

Ménopause – Préménopause : Quels TRT – Quelle CAT ?

Jean Levêque
DOGMR – CHU
Dpt de Chirurgie – CRLCC
Rennes

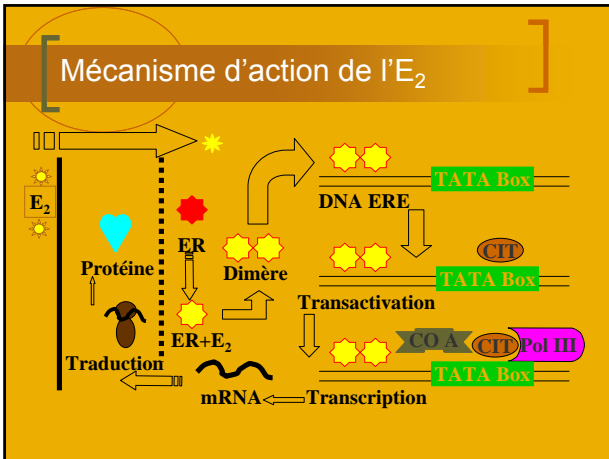
Mode d'action : H stéroïdes

- **H pénètre dans cell cible**
 - diffusion passive
 - mécanismes régulateurs ?
- **Pénétration dans le noyau**
- **Liaison à un récepteur :**
 - → activation DNA
 - effet biologique

Effets biologiques

- **Estrogènes**
 - actions sur le tractus génital : rôle trophique
 - actions extragénitales (ER β)
- **Progestérone**
 - actions sur le tractus génital : rôle de différenciation
 - essentielle au maintien de la grossesse
 - actions extragénitales - importantes que E

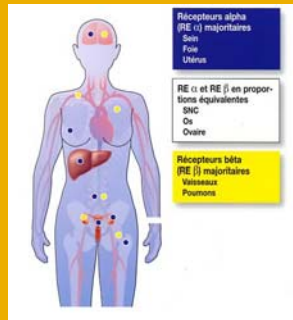
Mécanisme d'action de l'E₂



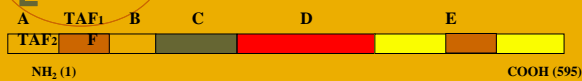
Récepteurs Estrogéniques

2 types de ER : α (chrom 6)
β (chrom 14)

- Affinités comparables pour mêmes ligands
- Répartition tissulaire variable
- Rôle biologique ≠ :
 - ERα : => prolifération cell (K?)
 - ERβ : rôle anti-ERα
- Isoformes de ER α et β (ER βcx) à effets biologiques ≠



Structure des ER



- A/B :
 - immunogénicité
 - domaine TAF1 constitutif (régule transcription)
- C : liaison au DNA (sites ERE, ou AP1 : voie des FdC)
- D :
 - dimérisation de ER
 - liaison avec PT chaperonnes hsp (masquent C)
- E/F : domaine de 12 hélices α :
 - => liaison à ligand (conformation de hélice H12)
 - => interaction avec protéines hsp si pas de ligand
 - domaine TAF2 ligand-dépendant

Régulation de la transcription

- Flux de ER noyau \leftrightarrow cytoplasme
- Répartition tissulaire + dimérisation :
ER α et β + isoformes (ER α 46 et 66 kDa, ER β cx)
- Liaison au DNA : séquences ERE ou AP1
- Conformat° de hélice H12 selon ligand :
 - activation/inhibition des fonctions TAF 1 ou 2
 - reconnaissance des cofacteurs de transcription
- CoF. de transcript° : Co-activateurs /-inhibiteurs

Sources cellulaires d'E₂

- Apport exogènes d'E₂
- Voie des Sulfatases :
E₁S \leftrightarrow E₁: sulfatase / sulfotransférase
- Voie des Aromatases :
Androgènes \leftrightarrow Estrogènes
- Voie de la 17 β OH stéroïde DHase :
E₁ \leftrightarrow E₂

E₂ => prolifération cell

Auto/Paracrine

Angiogénèse : VEGF

Facteurs de Croissance
TGF, IGF, EGF + R.

Proto-oncogènes :
cerbB-2, c-myc, c-ras, c-fos, c-jun

Gènes suppresseurs : p53

Apoptose : ratio bcl/bax

Régulation du cycle cell :
Cyclines D

Hormones endocrines :

E, P, A, HT...

Lysosomes :
Cathepsine D
lipoprotéinases

Adhésion cell : connexine
intégrine
cadhérine

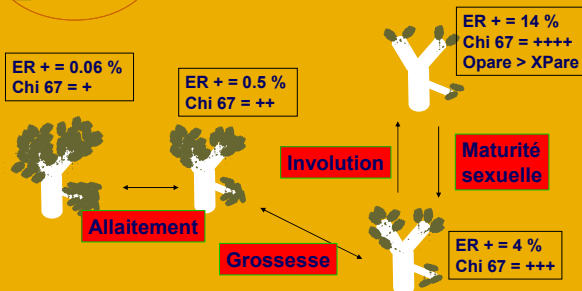
Effets des E sur le tractus génital

- **Utérus :**
 - endomètre +++ prolifération de l'endomètre
 - myomètre : hyperplasie
 - col utérin : glaire cervicale
- **Muqueuse vulvo-vésico-vaginale :**
 - action trophique
- **→ Carence Estrogénique : atrophie**
 - endomètre : aménorrhée + spotting
 - pelvienne : dyspareunie + cystites amicrobiennes

Effets des E sur le sein⁽¹⁾

- **Puberté :** croissance de la glande mammaire
- **Femme :** croissance et différenciation des galactophores
- **Ménopause :** atrophie de la glande mammaire
- **Stimule la croissance des cellules cancéreuses :**
 - action promotrice
 - et non initiatrice

Effets des E sur le sein⁽²⁾



Russo J J Mam Gland Biology Neoplasia 1998;3:49-61

Actions extragénitales des E

Nombreux tissus cibles ER +

- **Peau** : action trophique / collagène
- **SNC** : rôle neuroprotecteur
- **OS** : ER + sur ostéo-blastes et -clastes
 - inhibe les ostéoclastes
 - ↑ densité osseuse → prévient ostéoporose
- **Artères** : effet vasodilatateur – structure vasc.

Impact sanguin des E

- **Lipides** :
 - ↓ CT : ↑ HDL C - ↓ LDL C
 - ↑ TG
- **Coagulation** :
 - effet pro-coagulant +++
 - par ↓ des inhibiteurs
- **TA** : ↑ angiotensinogène hépatique
- **Effets** : dose- et voie- dépendants

Récepteurs à la Progestérone

- **2 protéines décrites** : RP A et B
- **Régulation mal connue** :
 - Progestérone
 - Estrogènes, facteurs de croissance
- **Action mammaire** :
 - RPA : proliférat° cell alvéolo-lobulaires
 - RPB : proliférat° cell ductulaires (=> Kismet ?)

Rôle de la Progestérone

Beaucoup d'inconnu...

- **Antagoniste de proliférat° E2-induite :**
 - favorise $E_2 \rightarrow E_1$ (17 β OH stéroïde DHase)
 - diminution des ER
- **Aussi effet prolifératif :**
 - sur cell sensibles à EGF
 - sur cell du TDLU : selon type du RP

Effets de la Pg sur le tractus génital

- **Endomètre +++ :**
 - arrêt de la prolifération de l'endomètre +++
 - différenciation : transformation sécrétoire indispensable à la nidation
- **Myomètre : inhibe la contractilité**
- **Col utérin : glaire**
 - hostile aux Spz
 - quantité diminuée

Effets de la Pg sur le sein

- **Maxi de mitoses :** phase lutéale (pic de P)
 - **Action des 2 H indissociable**
 - **Action E₂ + P sur TOUT le cycle :**
 - proliférat° + apoptose 3 jours plus tard
- => Ce qui compte : Mitose / Apoptose**

Autres actions de la Progestérone

- Faiblement antigonadotrope
- Anti-androgénique
- Hyperthermiante (courbe thermique)
- Natriurétique
- SNC : action sédatrice

La pharmacopée

Hormones naturelles	dérivés de synthèse
<ul style="list-style-type: none">■ 17 β Estradiol■ estrogènes conjugués équins	<ul style="list-style-type: none">■ éthynyl-estradiol■ SERMs
Progestérone	<ul style="list-style-type: none">■ dérivés de la P et 17 OHP■ dérivés norpregnanes■ dérivés norstéroïdes
Androgènes	Tibolone

Voie d'administration de E & P (1)

- **Orale**
 - simplicité
 - biodisponibilité : dégradation digestive
 - effet de premier passage hépatique
- **Percutanée ou transdermique**
 - évite le premier passage hépatique
 - Progestérone naturelle : action locale seule

Estrogènes : Voie d'administration

	Orale → Foie	Per-cutanée
HDL-C	↗	→
Angiotensinogène	↗	→
TG	↗	→
Coagulation	↗	→
CRP	↗	→

Voie d'administration de E & P (2)

■ Vaginale

- action locale
- mais passage dans la circulation générale
- effet utérin plus marqué

■ Utérine (stérilet) : action locale

■ Intranasale : E₂-thérapie pulsée

Contre-indications des Estrogènes

■ Absolues :

- K hormono-dépendants (sein, utérus non traité)
- ATCD thrombo-emboliques
- pathologies :
 - LEAD – porphyries – otospongiose
 - T. hypophyse – I hépatique
 - hyperlipidémie – HTA sévère

■ Relatives :

- pathologie utérine bénigne
- HTA - DID

17 β Estradiol

Nom commercial	dosage	
Estreva	1,5mg	comprimés
Estrolem	1mg /2mg	
Progynova	1mg/2mg	
Provasmes	1mg/2mg	
Delidose	0,5mg/1mg	gel trans cutané
Estrova	0,50mg/pression	
Estrodose estrogel	0,75 mg/pression 1,5mg	
Climara	50µg/24h	Patch Tj
Dermestril septem	25-50-75 µg/24h	
Famsept	50-75-100	
Thais sept	25-50-75	
Estradiol Q Gam	37,5-50-75-100	Patch bihebdo madaire
Estraderm	25-50-100	
Dermestril	25-50-100	
Evafilm	50-100	
Ménorest	25-37,5-50-75-100 25-37,5-50-75	
Oesclim	50	
System	25-50-100	
Thais		
Aerodiol	150 µg/dose	intransasale

Associations EstroProgestatives

	Estradiol	Progestatif	
1/10	1mg	10mg	S 14+14
Climaston 1/5	1mg	Dydrogesterone 5mg	C 28
2/10	2mg	(Duphaston) 10mg	S 14+14
Avadene 1	1mg	gestodène 25µg	S 16+12
Successia 2	2 mg	50µg	S 16+12
Climène	(val E) 2mg	Ac Cyproterone 1mg	S 11+10
Climodiène	(val E) 2mg	Dienogest 2mg	C 28
Divina	2mg	MPA 10mg	S 11+10
1/2,5	(val E) 1mg	2,5mg	C 28
Duova 1/5	(val E) 1mg	MPA 5mg	C 28
2/5	(val E) 2mg	5mg	C 28
Naemis	1,5mg	Nomegestrol 3,75 (lutényl)	S 10+14
Trisequens	2mg/2mg/1mg	Norethisterone 1mg	S 12+10+6
Kliogest	2mg	Norethisterone 1mg	C 28

Progestatifs

Classe	Molécule	Nom commercial	Dose par jour
Progesterone naturelle	Progesterone Micronisée	Utrogestan Estima 100 -200 mg	200 mg
Dérivés de la progestérone	Dydrogesterone Médrogestone	Duphaston 10mg Colprone 5mg	2 cp
Dérivés de la 17-OH Progesterone	Acétate de Médroxyprogestérone (MPA) Ac Chlormadinone	Gestoral 10mg Luteran 5-10mg	1cp 10mg
Norpregnanes	Promégestone Démégestone Ac nomégestrol	Surgestone o.s Lutionex Lutényl	1cp 1 1cp

Éviter les norstéroïdes

Les Pg en pratique clinique

	Pg, d. Pg d.17OHPg	Nor- Prégnanes	Nor- stéroïdes
Pg	+	+++	++
α- Estrogénique	+	+++	+++
α- Gonadotrope (20 j)	0 sauf Ac ciproterone	+++	+++
Androgénique	0 *	+	+++

* Ac ciproterone : anti-Ag

Effets des Progestatifs dépend

- De la nature du progestatif
- De la dose utilisée
- De la durée d'utilisation
 - J15-J25 : lutéo-mimétique et anti-estrogène
 - J5-J25 : anti-gonadotrope et anti-estrogène

Effets II^{aires} des progestatifs

- Atrophie de l'endomètre
- Rétention hydrosodée modérée
- ↑ insulino-résistance
- Effets de type Ag : MPA et norstéroïdes
 - prise de poids ; acné ; hirsutisme
 - Lipides : ↓ du HDL-C et ↓ des TG
 - ↑ TA
 - peu d'effet / l'hémostase (seule CI° : ATCD phlébite)

Au total très schématiquement⁽¹⁾

Hyper-estrogénie

■ Mal-être :

- gonflement
- tr. humeur

■ Mastodynies

■ Règles +++ et dl



Tactique

■ ↓ doses d'E

■ Chgt du Pg :

- plus longtemps
- plus anti-E
- rarement ↑ doses

Au total très schématiquement⁽²⁾

Hyper-progestéronémie

■ Endormie

- asthénie
- dl jambes
- libido ↓

■ Spotting/aménorrhée

■ Sécheresse vaginale



Tactique

■ ↓ doses de Pg

■ ↓ durée de prescription du Pg

■ Pg moins anti-E

■ Rajout E

■ ↑ doses d'E

Les SERMs

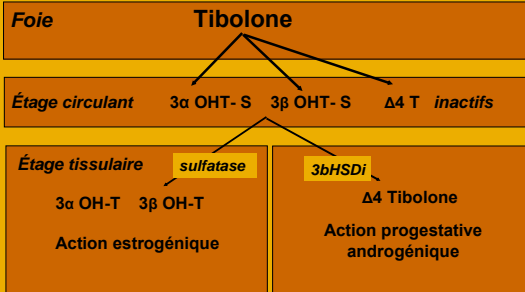
Modulateur Spécifique des Ers :

■ Haute affinité pour ER

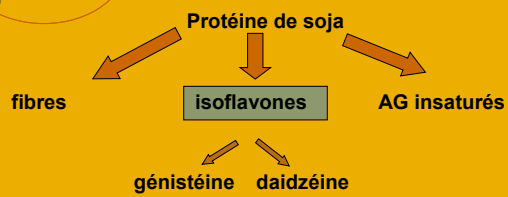
■ Effets selon les tissus:

- agonistes (= estrogéniques)
- antagonistes (= antiestrogéniques)

Tibolone



Phytoestrogènes



soja : 2 à 5 mg d'isoflavone / g de protéine
variable selon le mode de préparation

Quand les utiliser ?

Traitement gynécologique
Progestatifs
SERM

Traitement de la ménopause
Estro-Progestatifs
Tibolone - SERM

Contraception
pilule œstroprogestative
pilule micro & macro-progestative

Utilisation des E : contraception

- **Éthinyl-estradiol (pas de dégradat° hépatique)**
- **Plus puissant que estrogène naturel :**
 - antigonadotrope + estrogénique
 - effets hépatiques +++ : ↗ TA, TG, pro-coagulant
 - risque vasculaire ↗ par âge et tabac (RR = 20)
- **Évolution des dosages : → Pg de 3^{ème} générat°**
 - ↘ effets II
 - 50 γ → 30-40 γ → 20 γ → 15 γ

Utilisation des progestatifs⁽¹⁾

- **Stérilité : J15 - J25**
 - Progestérone naturelle voie vaginale
- **Insuffisance lutéale : J15 - J25**
 - jeune fille : dérivés progestérone
 - préménopause : pregnanes

Utilisation des progestatifs⁽²⁾

- **Pathologie utérine bénigne : J5 - J25 / J10 - J25**
 - ménorragies fonctionnelles
 - hyperplasie endomètre
 - adénomyose
 - norpregnanes ou norstéroïdes
 - stérilet progestérone Mirena ®
- **Pathologie mammaire**
 - Mastodynies
 - gel local Progestogel®
 - progestatifs norpregnanes ou norstéroïdes
 - Pas de prévention du cancer du sein

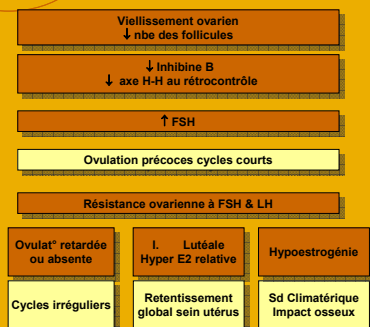
Utilisation des progestatifs⁽³⁾

- **Hirsutisme : ac cyprotérone Androcur®**
 - contraception : Diane 35
 - contraception : Androcur J5 – J25
 - possibilité de cycles inversés
- **Pré-ménopause : contraception +++**
- **Ménopause : prévention K endomètre**

Utilisation des estrogènes⁽²⁾ : ménopause

- | | |
|--|--|
| <p>Effets bénéfiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Qualité de vie : <ul style="list-style-type: none"> ○ bouffées de chaleur ○ trophicité pelvis ○ psychisme ■ Protection osseuse : <ul style="list-style-type: none"> ○ ↓ 50% des Frct vertébrales ○ ↓ 30% des frct ESF ■ Protection K colique (30%) | <p>Effets indésirables</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Cancer du sein : <ul style="list-style-type: none"> ○ RR = 1,3 ○ fct° de la durée du traitement ■ Thrombose veineuse : <ul style="list-style-type: none"> ○ RR = 3 ○ FDR : âge, thrombophilie cong. ■ Accidents artériels : <ul style="list-style-type: none"> ○ coronariens (1^{ère} année) ○ cérébraux |
|--|--|

Physiopathologie de la périménopause



Préménopause : clinique

Hyper – E₂ relative

- Sd prémenstruel
- Prise de poids (appétit – rétention eau)
- Sd anxio-dépressif
- Manifestations somatiques :
 - cycles courts irréguliers
 - pathologies estrogénodépendantes
 - myomes – adénomyose
 - sein

Préménopause : traitement

Compensation progestative

- Générale :
 - P de classe 1 ou 2
 - durée : 5, 10, 15 – 25 dans le cycle
- Contraception :
 - DIU progestérone
 - Nor-prégnane (5 – 25)
- Si privation E : cycles inversés +++
 - Nor prégnane : J5 – J25
 - + E₂ : J15-J25

La ménopause ... un sujet d'actualité...

- Epidémiologie
- Diagnostic
- Acquisitions récentes scientifiques
- Traitements possibles
- Indications thérapeutiques
- Cas pratiques

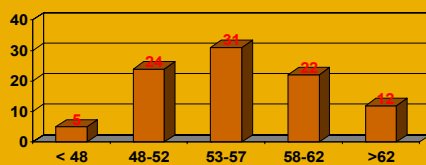
La ménopause ... un sujet d'actualité...

- **Epidémiologie**
- **Diagnostic**
- **Acquisitions récentes scientifiques**
- **Traitements possibles**
- **Indications thérapeutiques**
- **Cas pratiques**

Ménopause : Santé Publique

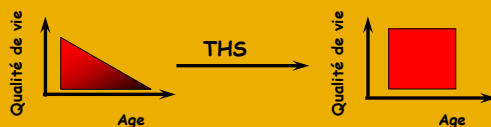
- **Françaises de + 50 ans :**
 - 10 millions dont 30 à 50% utilisent THS
 - + 300,000 à 500,000 nouvelles / an
 - espérance de vie : 30 ans (1/3 de vie)

Age des F. traitées par THS



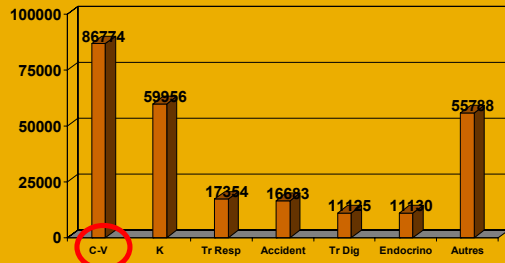
Buts de la substitution

- **Objectif de Santé Publique en Occident :**



- **THS : OBJECTIFS +++**
 - ménopause : climatère, os, C-V, cerveau
 - cancérologie : K hormono-dépendants

Mortalité des Femmes



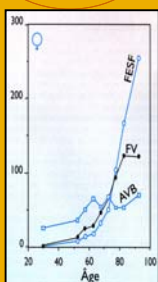
<http://www.insee.fr>

Mortalité en France (2000)

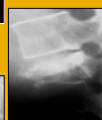
	Ensemble		Hommes		Femmes	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
Maladies de l'appareil circulatoire	161 916	30,4	75 142	27,6	86 774	33,4
dont : infarctus	45 328	8,5	25 338	9,3	19 990	7,7
maladies cérébro-vasculaires	38 404	7,2	15 940	5,9	22 464	8,6
Tumeurs	149 815	28,2	89 859	33,0	59 956	23,1
dont : cancer du poumon	26 682	5,0	22 287	8,2	4 395	1,7
cancer du colon, du rectum et de l'anus	15 949	3,0	8 345	3,1	7 604	2,9
cancer du sein	11 068	2,1	118	n.s.	10 950	4,2
Morts violentes	41 435	7,8	24 752	9,1	16 683	6,4
dont : accidents de transport	7 662	1,4	5 673	2,1	1 989	0,8
suicides	10 837	2,0	7 973	2,9	2 864	1,1
Maladies de l'appareil respiratoire	35 668	6,7	18 314	6,7	17 354	6,7
Maladies de l'appareil digestif	23 707	4,5	12 582	4,6	11 125	4,3
Maladies endocriniennes	19 008	3,6	7 878	2,9	11 130	4,3
Autres causes	99 301	18,9	43 513	16,0	55 788	21,9
Toutes causes	530 850	100,0	272 040	100,0	258 810	100,0

<http://www.insee.fr>

Os fragile : 40% F. > 50 ans



AV Bras : 5^{ème} décade
35,000 / an



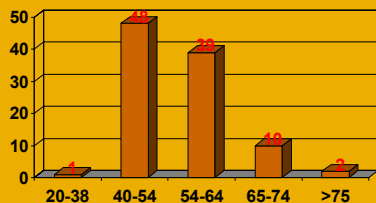
Rachis : 6^{ème} décade
40 à 70,000 / an



ESF : 7^{ème} décade
50,000 / an

Sd Climatérique

Age des F. consultant pour troubles de péri- et ménopause



La ménopause ... un sujet d'actualité...

■ Epidémiologie

■ Diagnostic

- Acquisitions récentes scientifiques
- Traitements possibles
- Indications thérapeutiques
- Cas pratiques

Ménopause : faire un diagnostic

■ Evident : aménorrhée > 1 an

- F. > 45 ans
- troubles du climatère
- test aux Pg ?

■ Biologie : FSH > 20 UI/l et E₂ < 30 pg/ml

- ménopause précoce (< 45 ans)
- F. sous traitement hormonal (J7 arrêt)

■ Se méfier de ménopause par accoups

Interroger utile : Sd climatérique

- **BVM :**
 - 75% cas
 - durée variable imprévisible
- **Prise de poids**
- **Tr humeur et libido (40%)**
- **Tr neuro : insomnie, mémoire**
- **Tr cutanéomuqueux (sécheresse)**
- **Tr phanériens**

Interroger utile : gynécologie

- **Le sein :**
 - ATCD de mastose : ne pas réveiller
 - ATCD de K Sein familiaux
- **L'utérus :**
 - troubles hémorragiques :
 - lésion pré-existante (adénomyose / myomes)
 - → adaptations TRT (sans règles / Pg anti-E₂)
 - Sd prémenstruel : schéma sans règles

Interroger utile : Cardio-Vasculaire

- **Troubles Thrombo-Emboliques**
- **Facteurs de risque athéro-sclérose :**
 - ATCD cardio-vasculaire
 - HTA
 - pb métabolique : diabète / dyslipidémie / obésité
 - conduite addictive : alcool, tabac +++
 - sédentarité

Interroger utile : Os

- **Fracture prévalente**
 - personnelle non traumatique après 45 ans
 - poignet +++
 - diminution de taille de 3 cm
 - familiale (apparenté au 1er degré)
- **Corticothérapie ou endocrinopathie décalcifiante**
- **Régime particulier :**
 - hypocalorique → IMC < 19 Kg/m²
 - pas de calcium
- **Conduites addictives : tabac, alcool**
- **Sédentarité**

Examiner utile

- **Ex général :**
 - poids, TAILLE précise
 - TA et pouls périphériques
- **Ex sénologique : seins + aires GG**
- **Ex pelvien :**
 - trophicité
 - col (frottis)
 - utérus et annexes

Bilanter utile

- **Cancérologique**
 - mammographie
 - FCV
 - écho pelvis ? (point d'appel)
- **Cardio-Vasc :**
 - TriG – CholT – Glyc.
 - Cs spécialisée si appel (ECG, Ep. Effort...)
- **Densitométrie si appel clinique**

Densitométrie osseuse

- **Mesure quantitative et non qualitative**
- **Surtout : ESF et R. Lombaire**
- **Résultats :**
 - T Score : / F. jeunes
 - normal : - 1 DS
 - ostéopénie : - 1 à - 2.5 DS
 - ostéoporose : au-delà - 2.5
 - Z Score : / F. de même âge
 - rechercher ostéoporoses II^{aires}
(hyperPTH, déficit Vit D soleil, malabsorpt^e, myélome)

Densitométrie utile

- **Indications :**
 - F. > 65 ans
 - √ âge :
 - ATCD fracturaire
 - FDR
- **Suivi :**
 - contrôle à 2 – 5 ans ($\Delta^* = 3\%$)
 - selon 1^{ère} mesure et apparition FDR

Les grandes études : COEUR

- **Effet prothrombotique 1^{ère} année**
- **Pas de prévention II^{aire}**
- **Malgré amélioration du profil métabolique**
- **Risque ↑ avec âge**

Les grandes études : AVC

- Risque ↑ avec durée d'utilisation
- Quelle que soit la tranche d'âge
- AVC de nature ischémique
- Concerne E & E+P

Les grandes études : RISQUE T-E

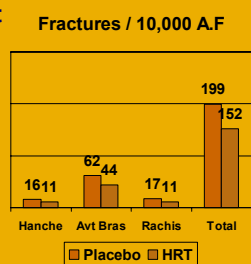
- Risque ↑ : périphérique et pulmonaire
- Risque majeur si FDR associé

Les grandes études : OS

- THS ↑ DMO rachis et ESF

- THS ↓ risque fracturaire :

- - 33 %
- chez ♀ BMI < 30
- quel que soit le niveau de risque



Les grandes études : SEIN

- **Effet promoteur :**
 - risque ↑ après 4 ans
 - pas plus de cancers *in situ*
- **Histologie : identique**
 - mais découverte + tardive
 - avec ↑ anomalies mammographiques
- **Surtout :**
 - ♀ + âgées
 - ♀ minces avec IMC < 30
- **THS combiné :**
 - schéma continu
 - progestatif nor-stéroïde

E3N : Cancer du Sein

29,420 ♀ traitées vs 25,128 ♀ suivies 5.8 ans

THS : nature	RR	IC 95%
E	1.1	0.8 – 1.6
E + P	1.3	1.1 – 1.5
E cutanés + P	1.4	1.2 – 1.7
E oraux + P	1.5	1.1 – 1.9
E cutanés + P micronisée	0.9	0.7 – 1.2

La ménopause ... un sujet d'actualité...

- **Epidémiologie**
- **Diagnostic**
- **Acquisitions récentes scientifiques**
- **Traitements possibles**
 - **Indications thérapeutiques**
 - **Cas pratiques**

Les traitements de la ménopause

Médicaments...

- E & P – Raloxifène – Tibolone – PhytoEstrogènes – Antirésorptifs et Anaboliques osseux

Intérêt de ces médicaments...

- syndrome climatérique
- OS

Impact de ces médicaments...

- cœur
- cancer et sein

Les schémas E + P : principes

Avec règles : séquentiel (continu ou non)



Sans règles : combiné (continu ou non)



Troubles climatériques

- Agréal si BVM (1 cp 20 j/mois)

Réponse locale :

- Gel lubrifiant pour R.S. : Sensilube
- Traitement trophique local :
 - estriol : pas de CI si K Sein ou pelvis
 - Colpotrophine / TrophigyI

Bouffées vasomotrices : 2^{ème} intention

- **Clonidine agoniste α_2 adrénergique**
 - 0,1 à 0,4 mg/j patch plus intéressant
 - efficacité inconstante : 80% Vs 36% placebo
 - intérêt chez femmes hypertendues
- **Veralipride :**
 - efficacité 63 à 80% Vs 30% placebo
- **Inhibiteurs du recaptage de la serotonine**
 - Venlafaxine (**Effexor** 37,5mg/j 1 cp puis 2 cp à 1 mois)
 - Deroxat 20 mg
 - Intérêt K Sein + Sd dépressif – troubles digestifs
- **Gabapentine : Neurontin 100 à 300 mg/j**

Raloxifène : SERM

- **Ppale indication : ostéoporose rachis +++**
 - prévention primaire et secondaire
 - cible : F. de 60 ans
- **Sécurité d'emploi :**
 - cancérologique : sein endomètre
 - artérielle : cœur et cerveau
- **E IIaires :**
 - risque embolique
 - BVM

Tibolone : effets généraux

Livial	/ placebo	/ E ₂ RT
\$ climatériques	+ (3 mois)	= (1 mois)
Humeur	+	=/+
Libido	+ (6 mois)	= / + à 1 an
\$virilisation	= / - (poids)	
Densité os	+	=
Endomètre	+	+
	(sgt : 13 % -> 4% à 6 mois)	
Vagin	+	=
Lipides	+	= (?)
Hémostase	+	= (?)

Efficacité des phytoestrogènes

- Faible efficacité sur les BVM / placebo
- Pas d'efficacité sur l'os
- Effet favorable sur le profil lipidique d'une alimentation riche en soja
- Aucune étude sur le risque CV de la ♀

Ostéoporose : ne pas oublier

- **Traitement des carences**
 - apport en calcium : 1200 à 1500 mg/j
 - Vitamine D + soleil : 400 à 800 UI/j
 - apport protéiques
- **Suppression des toxiques**
 - alcool, tabac
 - corticoïdes
- **Exercice physique régulier**

Ostéoporose : TRT non hormonaux (1)

Bisphosphonates

- antirésorption
- ES^{aires} :
 - oesophagites (conditions de prise)
 - myalgies
 - troubles digestifs
- **Alendronate (Fosamax) :**
 - 1 cp 10mg / j ou 1 cp 70 mg / semaine
- **Risedronate (Actonel) :**
 - 1 cp 5 mg / j ou 1 cp 35 mg / semaine

Rosen CJ. N Engl J Med 2005;353:595-603

Ostéoporose : TRT non hormonaux (2)

PTH (1-34) : Forstéo

- agent anabolique
- 1 sc / j de 20 µg 18 mois
- indications :
 - ostéoporose
 - + 2 fractures vertébrales
- bonne tolérance mais SC

Newer RM. N Engl J Med 2001;344:1434-41

Ostéoporose : TRT non hormonaux (3)

Strontium Ranelate : Protelos

- favorise captation osseuse de calcium
- antirésorptif
- 1 sachet 2g / j durant 3 ans
- indications :
 - prévention des fractures vertébrales
 - chez patientes âgées (> 70 ans) ?
- bonne tolérance (diarrhée début de TRT)

Meunier PJ. N Engl J Med 2004;350:459-68

La ménopause ... un sujet d'actualité...

- Epidémiologie
- Diagnostic
- Acquisitions récentes scientifiques
- Traitements possibles

■ Indications thérapeutiques

- Cas pratiques

Attitude pratique thérapeutique

Traiter

- o troubles climatériques
- o menace ostéoporotique



Risques

- o risque cardio-vasculaire
- o risque mammaire



Traitement du Sd climatérique

Sd climatérique :

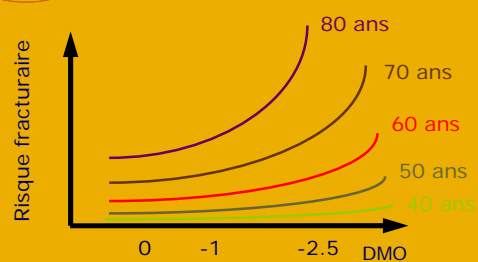
- o variations individuelles +++
- o en durée : F. de 78 ans avec BVM
- o en intensité (réelle et perçue)

Estrogènes :

- o efficaces 80% cas
- o mais risque : reculer pour mieux sauter...

Autres traitements à défendre...

Menace osseuse



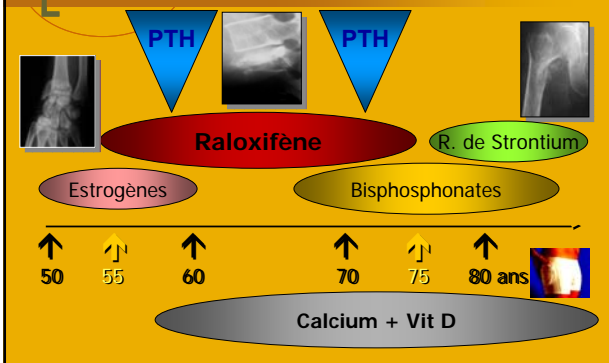
→ Indications thérapeutiques osseuses

- **Fracture vertébrale**
- **Frct périphérique + T Score < -1 DS**
- **Patients sans fracture :**
 - T Score ≤ -2,5 DS (ostéoporose)
 - -1 DS ≥ T Score > -2.5 (ostéopénie) + FDR osseux
 - ∇ âge sauf espérance de vie courte

85

d'après P Delmas IDF Lyon 2003

La prévention osseuse



Risque Cardio-Vasculaire

- **Très Haut risque :**
 - Atcd coronarien, AIT/AVC....
 - → Contre Indication absolue aux Estrogènes +++
- **Haut risque CV :**
 - ≥ 2-3 FdR (HTA + Hyperlip. diabète ou tabac)
 - C.I. relative → apprécier balance risque / bénéfice
- **Faible risque CV :**
 - 0 - 1 FdR
 - Possible → durée ??? => ré-évaluation régulière

87

Dr François Pallard

THS et RAL : risque TE

- **CI° ABSOLUES :**
 - ATCD personnel TE
 - thrombophilie à haut risque
(d. AT III, Pt C - S, V Leyden homozygote, Sd APL)
 - THS + FDR (immobilisation, XT)
- **CI° RELATIVES :**
 - f° indications
 - thrombophilie faible risque :
 - V Leyden hétérozygote
 - m. f. II

Le risque mammaire : pourquoi

- **FDR mammaires :**
 - tissulaires :
 - mastopathie à risque
 - densité mammaire radio :
 - risque augmenté
 - défaut de surveillance radio
 - génétiques : mBRCA1
 - âge et stimulation hormonale (ER / Chi 67)

Le risque mammaire : pourquoi

On se méfiera...

- des seins :
 - opérés d'une mastopathie à risque
 - « douteux » en mammographie (ACR 3)
 - qui se densifient sous Estrogènes
- des ATCD familiaux
- d'une mastose se révélant sous Estrogènes
 - radiologique
 - clinique
 - surtout chez F. mince en pré-ménopause

La ménopause ... un sujet d'actualité...

- **Epidémiologie**
- **Diagnostic**
- **Acquisitions récentes scientifiques**
- **Traitements possibles**
- **Indications thérapeutiques**

■ **Cas pratiques**

50-60 ans en bonne santé : pas de demande

- **Ne pas traiter :**
 - Évaluer facteurs de risque osseux +++
 - Suivi DMO et TRT « Os » si perte rapide
- **Troubles du climatère**
 - E percutanés et Pg micronisée
 - court
 - faibles doses
 - Tibolone : ménopause confirmée

50-60 ans en bonne santé : EP demandeuse

INFORMER

- **Risque mammaire négligeable :**
 - si durée < 5 ans
 - risque supérieur :
 - E+P / E
 - F. mince
 - pas de surmortalité (surveillance +++)
- **Pas de prévention :**
 - m. coronariennes
 - Alzheimer
- **Bénéfice osseux**

THS équilibré = Bien - Etre

- **Pas de bouffées de chaleur : si + ↑ E2**
- **Pas de prise de poids :**
 - choix du Pg
 - dose E2
- **Pas de douleur dans les seins : si + ↓ E2**
- **Pas de troubles des règles : si +**
 - ↓ E2 ou
 - ↑ la durée du Pg / privilégier Pg antiE2

50-60 ans : Tibolone

- **Bonnes indications :**
 - troubles du climatère +++
 - désirant un traitement sans règles
 - THS mal toléré :
 - utérus symptomatique
 - mastodynies
- **Si CI veineuse au THS**
- **Mais... attendre études : os, sein, CV**

Après 60 ans : arrêter ?

- **Proposer arrêt du THS :**
 - bénéfices du THS : qualité de vie
 - documenter ses facteurs de risque
 - savoir l'arrêter +++
- **Juger le risque osseux :**
 - DMO normale : pas de relais
 - risque : **Raloxifène** ou bisphosphonates

Après 60 ans : commencer ?

Objectif : l'Os

■ THS faibles doses :

- possible en l'absence de FDR (sein, vasculaire)
- mais vérifier son bénéfice osseux

■ Raloxifène : traitement à privilégier

ATCD de cancer du sein

■ Troubles du climatère :

- BVM : clonidine ; IRSS
- gel lubrifiant pour RS (Sensilube)
- Estriol local : Colpotrophine / Physiogyne

■ Os :

- Raloxifène possible (effet préventif mammaire ?)
- bisphosphonates

Femme ayant pathologie utérine

■ Bénigne :

- Ménopause « jeune » troubles du climatère

Tibolone

- Après 60 ans : risque osseux prioritaire

Raloxifène ou bisphosphonates

■ Maligne traitée (hystérectomie) :

- K Col et ovaire : TRT estrogénique séquentiel
- K endomètre bon pronostic : THS E+P

Femme ayant pathologie pelvienne

■ Bénigne :

- Ménopause « jeune » troubles du climatère

Tibolone

- Après 60 ans : risque osseux prioritaire

Raloxifène ou bisphosphonates

■ Maligne traitée (hystérectomie) :

- K Col et ovaire : TRT estrogénique séquentiel
- K endomètre bon pronostic : THS E+P

L'endocrinologie gynécologique

■ Pré-ménopause : Progestatifs

■ Ménopause :

- gestion au cas par cas
- évolutive avec le temps
- évolutive avec les plaintes