



Le Traitement Hormonal de la Ménopause en Pratique

Anna Gosset⁽¹⁾, Brigitte Letombe⁽²⁾, Geoffroy Robin⁽²⁾
et Florence Trémollières⁽¹⁾

(1) CHU Toulouse, (2) CHU Lille

RPC Les Femmes Ménopausées
Paris Santé Femmes 2021

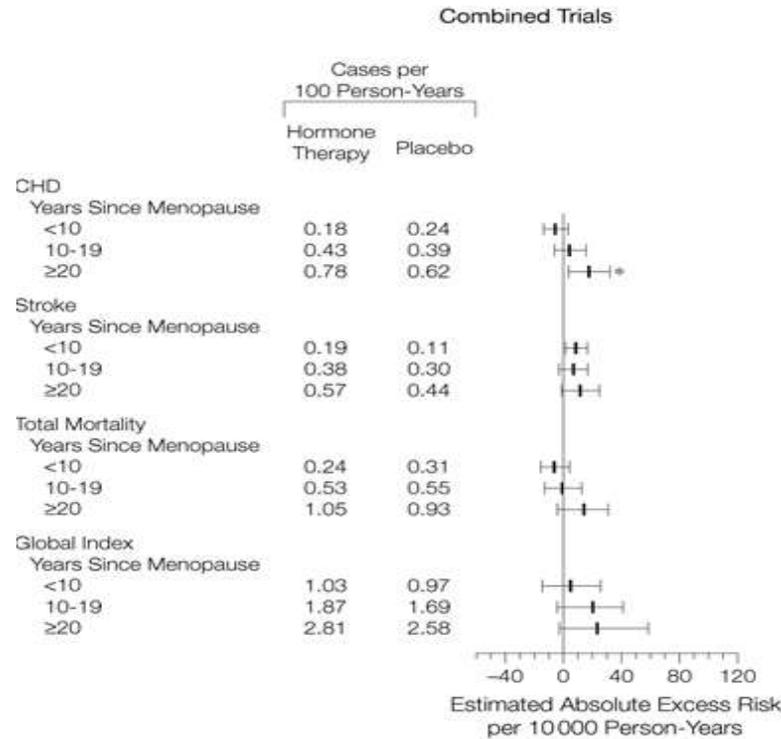
Débuter un traitement hormonal de ménopause

- Définition de la ménopause: 12 mois aménorrhée + âge compatible
- Période d'installation plus ou moins longue avec fréquentes reprises de l'activité ovarienne

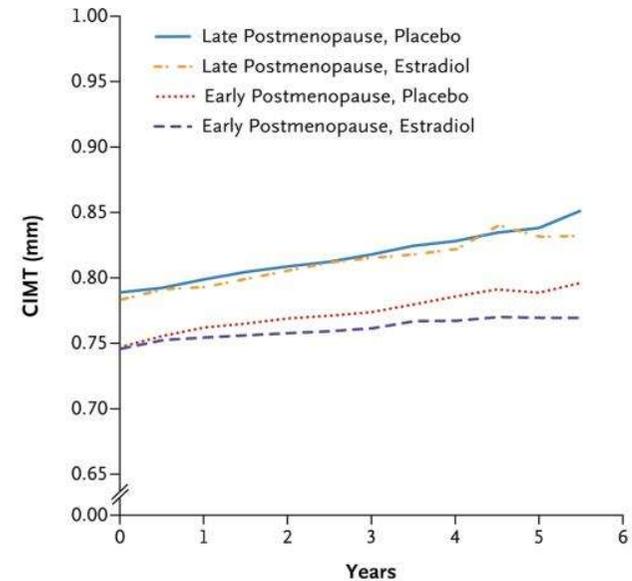
En raison d'un risque d'hyper-estrogénie lié à la persistance (ou la reprise transitoire) de l'activité ovarienne, il est recommandé de ne débuter le traitement hormonal de la ménopause qu'après confirmation clinique de la ménopause (grade B)

Harlow, Fertil Steril, 2012

Débuter un traitement hormonal de ménopause



Rossouw, JAMA, 2007



No. of Participants	643	533	522	515	424	295	56
With CIMT data	643	533	522	515	424	295	56
Who completed or discontinued study	0	106	119	128	215	345	582
Without CIMT data	0	4	2	0	4	3	5

Hodis, NEJM, 2016

Il n'est pas recommandé de débuter un traitement hormonal de la ménopause plus de 10 ans après le début de la ménopause (grade B)

Molécules, voie d'administration et schéma

☐ Risque thromboembolique veineux *(Vinodragova, BMJ, 2019)*:

- E2 oral vs ECE oral seuls: OR=0,85 [0,76-0,95], p=0,0005 (NP2)
- E2 oral combinés vs ECE oral combinés: OR=0,83 [0,76-0,91], p<0,001 (NP2)
- Voie orale vs voie transdermique: OR=1,70 [1,56-1,85], p<0,001 (NP2)

☐ Risque métabolique et vasculaire artériel

- E2 transdermique: meilleure tolérance sur le profil lipidique et la résistance à l'insuline vs estrogènes par voie orale (NP2) *(Mikkola, Cardiovasc Res, 2001; Harman SM, An Intern Med, 2014)*
- Risque d'AVC: E2 transdermique à faible dose vs placebo: RR=0,81[0,62-1,05], THM oral vs placebo: RR=1,28 [1,15-1,42] (NP3) *(Renoux, BMJ, 2010)*

Pour le traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier le 17béta-estradiol par voie cutanée (grade B)

Molécules, voie d'administration et schéma

☐ Risque carcinologique mammaire

- E3N : E2+Progestérone/Dydrogestérone : RR = 1,13 [0,99-1,29] vs E2+ PGS : RR = 1,70 [1,50-1,91]* (NP2) (Fournier, *Breast Cancer Res Treat*, 2014)
- E2+Progesterone : RR = 0,80 [0,44-1,43] vs E2+PGS : RR = 1,72 [1,11-2,65] (NP2) (Cordina, *Plos One*, 2013)
- EPIC: Schéma combiné vs schéma séquentiel: RR = 1,43 [1,19-1,72] (NP2) (Bakken, *Int J Can*, 2011)

*Pour un THM de 5 ans ou moins

☐ Risque carcinologique endométrial

- Selon différents essais la dose de 200 mg/j de progestérone micronisée au moins 12 jours par mois permet d'assurer la sécurité endométriale (NP2) (Stute, *Climateric*, 2016)
- Schéma séquentiel : RR = 2,06 [1,88-2,27] vs schéma combiné : RR = 1,02 [0,87-1,20] (NP2) (Morch, *Int J Can*, 2016)

Pour le traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier le 17béta-estradiol ou le valérate d'estradiol associés à la progestérone micronisée ou la dydrogestérone au moins 12 jours par mois (grade B) ; chez la femme hystérectomisée, il est recommandé d'utiliser l'estradiol ou le valérate d'estradiol seul, sans progestérone ou progestatif associé (grade B)

Gestion de l'arrêt du traitement hormonal de ménopause

Bénéfices:
Symptômes climatériques
SGUM
Ostéoporose
Risque cardiovasculaire



Risques:
Cancer du sein
Cancer de l'ovaire

Les données actuelles ne permettent pas de recommander une durée optimale de traitement hormonal de ménopause qui doit prendre en compte l'indication initiale du traitement hormonal de ménopause comme sa balance bénéfice-risque (avis d'expert)

Il est recommandé de délivrer une information complète et de ré-évaluer annuellement la balance bénéfice-risque du traitement hormonal de ménopause, en s'adaptant au terrain et au type de traitement hormonal de ménopause (grade A)

Gestion de l'arrêt du traitement hormonal de ménopause

Etude	Population	Comparaison	Critères de jugement principal	Résultats
Haimov-Kochman et al. Menopause 2006 Etude prospective randomisée	91 femmes ménopausées	Arrêt immédiat du THM versus Arrêt progressif (1J/2 4 semaines)	Symptômes du syndrome climatérique - Fréquence des BVM - Sévérité des BVM	Pas de différence sur la fréquence et l'intensité des BVM
Aslan et al. Maturitas 2007 Etude prospective randomisée	70 femmes ménopausées			
Lindh-Astrand et al. Menopause 2010 Etude prospective randomisée contrôlée	87 femmes ménopausées			
Haskell et al. Menopause 2009 Etude rétrospective observationnelle (questionnaires)	827 femmes : Caractéristiques des patientes incluses différentes entre les 2 groupes	Arrêt immédiat du THM versus Arrêt progressif (modalités de la baisse progressive non détaillées)	Récidive de la symptomatologique ménopausique (échelle de Keenan)	Pas de différence de récurrence des symptômes en analyse bivariée En analyse multivariée, l'arrêt progressif du THM était associé à: - moindre récurrence des symptômes du THM - +reprise THM (OR 2,06 ; 95% IC : 1,20-3,52)

Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'arrêt progressif du traitement hormonal de ménopause par rapport à son interruption immédiate (grade B)

Arrêt du THM et évolution de la balance bénéfice-risque

RPC Les Femmes Ménopausées

- ❑ La plupart des études rapportent la réapparition des symptômes climatiques dans les suites de l'arrêt du THM (NP1), et une dégradation de la qualité de vie (NP3).
- ❑ Toutes les études longitudinales contrôlées montrent que l'arrêt du THM est associé à un phénomène de perte osseuse (NP1). Il n'y a pas à l'arrêt du THM, de phénomène de rebond avec un risque fracturaire qui dépasserait le risque physiologique lié à l'âge (NP1). Le risque de fracture est proportionnel à la valeur de T-Score mesuré à l'arrêt du THM (NP2).
- ❑ Les données concernant l'évolution du risque cardio-vasculaire à l'arrêt du traitement sont limitées (NP3).
- ❑ Après l'arrêt du THM, l'incidence du cancer du sein rejoindrait celui des femmes jamais traitées dans les 2 ans (essai WHI, NP1) et dans les 10 ans pour la méta-analyse la plus récente (*Beral, Lancet, 2019*) (NP2).



Arrêt du THM et évolution de la balance bénéfice-risque

RPC Les Femmes Ménopausées

Pour les femmes qui ne présentent pas de contre-indication au THM, il est possible de reprendre un THM en tenant compte de la balance bénéfice-risque individuelle et après information de la patiente, en privilégiant les doses minimales efficaces pour corriger les symptômes climatériques (avis d'expert).

Quand le traitement hormonal de ménopause a été prescrit pour la prévention de l'ostéoporose chez une femme à risque majoré, il est proposé de faire une mesure de densité minérale osseuse à l'arrêt du traitement hormonal de ménopause, en vue d'une prise en charge adaptée (avis d'expert)

Après l'arrêt d'un traitement hormonal de ménopause, il est proposé de maintenir un suivi médical comprenant entre autres le dépistage et la prise en charge active des facteurs de risque vasculaires et métaboliques chez les femmes ménopausées (avis d'expert).

