



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE

DOUBLE

**Le TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF :
Pour ou contre ?
Regard à travers une étude de cas au Centre Hospitalier de Briey**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1^{er} Juin 2006

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Yannick MARCHAL
née le 25 mai 1979

DB 32735

Membres du jury

Président : M. Gerald CATAU, Maître de conférences

Juges : Mlle Marie Paulus, Pharmacien assistant des Hôpitaux, Centre Hospitalier de Briey
Mme Danièle Perrin, Gynécologue, praticien hospitalier, Centre Hospitalier de Briey



BU PHARMA-ODONTOL



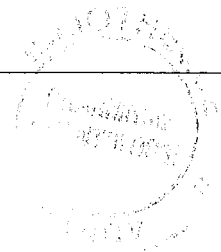
D

104 070959 0

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1

2006

FACULTE DE PHARMACIE



**Le TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF :
Pour ou contre ?
Regard à travers une étude de cas au Centre Hospitalier de Briey**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1^{er} Juin 2006

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Yannick MARCHAL
née le 25 mai 1979

DB 32735

Membres du jury

Président : M. Gerald CATAU, Maître de conférences

Juges : Mlle Marie Paulus, Pharmacien assistant des Hôpitaux, Centre Hospitalier de
Briey
Mme Danièle Perrin, Gynécologue, praticien hospitalier, Centre Hospitalier de
Briey

Membres du personnel enseignant 2005/2006

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsables de la Filière industrie

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Isabelle LARTAUD

Responsable de la Filière hôpital

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. LOPPINET Vincent

M. MARTIN Jean-Armand

M. MORTIER François

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. SIEST Gérard

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Mme FUZELLIER Marie-Claude

Mlle IMBS Marie-Andrée

M. MONAL Jean-Louis

Mme POCHON Marie-France

Mme ROVEL Anne

Mme WELLMAN-ROUSSEAU Marie Monica

PROFESSEURS

M. ASTIER Alain

M. ATKINSON Jeffrey

M. AULAGNER Gilles

M. BAGREL Alain

Mlle BATT Anne-Marie

M. BLOCK Jean-Claude

Mme CAPDEVILLE-ATKINSON Christine

Mme FINANCE Chantal

Mme FRIANT-MICHEL Pascale

Mlle GALTEAU Marie-Madeleine

M. HENRY Max

M. JOUZEAU Jean-Yves

M. LABRUDE Pierre

Mme LARTAUD Isabelle

Mme LAURAIN-MATTAR Dominique

M. LALLOZ Lucien

M. LEROY Pierre

M. MAINCENT Philippe

M. MARSURA Alain

M. MERLIN Jean-Louis

M. NICOLAS Alain

M. REGNOUF de VAINS Jean-Bernard

M. RIHN Bertrand

Mme SCHWARTZBROD Janine

M. SIMON Jean-Michel

M. VIGNERON Claude

Pharmacie clinique

Pharmacologie cardiovasculaire

Pharmacie clinique

Biochimie

Toxicologie

Santé publique

Pharmacologie cardiovasculaire

Virologie, immunologie

Mathématiques, physique, audioprothèse

Biochimie clinique

Botanique, mycologie

Bioanalyse du médicament

Physiologie, orthopédie, maintien à domicile

Pharmacologie

Pharmacognosie

Chimie organique

Chimie physique générale

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Biologie cellulaire oncologique

Chimie analytique

Chimie Thérapeutique

Biochimie

Bactériologie, parasitologie

Droit officinal, législation pharmaceutique

Hématologie, physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
Mme	BENOIT Emmanuelle	Communication et santé
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
Mme	BOITEUX Catherine	Biophysique, Audioprothèse
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérard	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Botanique, mycologie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
M.	DUVAL Raphaël	Microbiologie clinique
Mme	FAIVRE Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mle	MARCHAND Stéphanie	Chimie physique
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MERLIN Christophe	Microbiologie environnementale et moléculaire
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDICAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PERRIN-SARRADO Caroline	Pharmacologie
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
Mle	THILLY Nathalie	Santé publique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	ZAIOU Mohamed	Biochimie et biologie moléculaire appliquées aux médicaments
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme	GRISON Geneviève	Pratique officinale
-----	------------------	---------------------

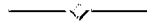
PROFESSEUR AGREGE

M.	COCHAUD Christophe	Anglais
----	--------------------	---------

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

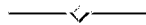
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

TABLE DES MATIERES



INTRODUCTION	1
1. <u>LA MENOPAUSE ET SES TROUBLES</u>	4
1.1.EPIDEMIOLOGIE DE LA MENOPAUSE	5
1.2.LE CYCLE MENSTRUEL	5
1.2.1.Description	5
1.2.2.Action des hormones	7
1.3.LA PERIMENOPAUSE	7
1.3.1.Description	7
1.3.2.Les troubles de la périménopause sur le cycle menstruel	8
1.3.3.Les troubles de la périménopause sur l'organisme	8
1.3.3.1.Les signes physiques	9
1.3.3.2.Les signes psychologiques	10
1.4.LA MENOPAUSE PRECOCE	11
1.4.1.Etiologie	11
1.4.2.Les conséquences de la ménopause	12
1.4.2.1.Sur la stérilité	12
1.4.2.2.Carences hormonales	12
1.5.LA MENOPAUSE CONFIRMEE OU POST MENOPAUSE	12
1.5.1.Ménopause et système cardio-vasculaire	12
1.5.2.Ménopause et capital osseux	13
1.5.3.Ménopause et troubles urinaires	13
1.5.4.Ménopause, sécheresse vaginale et sexualité	14
1.5.5.Ménopause et sommeil	14
1.5.6.Ménopause et psychisme	14
1.5.7.Ménopause et prise de poids	15
1.5.8.Ménopause et peau	15
1.6.DIAGNOSTIC DE LA MENOPAUSE	16
1.6.1.Diagnostic de périménopause	16
1.6.1.1.Troubles menstruels	16
1.6.1.2.Autre signes de la périménopause	17
1.6.2.Diagnostic de ménopause	17
1.6.3.Cas particuliers	18
1.6.3.1.Ménopause chirurgicale	18
1.6.3.2.Femme hystérectomisée	18
1.6.3.3.Femme sous contraception orale	18
1.6.3.4.Femme âgée de moins de 40 ans présentant des bouffées de chaleur et aménorrhée	19
1.6.3.5.Femme jeune en aménorrhée après traitement d'un cancer	19

2. <u>HISTORIQUE DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF</u>	20
2.1.DE L'ANTIQUITE A LA DECOUVERTE DES HORMONES	21
2.2.LA DECOUVERTE DES HORMONES	22
2.3.LA PEUR DU CANCER DES LES ANNEES 1940	22
2.4.L'AVENEMENT DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DANS LES ANNEES SOIXANTE	23
2.5.1975 LE PREMIER SEISME	23
2.6.L'ARRIVEE DES HORMONES EN France	24
2.7.LES PREMIERES ETUDES	25
2.7.1.La Nurse's Health Study	25
2.7.2.Les autres études sur le bénéfice cardio-vasculaire du traitement	26
2.7.3.Les études sur le cancer du sein	26
2.7.4.L'utilité du THS sur l'ostéoporose	27
2.8.LES VERTUS PROUVEES OU NON DU THS	28
2.9.LA MILLION WOMEN STUDY	29
2.10. LA WOMEN'S HEALTH INITIATIVE	29
2.11. LES ETUDES EN FRANCE	30
3. <u>LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA</u>	31
<u>MENOPAUSE</u>	
3.1.GENERALITES	32
3.2.PRINCIPE	32
3.2.1.Les molécules	33
3.2.1.1.Les estrogènes	33
3.2.1.2.La progestérone et les progestatifs	33
3.2.1.3.Les associations estro-progestatives	33
3.2.2.Les différents types de schéma thérapeutique	33
3.2.2.1.Schémas avec règles	34
3.2.2.2.Schémas sans règles	34
3.2.3.Effets potentiels ou avérés des THS	35
3.2.3.1.Sur les troubles climatiques	35
3.2.3.2.Sur la qualité de vie	36
3.2.3.3.Sur l'ostéoporose	37

3.2.3.4. <i>Sur les troubles cognitifs et la démence</i>	39
3.2.3.5. <i>Sur le cancer du colo-rectal</i>	39
3.2.3.6. <i>Sur le cancer du sein</i>	40
3.2.3.7. <i>Sur le cancer de l'ovaire</i>	41
3.2.3.8. <i>Sur le cancer de l'endomètre</i>	41
3.2.3.9. <i>Sur le risque thrombo-embolique artériel</i>	42
3.2.3.10. <i>Sur le risque thrombo-embolique veineux</i>	44
3.3.LES AUTRES THERAPIES	45
4. <u>LE THS A L'HOPITAL FRANÇOIS MAILLOT DE BRIEY</u>	46
4.1.HISTOIRE ET SITUATION SOCIO-ECONOMIQUE DE BRIEY	47
4.2.PRESENTATION DE L'HOPITAL DE F. MAILLOT	48
4.2.1. <i>Histoire de l'hôpital</i>	48
4.2.2. <i>Origine du nom</i>	48
4.2.3. <i>Situation du Centre Hospitalier Général Maillot</i>	50
4.2.3.1. <i>Fréquentation</i>	50
4.2.3.2. <i>Moyenne d'âge des patients</i>	50
4.2.3.3. <i>Les pathologies les plus soignées</i>	50
4.2.3.4. <i>Origine des admissions</i>	50
4.2.4. <i>Le service de gynécologie maternité</i>	51
4.2.5. <i>Le Centre Hospitalier en Lorraine</i>	51
4.3.ENQUETE	52
4.3.1. <i>Matériel et méthode</i>	52
4.3.1.1. <i>Autorisation du chef de service et des médecins pour l'accès aux dossiers patients et mise au point d'un questionnaire</i>	52
4.3.1.2. <i>Choix des dossiers</i>	53
4.3.1.3. <i>Enregistrement des réponses de chaque dossier</i>	53
4.3.2. <i>Interprétation des données</i>	53
4.4.RESULTATS	54
4.4.1. <i>Description démographique de l'échantillon</i>	54
4.4.1.1. <i>Age moyen de l'échantillon en 2005</i>	54
4.4.1.2. <i>Nombre d'enfant, en moyenne et nombre moyen de grossesses</i>	55
4.4.1.3. <i>Effectif de l'échantillon en fonction du nombre d'habitants de leur lieu d'habitation</i>	56
4.4.1.4. <i>Situation familiale de l'échantillon</i>	58
4.4.2. <i>Données médicales</i>	58
4.4.2.1. <i>Contexte physiopathologique</i>	58
4.4.2.2. <i>Age moyen de diagnostic de la ménopause</i>	59
4.4.2.3. <i>Les troubles associés à la ménopause</i>	60
4.4.2.4. <i>Les antécédents contraceptifs</i>	61
4.4.2.5. <i>Antécédents chirurgicaux</i>	61
4.4.2.6. <i>Suivi des consultations gynécologiques à l'hôpital Maillot</i>	62
4.4.2.7. <i>Les cancers dans l'échantillon</i>	64

4.4.2.8. <i>Les récepteurs hormonaux</i>	66
4.4.2.9. <i>Evolution du cancer</i>	66
4.4.3. <i>Le traitement hormonal substitutif</i>	66
4.4.3.1. <i>Proportion de femmes ayant pris un THS</i>	67
4.4.3.2. <i>Age du début de prise du THS</i>	67
4.4.3.3. <i>Age moyen de la fin de prise de THS</i>	68
4.4.3.4. <i>L'évolution du THS selon les années</i>	69
4.4.3.5. <i>Le THS en première intention</i>	70
4.4.3.6. <i>Les changements de traitement</i>	75
4.4.3.7. <i>Le traitement fin 2005</i>	76
4.4.4. <i>Les traitements via les chiffres d'Alliance Santé et de l'OCP</i>	78
4.5. SYNTHESE ET EVOLUTION APRES DECEMBRE 2003	80
4.5.1. <i>Les patientes qui ont consulté à Briey</i>	80
4.5.2. <i>L'échantillon du point de vue médical</i>	80
4.5.3. <i>Le traitement dans la pratique à Briey</i>	82
4.5.3.1. <i>Quand l'on-t-elle pris et combien de temps</i>	82
4.5.3.2. <i>En première intention</i>	82
4.5.3.3. <i>La conduite du traitement</i>	83
4.5.4. <i>L'après décembre 2003</i>	83
4.5.4.1. <i>En France</i>	84
4.5.4.2. <i>En Meurthe-et-Moselle et en Moselle</i>	86
4.5.4.3. <i>A Briey</i>	86
4.5.5. <i>Le rôle du pharmacien</i>	87
4.5.5.1. <i>Favoriser l'observance</i>	87
4.5.5.2. <i>Ce que peut dire le pharmacien aux questions des patientes, les rassurer</i>	87
<u>CONCLUSION</u>	89
<u>INDEX DES TABLEAUX</u>	92
<u>INDEX DES FIGURES</u>	93
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	94

Remerciements

A notre président et directeur de thèse

*Gérald Catau
Maître de Conférences en
Pharmacologie*

*Qui a accepté de nous guider dans la
réalisation de ce travail et de présider
notre jury de thèse*

*Qu'il soit remercié pour la qualité de
son enseignement et de ses conseils
pendant nos années d'études*

*En témoignage de notre profonde et
respectueuse gratitude*

*A Marie Paulus
Pharmacien assistant des Hôpitaux*

*Qui a accepté de nous guider pour la
réalisation de ce travail*

*Avec nos remerciements pour ses
conseils, sa disponibilité.*

*Nous lui exprimons notre
respectueuse et profonde gratitude*

*A Danièle Perrin
Gynécologue, Praticien Hospitalier*

*Qui nous a ouvert la porte de son
service et a accepté de juger cette
thèse*

*Qu'elle soit remerciée pour son accueil
lors de nos stages*

*Nous lui exprimons notre sincère
reconnaissance*

A tous les médecins qui ont accepté la consultation des dossiers

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de Briey pour son accueil et sa bonne humeur durant notre stage hospitalo-universitaire,

A Mr Roederer, statisticien au CHU de Nancy, pour sa disponibilité

A mes parents.

Ils m'ont soutenu et encouragé pendant toutes mes études. Qu'ils trouvent en ce travail la récompense de leurs efforts. Avec toutes mon affection et ma reconnaissance.

A mes grand parents

A mes frères, Christophe et Alexandre

A Mr et Mme Vallata, pour leurs conseils et leurs formations

A toute l'équipe de la pharmacie Vallata

A l'AAEPN et à toutes les personnes avec qui j'ai eu la chance de me retrouver pendant ces années estudiantines.

A Vivi, Charly, Juju, Remi, Matt, Adeline et tout le reste du groupe Pinder. Spécial dédicace à Matt pour avoir été plus rapide.

A Stef et Ben, pour les bons moments passés pendant ces trois ans de colac.

A Cyril et Cédric, les amis de Maizières...

A Sarah

A l'ASNL

Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
CEE : Estrogènes Conjugués Equins
DES : diéthylstilbestrol
DMO : Densité Minérale Osseuse
E3N : Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN
FSH : Hormone Folliculo Stimulante
HERS : Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy
IDM : Infarctus Du Myocarde
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISA : Indice Synthétique d'Activité
JAMA : Journal of the American Medical Association
MGEN : Mutuelle Générale de l'Education Nationale
MPA : medroxyprogesterone acetate
MWS : Million Women Study
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
SOFRES : Société Française d'Etudes par Sondages
THS : Traitement Hormonal Substitutif
WHI : Women's Health Initiative

Introduction

Lors de notre stage de cinquième année hospitalo-universitaire à l'hôpital de Briey en Meurthe-et-Moselle un cri d'alarme a été lancé à propos du traitement hormonal substitutif, ou THS, dans toute la presse, écrite et télévisée. « D'après une étude américaine, les hormones que l'on prescrit aux femmes depuis plus de trente ans pour pallier les troubles liés à la ménopause sont responsables d'une augmentation du cancer du sein ». Cette annonce faite en décembre 2003 crée un véritable séisme dans le monde de l'industrie pharmaceutique, des gynécologues et surtout des patientes qui ne savent plus à qui faire confiance. Toutes ces femmes sont amenées à remettre en question leur traitement. La presse féminine critique le « tout-hormone » si longtemps vanté par le monde médical. Ces résultats sont par ailleurs confirmés par une étude anglaise qui porte sur un million de femmes.

Mais en étudiant bien la méthodologie de ces deux études, de nombreux paramètres nous semblent discutables. En effet la moyenne d'âge des femmes de chaque étude est très élevée, les participantes à ces études ont un risque cardio-vasculaire important, les molécules utilisées aux Etats-Unis et en Angleterre ne sont pas les mêmes que celles employées en France. Ces études sont-elles réellement transposables à la France ?

La découverte des hormones et la mise au point de la pilule dans les années 1960 a été une petite révolution pour toutes les femmes. La contraception a complètement changé les habitudes et a permis leur émancipation. Mais quels sont les événements qui ont conduit à la mise au point du traitement hormonal substitutif ? Sur quelles études se sont reposés les industriels pharmaceutiques pour vérifier l'efficacité de ce traitement et pour en contrôler l'innocuité ? Cette dernière se doit d'être totale pour un traitement préventif. Qu'est ce qui a amené les gynécologues du monde entier à faire ces prescriptions ? Pourquoi autant de femmes se sont mises à prendre ces hormones, et parfois même les réclamer à leurs médecins ?

Durant ce travail, après quelques généralités sur la ménopause, nous allons essayer de retracer l'historique du traitement hormonal de la ménopause, afin de mieux comprendre ce qui a amené autant de personnes à suivre cette thérapie. Nous ferons ainsi un récapitulatif des études qui ont conduit à l'élaboration de ce traitement. Nous verrons aussi le rôle de certaines publications, destinées aux femmes, dans l'essor de cette thérapie. Dans un deuxième temps nous allons faire un état des lieux des connaissances sur le THS, nous allons passer en revue les différents résultats des études les plus récentes, WHI, MWS, HERS, pour les études anglo-saxonnes et E3N, ESTHER pour les françaises. Les publications sont nombreuses en ce domaine, nous regarderons, pour chaque effet avéré ou non du THS, les conclusions des différentes études.

Pour répondre à un certain nombre de questions qui se sont posées, suite aux annonces de décembre 2003, nous avons voulu étudier le THS tel qu'il était prescrit, en France, au Centre Hospitalier de Briey en Meurthe-et-Moselle avant cette date. Nous verrons ainsi, après une présentation du Bassin de Briey et de l'hôpital, les différentes molécules utilisées, les voies d'administration employées, les dosages et différentes posologies. Nous étudierons aussi les données démographiques de l'échantillon ainsi que les données médicales (cancer, contexte physiopathologique) que nous croiserons avec le THS. Nous verrons aussi ce qu'il est advenu de ces thérapies durant l'année 2004 et 2005 au service de gynécologie de Briey et en Lorraine. Les femmes sont-elles encore nombreuses à être traitées ? Quelles molécules sont utilisées et par quelle voie ?

Mais devant la multitude d'informations souvent contradictoires, les femmes à l'approche de la ménopause se posent légitimement un certain nombre de questions. Doit-on prendre un traitement préventif ? Quels sont les risques pour la santé de cette thérapie ? Le conseil n'est pas facile dans notre situation. C'est ce que nous verrons dans la dernière partie.

1.La ménopause et ses troubles

1.1.Epidémiologie de la ménopause [16]

La ménopause concerne chaque année 400 000 nouvelles femmes, pour un total d'environ 10 millions de femmes ménopausées en France, dont 5 millions ont plus de 65 ans. L'espérance de vie d'une Française de 50 ans est actuellement de 82 ans, soit une période de ménopause presque aussi longue que celle dite "d'activité génitale".

L'âge moyen de la ménopause est, actuellement en Europe, de 50 ans environ. Dans un certain nombre de cas, rares (de 1 à 4% de la population), les règles s'arrêtent avant 40 ans, on parle alors de ménopause précoce. Parfois, la ménopause ne s'installe qu'après 55 ans, il s'agit alors de ménopause tardive.

Ni l'âge de la puberté, ni le nombre de grossesses, ni la prise d'une contraception orale n'ont d'influence sur l'âge de la survenue de la ménopause.

La ménopause précoce survient avant l'âge de 40 ans, le plus souvent sans cause, mais on retrouve assez souvent d'autres cas de ménopauses précoces dans la famille. Les signes cliniques sont identiques à ceux d'une ménopause habituelle : aménorrhée avec bouffées de chaleur et sudations nocturnes.

1.2.Le cycle menstruel [5]

1.2.1.Description

Le cycle menstruel est le temps compris entre deux périodes de règles (le premier jour du cycle est le premier jour des règles). Il se divise en deux phases, d'environ quatorze jours chacune. L'ovulation marque la séparation entre ces deux phases :

- La première phase est celle de la maturation du follicule ovarien, on l'appelle la phase folliculaire. L'ovaire prépare l'ovulation et ne produit qu'une sorte d'hormone, les estrogènes.
- La deuxième phase, une fois l'ovule libéré dans les voies utérines, est celle de la transformation du follicule en corps jaune pour sécréter des estrogènes et de la progestérone. On l'appelle la phase lutéale (en rapport avec la lutéine, ancien nom de la progestérone). La progestérone prépare la nidation de l'œuf si l'ovule est fécondé. En l'absence de grossesse, le cycle recommence.



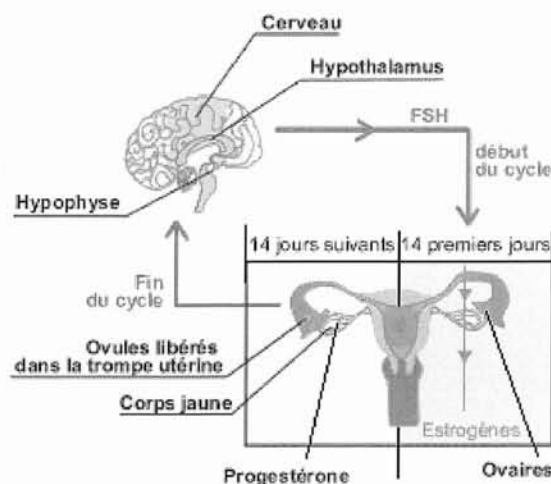


Figure 1 : le cycle menstruel [19]

Le cycle menstruel est commandé par le cerveau, via les hormones. Chez la femme, les organes génitaux fonctionnent de façon cyclique, de la puberté à la ménopause. Le cycle dure environ 28 jours, mais il peut être plus long ou plus court de quelques jours. Il est le résultat d'interactions entre le cerveau et les ovaires via des substances chimiques, les hormones. C'est l'hypothalamus et l'hypophyse qui en assurent la direction.

Le cycle commence par la sécrétion, par l'hypophyse, d'une hormone appelée FSH (Hormone Folliculo Stimulante). Celle-ci rejoint les organes génitaux où elle va stimuler la croissance des follicules ovariens. Ces derniers augmentent de taille et sécrètent des hormones appelées estrogènes, essentiellement de l'estradiol. Les estrogènes provoquent l'épaississement de la muqueuse de l'endomètre.

La sécrétion d'estrogènes augmente pendant la première moitié du cycle, et atteint un pic vers le quatorzième jour. Le follicule ovarien se rompt alors et libère l'ovule : c'est l'ovulation. Ce qui reste du follicule ovarien va ensuite se transformer et s'appeler corps jaune. Celui-ci sécrète des estrogènes et aussi une autre hormone, appelée progestérone. Sous l'action de cette double production d'hormones, l'endomètre se prépare à recevoir un ovule fécondé.

S'il n'y a pas de fécondation, le corps jaune dégénère et la chute des taux d'estrogènes et de progestérone entraîne la désagrégation de la muqueuse utérine qui va s'expulser en même temps que du sang provenant de l'endomètre : ce sont les règles. Un nouveau cycle va pouvoir commencer.

1.2.2.Action des hormones

Les estrogènes ont de nombreuses et importantes actions au niveau des organes. Ce sont d'abord les hormones de la féminité : ils stimulent la croissance de l'utérus et du vagin, ainsi que le développement des seins. Ils ont, de plus, un effet bénéfique sur les muscles et la solidité des os. Ils diminuent le cholestérol du sang et protègent vraisemblablement le cœur et les vaisseaux. Ils ont également des effets positifs sur la peau et sur le cerveau.

La progestérone, quant à elle, est avant tout l'hormone de la grossesse (elle permet la transformation de l'endomètre en "nid" pour accueillir l'œuf fécondé). Elle stimule également la croissance des seins et produit une légère augmentation de la température du corps, lors de la deuxième partie du cycle.

1.3.La pérимénopause [2,7]

1.3.1.Description

D'après l'organisation mondiale de la santé, la pérимénopause débute lorsque apparaissent des signes cliniques et /ou biologiques qui annoncent la survenue de la ménopause ; elle se termine une année, au moins, après les dernières règles. Aux alentours de la cinquantaine, les ovaires arrêtent de sécréter des hormones sexuelles (estrogènes et progestérone). Cet arrêt de sécrétion des hormones n'est pas brutal, il est habituellement précédé par une période de transition, qu'on appelle la pérимénopause, au cours de laquelle des modifications vont être ressenties, de façon plus ou moins importante selon les femmes. Schématiquement, la pérимénopause comporte deux périodes :

- d'abord une période de quatre ou cinq années (survenant en moyenne vers 45 ans avec beaucoup de variabilité selon les femmes), précédant l'arrêt des règles, pendant lesquelles le cycle menstruel se modifie (il se raccourcit ou il s'allonge). L'arrivée des règles devient imprévisible, celles-ci peuvent varier en durée et en abondance.
- puis, la période de douze mois, qui suit les dernières règles.

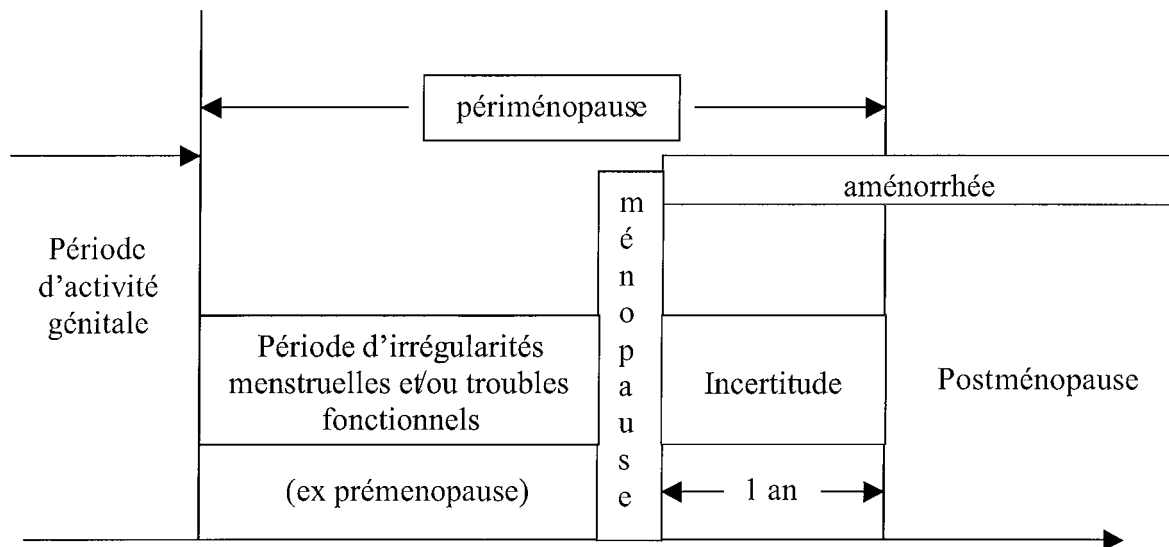


Figure2 : Chronologie schématique de la transition ménopausique [2]

Sur le plan hormonal la périménopause évolue en deux phases : la première est caractérisée par une hyper-estrogénie absolue ou relative, dont l'intensité est variable selon les cycles. La seconde est caractérisée par l'apparition de périodes de plus en plus longues et de plus en plus fréquentes d'hypo-estrogénie qui peuvent cependant alterner avec des phases d'hyper-estrogénie, et qui s'accompagnent de phases d'insuffisance lutéale.

1.3.2. Les troubles de la périménopause sur le cycle menstruel

La périménopause correspond à l'arrêt par à-coups de l'activité des ovaires (production d'ovules et sécrétion d'hormones). C'est souvent une période inconfortable car le désordre hormonal peut entraîner différents troubles qui ne sont pas nécessairement tous présents :

- La durée du cycle devient irrégulière (trop courte, trop longue ou alternance des deux) et les règles tardent parfois à arriver. Dans certains cas, les retards de règles aboutissent à l'absence d'un ou plusieurs cycles complets.
- Les règles elles-mêmes sont modifiées : elles peuvent être moins abondantes et durer moins longtemps ; au contraire, elles peuvent augmenter de façon importante, et devenir hémorragiques avec parfois même des caillots.

1.3.3. Les troubles de la périménopause sur l'organisme

Ces modifications du cycle peuvent avoir des conséquences sur l'organisme et s'accompagner de différents troubles. Ils sont ici présentés dans leur ensemble, mais en réalité, ils ne seront pas tous ressentis et chaque femme va les vivre de façon différente, selon l'intensité de ces troubles et également en fonction de sa personnalité.

Plus fréquent entre 40 et 50 ans, le syndrome prémenstruel associe un certain nombre de troubles physiques et/ou psychologiques qui surviennent de façon élective avant les règles et cèdent avec celles-ci. 70 à 90 % des femmes reconnaissent ressentir des changements prémenstruels ; 20 à 40% en ressentent une certaine gêne. La fréquence des syndromes prémenstruels sévères serait de l'ordre de 5 à 10 %.

1.3.3.1. Les signes physiques [13]

Ils sont dominés par des manifestations congestives évidentes :

- les seins sont tendus, augmentés de volume, spontanément douloureux et très sensibles à la palpation. Il peut exister une certaine hyperesthésie cutanée et tout contact peut même devenir difficilement tolérable. Leur surface est sillonnée d'un réseau veineux dilaté, apparent.

- l'abdomen est ballonné, sensible. Il existe une certaine pesanteur pelvienne plus ou moins douloureuse.

- les extrémités sont, elles aussi, congestives : œdème des paupières, doigts boudinés interdisant le retrait des bagues pendant plusieurs jours, chevilles gonflées conservant la marque des chaussures le soir.

Ces signes s'accompagnent éventuellement d'une prise de poids dans les jours qui précèdent les règles. En réalité, plus que la prise de poids, c'est l'impression de « gonflement », de « silhouette soufflée », qui est si mal vécue et qui semble due à des modifications de répartition de l'eau dans les différents compartiments de l'organisme.

Les maux de tête de type céphalées prémenstruelles, apparaissent parfois avant les règles et disparaissent après celles-ci. Ils doivent être distingués des véritables migraines cataméniales qui surviennent la veille ou le premier jour des règles et semblent en grande partie liées à une chute de l'estradiolémie (une estrogénothérapie périmenstruelle pouvant les améliorer voire les faire disparaître).

Les bouffées de chaleur sont fréquentes, elles évoluent par périodes de durée variable et sont le plus souvent « contemporaines » des absences de règles. Elles se manifestent par une brusque sensation de chaleur, en particulier du torse et du visage, accompagnée d'une rougeur de la peau et de sueurs. Brèves (quelques minutes), elles surviennent de jour comme de nuit.

La fatigue est physique mais s'accompagne, dans certains cas, d'une certaine lassitude morale. Une multitude d'autres troubles physiques ont été rattachés au syndrome prémenstruel. En particulier on pourra citer des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipation), des troubles veineux (jambes lourdes, poussées hémorroïdaires), des

manifestations cutanées et/ou allergiques (acné, hyper-séborrhée, rashes du visage ou du thorax), des douleurs ostéo-articulaires, musculaires, vésiculaires et des bouffées vasomotrices.

1.3.3.2. Les signes psychologiques [13]

Sur le plan psychologique, le déséquilibre hormonal peut entraîner angoisse, irritabilité, agressivité, tendance dépressive. Joies et peines peuvent être vécues de façon désordonnée et exagérée. Leur appréciation est à moduler en fonction du terrain et de l'environnement conjugal, familial, socio-professionnel de chaque patiente qu'il ne faut jamais négliger. Les modifications de l'humeur dominent la symptomatologie du syndrome prémenstruel et peuvent s'exprimer de différentes façons. Le plus souvent, il s'agit d'irritabilité ou d'agressivité mais il peut s'agir de manifestations à tendances dépressives (pessimisme, crise de larmes, idées noires voire suicidaires) ou encore une certaine labilité émotionnelle (hypersensibilité, émotivité). Dans certains cas, les symptômes peuvent devenir suffisamment graves pour justifier le recours au neuropsychiatre. Fatigue et manque d'énergie sont souvent associés et contribuent à créer une atmosphère pénible aussi bien pour la patiente que pour son entourage.

Tableau I : principaux changements psychologiques et physiques prémenstruels chez des femmes présentant un syndrome prémenstruel [13].

Signes psychologiques	%	Signes physiques	%
Tristesse – mélancolie	76	Seins douloureux et /ou Tendus	84
Manque d'énergie	76	Prise de poids	83
Impression de malaise	75	Sensation de gonflement	77
Envie de pleurer	73	Gêne ou douleurs abdominales	76
Recherche de la polémique	73	Mal au dos ou douleurs articulaires et musculaires	74
Intolérance – impatience	73	Troubles cutanés	69
Irritabilité	71	Oedèmes	65
Anxiété	70		
Sentiment de stress	70		
Accablement	68		
Insatisfaction de soi même	64		
Sautes d'humeur	64		

D'une manière générale les règles du jeu de cette période particulièrement "anarchique" sont les suivantes:

- Arrêt de fabrication des estrogènes par les ovaires : absence de règles, suées ou bouffées de chaleur, lassitude, insomnie, baisse de tonus, douleurs articulaires, sécheresse vaginale...
- Fonctionnement normal des ovaires : disparition des symptômes désagréables et « tout va bien ».
- Excès de fabrication hormonale des ovaires (trop d'estrogènes) : douleurs des seins, gonflement, rétention d'eau, règles importantes ou hémorragiques

La périménopause est donc une suite désordonnée de ces différents épisodes, avec cependant, de plus en plus souvent, des épisodes d'insuffisance estrogénique au fur et à mesure que l'on s'approche de la ménopause proprement dite.

Après cette période de périménopause, plus ou moins longue, survient la phase résultant de l'arrêt définitif des sécrétions hormonales qu'on appelle ménopause : les symptômes d'insuffisance estrogénique sont alors dominants et définitifs.

1.4. La ménopause précoce [2,7]

La ménopause précoce est, selon l'OMS, une cessation des menstruations résultant de la perte prématurée de l'activité ovarienne, classiquement avant l'âge de 40 ans, mais le choix de l'âge reste arbitraire. Il s'agit d'un hypogonadisme hypergonadotrope traduisant la fin de la fertilité de manière prématurée. Cette ménopause précoce touche 0,3 à 3% des femmes de moins de 40 ans et 4 à 18% des aménorrhées secondaires ont pour cause une ménopause précoce. Des antécédents de ménopause précoce sont présents dans 15% des cas, et des antécédents d'auto-immunité sont présents dans 18% des cas.

1.4.1. Etiologie

L'étiologie de ces ménopauses précoces est très variée :

- origine idiopathique : les plus fréquentes, on trouve parmi elles 30 % d'antécédents familiaux de ménopause précoce.
- Origine auto-immune : elle serait responsable de 30 à 66 % des ménopauses précoces, mais seules 50 % des ménopauses précoces d'origine auto-immune ont des anticorps positifs. Les maladies les plus souvent associées sont : la thyroïdite, le diabète de type I, la maladie d'Addison
- Anomalie des autosomes : blocage de la maturation folliculaire

- Anomalie du chromosome X comme le syndrome de Turner, le syndrome de l’X fragile.
- Origine iatrogène : chimiothérapie, radiothérapie, post-chirurgie pelvienne
- Maladies métaboliques comme les galactosémies, la maladie de Wilson, l’hémochromatose
- Autres causes, comme une origine virale, l’alcoolisme chronique, l’origine psychogène et l’apoptose exagérée.

1.4.2. Les conséquences de la ménopause précoce

1.4.2.1. Sur la stérilité

Le diagnostic de ménopause précoce ne permet pas de conclure à une stérilité définitive. Des observations de grossesse ont été publiées chez des patientes qui présentaient des stigmates cliniques, biologiques et histologiques indiscutables de ménopause.

1.4.2.2. Carences hormonales

Elles entraînent une ostéoporose, une sécheresse vaginale, des dyspareunies, un vieillissement prématuré de la peau et des tissus sous-cutanés, des modifications du profil lipidique et un retentissement psychologique majeur.

1.5. La ménopause confirmée ou post ménopause [1]

C'est par convention la période qui commence environ une année après les dernières règles. Elle va durer jusqu'à la fin de la vie. L'absence de sécrétion des hormones sexuelles (estrogènes et progestérone) va entraîner assez rapidement des modifications au niveau des organes qui étaient sous l'influence de ces hormones, comme l'appareil génital, la vessie, la peau... Pour d'autres organes, comme le cœur, les vaisseaux et les os, qui étaient protégés par les estrogènes, des complications peuvent apparaître à plus long terme, quelques années après l'arrêt des règles.

Mais là aussi, comme pour la périménopause, les variations individuelles sont très importantes.

1.5.1. Ménopause et système cardio-vasculaire

Les estrogènes ont un rôle protecteur qui agit à plusieurs niveaux. Ils maintiennent les lipides à des taux plutôt bas, favorisent le « bon cholestérol » aux dépens du « mauvais cholestérol », ralentissent la formation des plaques d'athérome et dilatent les artères. A la ménopause, ces

effets protecteurs disparaissent. En conséquence, la fréquence des maladies coronariennes et des accidents vasculaires augmente.

Il existe cependant d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire dont il est important de tenir compte, comme par exemple l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'obésité, l'excès de cholestérol.

1.5.2.Ménopause et capital osseux

L'os est en perpétuel renouvellement, construction et destruction osseuse alternent sans cesse dans un subtil équilibre. Le capital osseux est définitivement acquis à l'âge de 20 ans. Après 30 ans, la masse osseuse commence à diminuer chez tous les individus : c'est un phénomène physiologique. Chez la femme, les estrogènes exercent un effet protecteur sur l'os, en freinant l'activité des cellules destructrices. A la ménopause, celles-ci auront donc le champ libre pour agir et la perte osseuse s'accroît. Elle est maximum au début de la ménopause. En l'absence de traitement, on peut assister à une fragilisation excessive de l'os, liée à l'existence d'une ostéoporose. Quelques années plus tard, elle peut être responsable de tassements des vertèbres et de fractures, notamment celle du col du fémur.

En dehors de la ménopause, d'autres éléments prédisposent à l'ostéoporose tels que le tabagisme, l'alcoolisme, le manque d'exercice physique, la maigreur, une alimentation pauvre en calcium.

1.5.3.Ménopause et troubles urinaires

La partie postérieure de la vessie et l'urètre sont normalement sous l'influence des estrogènes. Ils ont donc tendance à s'atrophier après la ménopause, lorsqu'ils sont privés d'hormones. Au début, seuls de petits troubles sont ressentis : dysuries, pollakiurie, voire infections urinaires à répétition. Avec l'âge, l'accentuation de ces troubles entraîne des besoins impérieux d'uriner, une tendance à uriner plus souvent de petites quantités. Il n'y a pourtant pas d'infection. On parle de "cystite à urines claires".

L'atrophie des tissus peut être associée à une faiblesse du sphincter de l'urètre : cela se manifeste notamment par des petites "fuites" à la toux, en riant ou à l'effort. En cas de gêne importante des solutions efficaces existent, elles peuvent être hormonales et/ou à base de rééducation ou de chirurgie.

1.5.4.Ménopause, sécheresse vaginale et sexualité

Après la ménopause, les sécrétions vaginales diminuent, les parois du vagin deviennent plus fines et perdent leur élasticité. La sécheresse vaginale est donc directement en relation avec l'arrêt de sécrétion des estrogènes. Elle est parfois gênante et peut rendre les rapports sexuels douloureux.

L'influence de la ménopause sur la libido n'est pas très nette, car le désir sexuel se modifie et évolue tout au long de la vie de la femme. Il dépend en partie de la présence des estrogènes. L'aspect psychologique est aussi important car directement lié à la personnalité de la femme. Le désir dépend de l'humeur et, en cas d'anxiété ou d'une tendance à déprimer, la libido baisse au même titre qu'apparaissent des troubles du sommeil ou une lassitude morale. L'âge et parfois la fatigue physique ont aussi une influence négative sur la libido. Pourtant, la diminution de l'activité sexuelle liée à l'âge apparaît davantage un phénomène culturel que la conséquence de facteurs physiques.

D'ailleurs, de nombreuses femmes ne constatent aucune modification de leur désir. Pour certaines, la dissociation de la sexualité et de la procréation peut même permettre d'envisager sous un jour nouveau la relation avec le partenaire masculin. Cependant, en période de périménopause, il faut être aussi vigilante qu'avant pour éviter les grossesses non désirées.

1.5.5.Ménopause et sommeil

Les troubles du sommeil sont, de façon générale, assez fréquents puisqu'ils touchent environ 25% de la population, hommes et femmes confondus. Lors de la ménopause, une insomnie peut apparaître ou s'accroître, pour diverses raisons. En cas de tendance dépressive, l'insomnie apparaît plutôt le matin. Les bouffées de chaleur, éventuellement accompagnées de sueurs nocturnes, entraînent en général une insomnie du milieu et de la fin de la nuit. Quelle que soit son origine, l'insomnie peut empêcher la récupération et accentuer toute fatigue physique ou morale.

1.5.6.Ménopause et psychisme

Les malaises ressentis à la ménopause induisent parfois une certaine anxiété. Des modifications diverses de l'humeur sont ressenties par environ un tiers des femmes ménopausées : parfois, ce sont des troubles psychiques mineurs comme un manque d'entrain, la diminution du pouvoir de concentration, une nervosité, une irritabilité, éventuellement accompagnées de maux de tête. Ce peuvent être des manifestations plus importantes comme de l'anxiété, une tendance dépressive ou des troubles psychosomatiques (palpitations,

douleurs intestinales). Certaines femmes vont éprouver des problèmes conjugaux ou sexuels. Ces troubles sont plus fréquents pendant la périménopause, car ils seraient plus liés à un dérèglement hormonal qu'à un réel manque d'hormones. Dans certains cas, ces malaises sont dus à d'autres facteurs que la ménopause, comme le départ des enfants, la maladie ou le décès d'un proche, le stress de la vie quotidienne...

Tous ces symptômes psychiques sont évidemment subjectifs et leur intensité varie d'une femme à l'autre, en fonction notamment de la personnalité et aussi de l'entourage conjugal, familial et professionnel.

1.5.7.Ménopause et prise de poids

Au moment de la ménopause, environ un tiers des femmes auront tendance à prendre du poids, essentiellement au niveau du ventre. Cette prise de poids est liée à plusieurs facteurs.

- A partir de 50 ans, certaines fonctions physiologiques commencent à se dégrader et les mécanismes de renouvellement cellulaire deviennent moins performants, ce qui concourt progressivement au vieillissement de l'organisme. Des anomalies métaboliques apparaissent alors, telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, et une prise de poids. En période d'activité génitale, les estrogènes protègent les femmes de ces anomalies. A la ménopause, la carence hormonale participe à ce processus physiologique général et favorise notamment une prise de poids chez de nombreuses femmes ainsi qu'une modification de la silhouette. Il est donc essentiel, à partir de 50 ans, de surveiller régulièrement la tension artérielle, le taux de glucose et de cholestérol dans le sang, ainsi que le poids.

- La masse musculaire diminue au fil des ans, entraînant une moindre consommation d'énergie, parfois accentuée par une diminution de l'activité physique. Il est donc important de privilégier une alimentation équilibrée afin d'éviter un excès de calories qui serait alors stocké sous forme de graisse.

1.5.8.Ménopause et peau

La peau est un organe fragile, sensible dès le plus jeune âge aux agressions extérieures de toute nature comme le soleil, le froid, le tabac ou la pollution. Sa fermeté dépend de la qualité des fibres de collagène et d'élastine. Et le manque d'hormones fragilise la peau lui donnant moins de souplesse et une sensation de sécheresse.

1.6.Diagnostic de la ménopause [1,2]

1.6.1.Diagnostic de périménopause

C'est sur la clinique et plus particulièrement sur l'interrogatoire que le diagnostic sera posé.

1.6.1.1.Troubles menstruels

Le premier signe clinique de la périménopause est un raccourcissement des cycles, par diminution de la durée de la phase folliculaire.

Les signes les plus évidents correspondent ensuite au caractère dysovulatoire ou anovulatoire des cycles. Ils s'accompagnent même parfois de ménorragies et/ou métrorragies. Comme pour tous les événements ayant trait à la périménopause, la caractéristique première est la variabilité. En clinique aussi, les symptômes fluctuent selon un mode aléatoire, totalement imprévisible, parfois de façon rapide et importante.

On peut ainsi observer les événements suivants :

- le cycle menstruel :
 - peut se raccourcir
 - peut s'allonger
 - présenter une alternance de cycles longs et courts
 - ou être anarchique avec des périodes d'aménorrhées suivies de cycles plus ou moins réguliers
- les règles peuvent :
 - devenir ménorragiques, plus longues et/ou plus abondantes
 - devenir plus courtes
 - ici aussi être anarchiques, parfois courtes, parfois longues, abondantes ou non
- les anomalies sont influencées par certains événements : une émotion, un surmenage et de nombreux autres facteurs psycho-affectifs peuvent perturber le cycle de façon transitoire.

1.6.1.2. Autre signes de la pérимénopause

Dans un deuxième temps, les signes se majorent et sont présents pendant des périodes de plus en plus longues et de plus en plus fréquentes .

1.6.1.2.1. Autres troubles prémenstruels, physiques et neuropsychiques

Ils font également partie du tableau clinique. S'ils ont, eux aussi, un caractère variable, ils s'aggravent le plus souvent et, progressivement, deviennent de plus en plus gênants :

- Mastodynie, oedème, ballonnement abdominal
- Irritabilité, dépression, nervosité, angoisse, « sautes d'humeur »
- Prise de poids fréquente
- Séborrhée, chute de cheveux, augmentation de la pilosité : elles traduisent une hyperandrogénie relative.

C'est à cette période qu'apparaît le plus souvent le syndrome prémenstruel.

1.6.1.2.2. Signes de carence estrogénique

Identiques à ceux que l'on rencontre en post-ménopause, ils peuvent apparaître chez certaines femmes : bouffées de chaleur, sudations nocturnes, insomnie, asthénie, tendance dépressive, diminution de la libido, sécheresse vaginale.

L'hypo-estrogénie relative peut entraîner une perte osseuse nette, bien qu'inférieure à celle observée en post-ménopause immédiate.

1.6.2. Diagnostic de ménopause

La date de la ménopause est celle des dernières règles. Elle ne peut donc être connue que rétrospectivement. Pour affirmer le caractère définitif de l'aménorrhée, un délai d'un an doit s'écouler sans que les règles ne réapparaissent. En pratique, ce délai est modulé selon l'âge de la femme :

- Allongé si elle est jeune, de façon à ne pas méconnaître la possible reprise de la fonction ovarienne
- Raccourci, si elle a largement dépassé la cinquantaine

La ménopause survient généralement après la phase de pérимénopause, mais peut aussi survenir brusquement, sans période de transition.

Le diagnostic est évident chez une femme de la cinquantaine présentant un arrêt des règles et des bouffées de chaleur, néanmoins il faut laisser le temps en faire la preuve puisque des phénomènes de reviviscence ovarienne avec retour spontané de menstruations peuvent survenir.

Dans un grand nombre de cas, la clinique est suffisante pour affirmer le diagnostic, et les symptômes liés à la ménopause sont très évocateurs. Leurs fréquences et leurs intensités sont cependant très variables, fonction de l'importance des sécrétions estrogéniques résiduelles, du contexte culturel, social et psychologique.

Le plus souvent il n'est pas possible d'attendre un an pour porter le diagnostic ; on a recours alors aux tests aux progestatifs ou au dosage de FSH.

Le test aux progestatifs se pratique en administrant un progestatif pendant dix jours. S'il existe une imprégnation estrogénique, une hémorragie de privation sera déclenchée, si la patiente n'est pas encore en post-ménopause. En l'absence d'hémorragie de privation, on peut conclure qu'il n'y a pas eu, au moins dans les quelques jours qui ont précédé le test, d'imprégnation estrogénique. Il est admis, même si cela ne repose sur aucune étude solide, que deux ou trois tests aux progestatifs négatifs sont nécessaires pour affirmer la ménopause.

1.6.3.Cas particuliers

1.6.3.1.Ménopause chirurgicale

La ménopause chirurgicale est celle qui succède à l'ablation chirurgicale des ovaires. Il n'y a là aucun problème de diagnostic.

1.6.3.2.Femme hystérectomisée

Les troubles de la périménopause permettent de reconstituer le cycle sans son repère le plus évident : la survenue des règles. Il faudra cependant savoir proposer à ces femmes un traitement de la périménopause.

1.6.3.3.Femme sous contraception orale

Les troubles de la périménopause sont rares sous pilule. Certaines femmes souhaitent conserver leur contraception sous laquelle elle se sentent particulièrement bien ; s'il n'y a pas de contre-indication et si les risques potentiels ont été bien expliqués, elles peuvent continuer. Un dosage à la fin de la période d'arrêt, entre deux plaquettes, est suffisant pour apprécier le statut hormonal puisque les signes cliniques évocateurs de ménopause sont masqués par la prise du contraceptif oral.

1.6.3.4.Femme âgée de moins de 40 ans présentant des bouffées de chaleur et aménorrhée

Ce tableau évoque une ménopause précoce et la notion de cas familiaux renforce la présomption diagnostique. Les dosages de FSH et d'estradiol sont indispensables. Ils doivent être répétés. L'hyperprolactinémie, avec ou sans adénome hypophysaire, et une grossesse seront bien sûr éliminées en priorité chez une femme jeune.

1.6.3.5.Femme jeune en aménorrhée après traitement d'un cancer

Une radiothérapie pelvienne ou une chimiothérapie peuvent provoquer une sidération ovarienne :

- Parfois transitoire : après une période caractéristique de ménopause, un cycle menstruel spontané avec normalisation biologique peut réapparaître.
- Dans de nombreux cas l'aménorrhée est définitive : la femme est alors en ménopause précoce.

Tableau II : synthèse des trois phases essentielles dans la vie d'une femme, en fonction de l'ensemble des données biologiques et cliniques [19] :

période d'activité génitale	Péri-ménopause	Ménopause confirmée
Cycles réguliers Règles normales	Cycles irréguliers, Règles trop abondantes ou trop courtes Saignements entre les règles	Arrêt définitif des règles = absence de règles depuis douze mois
Pas de symptômes	Bouffées de chaleur (souvent intermittentes) Prise de poids Douleurs des seins Gonflement Parfois apparition des signes de ménopause confirmée	Bouffées de chaleur Sueurs nocturnes Sécheresse vaginale Fatigue Insomnie Baisse de la libido Douleurs articulaires Prise de poids Fuites urinaires

2. Historique du traitement hormonal substitutif

2.1. De l'antiquité à la découverte des hormones [11]

Depuis la nuit des temps il y a toujours eu des femmes ménopausées. En effet, les écrits des Anciens Hébreux, Grecs et Romains faisaient déjà mention de la ménopause comme la cessation des règles. Mais ce n'est qu'en 1923 que le terme de ménopause devint officiel en apparaissant dans le dictionnaire universel de la langue française pour désigner « la cessations des règles – temps critiques des femmes. »

Le terme de menespausic a été créé en 1816 par un médecin français, le Docteur Gardanne, qui l'utilisait dans son ouvrage pour remplacer l'expression « cessation des menstrues ». Ce mot sera remplacé par ménopause dans la seconde édition de son livre « De la ménopause ou l'âge critique des femmes » en 1821. En 1870, un médecin anglais venu apprendre la gynécologie auprès de Récamier introduisit le mot ménopause en Angleterre. Celui-ci fut repris dans les dictionnaires médicaux anglais en 1880. La diffusion internationale du terme était alors définitivement assurée.

Mais il faudra attendre le physiologiste français Charles Edouard Brown-Séquard, successeur de Claude Bernard au Collège de France, pour ouvrir de manière expérimentale la voie de la recherche en hormonologie en s'injectant, à lui-même, des extraits de testicules de cobaye et de porc en 1889.

La première utilisation des hormones ovariennes pour guérir des troubles gynécologiques a eu lieu à Berlin en 1898 : des extraits d'ovaires frais de vache furent prescrits à des femmes qui, ayant subi une ovariectomie, souffraient de bouffées de chaleur. En 1910, des médecins américains décidèrent de combattre l'insuffisance des fonctions ovariennes au moment de la ménopause par des préparations à base d'ovaires d'origine animale. L'ère de l'organothérapie était ouverte. Entre 1910 et 1929, les pharmaciens vendirent à prix d'or des préparations à base d'ovaires d'animaux, destinées aux femmes ménopausées, notamment aux Etats-Unis.

Pourtant la plupart des médecins restaient sceptiques. Déjà sur le mode de préparation, le principe actif était-il encore présent après dessiccation ou suspension dans une solution alcoolisée ? Etait-il efficace pour soulager les bouffées de chaleur ? Cependant les médecins commencèrent à recommander ces traitements aux femmes. En 1922 Emil Novak, gynécologue, écrivit dans *Endocrinology* que les extraits ovariens pouvaient aider les femmes souffrant de bouffées de chaleur mais qu'elles n'en avaient pas toutes besoin.

2.2. La découverte des hormones

En 1923, Edgar Allen et Edward Doisy, deux chercheurs américains, découvrirent que les ovaires ne servaient pas seulement à l'ovulation, mais qu'ils avaient également une fonction de production chimique importante et ce fut en 1929 qu'un chimiste allemand, Butenandt isola, à partir de l'urine de femmes enceintes, une hormone qu'il appelle "folliculine" ; c'est l'ancienne dénomination des estrogènes. Après cette découverte la thérapie ovarienne prit le nom de traitement hormonal et se prétendit plus efficace. En 1934, à partir d'extraits ovariens de truie, Butenandt isola une autre hormone sexuelle féminine : la progestérone. Ce fut une telle révolution qu'il obtint le Prix Nobel de médecine en 1939.

Les choses changèrent encore lorsque en 1938 le biochimiste anglais, Sir Charles Dodds, mit au point une hormone synthétique proche des estrogènes, le diéthylstilbestrol (Distilbène) ou DES. Le coût de cette hormonothérapie devint abordable, les laboratoires s'emparèrent du procédé de fabrication (offert à la communauté scientifique mondiale par son auteur). On le recommandait alors dans la prévention des avortements spontanés et des accouchements prématurés – sans avoir de preuves de son intérêt. Il fallut attendre le début des années 1970 pour découvrir les effets secondaires graves de ce médicament.

En 1943, James Goodall, un pharmacien américain, est parvenu à fabriquer des estrogènes extraits d'urine de jument gravidе, les estrogènes conjugués équins. Mais jusqu'aux années 1960, les praticiens estimaient que les hormones devaient être réservées aux femmes souffrant de symptômes sévères.

2.3. La peur du cancer dès les années 1940

Dans les années 1940, une publication de résultats d'expérimentation animale dans la revue *Nature* émit l'hypothèse que les hormones naturelles ou synthétiques étaient susceptibles de provoquer des cancers chez les animaux femelles. De plus à la même époque, Edgar Allen, pionnier de la recherche en endocrinologie, condamna dans le *JAMA* l'usage, sans discrimination, des estrogènes.

En 1947, Saul Gusberg établit un lien entre les hormones et le cancer de l'endomètre. Le faible coût de cette thérapie et la simplicité des modalités d'administration en rendait l'usage trop facile.

Fuller Albright, ostéologue, affirma dans le *JAMA* que la carence en estrogènes est le principal facteur de l'ostéoporose. Ses deux élèves, Philipp Henneman et Stanley Wallach allèrent plus loin, en affirmant que les estrogènes pouvaient empêcher la progression de

l'ostéoporose. Ils suggérèrent donc de le proposer à long terme dans *JAMA* en 1959. D'autant plus que depuis 1953, l'idée que les estrogènes réduiraient aussi le risque de maladies cardiaques fait son chemin. Mais la crainte du cancer limita le développement de ces thérapies.

2.4. L'avènement du traitement hormonal substitutif dans les années soixante

A partir de 1963, le THS prit son essor. A l'origine de son succès, un livre, publié par un médecin américain, Robert Wilson. Ce dernier décrivait cette période de la vie comme une maladie due à une carence hormonale, il proposait une vision funéraire de la ménopause en disant, je cite « la femme ne devenant alors que le spectre de ce qu'elle était autrefois. » Même si les problèmes cardiaques et ostéologiques étaient encore loin, la peur du vieillissement et l'argument « rester jeune et belle » étaient bien présents.

On parlait alors du traitement hormonal comme fontaine de jouvence, le titre du livre du Docteur Wilson en dit long : *Feminine for ever*. Cet ouvrage est un long slogan publicitaire dont tout le monde a envie d'être dupe. « au lieu d'être condamnées à être les spectatrices impuissantes de la mort de leur féminité, elles resteront femmes, physiquement et émotionnellement, tant qu'elles vivront », « désormais, grâce aux nouveaux traitements, il est possible de garder attirance et vitalité sexuelle, tout au long de la vie ». De plus, à la fin de son ouvrage le Docteur Wilson écrit que les estrogènes, loin de donner le cancer, le préviennent.

Avec de tels arguments et le succès du livre, les ventes d'estrogènes ont quadruplé entre 1962 et 1975.

2.5. 1975 le premier séisme

En 1975, deux articles distincts publiés dans le même journal, le *New England Journal of Medicine*, font état de résultats inquiétants. Le premier est signé par deux médecins du Los Angeles Kaiser Permanent Medical Center, les docteurs Ziel et Finker, le second du docteur Smith, de l'université de Washington. Leur conclusion était la même : les femmes ayant pris des estrogènes pendant sept ans ou plus voyaient leur risque d'être victimes d'un cancer de l'endomètre multiplié par quatorze.

Les ventes d'hormones chutèrent aussitôt, de 28 millions d'ordonnances de THS faites chaque année aux Etats-Unis avant 1975, on passa à 15 millions en 1980.

On découvrit alors qu'en ajoutant de la progestérone dans le protocole de traitement, on parvenait à protéger les femmes contre le cancer de l'endomètre. Le docteur Wilson réédita son livre sans en retirer une ligne mais en rajoutant quelques phrases sur l'obligation de traiter la ménopause par une association estroprogestative.

2.6. L'arrivée des hormones en France

Ce phénomène est apparu initialement aux Etats-Unis, les premières préparations à base d'estrogènes provenaient de laboratoires pharmaceutiques américains. Ces derniers n'ont pas tardé à chercher de nouveaux débouchés en Europe. En 1976, l'International Health Foundation est lancée à Paris, ceci afin de faire connaître les bénéfices du traitement hormonal.

D'abord méfiants, les médecins français restaient prudents. L'enthousiasme gagna la France en 1975 avec la sortie cette année-là d'un livre intitulé *La ménopause effacée* écrit par le Docteur Anne Denard-Toulet où elle développait des théories similaires à celles du Docteur Wilson, mais de manière plus agressive : « épiderme aminci, desséché, rugueux, sans élasticité, fortement appauvri, tandis que les sourcils, toujours à moitié levés ou à moitié froncés, ou les deux en même temps, marquent définitivement un air soucieux, les muscles temporaux fondent, rétrécissent aux tempes et détendent l'extrémité externe du sourcil et de l'œil qui s'affaissent »

Parallèlement à ce discours, une forme de terreur s'est développée, consistant à faire des médecins qui restaient sceptiques, des réactionnaires, des antiféministes, des ennemis des droits de la femme.

Dans les années qui suivirent, plusieurs journaux sont lancés (financés pour une grande part par la publicité de l'industrie pharmaceutique spécialisée dans les médicaments à usage gynécologique). Des colloques sont organisés, financés eux-aussi par l'industrie pharmaceutique. Au début des années 1980 le traitement hormonal était dit bon pour le cœur, pour le sein, pour le cerveau, pour les artères, pour les rides, pour la dépression, l'humeur, le couple, et bien sûr pour les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et la prévention de l'ostéoporose.

Ni l'innocuité ni l'efficacité du traitement hormonal n'ont été mis à l'épreuve rapidement, en tout cas en France. La première enquête prospective française a été lancée en 1990. Les Américains ont réagi plus tôt, en organisant de grandes études dès 1976.

2.7. Les premières études

Tout au long des années 1980, les prescriptions de traitements n'ont cessé d'augmenter sous l'impulsion de l'industrie pharmaceutique qui multiplie les produits et les présentations. Mais aucun des effets que l'on conférait au THS n'était réellement prouvé.

Ce n'est qu'en 1990 qu'ont commencé à paraître les résultats des premières études d'envergure. Ces dernières ont toutes été faites aux Etats-Unis et, dans une moindre mesure, en Grande Bretagne. Les questions étaient les suivantes : le THS protège-t-il contre les risques de maladies cardio-vasculaires ? Augmente-t-il celui de cancer du sein ? Réduit-il durablement le risque de fracture chez la femme ménopausée ? Permet-il de lutter contre la maladie d'Alzheimer ? Améliore-t-il la qualité de vie ? A-t-il un impact sur la mortalité ? A noter aussi que dans ces deux pays le traitement classique combine 0,625mg d'estrogènes conjugués équins associés à 2,5mg d'un progestatif de synthèse, l'acétate de médroxyprogestérone. Alors qu'en France, les estrogènes sont principalement du 17 β -estradiol dont la structure est proche des estrogènes sécrétés par les ovaires. Les progestatifs utilisés sont la progestérone naturelle micronisée et des progestatifs de synthèse.

Plus d'une dizaine de grandes études sur le traitement hormonal ont été publiées entre 1990 et 2000, avec des conclusions plutôt contradictoires sur le risque cardiaque et plutôt consensuelles sur l'augmentation du risque de cancer du sein et la réduction de l'ostéoporose.

2.7.1. La Nurse's Health Study

La première grande enquête sur la santé des femmes, la Nurse's Health Study, a été lancée en 1976 sous l'égide de l'institut national de la santé américain, non financé par l'industrie pharmaceutique. Cette étude regroupait 121700 femmes, recrutées parmi des infirmières hospitalières, âgées de trente à cinquante ans. Ces volontaires étaient interrogées tous les deux ans et soumises à un bilan de santé. L'objectif de cette étude était d'établir un lien entre troubles cardiaques, cancers du sein, fractures et la prise d'un traitement hormonal.

Après dix ans de surveillance, les premiers résultats sont publiés, les femmes sous hormones (estrogènes seuls) souffraient quasiment de moitié moins d'accidents cardiaques graves que celles ne prenant pas d'hormones. Ces conclusions ont incité de nombreux médecins à prescrire une hormonothérapie de manière préférentielle à des femmes atteintes de troubles cardiaques.

La seconde partie de cette étude a été publiée en 1996. On voulait savoir si l'association estrogènes plus progestatifs était bénéfique pour le cœur. Les résultats étaient concordants,

l'association hormonale réduit le risque cardiaque autant sinon plus que les estrogènes seuls. En revanche pour la première fois apparaît l'idée que le THS majore un peu le risque d'AVC. La troisième et dernière partie de cette étude a été publiée en 1997. Le taux de mortalité est inférieur de 35% pour les utilisatrices d'hormones par rapport aux autres. Mais le bénéfice apparent disparaît après un usage à long terme [3].

Cette étude, en fait, était faussée, les femmes sous traitement avaient choisi elles-mêmes de se traiter. L'analyse ultérieure a permis de découvrir que les femmes qui choisissaient volontairement de prendre un traitement n'étaient pas les mêmes, sur le plan socio-économique, que celles qui n'en prenaient pas.

2.7.2. Les autres études sur le bénéfice cardio-vasculaire du traitement

Pour vérifier l'intérêt de ces traitements, d'autres études sont lancées mais, cette fois selon des méthodologies différentes. Les chercheurs du Kaiser Permanent Medical Care Programm (Californie) se penchent sur un échantillon de 634 femmes âgées de 45 à 74 ans ayant souffert d'un infarctus. Par le biais d'une étude cas témoin, ils concluent que les hormones ne sont pas bénéfiques pour le cœur, ni délétères d'ailleurs.

La même question est posée sur 3000 femmes hospitalisées pour un infarctus. C'est l'étude HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy), randomisée. Après tirage au sort, la moitié de ces femmes ayant souffert d'un infarctus ou d'une atteinte des artères coronaires reçoit l'association estroprogestative de référence aux Etats-Unis (estrogènes conjugués équins et acétate de medroxyprogestérone) et l'autre moitié un placebo, le tout pendant quatre ans en moyenne. Les résultats de la première partie de cet essai sont décevants. Ils sont publiés le 19 août 1998, la fréquence des récurrences d'accidents cardiaques est similaire, même si les malades prennent des hormones. On remarque même que celles bénéficiant du traitement ont plus d'embolies pulmonaires. Ces résultats commencent à remettre en cause l'indication de THS pour l'amélioration du risque cardiaque.

2.7.3. Les études sur le cancer du sein

Dans les années 1950 et 1960, le THS n'était composé que d'estrogènes. On associera avec succès les progestatifs à partir de 1975 afin de minimiser les risques de cancer de l'endomètre. Mais dès 1976, une première publication, tombée dans l'oubli, rapportait une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes traitées par estrogènes seuls. Il fallut attendre août 1989, et une grande étude suédoise mettant en évidence un risque accru de cancer du sein

pour les femmes traitées pendant plus de neuf années par des hormones, pour qu'un émoi commence à apparaître au plan international.

La Nurse's Health Study, qui avait aussi comme objectif de faire le lien entre traitement et cancer, publia ses résultats en 1995 : le risque de cancer du sein était multiplié par 1,3 pour les femmes ayant utilisé les estrogènes seuls et par 1,41 pour celles ayant bénéficié de l'association estroprogestative par rapport à celles n'ayant jamais pris d'hormones. Enfin, la durée de traitement influençait le risque. Ce dernier est multiplié par 1,46 au-delà de cinq ans de traitement. La fréquence du cancer apparaissait plus importante chez les femmes âgées.

Ensuite, plus de deux cents chercheurs décidèrent d'examiner toutes les études analysant les relations entre cancer du sein et hormones de la ménopause. Les résultats sont publiés en octobre 1997 ; le risque, année après année, s'élève avec la durée du traitement mais s'amenuise à l'arrêt.

On pourra aussi citer une enquête portant sur 46000 femmes américaines ménopausées suivies entre 1980 et 1995 dans le cadre d'un programme de dépistage. Les conclusions, connues en janvier 2000, sont à nouveau sans appel, le risque de cancer du sein est augmenté de 20% pour les femmes traitées par estrogènes seuls pendant au moins quatre ans par rapport à celles n'ayant pas pris d'hormones. Et ce risque est accru de 40% pour celles prenant une association estro-progestative. Là encore, le risque apparaît d'autant plus important que la durée d'utilisation est longue, et s'élève de 1% par an avec les estrogènes seuls et de 8% par an avec l'association des deux hormones.

Malgré ces résultats, les traitements continuent d'être prescrits, il faut attendre les résultats de la Women's Health Initiative (WHI) pour voir le traitement hormonal sérieusement remis en question.

2.7.4.L'utilité du THS sur l'ostéoporose

La prévention de l'ostéoporose a longtemps été la justification la plus solide du THS. On sait qu'avec l'âge la densité osseuse s'appauvrit. La définition de l'OMS de 1991 parle de maladie généralisée du squelette, caractérisée par une diminution de la densité des os et des altérations de leur structure entraînant une réduction de la résistance osseuse et donc un risque élevé de fracture.

La première réponse vient en 1987. Reprenant les données concernant 3000 femmes de plus de cinquante ans de l'étude de Framingham, des chercheurs choisirent de se pencher sur les 179 ayant souffert d'une fracture de hanche et les comparèrent à celles n'en ayant jamais eu. Leurs conclusions furent les suivantes : le risque de fracture augmentait après cinquante ans

de manière exponentielle avec l'âge, qu'il était inversement proportionnel au poids à tout âge, et qu'il était réduit de 35% pour les femmes ayant pris des estrogènes et encore plus réduit pour celles encore sous traitement. Mais dans cette étude, on ne sait si ce bénéfice perdure après l'arrêt du traitement. En effet, la majorité des femmes prennent ce traitement entre 50 et 60 ans et les premières fractures apparaissent à partir de 60 ans pour les vertèbres et 75 ans pour le col du fémur.

Pour répondre à cette question les médecins de Framingham ont mené en 1988 une autre recherche, portant cette fois sur 670 femmes blanches ménopausées, âgées en moyenne de soixante-seize ans. Ils calculèrent finalement qu'une protection osseuse à long terme nécessitait une prise d'estrogènes minimale de sept à neuf ans. Ils conclurent cependant que, même en prenant au moins sept ans de traitement, l'effet résiduel des hormones était très faible après soixante quinze ans, alors que le risque de fracture était le plus élevé.

Ces résultats sont confirmés par une étude américaine en 1995 sur 9000 femmes de plus de soixante-cinq ans, le traitement réduit le risque de fracture de plus de 30% pour les estrogènes seuls et de près de 50% pour les estrogènes associés aux progestatifs.

2.8. Les vertus prouvées ou non du THS

Au début des années 1990, on a pensé que les hormones pouvaient prévenir la maladie d'Alzheimer, sous l'impulsion d'une publication dans *The Lancet* qui constatait un moindre risque de démence chez les femmes sous hormonothérapie. Mais des résultats contradictoires ont incité la majorité des neurologues à regarder ces résultats avec la plus grande circonspection.

L'amélioration de la qualité de vie a été longtemps un des arguments pour recommander aux femmes un traitement hormonal. Mais ce critère reste difficile à évaluer.

Au total, on peut dire qu'avant la publication de l'étude WHI, on sait déjà que le traitement hormonal augmente le risque de cancer du sein, de thrombophlébite veineuse, peut-être d'accident vasculaire cérébral. En revanche, il y a déjà des doutes sur les bénéfices cardio-vasculaires, et un consensus sur l'effet protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose, émet l'idée que cet effet pourrait être suspensif quelques années après l'arrêt du traitement.

2.9. La Million Women Study

Quant à la "Million Women Study" (ou MWS), l'étude anglaise, ses résultats sont voisins de ceux de la WHI. Elle conclue à douze cas supplémentaires de cancer du sein pour 10 000 femmes-années traitées avec une association estrogène-progestatif et trois cas supplémentaires

pour celles utilisant des estrogènes seuls. Cependant, à l'inverse de l'étude américaine, la méthodologie de la MWS est beaucoup plus hasardeuse. En effet, la Million Women Study est remarquable par le nombre de femmes prises en compte : un million de femmes, âgées de 50 à 64 ans. Mais ce point fort constitue également sa grande faiblesse. En effet, pour recruter ces femmes, les initiateurs de l'étude se sont adressés à des centres de mammographie. Les femmes présentes dans ces centres répondaient à un questionnaire de santé où elles précisaient notamment si elles étaient ou non sous THS. Et trois ans après, elles repassaient une mammographie. C'est donc une étude d'observation qui fait appel aux souvenirs de la patiente, tous les résultats sont basés sur ces réponses. De plus, le recrutement est "biaisé": il est probable que ces femmes allant faire une mammographie sont plus à risque que la population moyenne. Par ailleurs, les traitements utilisés au Royaume-Uni ne sont pas superposables à ceux utilisés en France. D'un point de vue scientifique, la Million Women Study est nettement moins sérieuse que l'étude WHI.

2.10. La Women's Health Initiative

L'étude américaine intitulée "WHI" (Women's Health Initiative) regroupe plus de 60 000 femmes, âgées de 50 à 79 ans. Cette étude randomisée en double aveugle contre placebo est lancée en 1997, après une longue phase d'organisation. Plusieurs « bras » composent cette étude : le premier est estro-progestatif avec 16000 femmes, le second est estrogénique, avec 11000 femmes. Un troisième bras vise à évaluer de manière randomisée l'impact d'un régime alimentaire pauvre en graisse et riche en fibres, en fruits et légumes sur l'incidence du cancer du sein et côlon. Enfin, le quatrième mesure l'effet d'un apport en calcium et en vitamine D sur la réduction des fractures. Le 7 juillet 2002, le bras estro-progestatif est arrêté après 5,2 années de suivi, alors qu'il devait durer huit ans et demi. Le motif invoqué est une balance bénéfice-risque trop négative. Le risque cardio-vasculaire et le risque de cancer du sein est plus élevé dans le groupe de femmes traitées. Cette étude est publiée le 17 juillet 2002 dans le *Journal of the Medical Association (JAMA)*.

En avril 2004, c'est au tour du bras estrogénique d'être arrêté prématurément, en raison d'un risque trop élevé par rapport aux bénéfices attendus [8]. Les résultats sont publiés en août 2004. Ils sont tous confirmés par les études suivantes : MWS, HERS II. Nous reprendrons tous ces résultats dans la partie suivante.

2.11. Les études en France

En France aucune étude de grande envergure n'est lancée avant 1990. A cette date l'INSERM initie une étude sur 100000 femmes, adhérentes à la MGEN, nées entre 1925 et 1950. Son objectif essentiel est la recherche des facteurs de risque de cancer. Les résultats de cette étude commencent à être publiés en 2004.

Les méfaits du THS ont souvent été imputés, par les médecins français, aux produits utilisés Outre-Atlantique (estrogènes conjugués équins et MPA). L'étude E3N est donc le seul moyen d'évaluer réellement le THS dit « à la française ». Nous allons donc dans la partie suivante faire le point sur les données disponibles à l'heure actuelle sur le THS.

3.Le traitement hormonal substitutif de la ménopause

3.1. Généralités

Actuellement, le traitement de la ménopause offre une prise en charge personnalisée qui permet à de nombreuses femmes de faire face à cette nouvelle période de leur vie.

Le THS est proposé aux femmes pour lesquelles préménopause ou ménopause provoque un gêne important. Il est particulièrement indiqué chez les femmes ayant eu une ménopause précoce et/ou chirurgicale. Il est aussi recommandé chez les femmes présentant des risques d'ostéoporose ou des bouffées de chaleur gênantes.

Le THS consiste à apporter à l'organisme les hormones manquantes que ne produisent plus les ovaires, à savoir l'œstrogène et la progestérone. Il agit sur la muqueuse utérine de la même façon que le faisaient les hormones ovariennes avant la ménopause. L'administration d'un tel traitement nécessite un bilan préalable précis pour bien connaître la situation hormonale de la patiente et juger de l'absence de contre-indications.

3.2. Principe

Le THS repose sur l'administration d'œstrogènes. Chez la femme, non hystérectomisée, cette administration d'œstrogènes doit obligatoirement être associée à un traitement progestatif, en raison du risque de cancer de l'endomètre induit par les traitements œstrogéniques seuls.

Les modalités pratiques de ce THS ont évolué au cours du temps. Ce traitement est donc fondamentalement différent de la contraception œstroprogestative qui impose l'utilisation de stéroïdes de synthèse dont l'activité œstrogénique et progestative doit être suffisamment puissante pour bloquer l'axe gonadotrope. La nature de ces molécules explique les effets délétères potentiels au plan métabolique et vasculaire souvent extrapolés à ceux du THS. Ces stéroïdes de synthèse (éthynyl-œstradiol, diéthylstilbestrol, mestranol...) ont été initialement utilisés, à une époque où la prescription était de courte durée et l'unique but était le contrôle des manifestations climatiques. Avec la nécessité d'une prescription de plus longue durée, pour prévenir l'ostéoporose notamment, l'utilisation de molécules dénuées d'effets métaboliques a été rendue nécessaire.

Ils ont donc été substitués progressivement par les œstrogènes « semi-naturels », comme les œstrogènes conjugués équine, et surtout plus récemment par l'œstrogène humain, le 17 β -œstradiol, qui ont permis de lever la plupart des contre-indications d'ordre métabolique.

Le développement des voies non orales, qui permettent d'éviter le catabolisme digestif et l'effet de premier passage hépatique, a également contribué à améliorer la tolérance métabolique des œstrogènes.

Enfin, nous disposons actuellement d'une gamme de progestatifs dénués d'effet androgénique et sans effets métaboliques délétères.

3.2.1. Les molécules [16]

3.2.1.1. Les estrogènes

Un certain nombre de molécules sont disponibles en France. A côté du 17 β -estradiol qui est en France la molécule de référence, sont disponibles les estrogènes conjugués équins ainsi que le valérate d'estradiol. Le 17 β -estradiol, contrairement aux autres molécules, peut être administré par voie orale mais aussi parentérale, transdermique, percutanée ainsi que par voie per-nasale.

3.2.1.2. La progestérone et les progestatifs

Chez les femmes non hystérectomisées, il est obligatoire, pour prévenir le risque de cancer de l'endomètre, d'associer un progestatif pendant au moins douze jours par mois.

En France nous disposons de plusieurs classes de progestatifs :

- la progestérone naturelle (micronisée) : Utrogestan®, Estima®
- les isomères de la progestérone avec la dydrogestérone (Duphaston®)
- les dérivés prégnanes et nor-prégnanes qui comportent le plus grand nombre de molécules disponibles : la médrogestone, l'acétate de médroxyprogestérone, l'acétate de chlormadinone, l'acétate de nomégestrol, la promégestone.
- les dérivés estranes inclus essentiellement dans des associations estroprogestatives, prêtes à l'emploi.

3.2.1.3. Les associations estroprogestatives

Plusieurs laboratoires ont commercialisé des spécialités contenant de l'estradiol et un progestatif dans une même forme.

3.2.2. Les différents types de schéma thérapeutique

Les estrogènes peuvent être administrés soit de manière discontinue, 21 jours sur 28 ou de préférence 25 jours par mois, soit de manière continue. La séquence progestative ne doit pas être inférieure à dix jours par cycle de traitement, le plus souvent douze jours. Enfin le mode d'administration du progestatif, se fait de manière séquentielle ou continue. On distingue les schémas thérapeutiques dits « avec règles » des schémas thérapeutiques « sans règles ».

3.2.2.1.Schémas avec règles [5]

Ce sont des traitements hormonaux séquentiels. Ce sont les plus employés. Après une phase estrogénique pure, une deuxième phase estroprogestative entraîne une modification de l’endomètre qui devient généralement sécrétoire. A l’arrêt du traitement progestatif, les hémorragies de privation surviennent. Les traitements séquentiels peuvent être de deux types :

- les traitements séquentiels continus : le traitement estrogénique est donné en continu, et le progestatif deux semaines sur quatre ou quinze jours par mois calendrier

Tableau III : Protocole séquentiel continu (sans fenêtre thérapeutique) [5]

Mois (jours)	1	16	30-31
Estrogène			
Progestatif			
« règles »			

- les traitements séquentiels discontinus : le traitement estrogénique est donné vingt et un jours sur vingt huit ou vingt cinq jours par mois. Le traitement progestatif est administré les douzes derniers jours du traitement estrogénique

Tableau IV : Protocole séquentiel discontinu (avec fenêtre thérapeutique) [5]

Mois (jours)	1	13	24	30-31
Estrogène	1			
Progestatif	1	13		24
Fenêtre thérapeutique			24	
« règles »				

La justification des traitements discontinus est théorique. Ce schéma d’administration du THS permettrait l’apoptose cellulaire et pourrait contribuer à diminuer les risques de prolifération cellulaire.

3.2.2.2.Schémas sans règles

Les molécules estroprogestatives sont combinées. Comme pour les schémas avec règles, on distingue deux modes d’administration

- les traitements combinés continus : l’estrogène est associé à un progestatif en continu, sans fenêtre thérapeutique. La posologie du progestatif est habituellement

de moitié par rapport à celle utilisée dans les schémas séquentiels. Ces protocoles entraînent fréquemment des métrorragies conduisant à leur abandon dans près de la moitié des cas et sont plus faciles à mettre en œuvre à distance de la ménopause (attendre un ou deux ans).

- Les traitements combinés discontinus : l'association estroprogestative est prescrite vingt cinq jours par mois avec une fenêtre de cinq à six jours.

3.2.3.Effets potentiels ou avérés des THS

3.2.3.1.Sur les troubles climatériques [14,15]

L'estradiol et les estrogènes conjugués diminuent les bouffées de chaleur de façon significative par rapport à un placebo avec un effet dose-dépendant. En effet, ces études ont montré une diminution significative de la fréquence hebdomadaire (77%) des bouffées de chaleur par rapport au placebo et une diminution significative de la sévérité des symptômes. On note un effet équivalent des estrogènes versus progestatifs sur la fréquence des bouffées de chaleur. En revanche, sur la sévérité l'association estroprogestative serait plus efficace. Enfin l'effet placebo est important puisqu'il existe une diminution des bouffées de chaleur de 51%

Il n'est cependant pas analysé combien de femmes vont répondre aux doses faibles et s'il y a aussi une variation de la réponse en fonction de l'âge avec ces doses faibles.

L'efficacité du THS sur les troubles vasomoteurs du climatère est donc solidement établie par des essais randomisés qui ont, pour la plupart, concerné des femmes âgées en moyenne de 55 ans : les bouffées de chaleur sont moins fréquentes et moins sévères chez les femmes traitées. Le THS améliore aussi la sécheresse vaginale et les troubles de la sexualité. L'Afssaps a confirmé en décembre 2003 l'indication du THS dans les troubles du climatère [9].

Tous les types d'estrogènes sont considérés d'efficacité équivalente dans le traitement des bouffées de chaleur. Pour la sécheresse vaginale, les traitements locaux, sous forme de crèmes, d'anneaux vaginaux, d'ovules sont également efficaces. Il existe un effet dose-dépendant.

L'adaptation du traitement se fait, de même que pour la contraception, en fonction de l'efficacité constatée sur les symptômes et en fonction des signes d'hyper-estrogénie qui peuvent être associés avec le THS. La persistance des troubles doit amener à augmenter progressivement la posologie. La survenue de signes d'hyper-estrogénie doit, inversement,

amener à en baisser la posologie ou à s'orienter vers une combinaison estroprogestative de climat légèrement différent.

Il paraît opportun de vérifier la nécessité de poursuivre le traitement régulièrement, à l'aide d'une fenêtre thérapeutique (aucune attitude n'ayant été étudiée ou ne faisant l'objet d'un consensus) :

- soit en réduisant progressivement la dose d'estrogène administrée :
- soit en suspendant quelques semaines le traitement.

3.2.3.2. Sur la qualité de vie [14,15]

Plusieurs études randomisées évaluant l'effet du THS comparé à un placebo sur la qualité de vie globale, mesurée avec différentes échelles, ont été entreprises. Dans toutes ces études, les femmes présentaient, par ailleurs, différents troubles du climatère. Dans l'étude WHI, portant sur 16 608 femmes d'un âge moyen de 63 ans, le THS n'a, globalement, pas d'effet significatif sur les différentes dimensions de la qualité de vie, alors qu'il améliore le sommeil et certains symptômes physiques tels que la douleur.

Dans l'étude HERS portant sur des femmes d'une moyenne d'âge de 67 ans, souffrant de maladies coronariennes, la qualité de vie a été étudiée selon quatre dimensions : fonctionnement physique, santé mentale, énergie/fatigue, dépression. Dans cette population très spécifique, la qualité de vie, globalement, diminue en trois ans, sauf pour les symptômes dépressifs. Sur les femmes qui souffraient de bouffées de chaleur était observé un effet positif du THS sur les dimensions psychologiques de la qualité de vie. D'autres essais contrôlés randomisés ont été menés en Europe. Ces essais montrent des effets positifs du traitement sur la qualité de vie. Dans ces études, à la fois les symptômes climatériques et la qualité de vie sont améliorés. Mais on ne dispose pas de donnée sur l'effet du THS sur la qualité de vie chez les femmes n'ayant pas de troubles du climatère.

Il est très difficile d'évaluer la qualité de vie sans la lier à d'autres facteurs qui influent à la fois sur les signes fonctionnels de ménopause, sur la réponse au traitement, son comportement vis à vis de sa santé, de la représentation de la ménopause et son statut socio-économique. De plus une susceptibilité organique personnelle existe certainement.

3.2.3.3.Sur l'ostéoporose [1-4,15]

3.2.3.3.1.Définition et épidémiologie

Les données françaises (Picaros, Medos et Epidos) sont rares et concernent les fractures du col du fémur. Elles rejoignent les données épidémiologiques anglo-saxonnes. Les fractures augmentent à partir de 50 ans et cette augmentation s'accélère après 70 ans pour les fractures vertébrales et les fractures du col fémoral.

Le tableau ci-dessous représente l'incidence des différents types de fractures en fonction de l'âge, selon des sources publiées d'origine américaine. Pour la catégorie d'âge 60 ans et plus, une expertise collective Inserm faisait état d'une incidence de 0,5 pour 1 000 femmes par an de fractures du col. Dans la WHI « estroprogestatif », l'incidence des fractures du groupe contrôle (50 à 60 ans) était de seize fractures pour 1 000 femmes par an, dont cinq fractures du poignet, un tassement vertébral et 0,3 fracture du col fémoral.

Tableau V :Incidence pour 1 000 femmes-années des fractures ostéoporotiques dans la population générale.[15]

	50 ans	60 ans	70 ans	80 ans
Poignet	4	6	6	6
Vertèbres	2	3	5	10
Col du fémur	1	1,5	3	10

3.2.3.3.2.Risque fracturaire

En pratique, le risque fracturaire peut être évalué par la mesure de la densité minérale osseuse et par l'existence de facteurs de risque.

La seule mesure validée de l'ostéoporose est la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie. La baisse de la DMO en dessous du seuil de -2,5 déviations standard en T score, (correspondant à un écart de 2,5 déviations standard en dessous de la valeur moyenne des femmes jeunes, c'est-à-dire au pic de masse osseuse), correspond à une ostéoporose densitométrique selon la définition de l'OMS. Les valeurs intermédiaires entre -2,5 et -1 déviations standard, en T score, définissent l'ostéopénie. La baisse de une déviation standard à un site donné multiplie par environ 2,5 le risque de fracture au même site. Une DMO inférieure à -2,5 est associée à un risque relatif de fracture de 4,03 [3,59 – 4,53].

D'autres indicateurs peuvent intervenir dans le diagnostic en complément de la DMO, par exemple les « marqueurs du remodelage osseux », lesquels sont corrélés à l'importance de la perte osseuse post-ménopausique et au risque fracturaire. Toutefois, à l'échelon individuel, la variabilité de leur mesure biologique rend leur utilisation, en pratique courante, limitée.

Les facteurs de risques cliniques les plus significatifs à prendre en considération pour l'indication d'une absorptiométrie ont été répertoriés dans les recommandations de l'Anaes : antécédents personnels de fracture, des antécédents familiaux de fracture ostéoporotique, un très faible indice de masse corporelle ($IMC < 19 \text{ kg/m}^2$), une ménopause précoce (avant 40 ans), une corticothérapie prolongée.

3.2.3.3.3. Les résultats des études chez les femmes sans facteurs de risque fracturaire ni trouble du climatère

L'étude WHI « traitement estroprogestatif » portait sur 16 608 femmes non hystérectomisées. L'effet bénéfique est significatif pour toutes les fractures liées à l'ostéoporose (poignet, hanche, tassement vertébral) au sein de la population globale. Si l'on considère le sous-groupe de femmes de 50-59 ans de l'étude WHI « estroprogestatif », la faible incidence des fractures (par exemple du col) dans cette catégorie d'âge et les effectifs plus réduits, ne permettent de dégager un résultat significatif que pour les tassements vertébraux (manque de puissance).

L'étude WHI « estrogènes seuls » apportait des résultats similaires sur un échantillon de 10739 femmes hystérectomisées.

Ces données confirment que le THS a un effet protecteur sur l'ensemble des fractures, effet qui n'est, pour les femmes de 50 à 59 ans, vraiment significatif qu'au niveau vertébral.

3.2.3.3.4. Les résultats des études chez les femmes ostéopéniques

Une méta-analyse, portant sur 57 études randomisées THS *versus* placebo, rapporte que les gains de DMO, mesurée au niveau lombaire, sont constants aux doses standard. Ils varient sur trois ans de un à six pour cent en fonction des études. L'étude PEPI, prise en compte dans cette méta-analyse, suggère que l'augmentation de la DMO survient surtout la première année, avant de tendre vers un plateau. Les études n'ont pas mis en évidence de rôle du progestatif, du type d'estrogène, du mode d'administration et des modalités du schéma thérapeutique. L'effet dose est lui indiscutable.

3.2.3.3.5. Rémanence sur le risque fracturaire

Une première étude a porté sur 9 704 femmes ; celles-ci étaient classées en fonction de la prise antérieure ou non d'hormones : jamais utilisatrices (servant de référence), utilisatrices actuelles (depuis une durée moyenne de 12,7 ans) et utilisatrices antérieures (sur une durée moyenne 4,8 ans). Les risques relatifs de fracture respectivement de la hanche, du poignet et de l'ensemble des fractures non vertébrales, étaient estimés pour les utilisatrices actuelles à 0,60 [0,36-1,02], 0,39 [0,24-0,64] et 0,66 [0,44-0,80], c'est-à-dire significatifs. Cependant

l'effet de protection vis-à-vis des fractures devenait non significatif cinq à dix ans après l'arrêt du traitement, puisque pour les utilisatrices antérieures, ces risques relatifs étaient respectivement de 1,03 (0,61-1,55), 0,81 (0,62-1,07) et 0,94 (0,83-1,08). La prise, passée tardive ou précoce, du THS après la ménopause n'influait pas sur les résultats.

Une étude de cohorte a comparé 1 327 Suédoises de 50 à 81 ans ayant une fracture du col fémoral à 3 202 femmes témoins appariées. Les femmes utilisatrices d'un THS avaient un risque relatif de fracture du col fémoral significativement diminué à 0,35 [0,24-0,53]. Le risque relatif correspondant pour les anciennes utilisatrices n'était plus autant diminué mais demeurait significatif (0,76 [0,57-1,01]). Les femmes qui avaient eu une durée antérieure de traitement supérieure à cinq ans avaient un risque relatif de fracture significativement diminué, si l'arrêt du THS datait de moins de cinq ans (RR = 0,27 [0,08-0,94]) et voisin de « un » et non significatif si l'arrêt remontait à plus de cinq ans (RR = 1,07 [0,57-2,03]). Il n'y avait pas de différence entre voie per os et « patch » transdermique.

Après l'arrêt du THS la perte osseuse est accélérée et les marqueurs du remodelage osseux augmentent. Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer s'il existe des gains de DMO résiduels à distance du traitement (au-delà de cinq ans) et semblent indiquer que l'effet protecteur anti fracturaire persiste moins de cinq ans après l'arrêt d'un THS.

3.2.3.4. Sur les troubles cognitifs et la démence [14,15]

Dans l'étude WHIMS, le risque de démence augmente chez les femmes traitées avec des risques relatifs dépassant deux sur l'ensemble des sujets et quasiment dans tous les sous-groupes qui ont été étudiés, quelque soit la tranche d'âge et le niveau d'éducation considéré. Dans cette étude, environ 50% des cas de démence sont des maladies d'Alzheimer, la proportion de démence d'origine vasculaire ou mixte est un peu plus importante qu'attendue sur l'ensemble des femmes et chez les femmes traitées par l'association estroprogestative.

3.2.3.5. Sur le cancer du colo-rectal [14,15]

Les deux essais contrôlés randomisés de la WHI « estrogènes seuls » et « estroprogestatifs » ont étudié la question. Un effet protecteur significatif n'a été retrouvé que pour les traitements estroprogestatifs, l'effet semblant plus légèrement marqué pour le cancer du côlon que pour celui du rectum. Par contre, les auteurs rapportaient également que chez les utilisatrices d'estroprogestatifs, les cancers étaient plus étendus au moment du diagnostic. Ceci était significatif en termes d'envahissement ganglionnaire ($p = 0,002$) et de stade étendu (localisé/extension régionale ou métastase) ($p = 0,004$).

Le THS estroprogestatif a un rôle protecteur vis-à-vis du cancer colo-rectal, qui semble plus marqué pour le côlon que pour le rectum. En revanche les cancers semblent être plus avancés au diagnostic.

3.2.3.6. Sur le cancer du sein [14-15]

De nombreuses études se sont intéressées au lien entre prise de THS et survenue de cancer du sein, donnant lieu à une méta-analyse (publiée en 1997, correspondant essentiellement à des traitements par estrogènes seuls), à une quinzaine d'enquêtes d'observation publiées depuis, et à un essai randomisé évaluant dans un bras, une association estroprogestative (publiée en juillet 2002) et dans un autre bras, la prise d'estrogènes seuls (publié en avril 2004).

Les preuves accumulées vont dans le sens d'un risque du cancer du sein plus élevé chez les femmes ayant utilisé un THS que chez les non utilisatrices. Cet excès augmente avec la durée du traitement et disparaît quelques années après son arrêt. Par ailleurs les enquêtes récentes montrent une augmentation plus élevée avec l'association estrogène-progestatif qu'avec les estrogènes seuls.

L'essai contrôle randomisé WHI a démontré qu'une association continue d'un estrogène conjugué équin et d'acétate de médroxyprogestérone augmente le risque de cancer du sein. Il restait à savoir si cette augmentation de risque était extrapolable à d'autres types de THS et à une autre population que la population incluse de WHI (femmes en surpoids, distantes de la ménopause, à risque cardio-vasculaire élevé). Les résultats d'une très vaste étude d'observation, l'étude MWS (sur un million de femmes britanniques, publiée en août 2003) ont clairement montré que oui.

En France, l'étude E3N est une grande enquête de cohorte, avec 54548 femmes ménopausées prenant un THS. Ces femmes n'avaient pas pris de traitement au moins un an avant d'entrer dans l'étude, dans laquelle les données sur le statut ménopausique et la prise de THS ont été recueillies tous les deux ans entre 1990 et 2000. Les résultats suggèrent que même une faible durée d'utilisation (2,8 ans) peut augmenter le risque relatif de cancer du sein (1.2 [1.1-1.4]). Le risque relatif est de 1,4[1,2-1,7] pour les estrogènes seuls et de 1.3 [1.1-1.5] pour la combinaison estroprogestative. Le risque est significativement plus grand ($p < 0,001$) si on utilise des progestatifs de synthèse plutôt que de la progestérone micronisée, les risques sont respectivement 1.4 [1.2-1.7] et 0.9 [0.7-1.2]. D'autre part on retrouve une augmentation significative du risque quelque soit la voie d'administration des estrogènes (orale, transdermique ou percutanée) et ceci même après une durée de traitement inférieure à deux ans.

Il est à noter qu'une publication de décembre 2005 sur les femmes de la MWS a montré que le THS augmentait le risque de faux positifs à l'examen de la mammographie. Les risques relatifs sont 1.62 (1.43-1.83), 1.80 (1.62-2.01) pour les utilisatrices d'estrogènes seuls et de combinaisons estroprogestatives. On retrouve aussi une augmentation du risque quelque soit la voie d'administration et le type de traitement utilisé (séquentiel ou continu).

3.2.3.7. Sur le cancer de l'ovaire [14,15]

L'essai contrôlé randomisé de la WHI « estroprogestatif » ne montrait pas de différence significative entre utilisatrices et non-utilisatrices de THS vis-à-vis du cancer des ovaires (RR = 1,58 [0,77-3,24]).

Trois méta-analyses ont également été identifiées dont la plus grande, portant sur quinze études, regroupait la quasi-totalité des études des deux autres méta-analyses. La première, datant de 1998 et portant sur huit études cas-témoins et une cohorte, rapportait un odds ratio de cancer des ovaires lié au THS (en majorité estrogènes seuls) de 1,15 [1,05-1,27] pour toutes les utilisatrices, en cours ou anciennes. La deuxième datant de 1999 et portant sur quatre études cas-témoins rapportait un odds ratio de 1,71 [1,30-2,25]. La dernière méta-analyse, datant de 2000 et regroupant au total quinze études cas-témoins et portant sur 6 000 cas, concluait à une différence non significative entre utilisatrices et non-utilisatrices d'estrogènes seuls, mais les études étaient hétérogènes. Les autres études identifiées étaient également discordantes, l'étude « E3N » rapportait un risque non significatif (OR = 1,07 [0,57-2,01]), tous types histologiques confondus.

3.2.3.8. Sur le cancer de l'endomètre [14, 15]

On sait, depuis une trentaine d'année, que l'utilisation d'estrogènes seuls augmente l'hyperplasie de l'endomètre et le risque de cancer. Ce risque augmente avec la durée de traitement. L'utilisation d'un progestatif de façon séquentielle entraîne un risque variable selon le nombre de jours pendant lesquels le progestatif est utilisé.

- Moins de 10 jours par mois, le risque de cancer est encore multiplié par deux ou trois.
- Utilisé 10 à 24 jours par mois aucune augmentation du risque n'a été mise en évidence dans trois études.
- Une association estrogène-progestatif en continu semble sans effet sur le risque dans trois études cas témoins ; une quatrième cependant a trouvé un doublement du risque. L'essai WHI montre que l'utilisation pendant cinq ans en continu d'une

association œstrogène (0,625 mg CEE) + progestatif (2,5 mg MPA) n'augmente pas le risque.

Dans l'état actuel des connaissances, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre avec l'utilisation d'œstrogènes seuls est convaincante ; l'addition de progestatifs est indispensable. En séquentiel, un progestatif donné dix jours ou plus par mois n'a possiblement aucun effet sur le risque ; moins de dix jours par mois l'augmentation du risque est probable. En continu, l'absence d'effet sur le risque est probable. Ces conclusions s'appliquent à l'association CEE/MPA.

3.2.3.9. Sur le risque thrombo-embolique artériel [14-15]

3.2.3.9.1. Prévention primaire

Deux essais randomisés, portant sur une large population, permettent d'évaluer l'effet du THS sur le risque d'événements coronariens chez des femmes sans antécédent de coronaropathie. Ces essais, de la WHI, correspondent à deux sous-études. La première, WHI «œstroprogestatif», a concerné 16 608 femmes non hystérectomisées d'âge moyen 63,3 ans et la seconde, WHI «œstrogènes seuls», 10 739 femmes hystérectomisées d'âge moyen 63,6 ans. Dans la première étude, les femmes ont reçu une association d'œstrogènes équiniques et d'acétate médroxyprogestérone en continu ou un placebo. Cet essai a été arrêté prématurément en raison d'un bilan bénéfice-risque défavorable au traitement.

A l'arrêt de l'essai (suivi moyen 5,2 ans), on observait 188 infarctus du myocarde (IDM) dans le groupe traité et 147 dans le groupe placebo : le risque relatif était de 1,24 [1,00-1,54]. Cette augmentation du risque d'événements coronariens lié au THS était indépendante de l'âge et de la présence de facteurs de risques cardio-vasculaires tels que l'existence d'une hypertension, d'un diabète, de l'indice de masse corporelle et de la consommation de tabac. Par contre, l'augmentation du risque d'événements coronariens liée au THS était significativement plus importante chez les femmes ayant un niveau de LDL-cholestérol élevé. Chez les femmes prenant un THS, l'incidence annuelle des événements coronariens est de 0,37 % dans l'étude WHI « œstroprogestatif » et 0,49 % dans l'étude WHI «œstrogènes seuls». Le sur-risque d'événements coronariens lié au THS n'augmentait pas avec la durée du traitement ; il semble même qu'il était plus élevé la première année avec un RR de 1,81 [1,09-3,01].

Dans la seconde étude « œstrogènes seuls » de la WHI, il n'y avait pas d'élévation du risque relatif d'événement coronarien (0,91 [0,75-1,12]).

3.2.3.9.2.Prévention secondaire

Le THS a aussi été évalué en prévention secondaire chez 2 763 femmes coronariennes (âge moyen 66,7 ans) sur 4,1 ans dans l'étude HERS I. Les femmes recevaient un estrogène équin et de l'acétate de médroxyprogestérone. Il y a eu 172 événements coronariens dans le groupe traité et 176 dans le groupe placebo (RR = 0,99 [0,80-1,22]). Il n'y a donc pas d'augmentation globale du risque sur 4 ans, mais on observe un sur-risque la première année (RR = 1,52 [1,01-2,29]).

L'essai randomisé PHASE a comparé un traitement estroprogestatif transdermique au placebo chez 255 femmes, âgées de 67 ans en moyenne, et ayant des antécédents coronariens. Durant le suivi de 30,8 mois, il y a eu 53 événements coronariens dans le groupe traité et 8 dans le groupe placebo (RR = 1,49 [0,93 – 2,36]).

L'étude randomisée ESPRIT, menée au Royaume-Uni chez 1 017 femmes coronariennes, d'âge moyen 62 ans, a comparé le valérate d'estrogène au placebo. Durant le suivi de 24 mois, 62 événements coronariens sont survenus dans le groupe THS et 61 dans le groupe placebo (RR = 0,99 [0,70-1,41]).

L'ensemble des études montre que le THS estroprogestatif (WHI et HERS) ou estrogènes seuls (WHI « estrogènes seuls » et ESPRIT) n'exerce pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne, aussi bien chez les femmes ayant un bas niveau de risque cardio-vasculaire (WHI) que chez celles ayant des antécédents coronariens (HERS). Il existe même une augmentation du risque coronarien sous traitement estroprogestatif, dans la population WHI de femmes de 50 à 79 ans dont le risque cardiovasculaire de base est bas. L'augmentation du risque coronarien liée au THS, appliquée à des femmes à faible risque de base, ne justifie pas de ne pas prescrire ou d'interrompre un THS qui aurait un bénéfice attendu élevé d'autre nature.

Chez les femmes à haut risque cardio-vasculaire ayant déjà eu un accident coronarien, il n'existe globalement pas d'augmentation du risque coronarien lié au THS dans 3 essais randomisés ayant un suivi de deux à quatre années (HERS, ESPRIT, PHASE). Toutefois, l'étude HERS menée chez des femmes coronariennes a montré une augmentation du risque coronarien lié au THS durant la première année de traitement.

L'augmentation du risque coronarien durant la première année de traitement incite à ne pas prescrire de THS ou à l'arrêter s'il est déjà utilisé, chez des femmes à haut risque coronarien.

3.2.3.10. Sur le risque thrombo-embolique veineux [14,15]

La maladie veineuse thrombo-embolique est rare chez les femmes non ménopausées. Son incidence augmente rapidement avec l'âge, après la ménopause et atteint environ une personne sur cent par an après 75 ans. Elle se présente le plus souvent sous la forme d'une thrombose des membres inférieurs mais sa principale complication, l'embolie pulmonaire, explique environ 40% des événements cliniques. A côté des facteurs de risques génétiques, le statut hormonal des femmes (pilule, grossesse, traitement hormonal substitutif) constitue l'un des principaux déterminants de la maladie.

L'effet thrombogène des estrogènes a été largement étudié chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux et les résultats observés avec la pilule ont été le plus souvent extrapolés au THS. Certaines des contre-indications classiques du THS (maladies thrombo-emboliques, coronaropathies) trouvent ainsi l'essentiel de leur fondement scientifique. Les premières études réalisées dans ce domaine ont conduit à des résultats négatifs, mais des données récentes ont clairement montré que le THS multipliait par 2 à 3 le risque de maladie thrombo-embolique veineuse.

Chez les femmes prenant un THS, l'augmentation du risque thrombotique est particulièrement élevée en début de traitement et concerne les estrogènes seuls ou associés à un progestatif. L'effet est réversible en quelques semaines. Toutes les études ont été réalisées jusqu'à présent dans les pays anglo-saxons chez des femmes utilisant le plus souvent des estrogènes conjugués équiniques. L'influence des estrogènes administrés par voie transdermique a été étudiée récemment dans l'étude cas témoin ESTHER, menée en France. Les résultats confirment que le risque de thrombose est plus élevé chez les femmes utilisant des estrogènes oraux, comparé aux femmes non traitées, mais ils montrent surtout pour la première fois que ce risque n'est pas modifié chez les femmes utilisant des estrogènes transdermiques. L'impact des progestatifs sur le risque thrombotique a été peu étudié.

A partir des données d'incidence de la maladie veineuse thrombo-embolique observées en France, on peut estimer que plusieurs milliers de cas de thromboses veineuses pourraient être évitées par an dans notre pays en utilisant des estrogènes transdermiques. Chez les femmes à risque thrombotique veineux augmenté, le profil bénéfice/risque du THS pourrait être considérablement amélioré en utilisant la voie transdermique. Le THS reste contre indiqué chez les femmes présentant des antécédents récents et documentés de thrombose veineuse. Les estrogènes oraux ne devraient plus être prescrits aux femmes présentant un risque élevé de thrombose veineuse (présence d'une mutation thrombogène, obésité,...)

3.3. Les autres thérapies [10, 12]

De nombreux autres produits sont disponibles mais ils n'ont pas tous fait l'objet d'études approfondies.

La tibolone (Livial®) serait intéressante mais des études plus sérieuses sont nécessaires. Le refus de prise en charge, par l'assurance maladie, de cette thérapie est un frein à son développement.

L'homéopathie permet de traiter tous les symptômes de la ménopause, mais avec les limites qu'on lui connaît.

Le raloxifène, Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux Estrogènes, (Evista®) a peu d'influence sur les troubles climatériques, son action est essentiellement sur l'ostéoporose. Il est donc plus indiqué chez les femmes à risque fracturaire important (à partir de 60 ans environ).

Les phyto-estrogènes sont des compléments alimentaires, ils ne sont pas considérés comme des médicaments. Selon la revue Prescrire de septembre 2003, le seul effet mis en évidence est une diminution modeste de la fréquence des bouffées de chaleur, qui évoluent déjà favorablement sous placebo. D'autre part, il est déconseillé, par l'AFFSA, depuis mars 2005, de consommer ces phyto-estrogènes à fortes doses et de façon prolongée.

La vitamine E peut s'avérer efficace contre les bouffées de chaleur de très faible intensité. Le veralipride (Agreal®) présente une alternative intéressante, mais ces effets secondaires ne sont pas négligeables. La bêta alanine (Abufène ®), en revanche, semble avoir des effets plus limités.

Pour l'ostéoporose, le calcium et la vitamine D ont montré leur efficacité. Les bisphosphonates aussi, mais la prise en charge par l'assurance maladie, pour ces derniers, ne peut se faire qu'en cas de fractures ostéoporotiques avérés.

Conclusion : Le traitement hormonal substitutif n'a pas fini d'être étudié, de nombreuses études ne sont pas complètement interprétées. Beaucoup de question se posent encore, notamment sur l'extrapolation des résultats des études anglo-saxonnes au THS « à la française ». Mais qu'en est-il exactement de ce traitement ? Nous allons donc dans la partie suivante étudier les traitements prescrits au service de gynécologie de l'hôpital Maillot à Briey (Meurthe-et-Moselle).

4. Le THS à l'Hôpital François Maillot de Briey

4.1. Histoire et situation socio-économique de Briey [18]

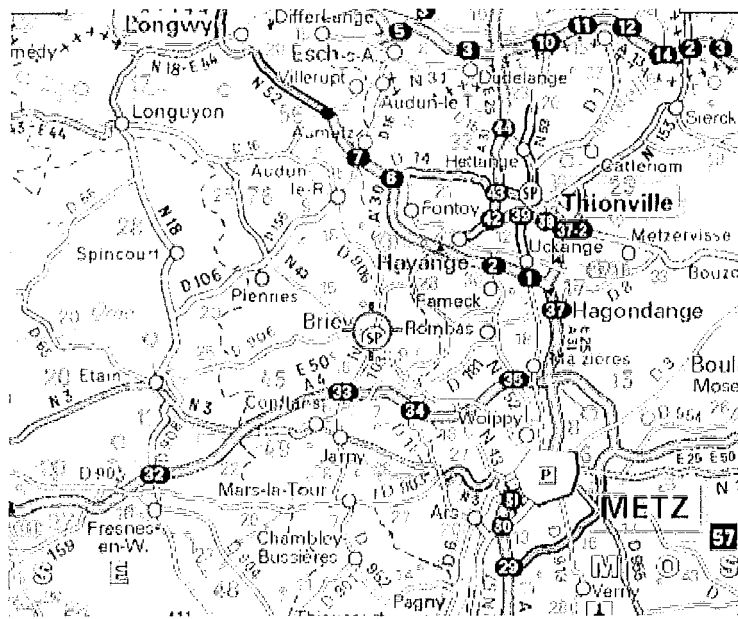


Figure 3 : Briey et ses alentours

Le nom de Briey viendrait du celtique "Briga" qui signifie forteresse. Elle a pris naissance sur un éperon rocheux qui domine la vallée du Woigot. Elle fut d'abord un poste de guet des Gaulois, puis un oppidum Gallo-Romain avant de devenir une véritable forteresse au Moyen Âge, avec un puissant château fort ceinturé de murailles au Xe siècle. Elle entra dans le domaine des Comtes de Bar, puis des Ducs de Lorraine et dépend de l'Empire Germanique jusqu'en 1766 lors de la réunion de la Lorraine et du Barrois à la couronne de France.

La vocation militaire de Briey, par ailleurs centre administratif et économique, s'affirma en de maintes occasions avec des fortunes diverses. Elle fut conquise par Charles le Téméraire puis mise à sac lors de la Guerre de Trente Ans. Sa citadelle est rasée par les Français. Dès lors, ce fut une petite ville paisible avec ses nobles, ses riches bourgeois et son petit peuple d'artisans et d'ouvriers.

Grâce à Napoléon Ier, Briey, tour à tour Comté, Châtellenie, Prévôté, Bailliage, devient Sous-Préfecture du département de la Meurthe-et-Moselle. 1881 marqua le développement minier et sidérurgique de la région. Cette formidable expansion, autour de Briey, fit du Nord lorrain un des bassins les plus riches et les plus dynamiques de la France. La population s'accroît de l'apport d'immigrants italiens et polonais y faisant souche. La crise sidérurgique a profondément atteint le haut pays de Briey (Homécourt, Jarny, Jœuf, Longwy). Le taux de chômage dans la zone d'emploi de 9.6% au 31 décembre 2004 y est toujours supérieur à la moyenne nationale.

Briey s'honore de compter quelques personnages célèbres : sous la Révolution, le député Adrien DUQUESNOIS, au XIXe siècle, le Docteur François MAILLOT qui utilisa en Algérie la quinine pour soigner le paludisme, enfin l'écrivain Louis BERTRAND.

4.2.Présentation de l'Hôpital de F. Maillot [17]

4.2.1.Histoire de l'Hôpital

Briey, sous-préfecture de Meurthe-et-Moselle, possède une infrastructure hospitalière depuis 1700. L'Hôpital Maillot fut construit en 1975 en remplacement de l'Hôpital Civil devenu trop vétuste et qui ne respectait plus les normes de sécurité. Il se situe à l'Ouest de Briey en bordure de la forêt de Napatant, entre le lycée Louis Bertrand et la Cité Radieuse de Le Corbusier

Le Centre Hospitalier est le témoin d'une forte tradition hospitalière. En effet, il est l'héritier de la Maison Dieu (en activité au début du XIIIe siècle) élevée devant la porte Sud de la ville, de la Maison de la Charité créée en 1760, en haut de la Grand Rue, de l'Hospice Civil institué sous le Premier Empire et de l'Hôpital Civil d'Arrondissement, à la ville haute, à l'angle de la rue Carnot et de l'ancienne rue de l'Hôtel de Ville.

Le nouvel établissement fut inauguré en 1978 par Madame Simone Veil alors ministre de la santé. En 1985, la Clinique des Mines, institution privée de Briey, après de graves difficultés financières est mise sous syndic pour une période test de trois mois. A l'issue de ce trimestre, la clinique dépose son bilan. L'Hôpital Maillot reprend l'actif, réembauche les deux cent personnes travaillant alors aux Mines, devenant le seul centre hospitalier de la ville et donnant par la même occasion naissance au Centre Hospitalier Général de Briey. Aujourd'hui devenue annexe de ce dernier, la Clinique des Mines, devenue le Centre Stern, possède principalement un service pour personnes âgées et un service de rééducation fonctionnelle.

4.2.2.Origine du nom

Si la Maison de Charité a reçu le nom de Sainte Anne, l'Hôpital Civil, lui, n'a jamais été baptisé. Il a fallu attendre l'édification du nouvel hôpital pour qu'un nom soit donné à l'établissement hospitalier public, celui de François Clément Maillot. Ce dernier est un authentique Briotin. Il a vu le jour au cœur de la ville haute, le 13 février 1804. Son père, Nicolas François, était officier de santé. François Clément Maillot descendait d'une famille noble, les Maillot de la Treille qui possédaient avant 1789, la seigneurie de Spincourt. Il poursuit des études secondaires au Lycée Impérial de Metz où il obtint le baccalauréat. Il entra ensuite à l'Hôpital Militaire d'Instruction de Metz. François Clément dut conquérir les grades de « chirurgien sous-aide » (1823) et de « chirurgien sous-aide major » (28 novembre 1825). Il soutint sa thèse de Doctorat en Médecine à la Faculté de Médecine de Paris le 22 février 1828.

Il est ensuite affecté à l'Armée du Nord et deux mois et demi plus tard à l'Hôpital Militaire d'Ajaccio. C'est en Corse qu'il commença à nourrir son intérêt pour les fièvres des pays chauds, (le paludisme appelé à l'époque malaria ou fièvre des marais). Il fut appelé comme Médecin Ordinaire à Alger le 20 août 1832. Nommé à l'Hôpital Militaire de Bône (ancien nom de Annaba, Port d'Algérie Orientale), le 4 mars 1834, il est confronté à une hécatombe de malaria dans toute l'armée d'Algérie.

Le Docteur Maillot fut un des premiers à rechercher la nature et les causes du mal et en trouva le traitement et la guérison. A la suite de nombreuses observations, il en vint à conclure au caractère palustre (dû au paludisme) des fièvres d'Algérie qui jusqu'alors avaient été traitées comme la fièvre typhoïde de nos climats. Rompant avec les idées de l'École, il abandonna les saignées tant prônées par le Docteur François Broussais (1772-1838) et prescrivit le sulfate de quinine à haute dose, substance découverte sans doute avant lui, mais peu connue et peu employée jusqu'alors toujours à faible dose.

Il quitta Bône à la fin de l'hiver 1835 et fut affecté à l'Hôpital de Douai, le 21 juillet 1835 puis à l'Hôpital de Belle Isle en mer, le 15 octobre 1835. Le 14 décembre de la même année, il fut nommé là où il avait appris la médecine, à l'Hôpital Militaire d'Instruction de Metz, en qualité de Médecin Ordinaire et de Professeur (de 1837 à 1844). C'est à cette époque (1839) que le médecin briotin a été promu Chevalier de l'Ordre de la Légion d'Honneur avant d'être élevé au grade de Médecin Ordinaire de Première Classe le 23 novembre 1844. Il a ensuite été promu Officier en 1858, et reçut la Croix de Commandeur de la Légion d'Honneur en 1861.

Sa carrière se poursuivit à l'Hôpital d'Instruction Militaire de Lille où il fut nommé Professeur le 7 décembre 1844. Il fut promu Médecin de Deuxième Classe le 29 août 1847. En 1850, il est appelé à l'École d'Application du Val de Grâce, au rang de Professeur de Clinique. Les promotions continuent de se succéder : en 1852, il est nommé Médecin Principal de Première Classe et Médecin Inspecteur. Le 4 septembre 1856, il est nommé membre du Conseil de santé, il en devient le président le 26 août 1864. C'est le couronnement d'une carrière bien remplie qui prendra fin le 30 mars 1868 par une mise à la retraite bien méritée.

François Clément Maillot est tombé dans l'oubli après l'assaut de ses détracteurs. Il y est resté jusqu'en avril 1881 au Congrès d'Alger. Il fallut qu'un médecin principal d'armée, le Dr J. Cuinet, formât le projet d'exposer aux assises scientifiques de la métropole française d'Algérie, l'œuvre sauvegardienne et vulgarisatrice de Maillot.

François Clément Maillot s'est éteint le 24 juillet 1894 à son domicile parisien. Il était âgé de 90 ans. Il repose au cimetière Montparnasse à Paris.

4.2.3.Situation du Centre Hospitalier Général Maillot (d'après les statistiques du DIM)

4.2.3.1.Fréquentation

Lors de l'année 2003, 17258 séjours ont été effectués au centre hospitalier général soit une évolution de 0,77% par rapport à l'année 2002 mais une baisse de 2,94 % par rapport à l'année 2001. Le centre maintient donc son activité. En ce qui concerne le nombre de lits, ce dernier reste stable, il passe de 487 en 2001 à 486 en 2002 jusque 490 en 2003.

4.2.3.2.Moyenne d'âge des patients

On note entre l'année 2002 et l'année 2003 une augmentation du nombre de séjours des 46-60 ans de 8,19% ainsi que pour les plus de 70 ans à hauteur de 7,70%. En revanche les baisses les plus notables sont celles des 1-15 ans avec -6,64% et les 61-69 ans avec - 6,43%. Ci dessous le tableau récapitulatif de l'évolution du recrutement selon l'âge de 2001 à 2003.

4.2.3.3.Les pathologies les plus soignées

Au centre hospitalier de Briey le plus grand nombre de séjour en 2003 est pour la chimiothérapie pour tumeur, en séances. En seconde position viennent les accouchements par voie basse sans complication significative. On note aussi les nouveau-nés de plus de 2500g et plus, sans problème significatif, les endoscopies sous anesthésie, en ambulatoire.

Si on refait le classement en production de points ISA on retrouve en tête les interventions majeures sur les articulations et greffes de membres, les accouchements par voie basse sans complication significative, les pathologies rachidiennes relevant d'un traitement médical et les œdèmes pulmonaires et détresse respiratoire.

4.2.3.4.Origine des admissions

La population drainée par le Centre Hospitalier provient de trois départements. En effet on retrouve en tête la Meurthe-et-Moselle qui a fourni 79,8% des admissions en 2003. On retrouve ensuite la Moselle avec 13,6% et la Meuse avec 5,72%. On remarque ainsi que la population qui fréquente le centre est essentiellement Meurthe-et-Mosellane. Les cantons les plus concernés sont ceux de Briey, Conflans-en-Jarnisy, Audun-le-Roman, Homécourt et en moindre proportion celui de Moyeuvre-Grande

4.2.4. Le service de gynécologie maternité

Ce service est composé de douze lits pour la gynécologie et de quinze lits pour la maternité. Il est encadré par le Dr Perrin, chef de service, et les Dr Dietsch, Villeroy de Galhau et De La Chapelle. Il a connu une augmentation de son activité depuis l'année 2000. En effet le nombre de séjours est passé de 781 en 2000 à 834 en 2003 pour le secteur gynécologie et de 830 à 983, pour la même durée, pour le secteur obstétrique.

Le service de gynécologie est le plus souvent fréquenté pour curetages, cônisations pour des affections non malignes, avortements avec aspiration, curetage et hystérectomie. En ce qui concerne la maternité, on retrouve les accouchements par voie basse sans complication significative, les césariennes sans complication significative et les affections de l'ante-partum, avec ou sans intervention chirurgicale, avec complications.

4.2.5. Le centre hospitalier en Lorraine

Le Centre Hospitalier de Briey est le cinquième producteur de points ISA de la région sur 29 établissements. Il se situe derrière le CHU Nancy, les CHR Metz-Thionville, Epinal et Verdun. Il accuse une baisse d'activité supérieure à la moyenne régionale et connaît une augmentation de charges plus importante que cette moyenne. Mais il conserve néanmoins une valeur moyenne du point ISA parmi les plus faibles de la région.

4.3.Enquête

4.3.1.Matériel et méthode

4.3.1.1.Autorisation du chef de service et des médecins pour l'accès aux dossiers et mise au point d'un questionnaire

Suite aux annonces de décembre 2003 de l’Afssaps nous avons donc décidé, en accord avec le Dr Perrin, chef du service gynécologie-maternité, de lancer une étude des prescriptions de traitement hormonal substitutif lors des consultations publiques et privées du service. Il a donc fallu, dans un premier temps, recueillir les autorisations des différents gynécologues exerçant au sein du service (les Dr Perrin, Dietsch, De la Chapelle, et Villeroy de Galhau) afin d’accéder aux dossiers rédigés par les médecins. Cette demande a été faite le 21 janvier 2004. Tous ont répondu favorablement.

Dans un deuxième temps, il a fallu établir un questionnaire, outil de travail, afin d’analyser les dossiers des patientes. Celui-ci a été élaboré avec l’aide du Dr Perrin, et de Mlle Paulus, pharmacienne assistante des hôpitaux. De plus, il a été modifié au cours de l’étude en fonction des données trouvées dans les dossiers.

On a donc recherché sur l’ensemble des dossiers patients les renseignements suivants :

Tableau VI : Renseignements recherchés dans l’étude

Date de naissance	Les troubles associés
Lieu d’habitation	La prise ou non d’un THS
Situation familiale	Les détails du traitement
Nombre d’enfants	Les changements de traitement
La méthode de contraception	La régularité des consultations
Les antécédents familiaux	Le poids et son évolution
Les antécédents chirurgicaux gynécologiques	Les examens suivants : mammographie, frottis, et ostéodensitométrie
L’année de diagnostic de la ménopause	Le développement ou non d’un cancer, sa localisation et son évolution
Le contexte physiopathologique	

4.3.1.2.Choix des dossiers

Toujours en concertation avec le Dr Perrin, nous avons décidé de ne prendre en compte que les dossiers des patientes nées en 1944 et avant, ceci afin d'avoir un certain recul sur le traitement hormonal et pour essayer de dégager les effets à long terme. Toutes les patientes avaient donc 60 ans et plus en 2004.

Les dossiers sont stockés au secrétariat du service de consultation de gynécologie de l'hôpital. Ils sont classés par ordre alphabétique. Il y a cinq ans de stock, c'est à dire que les dossiers sont gardés cinq ans après la dernière consultation. Nous nous retrouvons donc avec des dossiers où la dernière consultation date de 2000, 2001, 2002, 2003 ou 2004.

Le choix des dossiers se fait par ordre alphabétique en commençant par la lettre A. Dans un premier temps. Les dossiers ont été étudiés jusque fin août 2004, période à laquelle la saisie informatique a été faite. Dans un second temps, en janvier 2006, tous les dossiers encore au service ont été revus afin de dégager une tendance sur l'utilisation du traitement après 2004.

Les dernières informations collectées datent donc de janvier 2006.

4.3.1.3.Enregistrement des réponses de chaque dossier

Les dossiers choisis sont étudiés à la pharmacie de l'hôpital. Ils ne sont bien évidemment pas sortis de ce lieu. Le secret médical est conservé en attribuant un numéro d'anonymat à chaque dossier. Lorsqu'ils doivent rester quelques jours à la pharmacie, ils sont conservés dans le bureau de Mlle Paulus. Une liste, mise à jour régulièrement, est fournie aux secrétaires du service afin qu'elles connaissent les dossiers manquants ou qui ont manqué.

La saisie informatique se fait donc en septembre 2004 avec 210 dossiers étudiés. Le logiciel utilisé est la base de données Microsoft Access, présente sur un des ordinateurs de la pharmacie et de plus facilement échangeable.

4.3.2.Interprétation des données

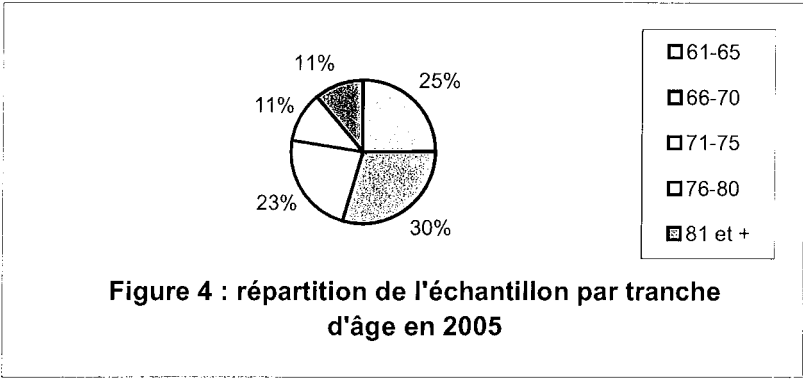
La base de données est confiée au service d'épidémiologie du Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy à l'Hôpital Marin en novembre 2005. C'est Mr Roederer, statisticien, qui s'occupe des données. Les premiers résultats me parviennent donc en décembre 2005.

4.4. Résultats

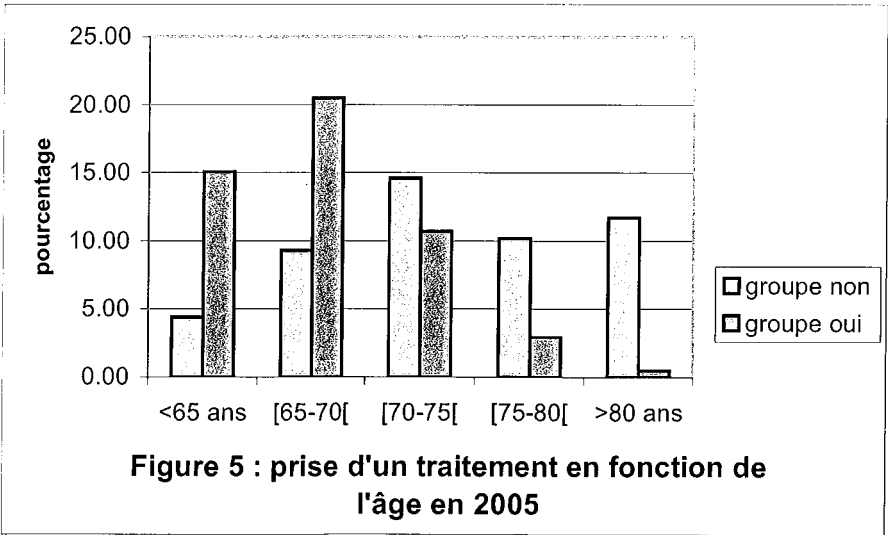
4.4.1. Description démographique de l'échantillon

4.4.1.1. Age moyen de l'échantillon en 2005

Le calcul de l'âge moyen donne le résultat suivant : 70,89 ans écart-type 7,16 ans. On a donc un échantillon relativement âgé, c'est ce que l'on cherchait afin d'avoir du recul sur la prise du traitement hormonal. Regardons maintenant la distribution par tranche d'âge :



Un peu plus de la moitié de l'échantillon avait moins de 70 ans en 2005 et les trois quarts avaient moins de 75 ans. L'échantillon, avec un écart type de 7,16 ans, est relativement homogène. En rapprochant ces données à la moyenne d'âge (70,89 ans), on constate que la majorité de l'échantillon est composée des femmes les plus jeunes. Ces femmes avaient donc 60 ans en moyenne en 1994 avec, pour la moitié d'entre elles, un âge compris entre 50 et 60 ans. Ces dernières ont donc été pleinement concernées par l'essor du traitement hormonal substitutif en France durant les années 1990. Les plus anciennes ont, en revanche, été moins concernées. Relions maintenant ces paramètres à ceux du traitement.

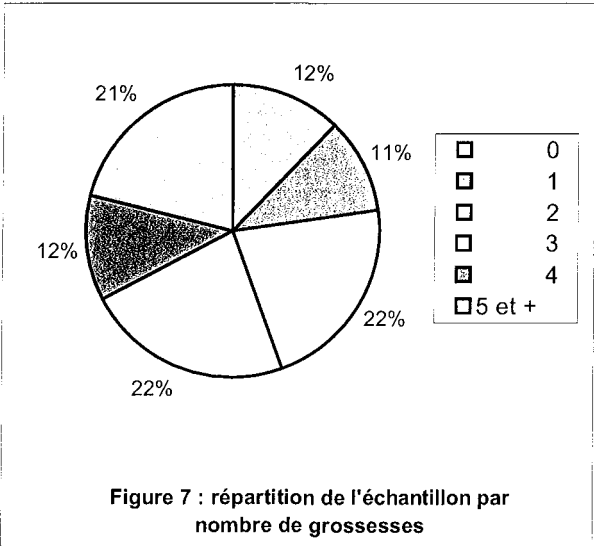
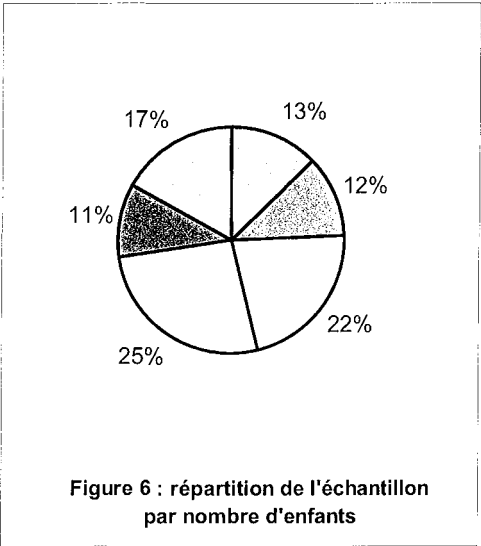


En effet, on pouvait se demander si toutes les femmes de cet échantillon avaient eu un même accès au traitement. Pour cela nous avons donc divisé celui-ci en classes d'âge et avons regardé la proportion de femmes ayant pris un THS. Ce croisement est représenté par la figure précédente qui met en évidence une différence entre les femmes de moins de 70 ans et les plus anciennes. En effet, les plus jeunes ont majoritairement pris un THS alors que les autres ne l'ont pas fait. Le test du Khi-Deux est ici significatif ($p=1,8*10^{-6}$).

Ceci s'explique par l'essor du traitement dans les années 1990, les femmes les plus jeunes ont été plus marquées par la communication autour du THS. Les femmes les plus anciennes sont donc les moins nombreuses à avoir pris un traitement alors que les plus jeunes ont été plus largement traitées.

4.4.1.2. Nombre d'enfants, en moyenne, et nombre moyen de grossesses

Le nombre moyen d'enfants est de 2,86 par femme avec un écart-type de 2,15 pour 3,14 grossesses écart-type 2,61. On remarque donc que le nombre de grossesses est supérieur de 0,28 à celui des enfants ce qui rend compte d'un nombre relativement important de fausses couches. Le nombre d'enfants peut paraître élevé mais ces femmes étaient en âge de procréer durant les Trentes Glorieuses où les taux de natalité étaient plus importants que ces dernières années.

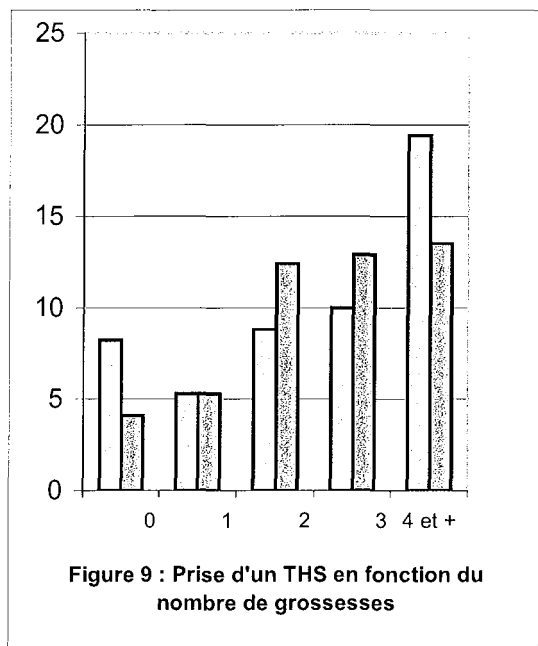
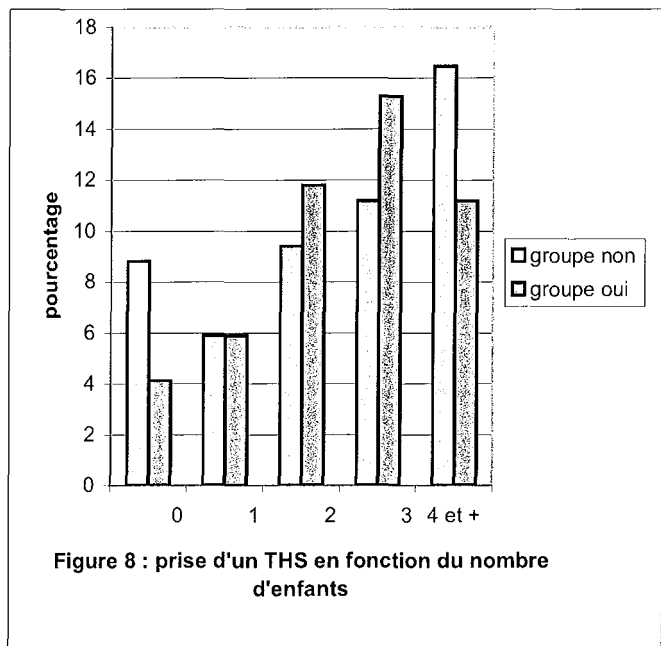


Regardons maintenant la répartition de l'échantillon en fonction du nombre d'enfants on remarque que la moitié des femmes a eu deux ou trois enfants, que 13% de celles-ci n'en ont pas et qu'un quart d'entre-elles a eu quatre enfants et plus.

La majorité de l'échantillon est donc composée de femmes ayant eu trois enfants ou moins. Les femmes ayant eu plus d'enfants, sont beaucoup moins nombreuses. Comparons maintenant les chiffres du nombre d'enfants à celui du nombre de grossesses, on se rend compte qu'ils sont presque identiques, sauf pour le dernier groupe (cinq et plus) pour lequel le pourcentage passe de

17 à 21%. Ce sont donc les femmes qui ont eu le plus d'enfants qui ont eu le plus grand nombre de grossesses interrompues.

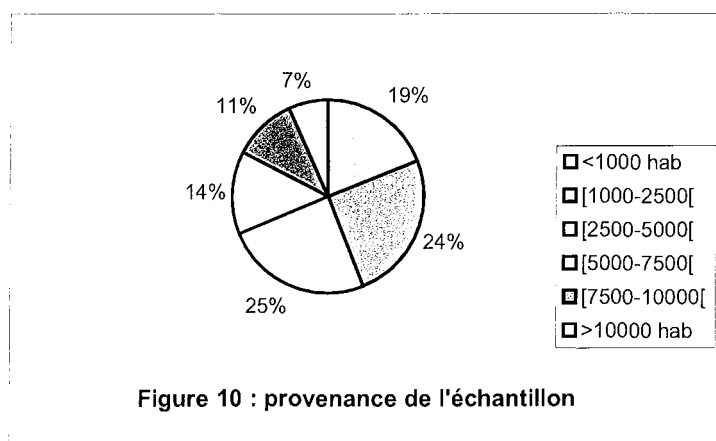
Relions maintenant ces données à celles de la prise ou non d'un THS, on obtient les résultats suivants :



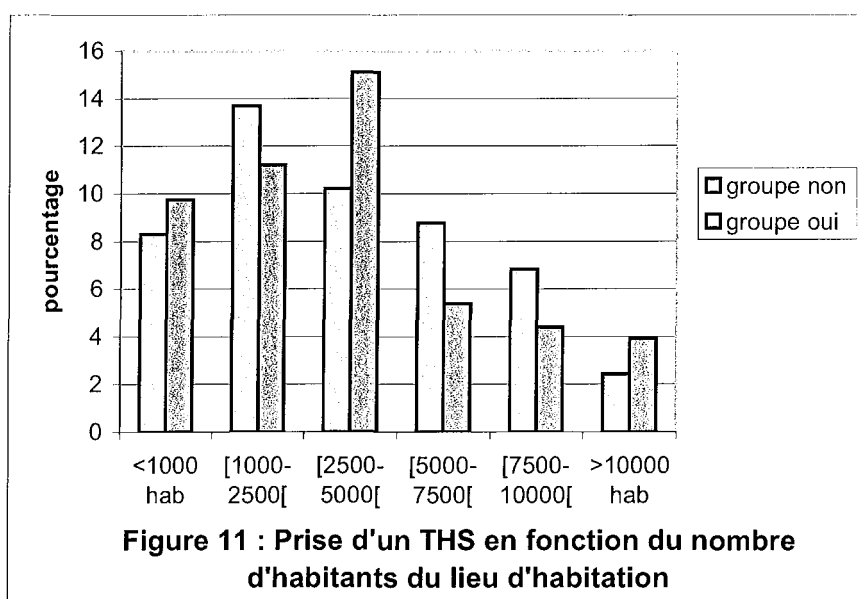
On remarque que les femmes sont plus nombreuses à prendre un traitement si elles ont eu deux ou trois enfants. Lorsqu'elles ont eu un enfant, elles sont aussi nombreuses à avoir pris un traitement qu'a ne pas en avoir eu. Elles sont moins nombreuses à prendre un THS si elles n'ont pas eu d'enfant ou si elles en ont eu quatre ou plus. Mais on ne peut conclure, vu le test du Khi-deux, $p=0,291$, pour le croisement de gauche et $p=0,357$ pour celui de droite.

4.4.1.3.Effectif de l'échantillon en fonction du nombre d'habitants de leur lieu d'habitation

Intéressons nous maintenant au nombre d'habitants du lieu d'habitation des patientes. Le chiffre pris en compte étant celui trouvé au recensement de 1999, seule source officielle à cette heure.



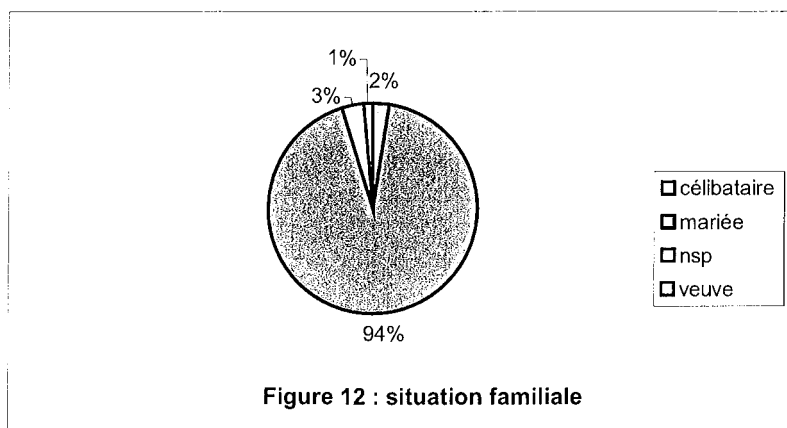
On remarque ici que les patientes viennent, pour la plupart, de villes ou villages de moins de 5000 habitants. En effet, ce groupe forme presque 70% des patientes qui fréquentent le service. De plus, la moitié des patientes viennent de villes ou villages dont le nombre d'habitants est compris entre 1000 et 5000 habitants. La population est donc plutôt rurale. On notera que seulement un tiers des patientes viennent de villes de plus de 5000 habitants. Ceci s'explique du fait de la proximité géographique du centre hospitalier de Metz, ainsi que celui de Thionville, qui draine une partie des patientes des grandes villes environnantes.



Si l'on croise ces données avec celles de la prise ou non d'un THS, on obtient alors le graphique précédent. Il est difficile, ici, de tirer des conclusions étant donné le résultat du test du Khi-deux ($p=0.295$). Cependant on peut dire que dans les petites villes (entre 2500 et 5000 habitants), les femmes qui ont pris un THS sont plus nombreuses. Cette tendance s'inverse pour les villes plus importantes (de 5000 à 10000 habitants). Elle s'inverse à nouveau pour les plus grandes villes. Dans les petits villages, le nombre de femmes ayant pris un THS est plus important, à l'opposé de ce que l'on remarque dans les plus gros villages.

4.4.1.4. Situation familiale de l'échantillon

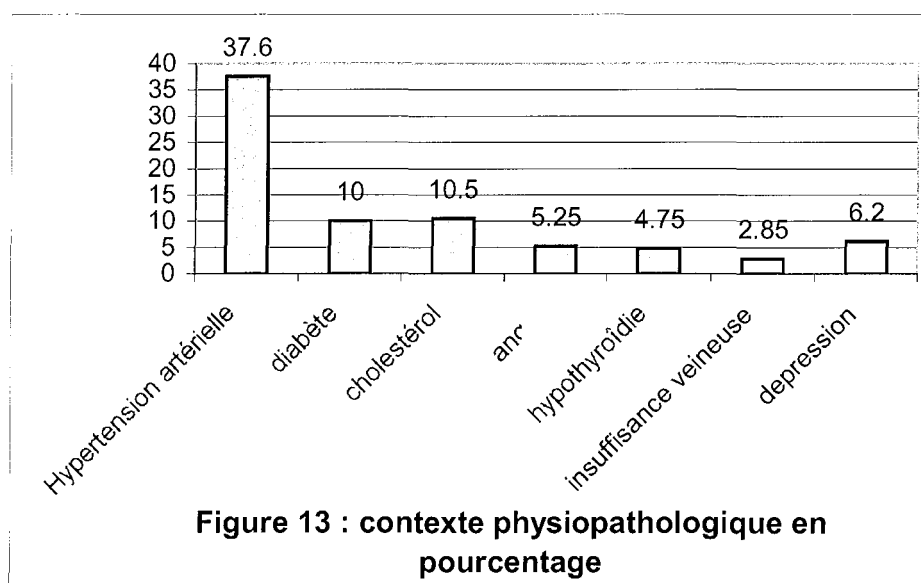
On remarque ici que presque la quasi toutes les femmes est ou a été mariée. La catégorie socioprofessionnelle n'étant pas mentionnée dans les dossiers ni-même la profession, on ne peut pas faire de statistiques avec ce paramètre.



4.4.2. Données médicales

4.4.2.1. Contexte physiopathologique

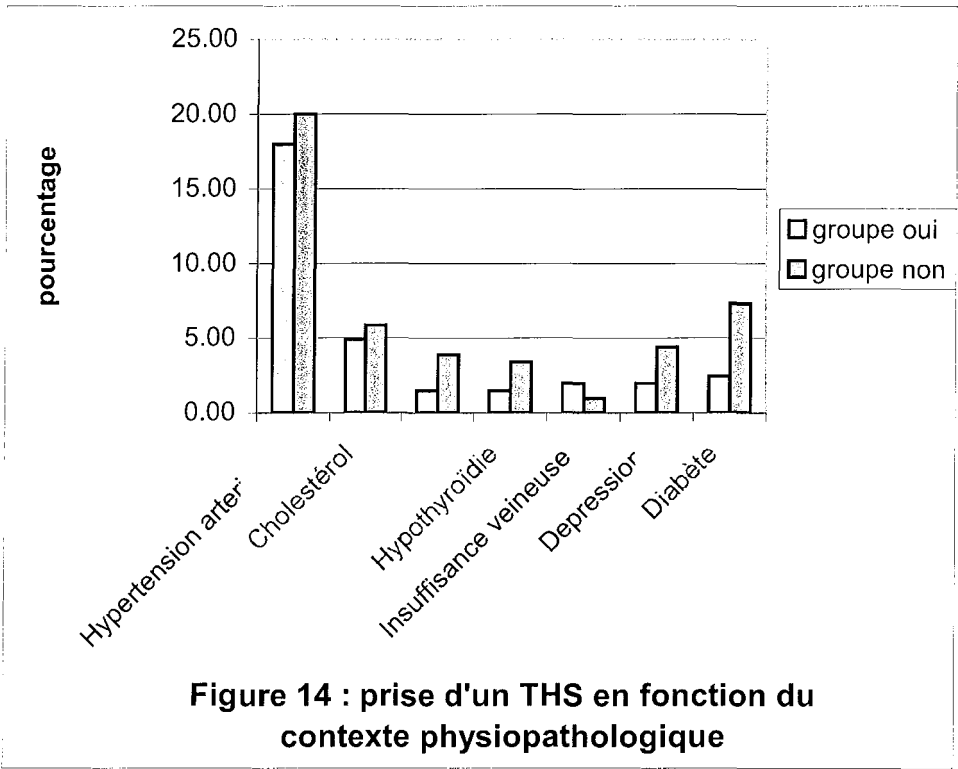
Ici, on va regarder le contexte physiopathologique des patientes.



On peut remarquer que près de 37% des femmes souffrent d'hypertension artérielle, il y a donc une forte proportion de patientes avec des problèmes cardio-vasculaires. A ce chiffre, il faut ajouter les 10,5% de femmes qui sont traitées pour le cholestérol, et les 5% qui ont un problème d'angor. Le risque cardio-vasculaire est donc très important dans cet échantillon. Ceci peut s'expliquer par l'âge élevé de l'échantillon (70 ans en moyenne en 2005). On ne connaît pas, en revanche, l'état d'autres facteurs de risques comme l'IMC.

On trouve ensuite 10% de femmes traitées pour le diabète. De plus, une forte proportion de femmes sont soignées pour la dépression (6%), sachant que, dans ce cas la maladie n'est notée que lorsqu'elle est traitée.

Ces données croisées à celles du THS donnent le tableau suivant :



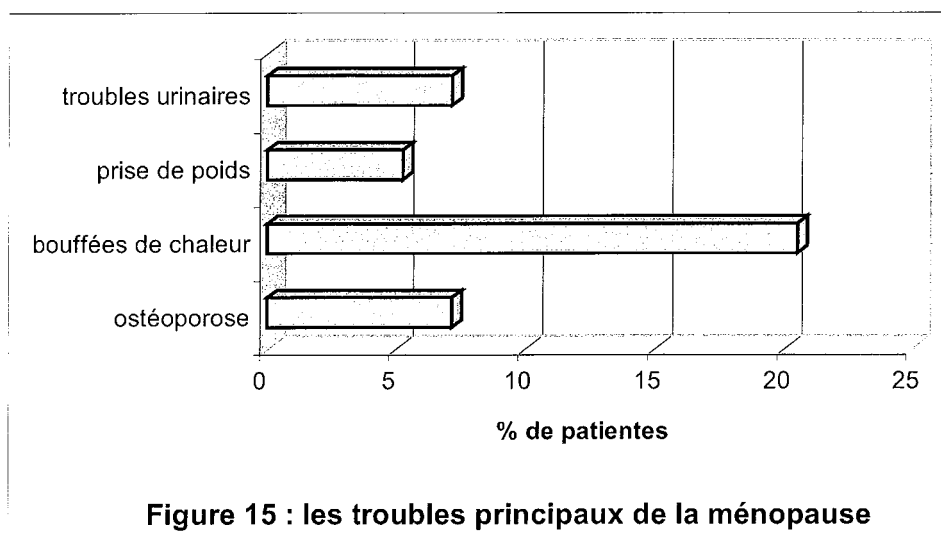
Le pourcentage de femmes traitées pour la ménopause est toujours inférieur à celui des femmes non traitées, pour chaque catégorie de contexte physiopathologique. Le test du Khi-deux n'est, dans ce cas, jamais significatif sauf pour le diabète ($p=0.0198$). Les femmes suivies pour des problèmes de diabète sont donc moins traitées que les autres. Cette différence est certainement due au fait que ces patientes diabétiques étant déjà amenées à prendre une thérapie lourde, ne souhaiteraient donc pas prendre d'autres médicaments. De plus, le suivi du traitement chez ces femmes, souvent pluri-pathologiques, est beaucoup plus délicat. De ces deux tableaux, on peut émettre l'hypothèse que les femmes qui prennent un traitement de la ménopause sont en général en bonne santé.

4.4.2.2.Age moyen de diagnostic de la ménopause

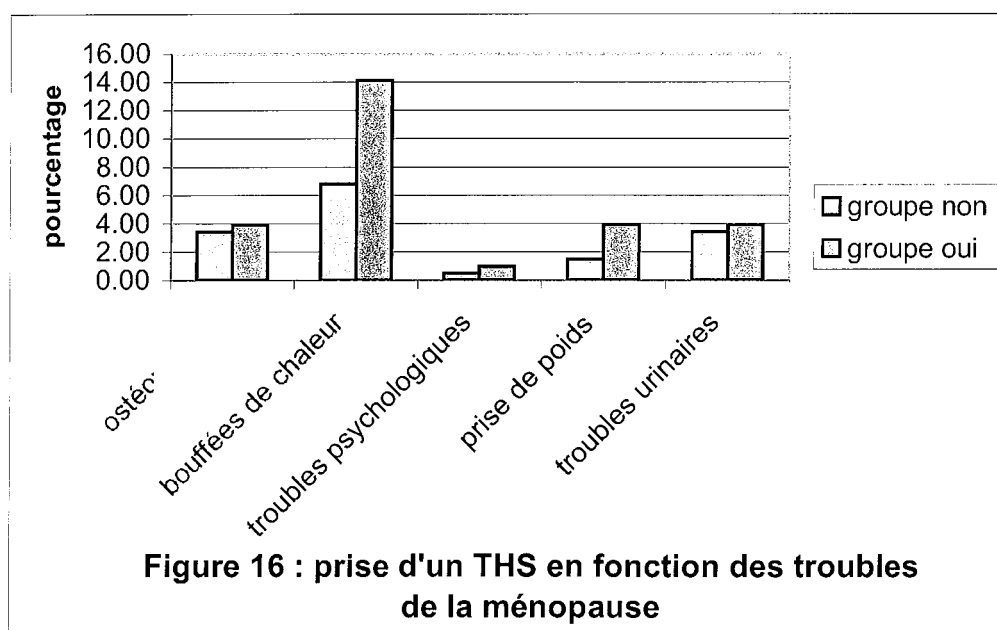
Ce calcul donne le résultat suivant : 50,20 ans, avec un écart-type de 3,81 ans. Ce chiffre est conforme aux données nationales et internationales qui situent l'âge de la ménopause autour de 50 ans. L'écart type est faible, ce qui rend compte d'une bonne homogénéité de l'échantillon.

4.4.2.3. Les troubles associés à la ménopause

Dans ce paragraphe nous allons essayer d'évaluer la proportion de femmes pour laquelle la ménopause est associée à des troubles.



Sur ce graphique sont regroupés uniquement les troubles les plus souvent mentionnés sur les dossiers. On retrouve donc en tête les bouffées de chaleur avec presque 20 % de patientes qui s'en plaignent. Ensuite on a, à égalité, les troubles urinaires ainsi que l'ostéoporose. La prise de poids est mentionnée dans 5 % des dossiers. Les bouffées de chaleur sont donc les principaux ennuis ressentis par les patientes venant consulter. Mais ces gênes occasionnées par la ménopause les amènent-elles à prendre un traitement ? C'est ce que nous voyons dans le tableau suivant :



Le groupe de femmes traitées est toujours plus important que celui des femmes non traitées. Le test du Khi-deux ne permet de dégager un résultat significatif que pour les bouffées de chaleur ($p=0.0091$). Ces femmes prennent plus facilement un traitement que les autres. Ceci est tout à fait normal, une des indications du THS est le syndrome climatérique.

4.4.2.4. Les antécédents contraceptifs

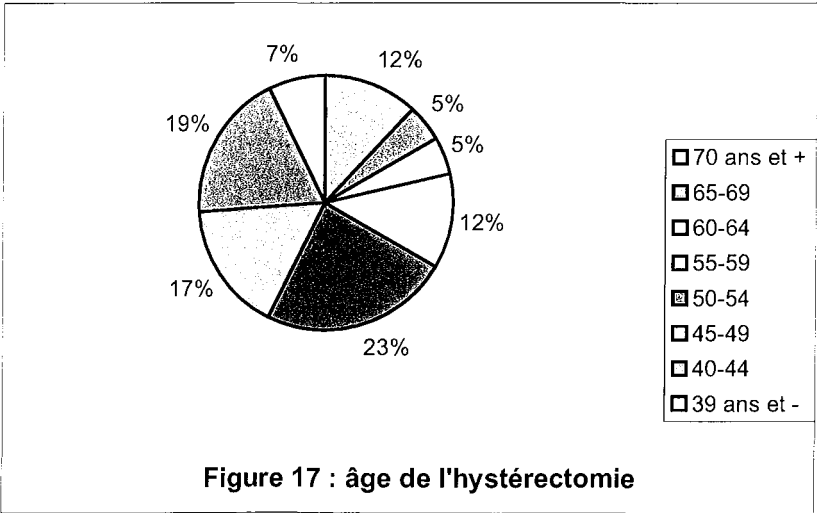
Il n'est pas possible de dégager une tendance sur l'utilisation antérieure d'une méthode de contraception. En effet, ce paramètre n'est pas renseigné dans un nombre suffisant de dossiers. De plus, la légalisation de la contraception hormonale date de 1967, en France. Les plus jeunes femmes de l'échantillon avaient 23 ans. Peu d'entre-elles ont du en bénéficier.

4.4.2.5. Antécédents chirurgicaux

Dans ce paragraphe, nous ne parlerons que des antécédents chirurgicaux de type gynécologique, c'est à dire de l'hystérectomie (ablation chirurgicale de l'utérus) et de l'annexectomie (ablation chirurgicale du ou des ovaires), pouvant être unilatérale ou bien bilatérale.

Proportion de femmes hystérectomisée	
Oui	27%
Non	73%

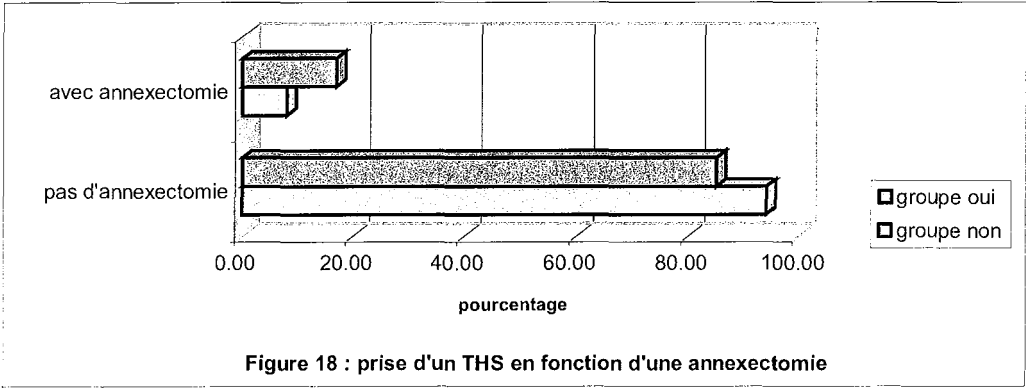
Il y a donc près d'un quart des femmes de cet échantillon qui a subi une intervention chirurgicale de type hystérectomie. Les raisons d'une telle intervention sont nombreuses. Dans la plupart des cas, on opère pour fibromes utérins mais aussi et, dans une moindre mesure, pour saignements excessifs, endométriose, prolapsus utérin, douleurs pelviennes chroniques, hyperplasie de l'endomètre. Enfin dans les autres cas, encore plus rares, l'hystérectomie est effectuée pour des cancers gynécologiques, des infections pelviennes ou des complications de la grossesse. On remarque aussi que la moitié de ces interventions se fait entre 40 et 55 ans, à un âge proche de la ménopause, et que la tranche d'âge la plus affectée est celle des 50-54 ans.



Enfin, cette intervention est totale dans 85% des cas et subtotale (on laisse une partie du col de l’utérus) dans 15% des cas. Le croisement avec la prise d’un THS ne donne pas, au test du Khi-deux, un résultat significatif ($p=0,667$). On ne peut en déduire une association entre ces deux paramètres.

Proportion de femmes annexectomisées	
Oui	12%
Non	88 %

Pour cette opération, la proportion est beaucoup moins importante. De plus, elle est parfois liée à une hystérectomie. Mais les conséquences hormonales, à savoir, l’arrêt des cycles menstruels, et psychologiques de cette opération sont importantes. Le croisement avec les données d’un THS donne un résultat presque significatif ($p=0,055$). Les femmes qui ont subi une telle intervention prennent plus souvent un traitement que les autres.



On ne peut pas faire ici de statistiques sur l’âge, ni sur le type d’opération, les données sont trop peu nombreuses.

4.4.2.6.Suivi des consultations gynécologiques à l’Hôpital Maillot

Le suivi est évalué par l’intermédiaire de deux critères : la régularité des consultations, et l’accomplissement du contrôle mammographique.

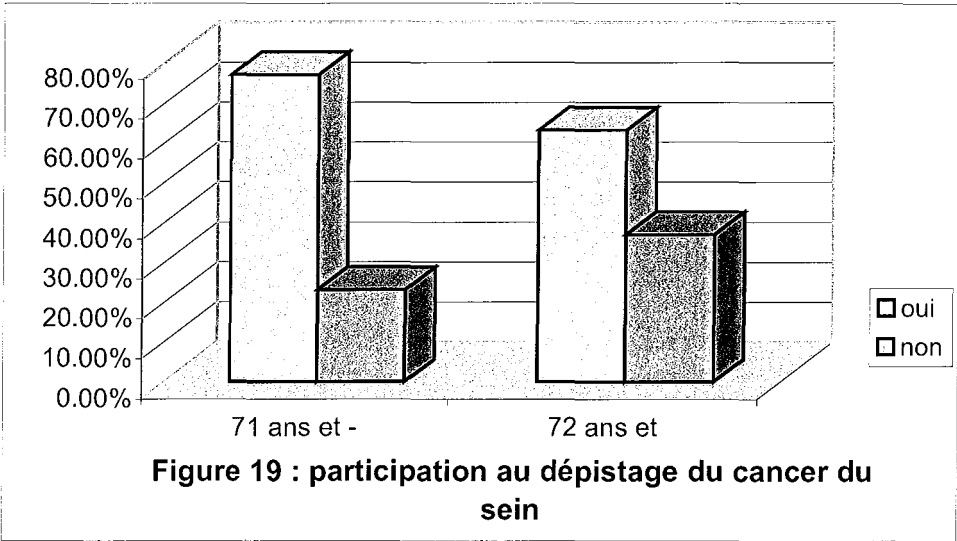
Régularité des consultations : au moins une fois par an	
Oui :	48%
Non :	52%

On remarque que seulement 48% des femmes de l’échantillon ont consulté au moins une fois par an un des gynécologues de l’hôpital, ce qui n’empêche pas qu’elles soient suivies par un gynécologue en ville ou bien par leur médecin généraliste. Elles ont souvent été envoyées par leurs gynécologues ou leurs médecins traitants, consultent après une intervention chirurgicale ou la découverte d’un cancer. De plus, certaines patientes viennent régulièrement pendant quelques

années, arrêtent, puis reviennent à nouveau, ce qui rend difficile l'interprétation d'un tel critère. Ce déficit s'explique aussi par le délai d'attente très long pour avoir un rendez-vous. Les dossiers étaient rédigés de telle manière que tous les renseignements nécessaires (notamment les différents traitements pris, le contexte physiopathologique) étaient inscrits. De plus, tous les dossiers présentant un nombre insuffisant de paramètres ont été rejetés de l'échantillon.

Le contrôle mammographique	
Fait	72%
Pas fait ou non renseigné	28%

On se rend compte que cet examen fait défaut dans 28% des cas. On explique ceci par plusieurs raisons. Cela peut venir de l'âge élevé de l'échantillon qui n'a pas participé au programme de dépistage (50 à 74 ans) mis en place en Meurthe-et-Moselle dans les années 1990, d'un oubli du programme de dépistage, ou d'un refus de la patiente. La couverture du dépistage n'est donc pas très importante dans cet échantillon, mais si l'on sépare le groupe en deux (moins de 71 ans et plus de 72 ans en 2005), on trouve le taux de couverture suivant :



De plus, le taux de couverture s'améliore en fonction de chaque classe pour atteindre 100% pour les classes 1944 et 1943.

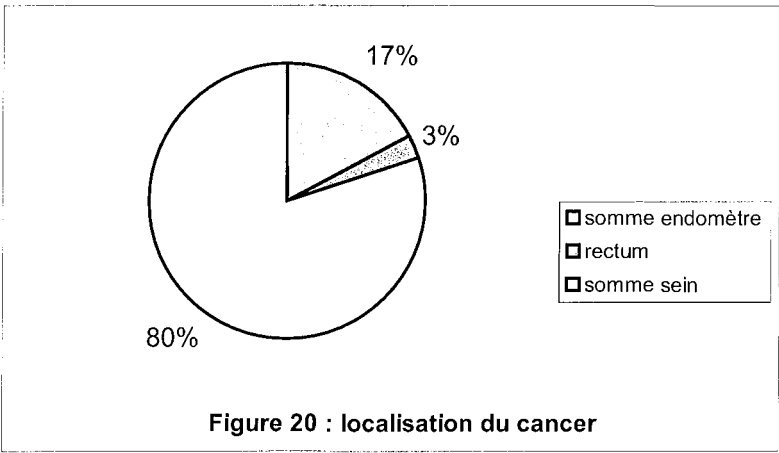
Les frottis sont faits, systématiquement, à chaque consultation. L'ostéodensitometrie, qui n'est pas remboursée, par la sécurité sociale, n'est donc pas faite régulièrement, elle n'est proposée qu'aux femmes souffrant d'ostéopénie ou d'ostéoporose. Les données sont donc trop peu nombreuses pour être interprétées.

4.4.2.7. Les cancers dans l'échantillon

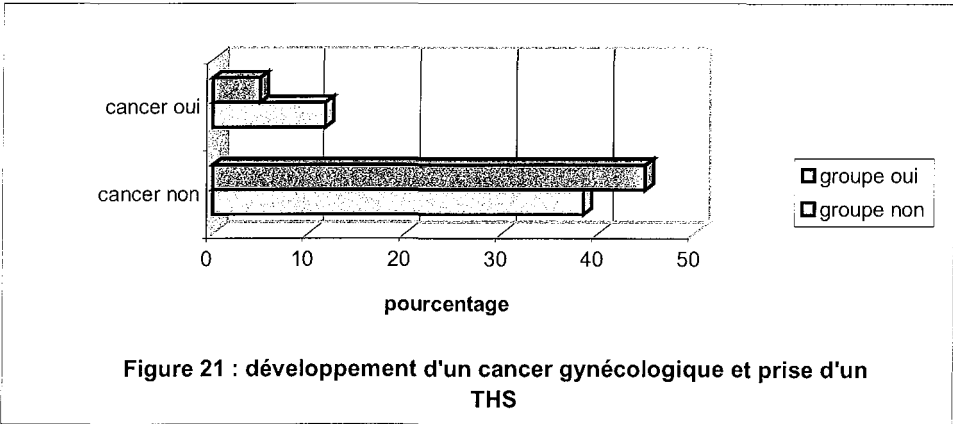
On ne prend en compte, dans cette étude, que les cancers du sein, de l'endomètre, des ovaires et/ou du rectum. En effet, seules les relations entre ceux-ci et le traitement hormonal substitutif ont été étudiées.

Pourcentage de patientes ayant déclaré un des quatre cancers.	
Oui	17%
Non	83%

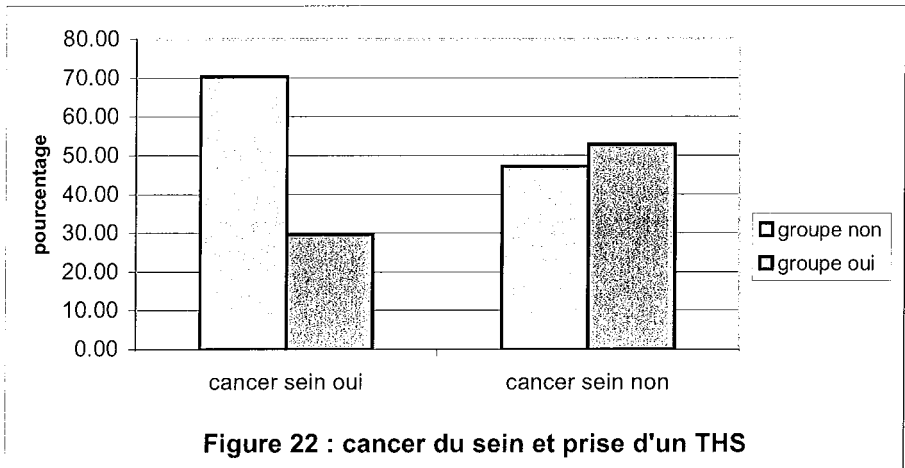
La proportion de femmes atteintes est très importante, du fait de l'âge de l'échantillon mais aussi de l'amélioration des techniques de dépistages. Il est nécessaire de voir aussi la localisation de ces cancers. On se rend compte alors, en regardant le graphique suivant que 80% de ces cancers sont au sein, que 17% sont de l'endomètre et le reste du rectum. Le cancer de l'ovaire est le moins fréquent de ceux-ci. Ces statistiques sont conformes aux incidences normales qui placent le cancer du sein en première position, ensuite celui de l'endomètre, puis le rectal.



L'incidence, très importante, du cancer du sein chez ces femmes montre bien le problème que celui-ci pose à la société actuelle, surtout vis à vis du traitement hormonal. Le croisement avec la prise du THS donne un résultat étonnant : dans le groupe de femmes ayant eu un cancer, le nombre d'entre-elles qui ont été traitées est inférieur à celui des femmes non traitées.

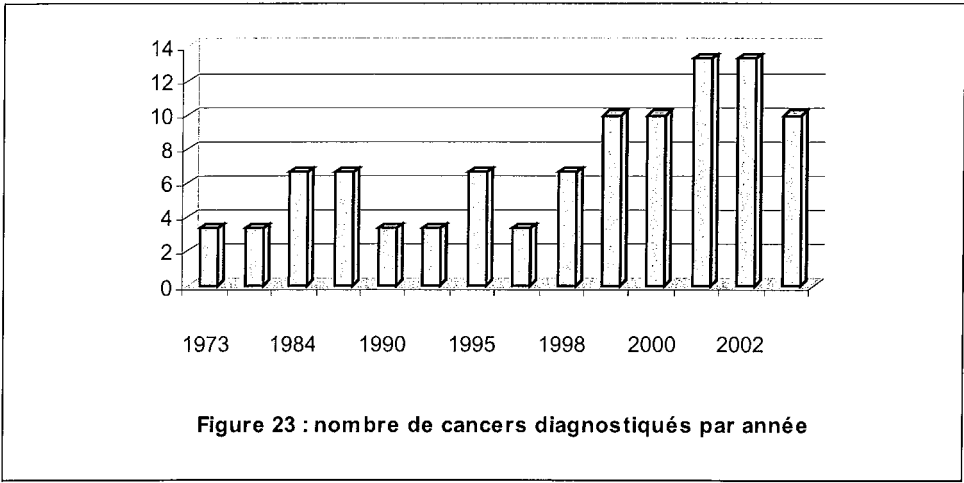


Le test du Khi-deux sur ce croisement est significatif, $p=0.0094$. D'autre part, le rapprochement entre cancer du sein et prise ou non d'un THS donne lui aussi un résultat étonnant : le nombre de femmes traitées est encore inférieur à celui des femmes non traitées :



Le test se révèle encore une fois significatif, $p=0,025$. Ceci voudrait donc dire qu'à l'hôpital de Briey, les femmes qui ont été traitées et qui sont nées en 1944 et avant, ont moins de risque d'avoir un cancer gynécologique et plus précisément du sein. Ces résultats sont à prendre avec mesure par rapport aux autres études comme E3N, WHI. Le nombre de cas étudiés est bien moins grand, la moyenne d'âge est beaucoup plus élevée dans notre étude. Mais ceci peut nous amener à se poser une question : quelles différences majeures peut-on trouver entre ce groupe de Briey et ses alentours, à la moyenne d'âge de 70 ans, où le THS serait bénéfique et les autres groupes comme E3N, à étendue nationale, où la moyenne d'âge est beaucoup moins élevée ?

Nous nous sommes aussi intéressés à l'année de diagnostic de ces cancers. En effet dans le graphique suivant, nous pouvons suivre cette évolution. On remarque donc, sans surprise, que depuis 1999 le nombre de cancers diagnostiqués ne cesse d'augmenter, conséquence de l'amélioration des techniques de dépistage, qui permet un diagnostic plus précoce, et du vieillissement de la population.



4.4.2.8.Les récepteurs hormonaux

Une autre question s’est posée aussi à l’étude des dossiers, les cancers diagnostiqués ont ils des caractéristiques hormonales ? Pour cela, nous avons étudié la positivité des récepteurs hormonaux qui est évaluée lors de l’opération chirurgicale. Les résultats sont, ici, à prendre avec beaucoup de précautions car les données disponibles étaient au nombre de dix.

Positivité des récepteurs hormonaux (n=10)	
Oui	90%
Non	10%

Dans neuf cas sur dix, les récepteurs hormonaux étaient positifs mais les taux de positivité qui ont été relevés ne sont pas suffisant pour être interprétés. Nous avons trouvé ces taux que pour sept personnes sur dix.

4.4.2.9.Evolution du cancer

Il y a peu d’informations à ce sujet car ces patientes sont souvent suivies au Centre Alexis Vautrin suite à leur pathologie cancéreuse, il y a bien les compte-rendus d’opération chirurgicale mais seules quelques patientes continuent d’être suivies à l’Hôpital Maillot. Pour celles qui le souhaitent, il est possible d’effectuer le protocole de chimiothérapie à Briey au service de Pneumologie.

Pour résumer, cet échantillon est composé de femmes dont la moyenne d’âge se situe autour de 70 ans, habitants en milieu rural, avec un risque cardiovasculaire élevé. Du point de vue gynécologique elles sont suivies régulièrement. Du point de vue cancérologique, le risque de développer un cancer est important.

Maintenant nous allons décrire le traitement hormonal substitutif en pratique, à l’Hôpital Maillot.

4.4.3.Le traitement hormonal substitutif

Dans ce chapitre nous allons détailler ce traitement tel qu’il est prescrit à l’Hôpital de Briey. Nous verrons la proportion de femmes ayant pris un THS, les molécules utilisées, les voies d’administration, les raisons des ajustements thérapeutiques…

4.4.3.1. Proportion de femmes ayant pris un THS

Les prescriptions de THS n’ont cessé d’augmenter depuis le début des années 1980 jusqu’en 2003. Ainsi toutes les femmes de notre échantillon ont vécu les « belles années » du traitement, puisque les plus jeunes d’entre-elles avaient 50 ans en 1994. Si l’on regarde donc la proportion de femmes qui ont adhéré au traitement au moins une fois, on trouve les résultats suivants :

Proportion de femmes ayant pris un THS	
Oui	50%
Non	50%

On remarque qu’une femme sur deux a pris un jour un traitement. Ce nombre est relativement important compte-tenu de l’âge moyen de l’échantillon. D’autre part, il est nécessaire de regarder cette répartition en fonction de l’âge.

4.4.3.2. Age du début de prise du THS

Dans un premier temps, on a calculé l’âge moyen du début de la prise du traitement. Il est de 54,65 ans, soit, quatre ans après la ménopause en moyenne. L’écart type de 6,30 ans rend compte d’une forte disparité. Cela signifie donc que les femmes commencent à prendre ce traitement alors que les troubles sont déjà bien présents. Il n’est pas possible dans les dossiers de savoir exactement si le traitement a été proposé par le médecin ou bien s’il a été demandé par la patiente. Maintenant, voyons plus en détail l’âge d’instauration. 45% des patientes ont commencé ce traitement entre 50 et 55 ans, soit la majorité. On remarque que 32% le commencent à plus de 55 ans et que 17% d’entre elles l’ont commencé à plus de 60 ans.

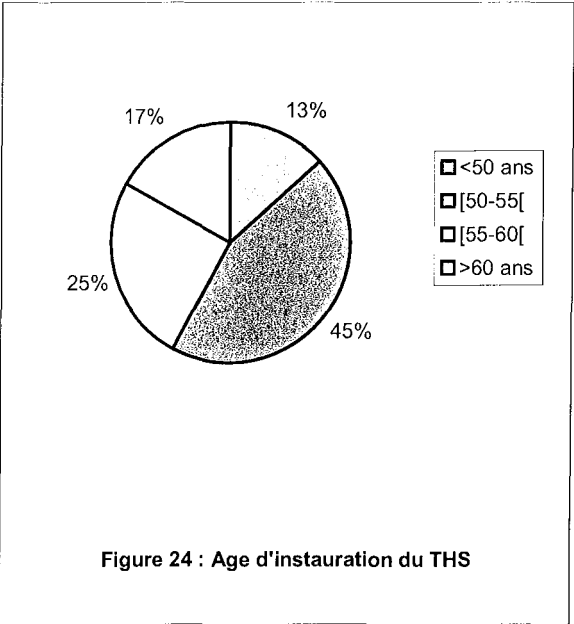


Figure 24 : Age d’instauration du THS

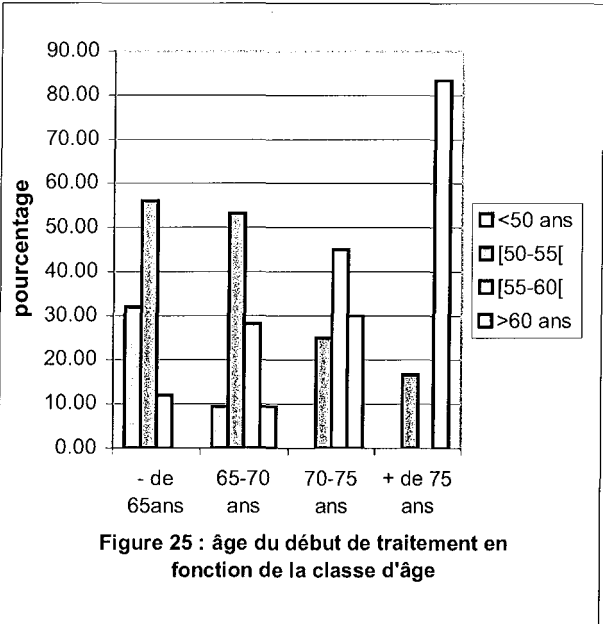


Figure 25 : âge du début de traitement en fonction de la classe d’âge

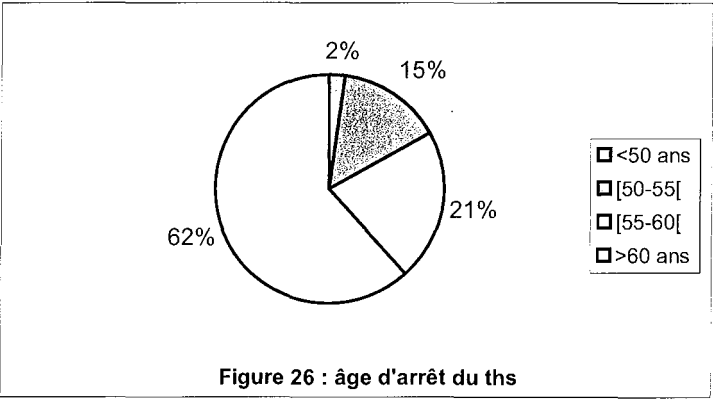
Nous pouvons donc faire le lien entre l’âge d’instauration du traitement et la classe d’âge de chaque patiente. Le tableau de droite montre le pourcentage de femmes de chaque classe en

fonction de l'âge du début du traitement. On remarque ici que les femmes les plus jeunes (moins de 70 ans) ont majoritairement pris leur traitement entre 50 et 55 ans, dans un but préventif. Les plus anciennes l'ont pris, pour la plupart, après 60 ans. Le test du Khi-deux est significatif ($p=10^{-6}$). On peut donc dire, dans cet échantillon, que plus la femme est âgée, plus elle a initié son THS tardivement.

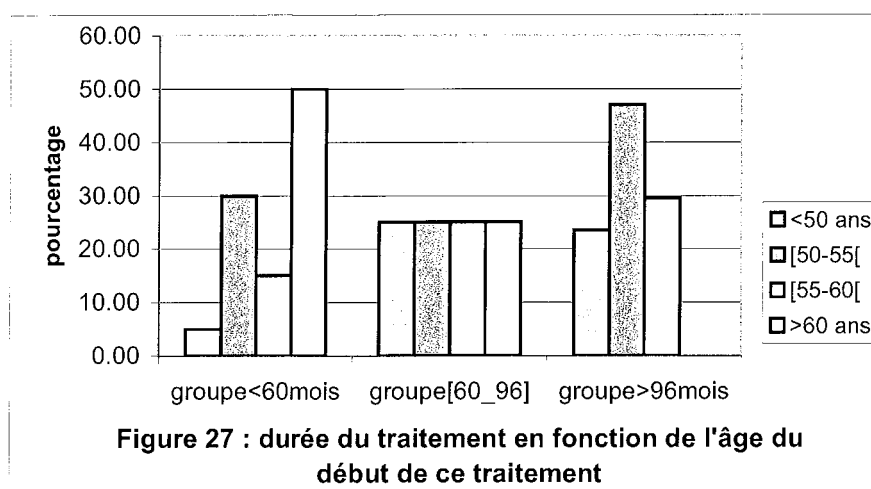
D'autre part, si nous calculons la moyenne d'âge des deux groupes (THS oui et THS non) on trouve, sans surprise, une différence, 74,07 ans pour le groupe non contre 67,52 ans pour le groupe oui. Le test est significatif ($p=1,50622E-12$). Il y a donc bien une différence d'âge entre ces deux groupes.

4.4.3.3. Age moyen de la fin de prise de THS

Ici, on va chercher à dégager une relation entre la durée du traitement et l'âge auquel a été instauré ce traitement. Tout d'abord deux chiffres : l'âge moyen d'arrêt du THS est de 61,66 ans avec un écart type de 6,37. La durée moyenne du traitement est donc, en moyenne, de 77 mois soit 6,42 ans avec un écart type de 66,52 mois soit 5,54 ans. Cela signifie que certaines femmes vont le prendre pendant très longtemps (plus de dix ans) et d'autres vont le prendre six mois (entre deux consultations) puis l'arrêtent.



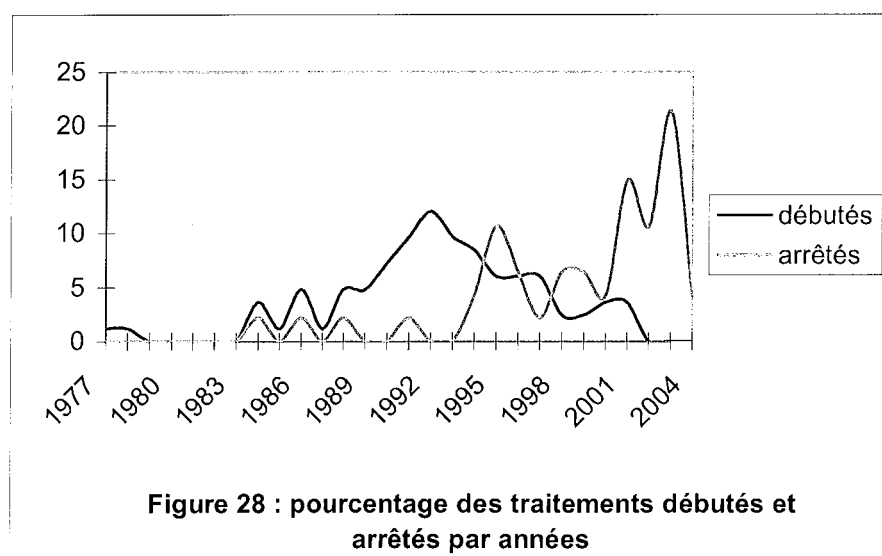
Le croisement de la durée des traitements avec l'âge du début est étudié sur le tableau suivant. Plusieurs choses sont à observer : 50 % des femmes qui ont pris ce traitement pendant moins de 60 mois, l'ont débuté à plus de 60 ans, et 30 % d'entre elles l'ont pris entre 50 et 55 ans. Pour le groupe de durée moyenne, la répartition est homogène. En revanche, pour le groupe qui a pris ce traitement le plus longtemps (plus de 96 mois), 47 % de ces femmes l'ont pris entre 50 et 55 ans, 29 % avaient entre 55 et 60 ans et enfin 24 % avaient moins de 50 ans. Il s'agit souvent dans ce dernier cas de ménopause précoce.



Le test du Khi-deux est ici significatif ($p=0.0458$). Ce sont donc les femmes qui initient un traitement le plus tôt qui le prennent le plus longtemps. Celles qui l'initient tard, en revanche, se traitent moins longtemps.

4.4.3.4. L'évolution du THS selon les années

Dans ce paragraphe, nous allons regarder le nombre de THS instaurés par année et le nombre de THS arrêtés par année.



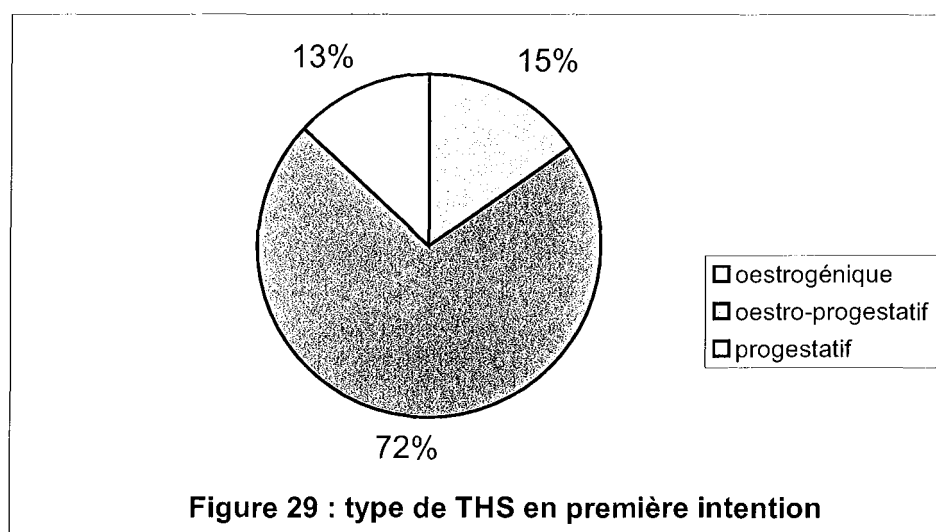
On voit bien sur le graphique ci dessus que le pic d'instauration du traitement est aux alentours de 1993. On constate ensuite une diminution des prescriptions. Pour les arrêts, le pic se situe, sans surprise, autour de 2003. Ces chiffres sont conformes à ce que l'on pouvait attendre. Ils rendent bien compte des résultats de la publicité qui a été faite pour le traitement au début des années 1990 et de l'inquiétude croissante des femmes vis à vis des hormones, suite aux résultats des différentes études.

4.4.3.5. Le THS en première intention

Afin de mieux cerner la première prescription d'hormones, nous allons regarder en détail le type de THS prescrit. Est-il estroprogestatif, progestatif, ou estrogénique ? Ensuite nous verrons pour chaque hormone, la molécule ou la spécialité utilisée, et si l'administration se fait de manière séquentielle, ou continue. Nous verrons aussi la voie d'administration de chaque molécule. Tous ces renseignements ont été recueillis sur des traitements antérieurs à décembre 2003, l'AFSSAPS n'avait pas encore émis d'avis concernant la prescription du THS.

4.4.3.5.1. Le type de THS en première intention

Sur le graphique ci dessous, nous remarquons que le traitement hormonal est majoritairement de type estroprogestatif (à 72 %). Les deux autres types de traitement sont à proportions égales.



Les 15% de femmes, qui prennent un traitement progestatif, ont une production d'estrogènes endogènes encore satisfaisante. Ces patientes passeront ensuite à un traitement estroprogestatif. Sur onze patientes qui avaient un traitement progestatif au début, six sont passées à un traitement estroprogestatif ensuite, les autres ont arrêté.

Le traitement estrogénique a été instauré, dans 43% des cas, chez des femmes hystérectomisées avant la mise en place du traitement. Ici aussi, les femmes passent à un traitement estroprogestatif ou arrêtent dès le premier changement.

Mais la majorité des traitements est estroprogestative.

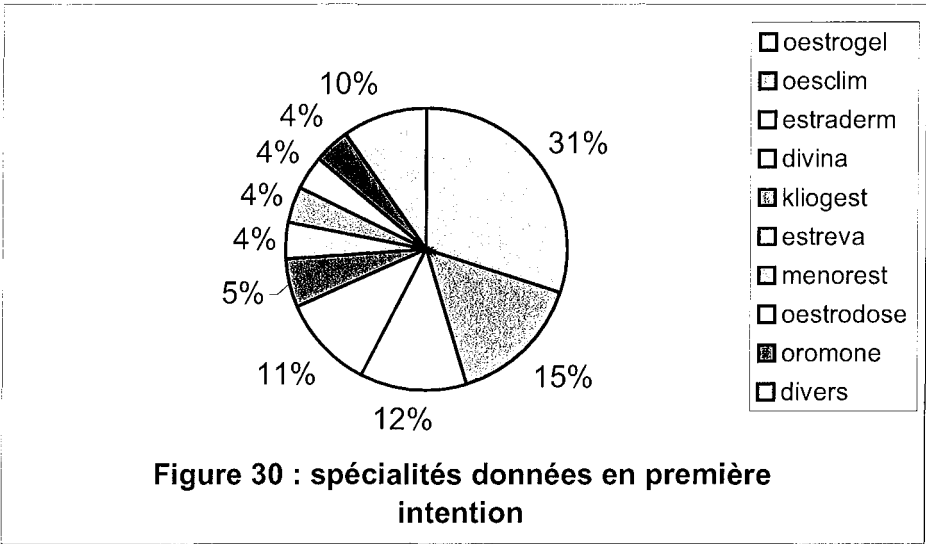
4.4.3.5.2. Les estrogènes en première intention

Nous allons, dans ce paragraphe, étudier plus en détail les prescriptions d’estrogènes.

4.4.3.5.2.1. Les spécialités

Mis à part le Prémarin®, seule spécialité française contenant des estrogènes conjugués équins, tous les médicaments du THS, en France, sont à base de 17-béta-estradiol.

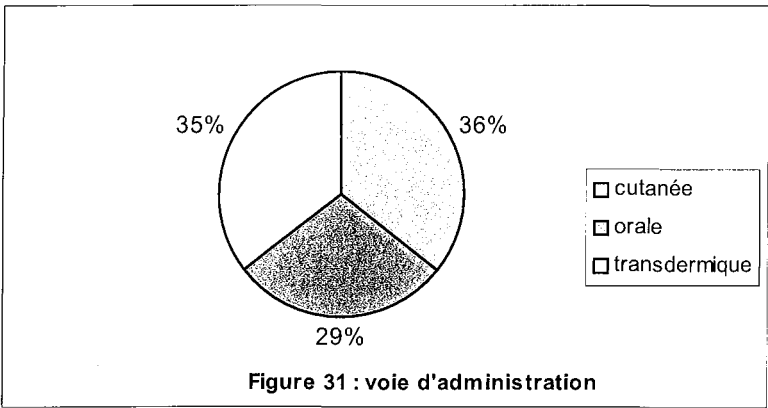
C’est pour cette raison que le tableau suivant est établi avec les noms de spécialités, beaucoup plus parlants.



On remarque donc que la spécialité la plus prescrite, en première intention, est Oestrogel® (estrogène par voie cutanée), viennent ensuite Oesclim® et Estraderm® (patches). La première spécialité par voie orale est Divina® (traitement combiné) avec 11% des prescriptions puis vient Kliogest® (traitement combiné) avec seulement 5% des prescriptions.

4.4.3.5.2.2. La voie d’administration

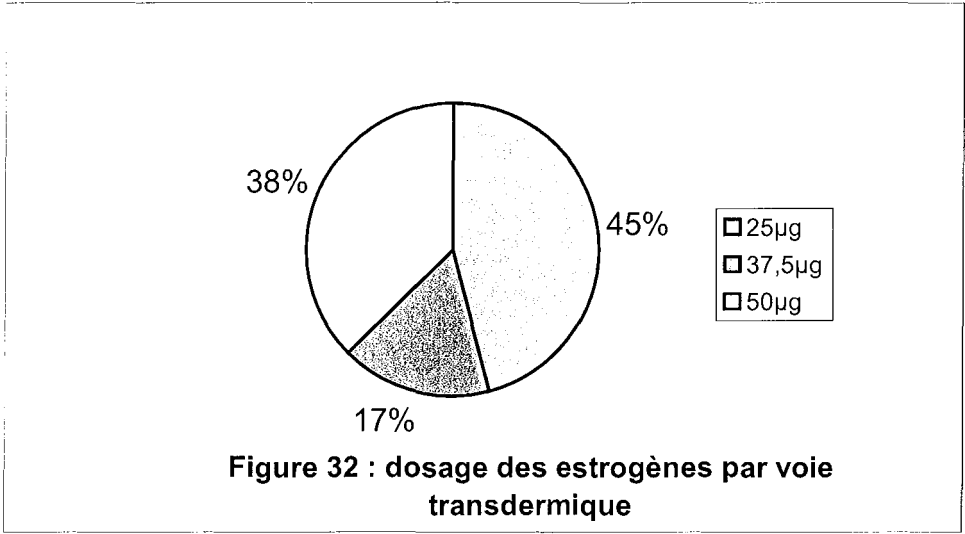
Refaisons la dernière figure selon la voie d’administration. On obtient le tableau suivant :



La répartition est sensiblement égale entre les trois voies (orale, cutanée, et transdermique). La voie orale, qui serait associée à un nombre plus important d'effets indésirables, est la moins utilisée.

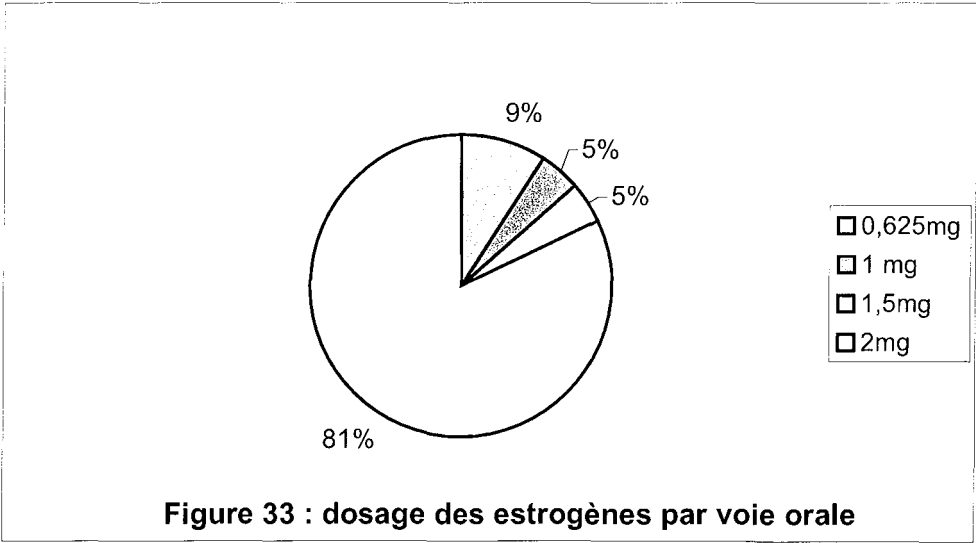
4.4.3.5.2.3.Le dosage des estrogènes

- par voie transdermique :



La dose, la plus utilisée, est celle de 25 µg par 24 heures (45% des cas). La plus forte dose, 50µg est employée en première intention dans 38% des cas. Les traitements sont donc, dans la plupart des cas, initiés soit aux doses minimales, soit aux doses maximales. Le choix de la dose est dépendant du contexte physiopathologique de la femme.

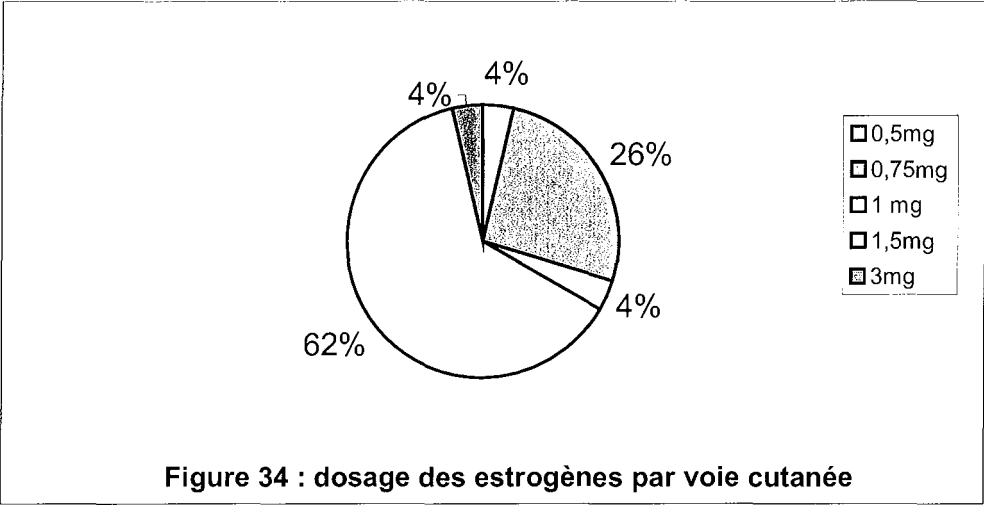
- par voie orale



Par voie orale, la dose, la plus employée, est celle à 2mg, la plus forte. Les autres ne sont qu'anecdotiques. Lorsque ces patientes ont débuté leurs traitements estrogéniques par voie orale, la dose la plus importante d'estrogènes a été attribuée.

• **par voie cutanée**

La distribution du produit est semblable à celle de la voie transdermique, en évitant l’effet de passage hépatique. La dose maximale observée est de 3 mg par jour, la dose minimale est de 0,5 mg par jour. Ces deux dosages sont peu utilisés par rapport à 1,5 mg par jour, qui est la dose employée dans près de 60% des cas. Ensuite on retrouve, dans 26% des cas, la dose de 0,75 mg par jour.



Selon la voie d’utilisation, la dose employée est différente. Par voie orale on va utiliser les dosages forts, par voie cutanée on va utiliser un dosage intermédiaire. En revanche pour la voie transdermique, on va utiliser soit les dosages faibles, soit les dosages forts. Le choix du dosage ne se fait pas, bien entendu, en fonction de la voie d’administration, mais en fonction des symptômes de la patiente (bouffées de chaleur, ostéoporose) et de son contexte physiopathologique. Ceci est juste une constatation, suite aux différents traitements observés.

4.4.3.5.2.4.Le mode d’administration

Le mode d’administration le plus employé est le type continu, dans 57% des cas.

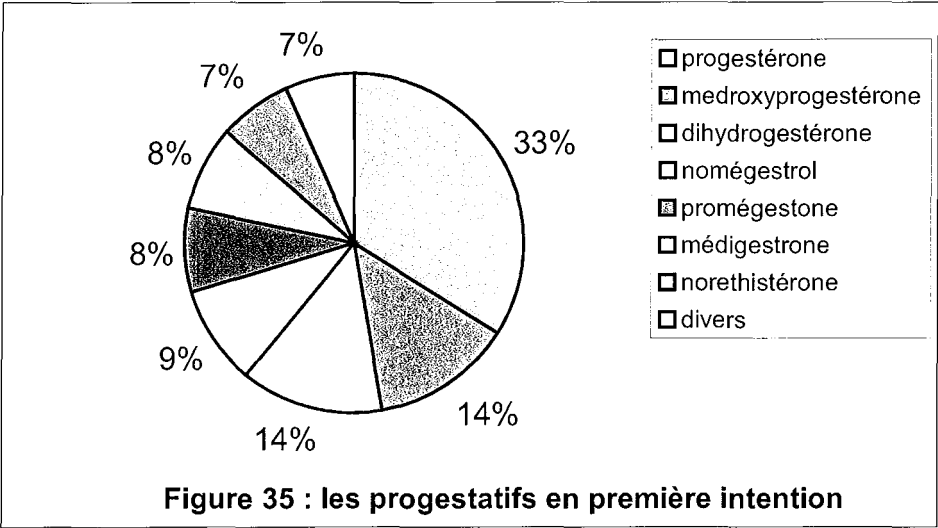
Mode d’administration de l’estrogène	
Continu	57%
Séquentiel	43%

4.4.3.5.3.Les progestatifs en première intention

On a vu, précédemment, que les estrogènes étaient, la plupart du temps (dans 72 % des cas), accompagnés de progestatifs. On va étudier, ici, toutes les prescriptions de progestatifs en première intention, que la molécule soit associée ou non à des estrogènes.

4.4.3.5.3.1.Les molécules les plus prescrites

Contrairement aux estrogènes que l’on avait étudié en nom de spécialité, on classe les progestatifs en Dénomination Commune Internationale, car il y a une plus grande diversité de molécules employées. On le remarque dans le graphique ci dessous où l’on ne retrouve pas moins de sept molécules différentes prescrites.



Malgré l’abondance de produits, on note la prépondérance de la prescription de progestérone (30% en première intention) qui, si l’on regroupe avec la dihydrogestérone (isomère de la progestérone), comptent près de la moitié des prescriptions. Les progestatifs de synthèse se partagent l’autre moitié des prescriptions.

4.4.3.5.3.2.Le mode d’administration

Mode d’administration du progestatif	
Continu	33%
Séquentiel	67%

Le mode d’administration principalement utilisé pour les progestatifs est le mode séquentiel. En effet, le mode continu était évité en raison des risques de cancer du sein. Associé à la progestérone naturelle, c’est le traitement qui présente le moins de risque pour le cancer du sein. Cependant, le premier traitement prescrit est rarement le bon, et il est souvent nécessaire de faire des ajustements de posologie, de molécule, de schéma d’administration.

4.4.3.6. Les changements de traitement

4.4.3.6.2. Proportion de changement de traitement et d'arrêt

De nombreuses femmes sont amenées à changer leur traitement ; presque une sur deux le font.

Proportion de femmes ayant changé de traitement	
Oui	58 %
Non	42 %

Ceci montre la difficulté à laquelle est confrontée le prescripteur. La multiplicité des produits, des dosages, la variabilité des troubles de chaque patiente sont autant de paramètres qui interagissent entre eux.

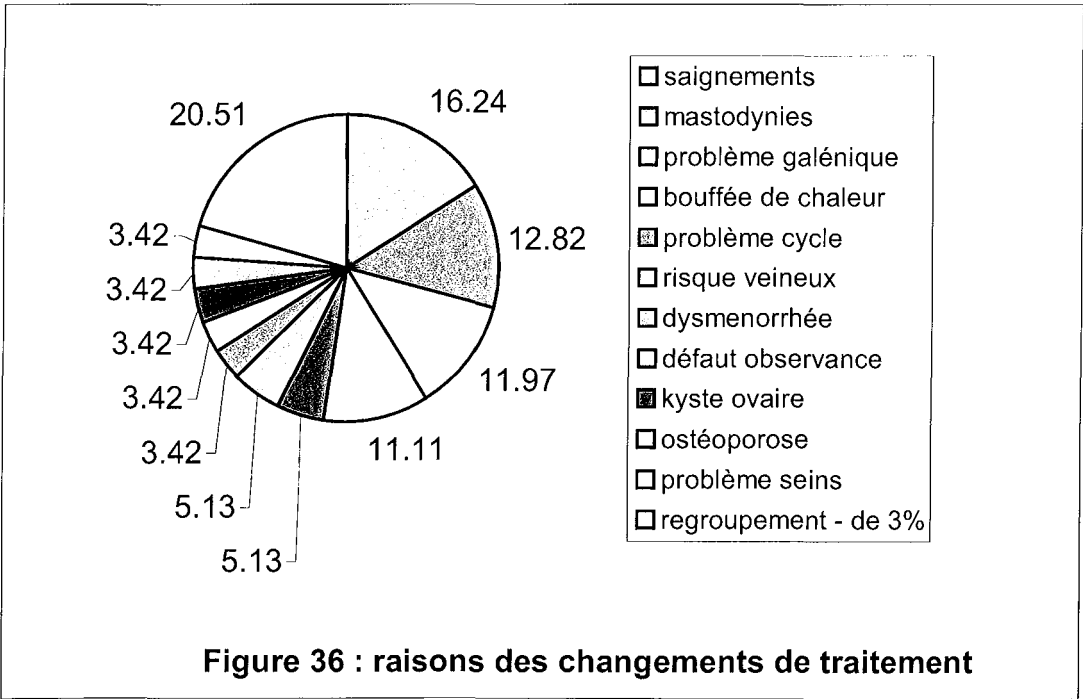
De plus, on remarque que près d'un quart des femmes qui prennent un traitement, l'arrêtent sans en changer.

Proportion d'arrêt sans changement de traitement	
Oui	23 %
Non	77 %

Enfin, le temps moyen entre l'instauration du traitement et le premier changement est de 4,35 ans. L'écart type étant de 5,11 ans, ceci rend compte d'une grande disparité dans l'échantillon. On ne peut donc conclure à une durée moyenne de référence avant le premier changement.

4.4.3.6.3. Les raisons des changements de traitement

Ces motifs sont très nombreux et variés, ils sont regroupés sur la figure suivante :



Il y a quand même quelques raisons qui sortent du lot. En premier lieu, les saignements comptent 16 % des motifs. Ce problème se solutionne, le plus souvent, par un ajustement posologique. Il en est de même pour les mastodynies (13% des problèmes). Ensuite, viennent les problèmes galéniques, avec presque 12 % des motifs rapportés sur les dossiers. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une allergie au patch, au gel utilisé ou une volonté de changement de la voie.

Avec 11% des motifs, les problèmes de bouffées de chaleur sont aussi fréquents. Il s'agit souvent de reprises du syndrome climatérique ou bien d'une insuffisance d'hormones. Ce problème est réglé par un ajustement de posologie.

Les autres ennuis sont plus rares. Les problèmes de cycle regroupent les règles trop longues, la volonté d'absence de syndrome menstruel. Le risque veineux (phlébite) a conduit à un arrêt de traitement. Ces deux items font 5% chacun.

Dans 3% environ des causes, il y a les dysménorrhées, l'ostéoporose, les pathologies des seins, les kystes aux ovaires et les problèmes d'observance. Ces derniers sont peu nombreux par rapport à ce que l'on pouvait attendre.

Les autres motifs sont regroupés et comptent 20% du total. Parmi ceux-ci, on remarque les problèmes liés à l'endomètre, des céphalées, la crainte du cancer, la somnolence, une prise de poids...

4.4.3.7.Le traitement fin 2005

4.4.3.7.2.Caractéristiques des femmes prenant encore un traitement

Etant donné les circonstances de cette étude ; âge élevé, effet WHI, la fréquentation des consultations aurait pu s'effondrer.

Que sont devenues les patientes en décembre 2005	
Perdues de vue	68 %
Consultent toujours régulièrement	32 %

Le nombre de femmes consultant régulièrement est toujours de 32%. Ce résultat est élevé par rapport aux événements. Les patientes continuent à consulter régulièrement leur gynécologues. Les autres sont perdues de vue, c'est à dire, ne sont pas revenues depuis, et ont certainement arrêté leur traitement ou bien sont décédées.

Ces femmes, qui consultent encore, ont un âge moyen en 2005 de 68,65 ans (écart type = 6,47 ans), ce qui rend compte d'une bonne homogénéité du groupe. Elles sont donc, sans surprise, plus jeunes (deux ans de moins) que l'échantillon complet.

Sur l'échantillon total, un seul nouveau cas de cancer a été diagnostiqué, il est localisé au sein.

Les femmes, qui prennent encore un traitement fin 2005, sont très peu nombreuses par rapport à l'effectif total. L'âge de l'échantillon est très élevé, donc un bon nombre d'entre elles ont arrêté leur traitement depuis longtemps. De plus, les résultats de l'étude WHI en décembre 2003 ont été une véritable onde de choc pour celles qui en prenaient encore un. Cependant, quelques-unes le font encore. Elles sont au nombre de 18 %, par rapport au groupe des femmes consultant encore.

Femmes encore traitées dans le groupe de celles qui consultent encore	
Traitées	18 %
Non Traitées	82 %

Il est à noter que, 19,64 % des femmes non traitées en 2005, étaient sous THS en 2003. Il y a donc eu une forte diminution de prise de THS dans l'échantillon.

4.4.3.7.3.Type de traitement proposé

Le traitement, nouvellement proposé, est beaucoup plus cadré par les recommandations de l'AFSSAPS.

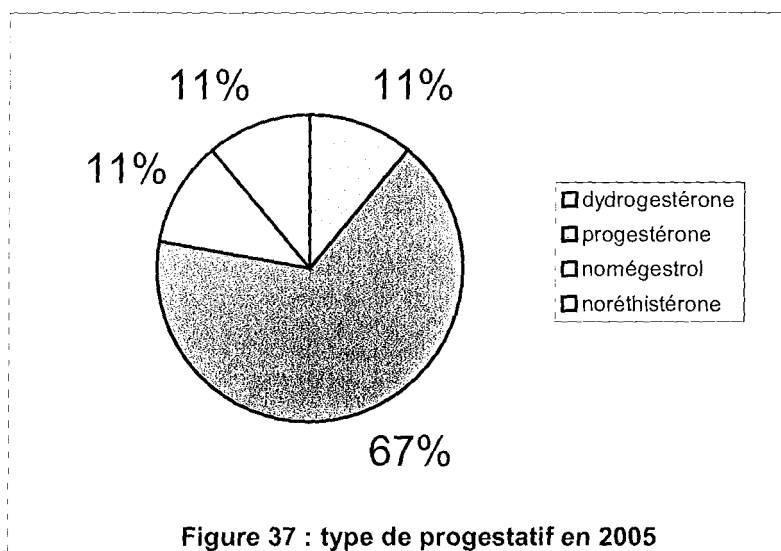
Il est estrogénique dans 25% des cas contre 75% de traitement estroprogestatif. Ce dernier est donc toujours le type principal de traitement.

L'estrogène utilisé n'a pas changé, il s'agit toujours du 17β-estradiol qui est utilisé. En revanche, la répartition par voie d'administration est modifiée.

Types de voie utilisée	
Transdermique	42 %
Cutanée	33 %
Orale	25 %

On retrouve 42 % de voie transdermique. Cette voie d'administration augmente au détriment de la voie orale (25%), plus nuisible. La voie cutanée reste toujours utilisée dans la même proportion.

La grande différence entre les traitements avant et après 2003 est l'utilisation de progestatifs.



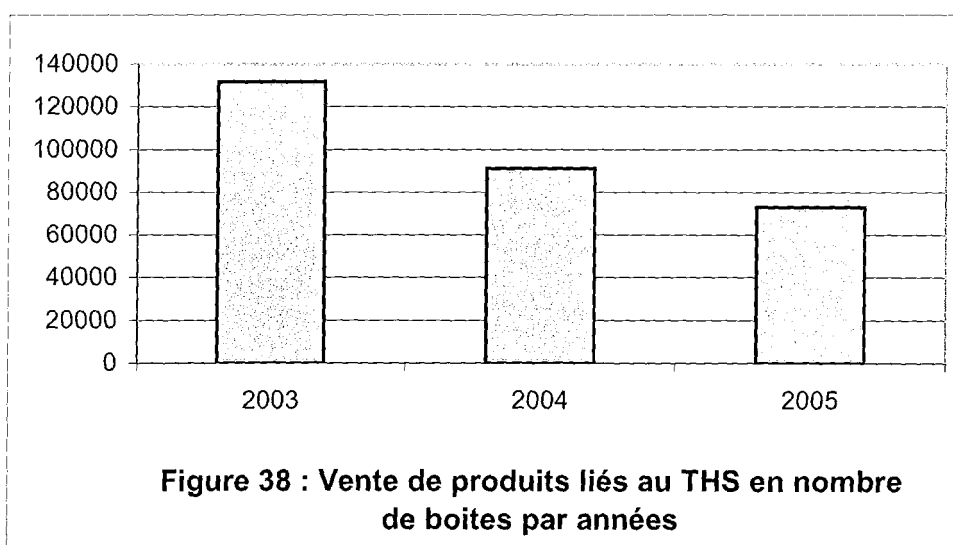
Dans 67 % des cas, le progestatif utilisé est la progesterone micronisée naturelle, contre 33 % avant. Ces résultats vont dans le sens des recommandations de l'AFSSAPS.

Enfin, ce traitement est séquentiel dans 83 % des cas. La forme continue a tendance à être arrêtée.

Séquentiel ou continu	
Séquentiel	83 %
Continu	17 %

4.4.4. Les traitements via les chiffres d'Alliance Santé et de l'OCP

Les chiffres présentés ici ont été relevés sur les départements de la Meurthe-et-Moselle et de la Moselle. Les ventes de ces produits ont fortement chuté chez les répartiteurs. Ces chiffres sont le reflet de l'activité officinale. Ils nous permettent donc de suivre l'évolution du nombre de prescriptions sur ces départements.



Le THS accuse une forte baisse sur les deux dernières années (après décembre 2003). En 2004, la vente de produits liée au THS a chuté de 30,85% et de 19,83% en 2005, pour une perte globale sur deux ans de 44,56%. La diminution des prescriptions de ces produits est donc importante. Dans le détail, ce sont les médicaments qui sont utilisés par voie transdermique qui sont les plus concernés par cette chute, avec une perte globale de 48,2% sur deux ans. En revanche, l'utilisation de médicaments par voie cutanée diminue dans une moindre mesure, avec seulement 35% de perte globale.

4.5.Synthèse et évolution après décembre 2003

Dans ce chapitre, nous allons faire une synthèse de toutes les données vues précédemment.

4.5.1.Les patientes qui ont consulté à Briey

Les patientes venant consulter à Briey sont donc issues principalement d'une population de petites villes et de villages. Les populations des grandes villes environnantes bénéficient de centres hospitaliers plus proche (Longwy, Metz, Thionville et Verdun). De plus, de nombreuses patientes consultent un gynécologue de ville. D'autre part, étant donné le contexte socio-économique du bassin de Briey, le niveau socio-éducatif des patientes est moyen.

La plus grande partie de l'échantillon est formée par les femmes des tranches d'âges les plus jeunes. Ce sont ces dernières qui ont été le plus souvent traitées afin de les aider à passer le cap de la ménopause. En effet, les plus grandes campagnes de publicité, auprès des patientes, ont été faites au début des années 1990. Ce qui explique la différence de taux de traitement en fonction de l'âge. Un autre phénomène peut aussi expliquer cette différence : la course à la jeunesse, qui est aujourd'hui devenue un véritable phénomène de société. Cependant, le taux global de prise du THS est de 50 % ; de nombreuses femmes, même les plus âgées, ont été amenées à en prendre aussi.

Ces femmes sont, pour la plupart, mariées, ont eu plusieurs enfants ; 2,86 en moyenne pour 3,14 grossesses. Ces moyennes sont conformes à ce que l'on peut observer au niveau national pour des femmes de ces classes d'âge. Les plus jeunes d'entre elles avaient 20 ans en 1964, en plein « Baby Boom ». On remarque un nombre important de grossesses interrompues prématurément dans cet échantillon. Le croisement de ces données avec celles du THS n'a donné aucun résultat significatif.

4.5.2.L'échantillon du point de vue médical

Un grand nombre de ces femmes souffrent d'hypertension artérielle. Le cholestérol, l'angor, l'insuffisance veineuse sont autant de risques cardio-vasculaires. Ce risque est donc très important dans cet échantillon ; de plus ces femmes sont âgées. Le croisement avec la prise ou non d'un traitement ne donne de résultat significatif que pour le diabète. Les patientes souffrant d'une telle pathologie se traitent moins souvent pour la ménopause. Elles ont souvent beaucoup de médicaments à prendre. Il y a donc un certain nombre d'interactions. Il en est de même pour toutes les autres pathologies, mais les résultats des tests ne sont pas significatifs. Cependant, on peut quand même faire l'hypothèse suivante : ce sont plutôt les femmes en bonne santé qui

prennent un traitement hormonal. Course à la jeunesse, conservation des traitements essentiels ou véritables troubles de la ménopause ?

L'âge moyen de la ménopause se situe aux alentours de 50 ans, mais cette étape de la vie est souvent synonyme de tracasseries pour ces femmes. En effet, les troubles du climatère sont les plus souvent rapportés, mais on retrouve aussi, dans une moindre mesure, l'ostéoporose, les troubles urinaires, la prise de poids, la dépression. Ce sont essentiellement les bouffées de chaleur qui amènent les patientes à prendre des hormones. Les autres troubles ne donnent pas de résultats significatifs lorsqu'on les croise avec le THS.

Du côté des antécédents chirurgicaux gynécologiques, un tiers des femmes a été hystérectomisé. Cette opération a été, le plus souvent, effectuée lorsqu'elles avaient entre 50 et 54 ans. D'autre part, les femmes annexectomisées sont au nombre de 12%, beaucoup moins nombreuses. Le croisement avec le THS ne donne de résultat significatif que pour l'annexectomie. Les femmes qui ont subi une telle intervention sont, dans la plupart des cas, traitées pour accompagner leur ménopause, du fait de la carence hormonale due à l'ablation des ovaires.

La majeure partie des patientes est suivie régulièrement au service de gynécologie de l'hôpital. Le taux de participation au dépistage du cancer du sein est satisfaisant, vu l'âge de l'échantillon et l'année de mise en place du dépistage systématique en Meurthe-et-Moselle. L'ostéodensitométrie est beaucoup moins pratiquée car elle n'est pas remboursée.

Du point de vue oncologique (seins, endomètre, ovaire et rectum), la population est touchée à hauteur de 17%. La plupart de ces cancers sont localisés au sein. Le croisement de ces données a rendu un résultat étonnant. Les femmes de cet échantillon, qui ont pris un traitement, ont moins souvent développé un cancer au sein. Ce résultat, en contradiction avec les études WHI, est à prendre avec beaucoup de précaution. Notre étude ne compte que 200 femmes alors que la WHI en compte 60000. D'autre part, les femmes de notre échantillon ont une moyenne d'âge plus élevée que celles de la WHI ou de l'étude E3N. Nous relevons juste ici une particularité locale qui mériterait d'être approfondie. En effet, rarement dans ces études est fait état du passé hormonal des patientes. Quelle relation peut-il exister entre la prise pendant plusieurs années d'une pilule estro-progestative et le développement d'un cancer ? La contraception hormonale en France a été autorisée à partir de 1967 et la loi Neuwirth. Beaucoup de ces femmes n'en n'ont pas bénéficiée. Les plus jeunes de cet échantillon ont eu droit à des dosages plus élevés que ceux commercialisés actuellement. Les pathologies cancéreuses sont un véritable problème de santé publique ; leurs diagnostics sont en augmentation au fil des années ; le cancer du sein est le premier en terme d'incidence. Ils correspondent à 10000 (sein) et 5000 (endomètre et ovaire) décès par an. Ceci s'explique aussi par la généralisation du dépistage systématique, du

vieillissement de la population. Du côté des récepteurs hormonaux, les données ne sont pas assez nombreuses. Mais d'autres études semblent nécessaires pour approfondir ces idées.

4.5.3. Le traitement dans la pratique à Briey

Une grande proportion de ces femmes prennent ou ont pris un THS (50 %), depuis ses débuts en 1980 jusqu'au séisme de 2003.

4.5.3.1. Quand l'ont elles pris et combien de temps

L'âge moyen du début de prise se situe autour de 54 ans, mais de fortes disparités ont été retrouvées et, là aussi, une différence, entre les plus jeunes et les plus anciennes, se retrouve. En effet, ces dernières l'ont commencé à plus de 55 ans et surtout après 60 ans alors, que les plus jeunes l'ont débuté entre 50 et 55 ans et parfois même avant 50 ans. Cette différence s'explique par les campagnes de publicité au début des années 1990. En effet, la majorité des traitements a été commencée entre 1990 et 1995. De nombreuses femmes ménopausées depuis longtemps se sont mises à prendre un traitement. En avaient-elles vraiment toutes besoin ?

L'âge moyen de fin de prise du THS est de 62 ans environ, avec une durée moyenne qui se situe autour de 6,4 années. Cette durée est d'ores et déjà supérieure aux résultats trouvés par l'étude E3N, qui se situe autour de trois ans. Mais elle n'est pas égale pour chaque femme de l'échantillon. En effet, ce sont les plus anciennes qui l'ont pris le moins longtemps. Les plus jeunes l'ont pris façon plus durable.

Ces traitements ont été, pour la plupart, arrêtés après les annonces de décembre 2003 avec la publication des résultats de la WHI. Mais quelques personnes continuent, tout de même, à prendre un THS.

4.5.3.2. En première intention

Avant décembre 2003 les traitements les plus prescrits étaient estro-progestatifs.

4.5.3.2.2. Les estrogènes avant 2003

La spécialité d'estrogène la plus prescrite est Oestrogel®, à base de 17β estradiol. Les estrogènes conjugués équins, utilisés dans les études WHI, MWS, HERS, ne sont pas utilisés ou très peu dans notre échantillon. En France, ces molécules ne sont pas utilisées, c'est le « THS à la française ».

La voie cutanée avait la préférence des prescripteurs, suivie de près par la voie transdermique. La voie orale est tout de même utilisée dans près de 30% des cas. La voie cutanée présente l'avantage d'éviter l'effet de premier passage hépatique, tout comme la voie transdermique, contrairement à la voie orale. En revanche, la voie cutanée a une cinétique en bolus, tout comme

la voie orale, contrairement à la voie transdermique où le principe actif diffuse plus lentement. Des différences ont été décelées, par l'étude E3N, entre ces trois voies. La voie transdermique serait associée à un moindre risque par rapport au cancer du sein.

Les doses utilisées sont variables. Tous les types de dosage sont utilisés en fonction du type de voie d'administration. Il n'est pas possible de distinguer une préférence entre elles. En général, par voie transdermique, les doses les plus faibles ont été utilisées. Par voies orale et cutanée, les doses plus fortes sont employées.

Enfin, le mode d'administration le plus utilisé est le type continu.

4.5.3.2.3. Les progestatifs avant 2003

En France, de nombreux progestatifs étaient utilisés. La progestérone naturelle est la plus utilisée dans cet échantillon. Mais d'autres, comme les progestatifs de synthèse, étaient utilisés aussi. Ils sont administrés généralement de manière séquentielle.

4.5.3.3. La conduite du traitement

Ce traitement n'est pas sans soucis. Il est bien souvent difficile de trouver le bon dosage. De plus, la variabilité de la production d'estrogène endogènes, au début de la ménopause, ne facilite pas cette adaptation posologique. Ainsi, plus de la moitié de celles, qui ont eu un traitement, sont amenées à en changer. Les problèmes, les plus souvent rencontrés, sont des saignements, des mastodynies, des soucis d'ordre galénique ou des bouffées de chaleur qui réapparaissent.

4.5.4. L'après décembre 2003

La publication des résultats de la WHI et de la MWS en décembre 2003 a engendré une véritable onde de choc. Le THS, que l'on donnait à de nombreuses patientes, était associé à un risque plus élevé de cancer. De nombreux effets attribués à ce traitement étaient remis en question par une étude randomisée en double aveugle, la WHI. En France, certaines personnes se sont élevées contre ces études. Leurs arguments étaient les suivants : les produits donnés en France ne sont pas les mêmes que ceux prescrits Outre-mer, et de nombreux biais, notamment dans MWS, étaient découverts. Les résultats anglo-saxons sont-ils applicables en France ? C'est le sujet de l'audition publique de l'ANAES et de l'AFSSAPS du 27 avril 2004 à la Faculté de Médecine Xavier Bichat. Mais aucune réponse claire ne sort de cette réunion.

4.5.4.1. En France [14]

Un sondage, réalisé par la SOFRES, à cette occasion sur 1010 femmes âgées de 45 à 70 ans, montre l'effet WHI sur les patientes françaises :

- Un quart d'entre elles prenait un THS.
- 34% en avaient pris un, mais n'en prenaient plus ; on retrouve donc nos 50% d'utilisatrices du traitement.
- Parmi les femmes qui prenaient un THS en décembre 2003, 28,7% ont arrêté définitivement ou momentanément leur traitement.

Les femmes qui étaient traitées au moment du sondage, prenaient un THS de type « estrogènes seuls » dans 22,8% des cas, « progestatif seul » dans 16% des cas et estroprogestatif dans 49% des cas. La voie d'administration était orale dans 50% des cas, cutanée pour 27,2%, transdermique pour 19,4% et enfin par ovule vaginal dans 2,9% des cas. Le traitement était continu chez 54,9% des patientes interrogées. Le suivi de ces femmes se faisait principalement chez un gynécologue (74,3%).

Celles qui ont arrêté définitivement ou momentanément leur traitement, ont invoqué les raisons suivantes :

- Conseil du médecin : 30,7%
- Informations entendues par les médias : 24,0%
- Peur du cancer : 21,3%
- Traitement inefficace : 13,3%
- Apparitions d'effets secondaires : 12,0%
- Autres problèmes de santé (cancer, polype, etc) : 12,0%
- Disparition des troubles : 8,0%
- Volonté d'arrêter : 8,0%

Parmi les femmes qui ont arrêté en décembre 2003, 26,7% ont repris leur traitement. Les raisons invoquées sont les suivantes :

- Réapparition des troubles de la ménopause dans 74,6% des cas. Dans cette catégorie, on peut distinguer les troubles de la ménopause pour 59,7%, des problèmes d'anxiété et de dépression (16,4%) et la volonté de se sentir mieux (9%)
- Conseil du médecin : 22,4%
- En prévention de l'ostéoporose : 14,9%

Dans cet échantillon, chez les femmes pré-ménopausées, qui n'ont jamais été traitées, le refus de ce traitement a pour raison :

- Perception de ne pas en avoir besoin : 35,7%
- Contre le principe (opposées aux médicaments non naturels) : 20,2%
- Peur du cancer du sein : 16,7%
- Peur d'une prise de poids : 10,7%
- Peur des hormones : 9,5%
- Informations entendues dans les médias : 10,7%
- Modalités de traitement contraignantes : 6,0%.

Ces femmes prennent quand même d'autres traitements dans 8% des cas. Les médicaments utilisés sont à base de soja dans 48,1% des cas. Enfin, 46,1% de ce sous groupe bénéficient d'un suivi médical de leur ménopause dont 30,4% par un gynécologue.

Parmi les femmes non ménopausées, 44,1% d'entre-elles ont déclaré ne pas vouloir prendre de THS. Les freins au THS invoqués lors de ce sondage sont les suivant :

- Peur du cancer du sein : 18,0%
- Informations entendues dans les médias : 18,0%
- La ménopause est naturelle et n'a pas besoin d'être traitée : 14,6%
- Opposition aux médicaments (non naturels) : 14,6%
- N'en ressentent pas le besoin : 10,1%
- Sur le conseil d'un médecin (contre-indication) : 10,1%
- Préfèrent attendre : 7,9%
- Traitement controversé : 6,7%

Afin de mieux comprendre ce qui s'est passé début 2004, les moyens d'information sur les THS ont été étudiées :

- Information sur les bénéfices et les risques par le médecin : 29,5% (46,6% chez les femmes traitées contre 18,4% chez les femmes jamais traitées).
- Connaissance d'une étude sur le THS, 62,8%. L'information sur cette étude a été donnée par les médias dans 52,8% des cas, par le médecin à hauteur de 18% et par l'entourage (17%)
- Dans 25,2% des cas, la perception du traitement a été modifiée après avoir reçu cette information, notamment chez les femmes traitées antérieurement et ayant arrêté leur THS (37,8%)
- Enfin, l'image générale du THS reste positive dans 32,7% des cas, elle est négative pour 18,9%, et 47% ne trouvent aucune image particulière.

Dans un dernier temps, la qualité de l'information a été évaluée :

- L'information est considérée suffisante chez 50,9% des femmes (seulement 35,6% chez les femmes non traitées).
- Les attentes de ces patientes sont nombreuses. Elle portent surtout sur les risques de cancer (85% dont 84,1% pour le sein), les risques cardiovasculaires (72,9%), sur l'équilibre psychique (72,0%), sur les effets dans la prévention de l'ostéoporose (77,2%), sur les effets sur le vieillissement de la peau (69,7%) et sur les effets sur les troubles de la ménopause (65,6%)
- Enfin, 29,1% d'entre-elles ont connaissance d'autres traitements. 40,7% pensent que l'information dont elles disposent sur ce traitement, est suffisante. Leurs attentes en terme d'information sont sur l'efficacité des autres traitements, sur leurs risques et sur leurs modalités de prise.

Les femmes qui composent cet échantillon sont donc relativement bien informées sur le sujet, mais sont toujours plus en quête d'informations sur le sujet. L'éducation et le conseil aux patientes se révèlent donc, encore ici, un point à développer. Mais ce sondage a été effectué en France ; qu'en est-il advenu du traitement en Lorraine et de notre échantillon de Briey ?

4.5.4.2. En Meurthe-et-Moselle et en Moselle

Dans ces deux départements, la vente de produits du THS a fortement chuté. Ils accusent une baisse des ventes de près de 50% sur deux ans. Ces chiffres confirment donc le sondage évoqué dans le paragraphe précédent. De nombreux traitements ont été arrêtés en 2004 et de nombreuses femmes, plus jeunes, n'ont pas initié de THS (ce qui explique la baisse de 2005). Ce traitement était certainement pris parfois sans raisons pathologiques (bouffées de chaleur...), mais plutôt pour « rester jeune ». A l'heure actuelle, il semble que seules les femmes qui en ont réellement besoin, continuent à le prendre. La prescription a été recadrée par les nouvelles recommandations de l'AFSSAPS.

4.5.4.3. A Briey

Les femmes, encore traitées en 2005, dans l'échantillon de Briey, sont très peu nombreuses. Et comme en France et dans nos deux départements, la prescription de médicaments du THS a fortement chuté. Cette baisse est aussi due à l'âge élevé des femmes de cet échantillon qui arrêtent « naturellement » leur traitement. La prescription a donc bien été, ici aussi, recadrée par les recommandations de l'AFSSAPS.

On a certainement, par un moment, prescrit ce THS à des femmes qui n'en n'avaient pas réellement besoin. Le THS était véritablement considéré comme une « source de jouvence ». Beaucoup de patientes en ont eu et nombreuses sont maintenant les questions que se posent légitimement ces femmes. Face à ces interrogations, que pouvons nous répondre en tant que pharmacien et professionnel de santé ?

4.5.5. Le rôle du pharmacien

De nombreuses fois le pharmacien est interrogé par les patientes pour un complément d'information, une explication, un conseil. Ces renseignements se doivent de rassurer ces patientes souvent inquiètes.

4.5.5.1. Favoriser l'observance [6]

Un des points sur lequel le pharmacien doit insister est le respect de l'observance du traitement. Lors de la première délivrance et des renouvellements qui suivent, une relation de confiance se crée entre le pharmacien et la patiente. Une simple question pour prendre des nouvelles de la patiente permet souvent d'engager le dialogue. Il devient alors possible de faire passer certains messages.

Le traitement doit être bien compris. A l'heure actuelle, un traitement n'est débuté que si la patiente en a réellement besoin. Les craintes, légitimes, de ces patientes doivent être entendues. Les résultats des études françaises (E3N) doivent rassurer ces patientes sur l'utilisation de ce type traitement.

Le mode d'action de ces médicaments doit être également expliqué. Il est nécessaire, dans ce cas, de s'adapter aux niveaux éducatifs des patientes qui sont très différents. Un traitement bien compris est un grand pas vers le respect de l'observance, surtout dans des troubles en non une véritable pathologie.

Il faut bien leur faire comprendre ce que va changer le traitement dans leur vie. La prise d'un comprimé par jour peut être contraignante. Ainsi que la mise en place d'un patch ou l'application de crème, mais la disparition des bouffées de chaleur quotidiennes est un véritable avantage.

Le pharmacien peut aussi aider la patiente à repérer les effets secondaires du traitement. Elle pourra ainsi mieux en parler à son gynécologue, afin que ce dernier puisse améliorer les posologies.

4.5.5.2. Ce que peut répondre le pharmacien aux questions des patientes

Plusieurs cas peuvent se présenter au comptoir. Mais, à chaque fois, il faudra insister sur l'importance de se rendre chez le gynécologue une fois par an (pour faire un frottis), sans oublier le dépistage systématique du cancer du sein :

- Cas d'une femme, dont l'âge approche 50 ans, qui se pose des questions sur les symptômes de la ménopause. Ces derniers sont, le plus souvent, des bouffées de chaleur, mais toutes les femmes n'en ont pas. Les syndromes climatériques peuvent aussi bien arriver le jour ou la nuit. Si ces symptômes devenaient handicapants, il est possible de consulter un médecin, qui évaluera la possibilité de prescrire un traitement. En ce qui concerne l'ostéoporose, sauf en cas de problème avéré, il n'est pas vraiment nécessaire de traiter par des hormones.
- Cas d'une femme, où certains symptômes sont présents, qui ne prend pas de traitement. Elle lit dans la presse qu'il existe un traitement hormonal, mais il y a des risques de cancer du sein. Les produits utilisés en France ne sont pas les mêmes et les résultats des études françaises, à ce sujet, ne sont pas aussi tranchés que les études anglo-saxonnes. Si les troubles sont trop handicapants, il est possible de consulter un médecin, qui évaluera la possibilité de mettre en place un traitement.
- Cas d'une femme, qui prend son traitement depuis un moment, qui voudrait plus de renseignements sur les effets du traitement à long terme. Il existe des études françaises qui montrent un effet moindre sur le cancer du sein que ne laissaient présager les études américaines. Cependant, le risque de cancer n'est pas écarté, mais en cas d'arrêt de ce traitement, le risque redevient identique au groupe non traité, cinq ans environ après la prise des dernières hormones. Les bénéfices sur l'ostéoporose se font sentir moins de cinq ans seulement après l'arrêt du traitement.
- Cas d'une femme, qui prend son traitement depuis un moment et qui voudrait l'arrêter. Le THS doit être réévalué régulièrement (une fois par an) avec le médecin. Pour cela, il suffit d'arrêter le traitement pendant quelques temps, et de voir si les syndromes climatériques réapparaissent de manière handicapante.
- Cas d'une femme, qui a arrêté son traitement et qui se pose des questions suite aux différentes publications. Si cela fait plus de cinq ans que le traitement est arrêté son risque de développer un cancer est redevenu identique au groupe non traité. Si les symptômes gênants ne persistent plus, il n'est pas nécessaire de consulter un médecin. Il faut bien insister sur l'utilité du dépistage systématique du cancer du sein, et de la consultation annuelle chez le gynécologue.
- Cas d'une femme, qui a arrêté son traitement, dont les symptômes gênants persistent. Ces patientes sont souvent les plus embêtées, surtout si elles ont pris leurs traitements pendant longtemps. Il ne reste souvent pour elles que des traitements qui n'ont pas fait preuve de leur efficacité (phyto-estrogènes) et qui ne sont pas remboursés.

Conclusion

Cette étude locale porte donc sur des femmes dont la moyenne d'âge se situe aux alentours de 70 ans, ce qui est plus élevé que les autres études françaises sur le sujet. La majorité habite en milieu rural ou semi-rural. Le taux important de chômage, dans le bassin de Briey, depuis la fermeture des mines, rend le contexte socioprofessionnel de toutes ces patientes très difficile. Le risque cardio-vasculaire de l'échantillon est très élevé. Le nombre de cancers y est très important. En effet, 17% des femmes de l'étude sont concernées par cette maladie. De plus, ce chiffre ne prend en compte que les cancers du sein, de l'endomètre, et du rectum. Le suivi gynécologique des patientes de l'échantillon est correct. Celles-ci adhèrent, pour la plupart, au test de dépistage systématique du cancer du sein, instauré durant les années 1990 en Meurthe-et-Moselle.

Une femme sur deux de cet échantillon a pris un jour un THS. On retrouve le même taux de participation que dans le sondage national de la SOFRES d'avril 2004. En revanche, la durée de traitement moyenne de 77 mois est plus longue que celle annoncée par l'étude E3N (environ trois ans). Ces traitements ont été instaurés, souvent, au début des années 1990 et arrêtés en 2003. Les produits utilisés, avant 2003, étaient principalement des estrogènes par voie cutanée ou transdermique et de la progestérone naturelle micronisée.

De nombreuses questions se posent sur l'impact du traitement hormonal substitutif sur la santé des femmes qui le prennent ou l'ont pris. Les résultats français ne sont pas en concordance avec les résultats anglo-saxons. Le risque cardio-vasculaire, l'âge élevé des femmes des études anglo-saxonnes, les produits utilisés et les derniers résultats des études françaises de grandes envergures montrent que l'on ne peut réellement appliquer les conclusions américaines et anglaises sur le THS français.

Pour le cancer du sein, l'association médicamenteuse, estrogène par voie cutanée et progestérone naturelle micronisée, pratiquée en France, serait sans danger pour le cancer du sein. Même après plus de cinq ans de traitement, il n'a pas été observé d'augmentation du risque du cancer du sein dans la cohorte française E3N. A quoi est alors imputable l'augmentation du nombre des cancers du sein en France et dans le monde ? Pour notre échantillon de Briey, les résultats sur le cancer du sein sont surprenants. On trouve une différence significative entre le groupe traité et le groupe non traité, qui a plus de risque de développer un cancer du sein. Bien entendu, notre échantillon est plus âgé que celui de l'E3N, mais le taux de participation au traitement est identique (environ une femme sur deux selon la SOFRES), et les cancers sont essentiellement diagnostiqués chez les femmes les plus jeunes. Entre ces deux types de populations où le taux de femmes traitées est identique, une des différences est certainement l'adhésion à la contraception hormonale, fortement dosée à ces

débuts en 1967. Peut-on réellement imputer au seul THS de la ménopause l'augmentation du risque du cancer du sein sans connaître précisément le statut hormonal de ces femmes, avant l'inclusion dans les différentes études, ainsi que leurs antécédents contraceptifs hormonaux ? La prise d'estrogènes de synthèse et de progestatifs puissants pendant de longues années dans un but contraceptif ne sont, certainement, pas dénués d'effets à long terme sur la santé. Mais il faut relativiser ces résultats. La taille du groupe ne permet pas de tirer des conclusions strictes. Cependant, cette étude locale est tout de même un élément de réponse. Les futures études devraient mieux tenir compte du passé contraceptif des patientes.

Il ne faut quand même pas oublier que les deux causes principales de cancer sont le tabac et l'alcool. Ce n'est pas une raison pour prescrire des hormones à tout les femmes mais cela nous permet de prendre un peu de recul dans ces débats. Le THS n'est pas seul responsable de la recrudescence du cancer du sein.

En ce qui concerne le sur-risque thromboembolique veineux, les résultats sont ici aussi contradictoires. L'association estrogènes par voie cutanée et progestérone naturelle micronisée est préférable à d'autres plus risquées.

Cependant, avant de prescrire un traitement préventif des troubles de la ménopause, on doit, en premier lieu, s'assurer de son innocuité. Les effets bénéfiques du traitement sont moins nombreux qu'il n'en paraissait. Les effets sur la maladie d'Alzheimer n'existeraient pas, les effets sur la qualité de vie sont difficilement évaluables. En ce qui concerne l'ostéoporose, le THS n'est utile que si celle-ci est avérée au moment de la prise. Les bénéfices au delà de cinq ans, après l'arrêt du traitement, sont quasi nul. Seuls « bons points » pour le THS, ce sont le traitement des bouffées de chaleurs, des troubles trophiques génito-urinaires, et des troubles de l'humeur (irritabilité, asthénie, tendance dépressive).

En 2005, les traitements, encore suivis, par notre échantillon sont très peu nombreux, du fait aussi de l'âge élevé. La progestérone micronisée naturelle est quasiment le seul progestatif utilisé. Les estrogènes sont encore souvent administrés par voie orale (25% des cas), mais cette dernière est en régression au bénéfice des voies transdermique et cutanée.

Les indications du THS ont été redéfinies par l'AFSSAPS. Il doit être considéré maintenant comme un « véritable traitement » et non plus comme préventif, avec ses bénéfices et surtout ses dangers. Il ne devrait donc plus être utilisé qu'en cas de bouffées de chaleurs handicapantes ou bien d'ostéoporose ou ostéopénie avérée.



Index des tableaux

Tableau I :	principaux changements psychologiques et physiques prémenstruels chez des femmes présentant un syndrome prémenstruel	10
Tableau II :	synthèse des trois phases essentielles dans la vie d'une femme, en fonction de l'ensemble des données biologiques et cliniques	19
Tableau III :	Protocole séquentiel continu (sans fenêtre thérapeutique)	34
Tableau IV :	Protocole séquentiel discontinu (avec fenêtre thérapeutique)	34
Tableau V :	Incidence pour 1 000 femmes-années des fractures ostéoporotiques dans la population générale.	37
Tableau VI :	Renseignements recherchés dans l'étude	52



Index des figures

Figure 1 : le cycle menstruel	6
Figure 2 : Chronologie schématique de la transition ménopausique	8
Figure 3 : Briey et ses alentours	47
Figure 4 : répartition de l'échantillon par tranche d'âge en 2005	54
Figure 5 : prise d'un traitement en fonction de l'âge en 2005	54
Figure 6 : répartition de l'échantillon par nombre d'enfant	55
Figure 7 : répartition de l'échantillon par nombre de grossesses	55
Figure 8 : prise d'un THS en fonction du nombre d'enfants	56
Figure 9 : prise d'un THS en fonction du nombre de grossesses	56
Figure 10 : provenance de l'échantillon	57
Figure 11 : prise d'un THS en fonction du nombre d'habitants du lieu d'habitation	57
Figure 12 : situation familiale	58
Figure 13 : contexte physiopathologique en pourcentage	58
Figure 14 : prise d'un THS en fonction du contexte physiopathologique	59
Figure 15 : les troubles principaux de la ménopause	60
Figure 16 : prise d'un THS en fonction des troubles de la ménopause	60
Figure 17 : âge de l'hystérectomie	61
Figure 18 : prise d'un THS en fonction d'une annexectomie	62
Figure 19 : participation au dépistage du cancer du sein	63
Figure 20 : localisation du cancer	64
Figure 21 : développement d'un cancer gynécologique et prise d'un THS	64
Figure 22 : cancer du sein et prise d'un THS	65
Figure 23 : nombre de cancers diagnostiqués par année	65
Figure 24 : Age d'instauration du THS	67
Figure 25 : âge du début de traitement en fonction de la classe d'âge	67
Figure 26 : âge d'arrêt du THS	68
Figure 27 : durée du traitement en fonction de l'âge du début de ce traitement	69
Figure 28 : pourcentage des traitements débutés et arrêtés par années	69
Figure 29 : type de THS en première intention	70
Figure 30 : spécialités données en première intention	71
Figure 31 : voie d'administration	71
Figure 32 : dosage des estrogènes par voie transdermique	72
Figure 33 : dosage des estrogènes par voie orale	72
Figure 34 : dosage des estrogènes par voie cutanée	73
Figure 35 : les progestatifs en première intention	74
Figure 36 : raisons des changements de traitement	75
Figure 37 : type de progestatif en 2005	78
Figure 38 : vente de produits liés au THS en nombre de boîtes par années	78

BIBLIOGRAPHIE



1. DRAPIER-FAURE E.
La ménopause
Paris : Masson, 1999.- 269p. (Collection gynécologie obstétrique)
2. DRAPIER-FAURE E., JAMIN C.
La ménopause
Paris : Doin, 2003.-198p (Collection conduites)
3. EVRARD Y.
Le THS à la française
Impact Pharmacien, 2006, N°153, 53
4. LE GOFF N.
THS : Vos réponses aux inquiétudes des patientes
Pharm. Fr. 2004, N°1, 42
5. LOPES P, TREMOLLIÈRES F
Guide pratique de la ménopause
Paris : MMI, 2001. - 253p (Collection médiguides)
6. MATERN Carine
L'observance des traitements de la ménopause.- 221f
Th : Pharm : Nancy 1 : 2003 ; 26
7. La ménopause
Monit. Pharm. Lab. 2005, 2575(CII) ; 2-16
8. Ménopause : arrêt de l'essai WHI estrogène versus placebo
Rev. Prescr. 2004 ; 24 (249) : 273
9. Misc au point sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause
Paris : AFSSAPS, 2003, 5p
10. PASTEUR, Céline
Alternatives au traitement hormonal substitutif de la ménopause chez la femme.
Intérêt et limite de la thérapeutique.- 125f
Th : Pharm : Nancy 1 : 2005 ; 38
11. PEREZ M.
Ce que les femmes doivent savoir : Traitement Hormonal substitutif, la fin d'un mythe
Paris : Robert Laffont, 2005.- 276p
12. Les Phytoestrogènes chez les femmes ménopausées : peu d'effets avérés pour un
risque qui reste à évaluer.
Rev. Prescr. 2003 ; 23 (242) : 603-609.

13. TAURELLE R., TAMBORINI A.
La ménopause, 2^{ème} édition
Paris : Masson, 1997.- 230p
14. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
Paris : ANAES, AFSSAPS, 2004, 110p
15. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause : rapport d'orientation
Paris : ANAES, AFSSAPS, 2004, 110p

Sites internet

16. Association française pour l'étude de la ménopause
France 2005
<http://www.menopauseafcm.com>
17. Centre Hospitalier de Briey
France 2004
<http://www.ch-briey.fr>
18. JEANGEORGES Gervais
Une cité historique bi-millénaire
France 2004
<http://www.ville-briey.fr/lhistoire.htm>
19. La ménopause. [en ligne]
France 2004.
<http://www.agmed.sante.gouv.fr>



DEMANDE D'IMPRIMATUR *N° 2523*

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

Présenté par : **Yannick MARCHAL**

Sujet :

**Le Traitement Hormonal Substitutif :
Pour ou contre ?
Regard à travers une étude de cas au
Centre Hospitalier de Briey**

Jury :

Président : M. Gérard CATAU, Maître de conférences

Juges : Mlle Marie PAULUS, Pharmacien Assistant
des Hôpitaux
Mme Danièle PERRIN, gynécologue, praticien
hospitalier, Centre Hospitalier de Briey

Vu,

Nancy, le *11 mai 2006*

Le président du Jury le Directeur de Thèse



M. Gérard CATAU
Maître de conférences

Vu et approuvé,

Nancy, le *11 mai 2006*

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,


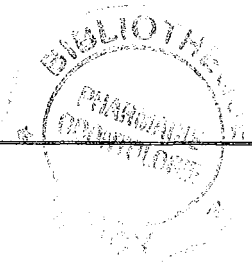


Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le **16 MAI 2006**

Le Président de l'Université Henri Poincaré – Nancy I,


Jean Pierre FINANCE

N° d'identification : PH Nancy 06 n° 25

TITRE

LE TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF :
Pour ou contre ?
regard à travers une étude de cas au Centre Hospitalier de Briey

Thèse soutenue le 1^{er} juin 2006

Par Yannick MARCHAL

RESUME

A partir de décembre 2003, de nombreuses questions se sont posées sur les effets avérés ou non, bénéfiques ou dangereux du traitement hormonal substitutif de la ménopause. D'autant plus que les résultats des études anglo-saxonnes ne semblaient pas tout à fait applicables à la France. Les résultats des études françaises vont dans ce sens, certaines associations médicamenteuses seraient sans danger pour le cancer du sein.

Nous avons donc entrepris, en janvier 2004, une étude de cas sur un échantillon de 210 patientes, consultant régulièrement au service de gynécologie du Centre Hospitalier de Briey, afin de comprendre, comment était prescrit ce traitement localement. Les résultats sont surprenants, il y aurait moins de risque d'avoir un cancer si l'on est ou a été traitée par un THS. La puissance de cette étude n'est en rien comparable à E3N ou WHI mais elle peut, quand même, nous amener à réfléchir sur l'administration d'hormones chez les femmes en général.

MOTS CLES : Ménopause – Traitement hormonal substitutif – Suivi

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
CATAU Gérard	Laboratoire de Pharmacologie	<input checked="" type="checkbox"/> Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique

Thèmes : 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation - Nutrition
6 – Pratique professionnelle