

LE TRAITEMENT DE LA MENOPAUSE

Pr. F. Kuttenn

Chef de Service d'Endocrinologie et de Gynécologie Médicale - Hôpital Necker Enfants Malades
Séance du 5 septembre 2002

1. Généralités

1.1. Définition de la ménopause

Ethymologiquement, la ménopause correspond à la période de cessation des règles.

S'il existe des taux d'œstrogènes importants pendant une longue période, il peut ne pas y avoir d'hémorragie de privation pendant cette période (qui peut être d'un an, 2 ans, 5 ans ...). Si devant une telle situation on commence un traitement hormonal, on va ajouter de l'œstrogène exogène à l'œstradiol endogène toujours secrété.

En Europe et notamment en France, la définition est un peu différente : **à la cessation des règles doit s'ajouter la notion de test progestatif négatif, signant le déficit en œstrogène.** C'est à partir de là que l'on parle de ménopause et que le traitement devient nécessaire.

Le test progestatif consiste à donner 10 jours un progestatif. La survenue à son arrêt d'un saignement traduit l'existence d'un endomètre suffisamment épais pour pouvoir desquamer après l'action du progestatif.

Ce test est un peu comme pour l'hémoglobine glycosylée dans le diabète un moyen d'intégrer ce qui s'est passé dans les semaines et mois précédents. Il est beaucoup plus fiable qu'un dosage d'œstradiol ou l'absence de règles. Donc, il existe lors de l'apparition de la ménopause 2 périodes :

1) La préménopause, se situant schématiquement entre 40 et 50 ans

- avec des ovulations de mauvaise qualité
- une insuffisance progressive de progestérone
- associée à une hyperœstrogénie.

Pendant cette préménopause où les cycles sont irréguliers, où apparaît un gonflement des seins lié à l'hyperœstrogénie, le traitement sera progestatif, séquentiel (10 jours par mois).

2) La ménopause s'installe à 50 – 55 ans avec une hypoœstrogénie.

A ce stade c'est cette hypoœstrogénie qu'il faudra compenser par un traitement œstrogénique, qui ne se donne pas seul, mais associée généralement à un progestatif.

Il s'agit de deux périodes très différentes, alors qu'actuellement il existe une tendance à amalgamer les deux et à débiter trop tôt un traitement contenant des œstrogènes.

1.2. Les hormones à la disposition du corps médical

Si aux USA, le corps médical n'a accès qu'à essentiellement 2 produits :

- Le Prémairin™ comme œstrogène, utilisé par voie générale (orale surtout),
- La médroxyprogestérone (MPA) (Farlutal®) comme progestatif dérivé de la 17-OH progestérone. Elle a une action qui n'est pas tout à fait celle de la progestérone.

En Europe et particulièrement en France la panoplie mise à la disposition du corps médical est particulièrement riche parmi les progestatifs comme le montre le tableau suivant :

| Progestatifs | | |
|---|--|--|
| Progestérone et dérivés | Dérivés pregnanes | Norstéroïdes |
| Progestérone (Utrogestan®, Estima®) Progestogel® Progestosol® Médroxyprogestérone (Farlutal®) seul aux USA | Prégnanes Chormadinone (Lutéran®) Dydrogestone (Duphaston®) Médrogestone (Colprone®) Norprégnanes Normégestrol (Lutényl®) Promégestone (Surgestone®) | Lynestrénol (Orgamétril®) Tibolone (Livial®) Nor-ethistérone (Primolut-Nor®) |

En Europe, il existe 3 classes de progestatifs :

- Progestérone et la retroprogestérone
- Les prégnanes et les norprégnanes
- Les norstéroïdes

Cela est important, car chacune de ces classes a des indications différentes :

- Le Duphaston™ est surtout utilisé pour régulariser les règles chez les jeunes filles,
- L'Utrogestan™, pour compenser une insuffisance lutéale chez les femmes souffrant d'hypofertilité,
- Les prégnanes, et norprégnanes, pour régulariser les règles chez les femmes d'âge moyen (40 – 45 ans)
- Les norstéroïdes, lorsqu'il y a une hyperœstrogénie importante avec déjà un retentissement important (mastopathie bénigne, fibrose, hyperplasie de l'endomètre). Ce sont les plus antigonadotropes et les plus anticœstrogéniques.

Dans la période de préménopause, quand il y a déjà un retentissement d'hyperœstrogénie, c'est une bonne indication des norstéroïdes ou éventuellement s'il y a des contre indications métaboliques les prégnanes et les norprégnanes.

2. Quand va t-on suspecter la ménopause ?

Lorsque des cycles irréguliers s'installent, avec des périodes de plusieurs mois sans règles, faisant suspecter la ménopause, il est simple de donner un progestatif du 1^{er} au 10 du mois pendant 3 mois :

- Tant qu'il y a une hémorragie de privation, cela veut dire qu'il y a des œstrogènes qui circulent et il n'est pas utile de donner plus qu'un progestatif.
- Si après 3 mois de traitement progestatif, il n'y a pas de règles, cela veut dire que l'hypocœstrogénie est présente et que la ménopause est confirmée. On peut à ce moment-là donner des œstrogènes sans risque d'hyperœstrogénie.

On a dit que l'âge de la ménopause recule. C'est peut-être parce que l'on donne des progestatifs qui permet de mettre en évidence de façon simple la persistance d'une sécrétion d'œstradiol. Mais l'âge de la ménopause reste autour de 51 ans depuis des dizaines d'années. **Un tiers de la vie des femmes se passent en post ménopause.**

Environ 4 % des ménopauses sont prématurées se situant avant 40 ans. Il ne faut pas négliger la ménopause précoce du fait des conséquences de l'hypocœstrogénie. Il faut sûrement les compenser encore plus que les autres. Il faut rechercher :

- Dans les antécédents personnels : ovariectomie, radiothérapie, maladies virales comme l'ovarite ourlienne
- Dans les antécédents familiaux, l'existence d'une anomalie génétique.
- 11 % des ménopauses précoces sont d'origine auto-immunes dont quelquefois dans le cadre de poly-endocrinopathie auto-immune (pancréas, surrénale).

Par contre, l'âge de la ménopause n'est pas modifié par des périodes d'aménorrhée psychogènes, par les grossesses multiples, par la contraception.

3. Pourquoi traiter ?

Il y a deux aspects au traitement de la ménopause

C'est d'abord, un traitement de confort, mais aussi, un aspect de prévention sur le plan osseux, cardiovasculaire :

- Les rhumatologues sont envahis par le marché de la ménopause et si ils traitent les femmes pour leur ménopause, c'est à cause du risque de la fracture du col du fémur vers les 80 ans en moyenne.
- Mais, avant cet âge, il y a d'autres conséquences de la privation œstrogénique qu'il faut réparer.

3.1. Les conséquences de l'hypocœstrogénie de la ménopause

Dans un premier temps :

- Les bouffées de chaleur surtout nocturnes
- L'asthénie, la tendance dépressive
- La sécheresse des muqueuses
- Les troubles fonctionnels génito-urinaires

A long terme :

- L'augmentation du risque cardiovasculaire : les femmes après l'installation de la ménopause rattrapent progressivement le risque vasculaire qui touche les hommes.
- La déminéralisation osseuse avec les fractures vertébrales et fémorales.

3.2. Les apports du traitement œstrogéniques sont :

Dans l'immédiat, la suppression des bouffées de chaleur, un meilleur élan vital et le confort psychique qui l'accompagne :

- Pour certaines femmes cette modification est très rapide
- Pour d'autres, ce n'est qu'au bout de 6 mois de traitement qu'elles disent se retrouver comme avant.

A moyen terme, la protection vis à vis de l'atrophie des muqueuses,

A plus long terme :

- La protection contre l'ostéoporose, ce qui est admis par tout le monde.
- La réduction du risque cardiovasculaire, avec des études polémiques et résultats contradictoires
- La protection neurologique, mais n'est pas démontrée.

3.3. Les bouffées de chaleur

Elles surviennent chez 80 % des femmes ménopausées qui en ont ou en ont eues à un moment donné.

- Dans la 1^{ère} année : 85% des femmes
- Durant plus de 5 ans : 25 à 50 % des cas

A prédominance nocturne (d'abord chaleur, puis sensation de froid) responsable d'insomnie, de fatigue et de troubles de l'humeur, mais aussi dans la journée (sport, émotion) de moindre spécificité.

Elles sont liées à un double mécanisme : diminution des œstrogènes et augmentation des amines cérébrales (dopamine, sérotonine) facteurs de flush.

Leur traitement

- **C'est d'abord les œstrogènes** et en cas de contre-indication de leur emploi :
 - o Les progestatifs parce qu'ils ont un effet antigonadotrope (diminution des amines),
 - o Le Catapressan® agit sur les récepteurs aux endorphines, et par ce mécanisme favorise la suppression des bouffées de chaleur. Etant un hypotenseur, sa prescription doit être prudente (1/2 cp. matin et soir ou seulement 1 cp pour la nuit).
 - o Les BZD et les barbituriques permettent de mieux dormir et de moins percevoir les bouffées de chaleur.
- Les médicaments contre l'hyper-prolactine (à ne pas prescrire) cf. plus loin.

3.4. Les œstrogènes ne protègent pas contre la maladie d'Alzheimer.

Ils peuvent améliorer la performance générale chez les personnes non atteintes d'Alzheimer par stimulation de la croissance des neurones cholinergiques et la synthèse de l'acétylcholine, et chez l'animal il a été montré qu'ils augmentent les synapses de l'hippocampe (zone stratégique pour tout ce qui est mémoire lors de l'atrophie de cette région).

Les études sur le THS et la maladie d'Alzheimer ont montré :

- Les personnes ayant un Alzheimer ont pris moins souvent un traitement substitutif aux œstrogènes, mais elles étaient moins capables d'avaler les comprimés du THS et d'assumer l'observance du traitement.
- Les personnes prenant des œstrogènes ont fait moins d'Alzheimer. Les utilisatrices étaient mieux motivées et acceptaient de se plier au traitement.
- Il y a donc des pièges de recrutement. Si ces dernières étaient mieux sur le plan neurologique ce n'est pas forcément parce qu'elles ont pris des œstrogènes mais parce qu'elles étaient capables de se situer par rapport à ce traitement qu'elles souhaitaient suivre. On ne peut pas mettre la différence de pourcentage dans les deux lots sur le seul compte des œstrogènes. Pour cela, il faudrait faire des études « contrôle » contre placebo en aveugle pour préciser le rôle bénéfique sur le cours de la maladie d'Alzheimer.

3.5. Le deuxième organe cible, l'os

3.5.1. La masse osseuse

Le pic de masse osseuse se situe à 30 ans. Après 40 ans, la masse osseuse diminue de 1 à 2 % par an. Après la ménopause, la diminution annuelle est 2 fois plus rapide :

Les sujets à risque d'ostéoporose, ce sont :

- Les femmes plus que les hommes parce qu'à partir de la ménopause elles n'ont plus leurs hormones,
- Les femmes blanches et les asiatiques plus que les noires,
- Les femmes minces plus que les obèses peut-être parce que le tissu adipeux fabrique des œstrogènes,

Les facteurs aggravants sont :

- a sédentarité,
- l'alcool,
- le faible apport calcique,
- les facteurs génétiques (famille à ostéoporose),
- les corticoïdes,
- l'hyperthyroïdie (augmentation du turn over osseux).

3.5.2. Les fractures

- 25 % des femmes > 50 ans ont déjà des fractures radiologiques de vertèbres
- 50 % des femmes > 75 ans ont des fractures radiologiques de vertèbres
- 25 % des femmes > 80 ans ont ou auront une fracture du col du fémur
 - 1,3 % par an à partir de 75 ans
 - 3,3 % par an après 80 ans.

3.5.3. Le traitement préventif de l'ostéoporose postménopausique

Il repose sur les œstrogènes et son rôle bénéfique est démontré par les études d'ostéodensitométrie :

- Institué dès le début de la période d'hypocœstrogénie, il freine de façon importante la déminéralisation et permet une certaine reminéralisation
- Institué tardivement à un stade d'ostéoporose avancée, il stoppe cette dernière et permet une re-minéralisation qui n'atteindra pas le niveau que l'on aurait pu obtenir si le traitement avait été plus précoce.

Il y a donc toujours intérêt de traiter une ostéoporose postménopausique même à un âge avancé.

Le traitement par voie orale ou par voie transdermique donne des résultats identiques.

3.6. Le risque cardio-vasculaire lié à la ménopause

3.6.1. Le comportement des cardiologues vis à vis du THS

Les cardiologues avaient très peur des hormones pendant longtemps et ne voulaient même pas que l'on donne de progestatifs à des femmes qui avaient des règles avec mastopathie.

Des études d'observations ont montré une protection des femmes vis-à-vis du risque cardio vasculaire de l'ordre de 0,5 à 0,6 lorsqu'elles étaient traitées pour leur ménopause.

A partir de ce constat, les cardiologues ont entrepris de donner un traitement substitutif à tout le monde y compris à celles qui ont fait un infarctus du myocarde. Le résultat a complètement surpris les promoteurs de l'étude, car sous œstrogène par voie orale, dans la première année suivant l'infarctus, il y a eu plus de morts que dans le groupe non traité.

3.6.2. Comment expliquer cela ?

Le risque cardio vasculaire est plus faible chez la femme que chez les hommes à tous les âges.

- En pré-ménopause, il est de 1/5 de l'homme
- En post-ménopause, il est de 1/2 de l'homme

Cela est rapporté au fait qu'avant la ménopause, la femme est sous œstrogène et qu'à la ménopause, elle ne l'est plus, et cela explique que le rapport du risque relatif d'une femme sous THS soit de 0,5 – 0,6.

Comme pour ce qui a été dit plus haut concernant l'Alzheimer, les femmes qui demandent un traitement substitutif, qui savent très bien ce qu'elles peuvent en attendre, auxquelles le médecin donne un traitement et qui continuent à le prendre pendant des années, ce ne sont pas les mêmes que celles qui ne vont jamais consulter.

Cette situation entraîne plusieurs biais :

- De sélection : les femmes plus minces qui font ou ont fait du sport, qui surveillent leur cholestérol,
- De prescription et de maintien du traitement (prise en compte des contre indications),
- De compliance (les sujets qui s'astreignent ne sont pas psychologiquement comme les autres).

Il n'est pas impossible qu'on ait sélectionné avec ce traitement une population en meilleure santé par rapport à celle qui ne se traite pas.

Les œstrogènes exercent une protection vasculaire. Cela est démontré par des études expérimentales chez le rat, sur des tissus in vitro, et des études physio-pathologiques. Il faut en retenir que :

- Les œstrogènes entraînent une vasodilatation des artères,
- Ils protègent la paroi artérielle contre les dépôts de LDL-cholestérol

3.6.3. L'étude « HERS »

Du fait de ces constatations successives, les américains ont entrepris une étude (HERS). C'est la 1^o étude randomisée de prévention secondaire (2563 femmes ayant fait un infarctus – 1 380 ont reçu les molécules américaines : Prémairin™ 625 mg et acétate de médroxyprogestérone 2,5 mg ; le progestatif a des effets corticoïdes, un peu androgéniques, assez mal antigonadotrope – contre 1 183 sujets placebos) La durée moyenne de l'étude est de 4,1 an.

Résultats décevants : le risque de récurrence dans la 1^{ère} année, chez les femmes traitées est de 1,52. Ensuite avec le temps, le risque diminue. Au niveau des décès, même constatation avec un ratio de 1,56 chez les femmes traitées.

Les questions posées : chez les femmes qui présentent déjà des lésions coronaires quel traitement de la ménopause doit-on envisager sans accélérer la thrombose coronaire ? Quels peuvent être les mécanismes d'aggravation de la thrombose coronaire ? Il y a deux suspects :

- Premièrement, l'acétate de médroxyprogestérone.
 - o Le MPA contrairement à la progestérone n'est nullement bénéfique, car il supprime les effets bénéfiques des œstrogènes :
 - o Une étude a montré que le taux de HDL ne bouge pas sous œstrogène ; mais en y ajoutant du MPA, son taux chute.
 - o L'étude expérimentale de la prévention de l'athérosclérose chez le singe a montré le rôle protecteur des œstrogènes. Si on y adjoint de la progestérone, la protection est encore meilleure. Si on remplace la progestérone par le MPA, cela favorise l'athérosclérose.
 - o Les œstrogènes favorisent la vasodilatation. Les œstrogènes avec la progestérone, la vasodilatation persiste. Les œstrogènes avec le MPA, elle s'atténue.
- Deuxièmement, le Prémairin™.
 - o Il est donné par voie orale et il a comme premier organe cible le foie. En traversant le foie il stimule les facteurs de coagulation ce qui risque d'aggraver la situation des coronaires déjà rétrécies.
 - o L'administration orale du Prémairin™ n'est pas optimale pour plusieurs raisons :
 - Au niveau de l'hémostase, il stimule le facteur VII. et les fragments 1 et 2 de la thrombine augmentent. La fibrino-peptide A augmente.
 - Voilà les mécanismes pro-coagulants qu'il génère.
 - Au niveau de la TA, il augmente l'angiotensinogène, facteur d'HTA
 - Au niveau métabolique, il augmente les LDL - triglycérides.

Il serait nécessaire que les Européens fassent une étude identique à celle des Américains avec leurs produits et leur voie d'administration extra-digestive.

En attendant il est souhaitable d'employer :

- Un œstrogène qui shunte le foie (voie percutanée et non la voie orale)
- Un progestatif dont l'action est celle de la progestérone

3.7. Oestrogènes et endomètre

En 1976 aux USA sur de grandes études, on a repéré une augmentation tous les ans de 10 % des cancers de l'endomètre : le traitement était généralement le Prémalin® à fortes doses (de 1 à 4 cp par jour, en continu, sans progestatif).

Les Anglais d'abord ont montré qu'à condition d'ajouter un progestatif 10 à 14 jours par cycle, il n'y avait plus d'hyperplasie de l'endomètre et très peu de cancer de l'utérus.

Donc maintenant, il ne se conçoit pas de ne pas associer un progestatif aux œstrogènes. Si le traitement est discontinu, cela est mieux aussi, car s'il y a des cellules qui doivent desquamées, elles le peuvent.

3.8. Oestrogènes et le sein

3.8.1 L'étude de Hoover en 1967

Elle avait montré une augmentation du risque du cancer du sein dans les conditions suivantes :

- si durée longue du THS (10 ans) : risque x 2
- si durée longue + forte dose d'œstrogène : risque x 4
- si ATCD de mastopathie bénigne (surtout si atypie) : risque x 5
- si mastopathie bénigne sous traitement THS : risque x 7

Cette étude stigmatise le rôle des fortes doses et celui des facteurs de risque. Il faut donc faire attention avant la mise en route du traitement et pendant celui-ci.

Avec les œstrogènes seuls, les études sont larges mais, à une exception près, ne sont pas randomisées.

Les femmes qui se traitent pour la ménopause ont spontanément une augmentation du risque du cancer du sein, du fait de leur profil socio-médical ou socio-professionnel particulier (citadines, professionnellement investies, stressées, actives) et en revanche elles ont une diminution du risque cardiovasculaire (gymnastique, régime, ...)

3.8.2. Ce que disent les études récentes

A – Une étude concernant les consultant·es d'un même hôpital et soumis au même traitement œstrogénique par rapport à une population générale a montré une augmentation du risque de cancer du sein dans le groupe des consultant·es, mais pas par rapport aux autres consultant·es de l'hôpital (pour d'autres motifs que le THS). Ce risque plus élevé n'est pas forcément lié au rôle des œstrogènes mais peut-être à celui du profil socio-professionnel des consultant·es.

B – Une méta-analyse d'Oxford rapprochant 17 000 cancers du sein par rapport à 32 000 témoins a montré que le risque global de cancer à 10 ans est de 1,14 (faible) avec une augmentation de 2,3 % par an. Au delà de 15 ans de traitement, le risque est de 1,6. **Ce qui veut dire que pour 1 000 femmes qui se traitent pendant 10 ans, il y aurait une augmentation de 6 % attribuable au traitement de la ménopause et 12 % chez celles qui se traitent pendant 15 ans** En dehors du fait que les femmes qui se traitent font partie d'une population particulière, il s'agit essentiellement chez elles de cancers localisés et opérés tôt. La question est celle de l'existence d'un biais de recrutement : le fait que ces femmes soient traitées et surveillées permet de faire un diagnostic précoce du cancer (rôle préventif) auquel n'est pas soumis systématiquement la population témoin. Il s'agit là de statistique américaine alors que les Américains utilisent de forte dose d'œstrogènes et en continu. Ce qui n'est pas dans les habitudes françaises.

3.8.3. La polémique de l'adjonction de progestatif au traitement œstrogénique

Les études américaines sur le risque de survenue d'un cancer du sein lors d'un traitement de la ménopause œstradiol + progestatif ne concernent que très peu de patientes et pendant des temps très courts.

Les Américains n'utilisant ce protocole que depuis ces dernières années et les femmes traitées qui présentent un cancer ont reçu pendant des années un traitement œstrogénique seul avant de débiter le traitement œstro-progestatif.

- Traitement de courte durée
- Le motif de l'adjonction du progestatif est inconnu (fibrome ?, hyperplasie de l'endomètre ?)
- Le progestatif utilisé aux USA est seulement le MPA, et la durée est faible 5 à 7 jours par cycle
- Les résultats sont contradictoires.

De nombreuses études de pays divers sont également contradictoires.

Dans les études expérimentales animales, il a été montré que :

- les œstrogènes sont mitogènes,
- les progestatifs bloquent cette action mitogène.

Dans l'épidémiologie des cancers du sein, il faut rappeler que :

- L'hyperœstrogénie prolongée favorise le cancer du sein, le cancer de l'endomètre, le fibrome et la mastopathie bénigne,
- L'insuffisance en progestérone favorise les mastopathies et à distance le cancer du sein, et que la progestérone et les progestatifs sont les traitements de la mastopathie bénigne et que l'on a une diminution du cancer du sein dans cette population traitée.

Des œstrogènes et des progestatifs :

Il ne faut pas se tromper d'adversaire. Ce sont les œstrogènes qui ont une action mitogène et qu'il convient de contrôler. Il faut donc ajuster la dose d'œstradiol : en cas de surdosage, (mastodynie) diminuer la dose d'œstrogène – et /ou augmenter la dose et la séquence des progestatifs.

4. Qui traiter ?

Celles qui le demandent et qui n'ont pas de contre indication.

Celles qui ne le veulent pas, il n'est pas besoin de les forcer :

- Certains médecins demandent un examen ostéodensitométrique pour dépister une situation à risque de fracture et pour conseiller la prise d'œstrogènes.
- Il est bon de proposer le THS car il donne une qualité de vie supérieure à celles qui sont sans traitement.
- Mais, il y a également des femmes qui sont très bien sans traitement.

4.1. Les contre indications au traitement hormonal substitutif.

Il y a trois types de contre indication au THS : cellulaire, métabolique et thromboembolique :

- Les C.I. « cellulaires » concernent le traitement tant par voie orale que par voie non orale :
 - o Certaines absolues : les antécédents de cancer du sein ou de l'endomètre
 - o D'autres sont relatives : mastopathie bénigne avec des atypies, fibrome
- Les C.I. métaboliques ne concernent que les traitements par voie orale, car dans la voie transdermique (gel ou patch) la peau sert de réservoir et l'œstrogène libéré ne passe pas par le foie (où il est facteur de l'augmentation de l'angiotensinogène, VLDL-triglycérides, facteurs de la coagulation,...)
- Les C.I. liées à un trouble de la coagulation concernent essentiellement la voie orale.

4.2. Quel bilan avant le traitement ?

Interrogatoire : ATCD de cancer du sein ou de l'utérus, HTA, diabète, de phlébite ou d'embolie

Examen clinique : Poids, TA, examen des seins même si mammographie négative,

Mammographie : recherche de cancer infra clinique

Examen gynécologique : gros utérus, col, ovaires

Frottis vaginaux et bilan sanguin (CT, glycémie, triglycérides ...)

4.3. Quel œstrogène donner ?

Il y a trois grands types d'œstrogènes :

- Les œstrogènes de synthèse (éthinyl-œstradiol) qu'il vaut mieux éviter après 40 ans, non recommandés sur le plan artériel et facteur de thrombo-embolie.
- L'œstradiol par voie orale : le foie est toujours le premier organe cible (stimulation du VLDL, des triglycérides, de l'angiotensinogène, des facteurs de la coagulation). Si une femme n'a aucun risque concernant ces facteurs et qu'elle souhaite la voie orale, cette voie peut être utilisée.
- L'œstradiol par voie extra digestive offre plus de sécurité :
 - o Les patch d'emploi facile : 2 par semaine (et même parfois un / semaine),
 - o Le gel appliqué quotidiennement permet un meilleur ajustement des doses.

La dose d'œstrogène efficace est celle qui rétablit le confort : la clinique permet de juger de l'efficacité. Sur le plan biologique, il faut viser comme fourchette 60 à 80 pg/ml

Les signes de surdosage, ce sont la mastodynie (œdème douloureux liée à l'hyperœstrogénie), prise de poids, gonflement abdominal, les jambes lourdes, la nervosité. Il faut baisser la dose : un traitement adapté ne fait pas grossir

Les signes de sous dosage : essentiellement la persistance des bouffées de chaleur, asthénie, céphalée, frilosité, manque de tonus.

4.4. Quel progestatif donner ?

Il faut tenir compte du pouvoir anti œstrogénique du progestatif, du terrain (mastopathie, diabète, hypertriglycémie).

Les produits utilisés en Europe pour la ménopause sont essentiellement :

- Utrogestan
- Duphaston 12 jours à partir du 14^e jour du Tt œstrogénique
- Prégnane (Lutéran®) ou norprégnane (Lutionex®)

4.5. Traitement continu ou discontinu ?

4.5.1. Dans le traitement discontinu

L'œstradiol est donné pendant les 25 premiers jours du mois, et le progestatif pendant 12 jours à partir du 14^{ème} jour du mois.

Si l'œstrogène est donné à petite dose, il n'y aura pas forcément d'hémorragie de privation au moment de la période d'arrêt du traitement. S'il en existe, au fil des mois ou des années elles diminuent avant de disparaître. Ce sont des hémorragies fonctionnelles qui ne nécessitent pas d'exploration.

Si le saignement apparaît dans les 25 jours du THS, il faut explorer pour rechercher une organicité. Il existe donc un repère justifiant l'indication de l'exploration.

4.5.2. Dans le traitement continu

Il est donné 4 semaines/4, dans 40 à 70 % des cas, il y a des saignements, qui peuvent survenir à n'importe quel moment, sans que l'on puisse savoir s'il s'agit d'un saignement fonctionnel ou si l'on doit suspecter un saignement organique. Cela peut entraîner des examens complémentaires coûteux dont la répétition enlève de surcroît le « confort » du traitement continu.

4.6. Quelle surveillance nécessite le THS ?

Un examen clinique tous les 6 mois : T.A., poids, seins, examen gynécologique
Frottis tous les 3 ans,
Bilan sanguin (Cholestérol, TG, glycémie) tous les ans si traitement par voie orale,
Ajustement du dosage du traitement en cas de signes de surdosage ou de sous dosage,
Mammographie tous les 2 ans ou plus rapproché si risques,
Densitométrie osseuse seulement si facteur de risque d'ostéoporose,
Exploration de l'utérus si saignement pendant la séquence de traitement : échographie par voie endovaginale et éventuellement une hystéroscopie.

4.7. La durée du THS ?

Le traitement doit durer autant que la femme le souhaite même au delà de 80 ans et tant qu'il n'y a pas de contre indication.

5. Les alternatives au THS

5.1. Les médicaments sympyomatiques

C'est surtout le traitement exclusif des bouffées de chaleur, il n'est pas dangereux et marche dans 40 % des cas :

- Abufène® (3cp/j)
- Agréal®, neuroleptique voisin du Dogmatil™, entraînant une sécrétion de prolactine non anodine en cas de cancer du sein. Les neurologues n'aiment pas qu'il soit prescrit
- Catapressan™ à petite dose (1/2 à 1 cp1/2 par jour) ne fait pas baisser la TA

5.2. Les stéroïdes

- Les progestatifs anti-gonadotropes marchent parfois. Il faut tenir compte de toutes les C.I. des nor-stéroïdes
- Le Tibolone® (1 cp/j) est un progestatif norstéroïde, il a été mis sur le marché avec des propriétés œstrogéniques, progestatives, et androgéniques. Cependant il a un effet variable sur les bouffées de chaleur, il a toutes les C.I. métaboliques et vasculaires et hépatiques des progestatifs norstéroïdes. A long terme, son action sur l'os, le sein et l'appareil cardio-vasculaire n'est pas encore connue.

5.3. Les « SERMS »

Le raloxifène (Evista™) est une molécule proche du tamoxifène. Elle a tendance a aggraver les bouffées de chaleur. A l'opposé elle possède un effet protecteur sur l'os. Elle pourrait réduire le risque de cancer du sein (étude « MORE ») chez les patientes à haut risque.

6. En guise de conclusion

Le traitement de la ménopause est simple, peu coûteux, pouvant être équilibré, apportant un confort qui change la vie.

Il faut que le traitement soit bien cadré : Respect des contre indications, choix de la molécule de la voie de pénétration, petites doses de préférence séquentielles, en faisant attention des signes de surdosage et de sous dosage en utilisant des traitements ajustables

Préménopause

But du traitement : lutter contre l'hyperestrogénie relative, en compensant l'insuffisance lutéale.

Les progestatifs sont donc le traitement logique lorsqu'il existe des symptômes. On utilise :

La progestérone naturelle :

Progestérone naturelle : 2 capsules le soir,

ou Dydrogestérone : 1 comprimé matin et soir, du 15e au 25e jour du cycle (pas d'effet contraceptif car pas de blocage de l'ovulation).

Les progestatifs de synthèse :

Nomégestrol (cp à 5 mg) : 1 comprimé/jour,

ou Promégestone (cps à 250 et 500 µg) : 1 à 2 cp/jour, du 15e au 25 e jour du cycle.

Si un effet contraceptif est souhaité : donner un progestatif de synthèse du 5e au 25e jour du cycle.

Recommandations de l'AFSSAPS 2004

A réserver aux cas de symptomatologie climatérique invalidante.

En cas d'ostéoporose ou de risque d'ostéoporose, lorsque le traitement rhumatologique est mal toléré ou contre-indiqué.

Seuls les estrogènes naturels sont utilisés car l'éthinylestradiol présente trop d'effets secondaires métaboliques et vasculaires.

Voie d'administration : **la voie percutanée est préférée à la voie orale** chez toutes les patientes présentant un facteur de risque cardio-vasculaire (car le premier passage hépatique favorise la synthèse de métabolites délétères).

On doit toujours associer un progestatif à l'estrogène afin d'éviter le risque d'hyperplasie endométriale (inutile chez les femmes hystérectomisées).

