi à l'amélioration de nos pratiques.

Je vous sollicite donc à cet effet, afin de remplir le questionnaire ci-joint. Il ne devrait vous prendre que quelques minutes de votre temps.

Une enveloppe de retour pré-affranchie est jointe avec le questionnaire.

Si vous le souhaitez , le questionnaire est également disponible en ligne sur le lien à renvoyer à l'adresse mail (xxxxxxx@xxxxx)

N'hésitez pas à mentionner vos commentaires en fin de questionnaire et d'ajouter votre adresse mail si vous souhaitez un retour des résultats de mon étude.

Merci d'avance pour votre aide ,

Bien confraternellement,

Nouhad Benchorba, interne en médecine générale

Les médecins généralistes et le traitement hormonal substitutif de la ménopause : leurs représentations sur les risques et bénéfices du traitement.

Etude quantitative auprès de 67 médecins généralistes parisiens en 2017

Les risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) ont conduit à une diminution majeure et mondiale de sa prescription depuis la publication de l'étude Women's Health Initiative (WHI) en 2002. Depuis, de nombreuses études ont réhabilité le THM sans reprise de sa prescription pour autant.

Notre objectif a été d'étudier les représentations de médecins généralistes parisiens sur les bénéfices et risques du THM. Il s'agissait d'une étude observationnelle quantitative chez des médecins généralistes parisiens de mai à septembre 2017. Par un questionnaire anonyme, il leur a été demandé d'estimer les bénéfices et risques du THM sur le décès, le cancer du sein, le cancer de l'endomètre, le cancer du côlon, le syndrome coronarien aigu, l'accident vasculaire cérébral, la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), la fracture du col fémoral et la maladie d'Alzheimer. Les réponses ont été comparées aux risques et bénéfices réels. Les objectifs secondaires ont été : d'analyser les réponses en sous-groupes, d'étudier les représentations de la ménopause et du THM par les médecins et les freins à la prescription. L'analyse a été réalisée à l'aide du test du Chi-2.

200 médecins généralistes ont été sélectionnés par échantillonnage. 67 médecins (29,8%) ont été inclus dans l'analyse. Seuls 24% des réponses étaient correctes. 48% des réponses surestimaient le risque ou bénéfice du THM. 10,4% des réponses étaient fausses, avec une erreur dans le sens du risque. Les praticiens surestimaient majoritairement les risques de cancer du sein, de MTEV et de cancer de l'endomètre. Les femmes et les plus jeunes médecins surestimaient significativement plus le cancer du sein.

Notre étude suggère que les résultats des études sur le THM sont mal interprétés par les praticiens et que la multiplicité des études rend l'accès à l'information difficile. Les représentations, erronées, sur les risques et bénéfices du traitement influencent probablement les médecins dans leur décision de prescription. Une meilleure formation des médecins généralistes sur les risques et bénéfices du THM apparaît donc essentielle.

Mots clés : Traitement hormonal de la ménopause – Ménopause – Médecins généralistes

Nombre de mots : 325

The risks of hormone replacement therapy (HRT) resulted in a decrease of prescription since the publication of the Women's Health Initiative (WHI) in 2002. Since then, many studies have rehabilitated the HRT without increasing of prescription.

Our Study was design to assess the understanding of GPs (General Practitioners) who practice in Paris of the benefits and risks of HRT. It was a quantitative observational study from May to September 2017. GP's were asked with an anonymous survey to estimate the benefits and risks of HRT on death, breast cancer, endometrial cancer, colon cancer, heart disease, stroke, venous thromboembolism, femoral fracture and Alzheimer's disease. The answers were compared to the real risks and benefits. The secondary objectives were to analyze the responses in subgroups, the representations of menopause and HRT. The analysis was performed using the Chi-2 test.

200 GP's were selected by sampling. 67 physicians (29.8%) were included in the analysis. Only 24% of the answers were correct. 48% of respondents overestimated the risk or benefit of THM. 10.4% of the answers were false, with an error in the direction of the risk. Practitioners overestimated the risks of THM for breast cancer, VTE and endometrial cancer. Women and younger physicians significantly overestimated breast cancer. Our study suggests that the results of different THM studies are misunderstood. Inaccurate clinician's expectations of the risks and benefits of treatment can influence the practitioners in their prescription decision. The multiplicity of studies makes access to information difficult. There is a great need for GP's education about the risks and benefits of HRT.

Keywords: Menopause - Hormone Replacement Therapy - Generals practitioners