

MENOPAUSE en 2023-24

THM: intérêts et limites

Dr BRY- GAUILLARD
CHIC Creteil/ CHU Bicetre

Diagnostic et symptômes

Quelles pathologies à la ménopause faut-il dépister ?

Quels sont les bénéfices et risques reconnus du THM ?

Restent-ils des indications au THM ?

Quels sont les avantages reconnus de la voie percutanée/ voie orale ?

Quels sont les particularités de la prise en charge de l'IOP

Quels symptômes ?

Bouffées de Chaleur

Suées

Arthralgies / Myalgies

Insomnies

Asthénie

Tonus

Déprime

Sécheresse vaginale

Migraines

Libido

Sécheresse cutanée

Sécheresse oculaire

Pilosité

Fonctions cognitives



Les conséquences à court terme: Le syndrome climatérique et SGM

- Difficultés sexuelles (modifications de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie..)
- Troubles urinaires et de la statique pelvienne : **SGM**

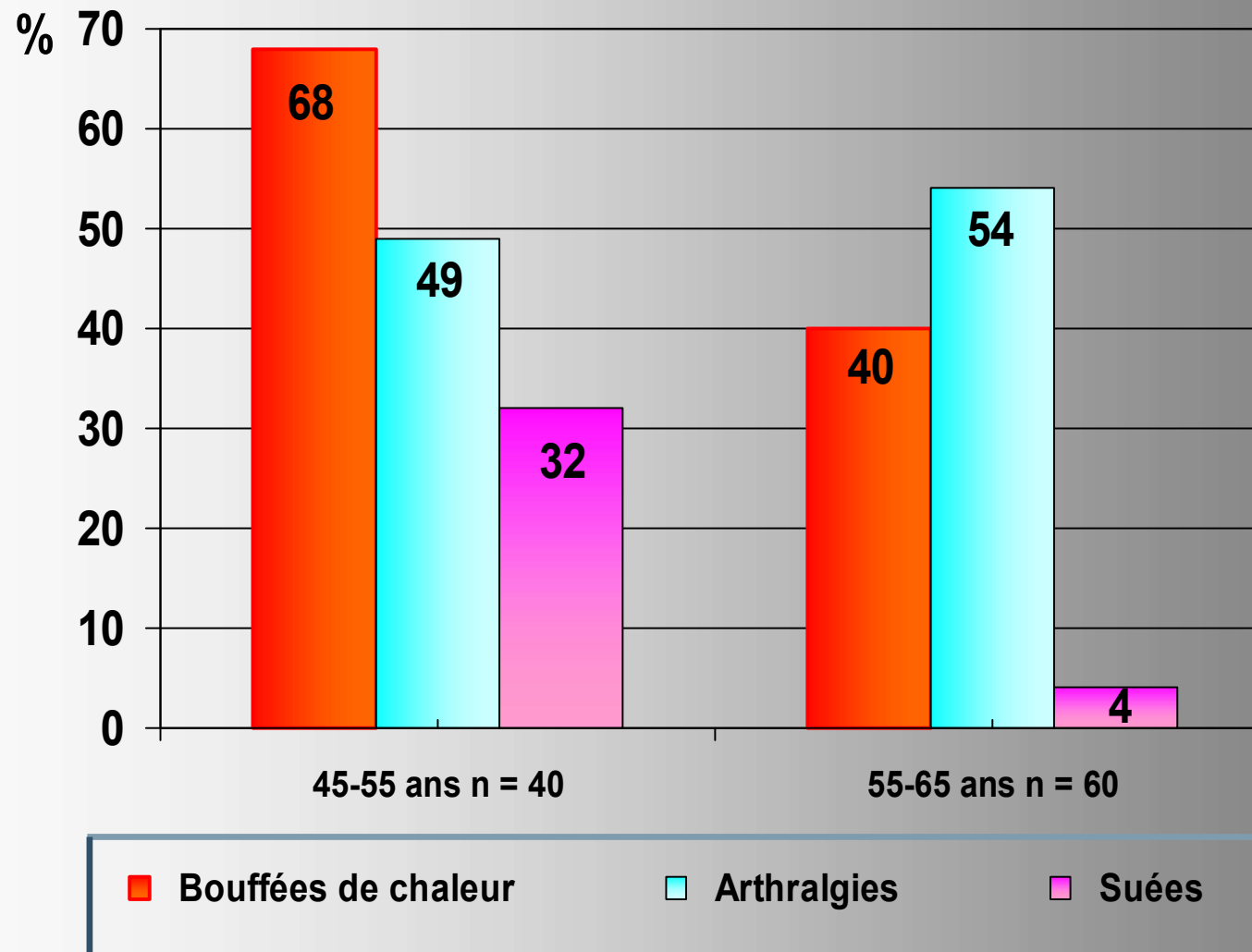
Conséquences de l'atrophie vulvo-vaginale, du vieillissement cutané et de la perte d'élasticité et de la tonicité des tissus de soutien pelvi-périnéaux.

Incontinence urinaire d'effort, Prolapsus, HAV.

Cystites aiguës à répétition (AVV ↓ mécanismes de défense de l'urothélium).

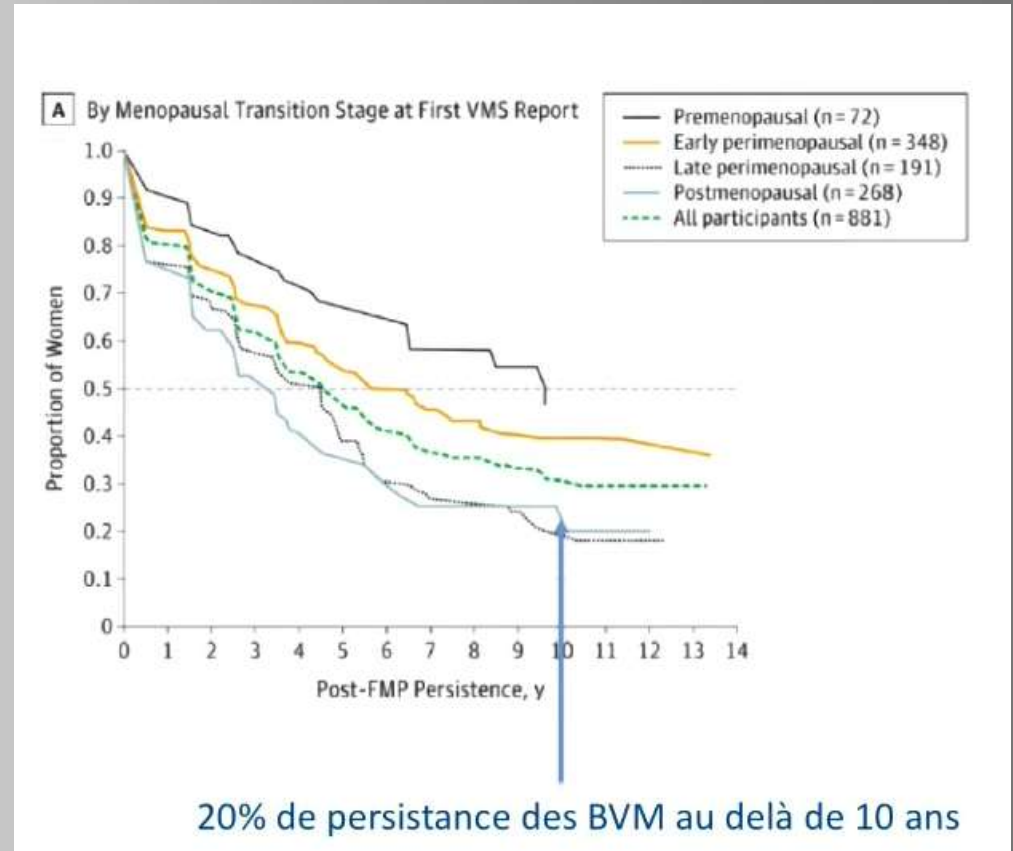


ouffées de chaleur, suées et arthralgies en post-ménopause chez les femmes de 45-54 et 55-64 ans



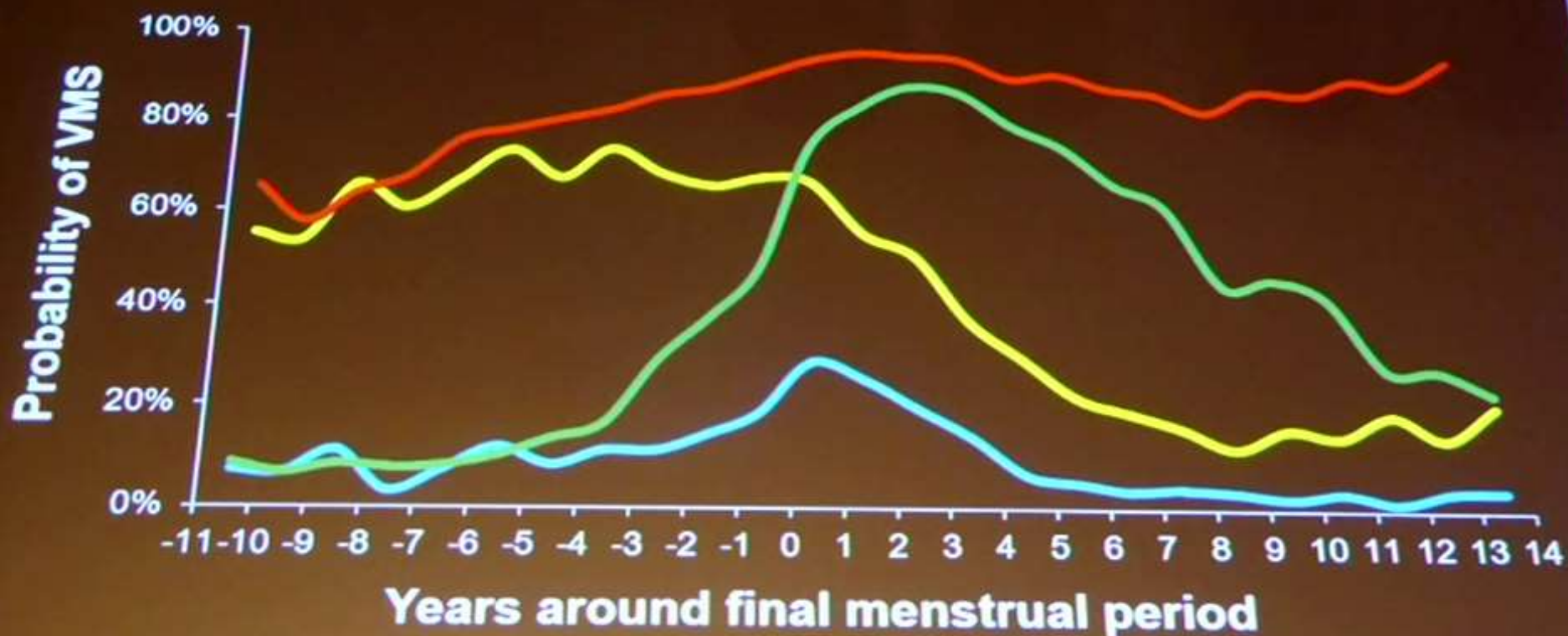
Fréquences des BDC/ durée

- Chez 80% des femmes occidentales ménopausées dont 25% invalidantes
- Durée en moy 5-7 ans mais peuvent perdurer au delà de 15 ans
- Persistance plus longue chez les femmes ayant des BDC avant la ménopause



Trajectories of VMS (N=1455)

Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)



— Low, 27.0%

— Early onset, 18.4%

— Late onset, 29.0%

— High, 25.6%

(Tepper ...Thurston, Menopause, 2016)

Pathologies émergentes à la
ménopause?
conséquences sur la prise en
charge de la patiente

Les pathologies émergentes à la ménopause

● Pathologies métaboliques :

Syndrome métabolique, diabète, dyslipidémie,
HTA

● Pathologies cardiovasculaires :

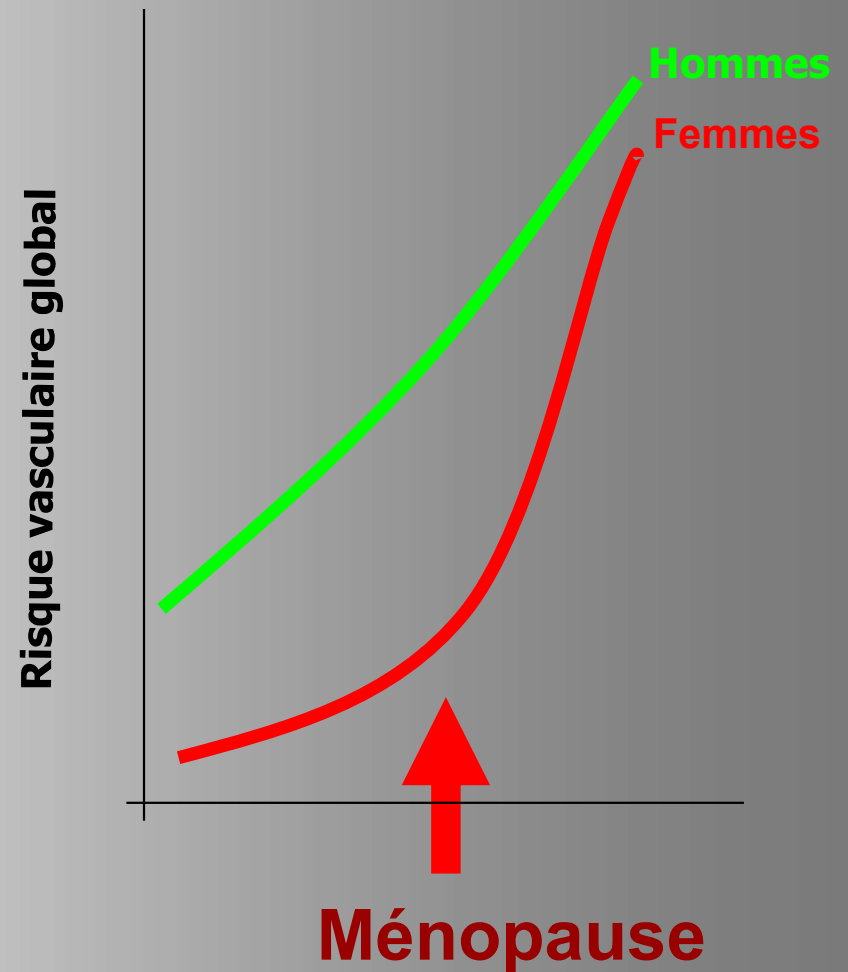
Athérosclérose, Maladies CV

● Pathologies cancéreuses :

Sein, endomètre, colon

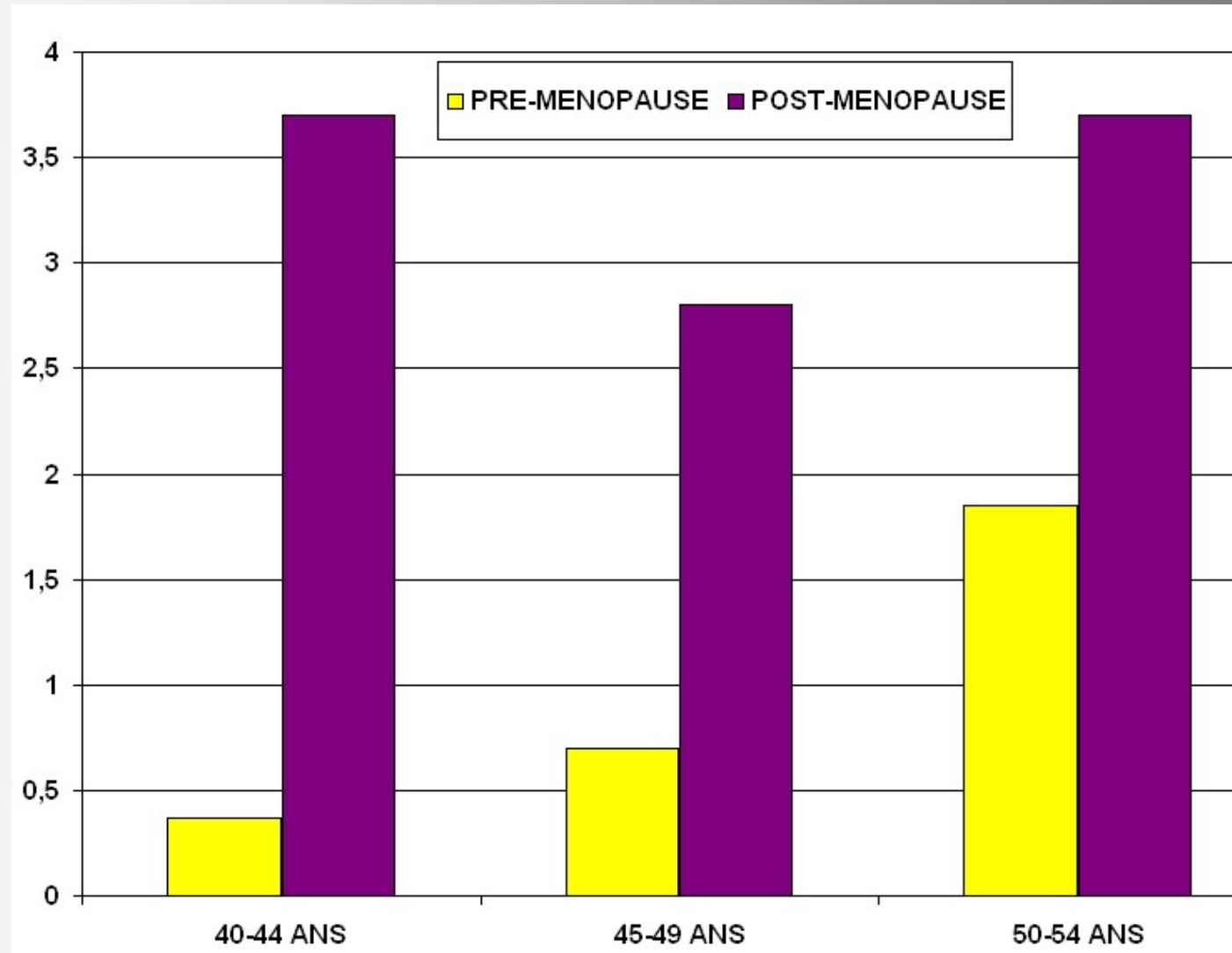
FEMME et SM

➔ **60 % de**
l'incidence du SM
au moment de la
ménopause



LA MENOPAUSE: FR CARDIOVASCULAIRE

**Incidence
annuelle d'IdM
sur 1000
femmes**



RR = 4,17 – p < 0,001

Source: Framingham data.

La femme qui a un SM perd sa protection CV

La protection CV

observée chez la femme

en pré - ménopause

**s'estompe après la
ménopause:**

DNID, HTA, dyslipidémie...

Accident cardio-vasculaire

*comme si la femme était diabétique
ou fumait*



Risque osseux

Facteurs Cliniques de Risque et remboursement DMO

- Age
- Antécédent personnel de fracture
- Antécédent familial de fracture de l'ESF
- IMC < 19 kg/m²
- Ménopause précoce
- Causes secondaires d'ostéoporose
- Corticothérapie systémique
- Tabac/Alcool

Facteurs de risque du cancer du sein:

RR \geq 4 : âge, 2 antécédents au 1er degré, densité mammaire élevée, lieu de naissance, hyperplasie avec atypie, CLIS

RR = 2-4 : antécédent mère ou soeur, prolifération sans atypie, radiothérapie thoracique, DMO élevée

RR < 2 : niveau scolaire, facteurs reproductifs (DPR, 1ère grossesse à terme, nulliparité, âge de ménopause), obésité, inactivité, hormones exogènes, alcool

Facteurs de risque du cancer de l'endomètre :

Hyperestrogénie endogène : obésité, ménarche précoce, ménopause tardive, infertilité associée à des cycles anovulatoires persistants

Hyperestrogénie exogène : estrogènes seuls, tamoxifène

Facteurs de risque du cancer de l'ovaire :

Risque familial, infertilité/induction de l'ovulation, obésité, nulliparité, endométriose, puberté précoce

FDR cancer du sein

Haut risque (multiplié par ≥ 4)

Mutation BRCA, haut risque familial sans mutation (cancers surtout préménopausiques)

- Biopsie avec une hyperplasie atypique, carcinome lobulaire in situ, carcinome canalaire in situ
 - Radiothérapie thoracique à un âge jeune
 - Densité mammaire élevée (Birad 4) (4 catégories BIRAD selon l'ACR)
-

Risque intermédiaire (multiplié par ≤ 2)

- Histoire familiale à un âge plus tardif
- Obésité (post-ménopausique) (x 1,2-2,5)
- Diabète (x 1,2-2,0)
- Birad 3 (x 2)
- Facteurs de la vie reproductive :
 - Jeune âge à la menarche (cancer pré-ménopausique > post-ménopausique) (x 1,20-1,50)
 - Age à la première grossesse menée à terme ≥ 35 ans (pré- > post-ménopausique) (x 1,36)
 - Nulliparité (x 1,3)
- Sédentarité
- Alcool (x 1,05-1,4)

Risque cérébrovasculaire

- MA: 1^{er} cause de démence
- Touche 2 fois plus les F/H
- MA et les maladies CV partagent les même FDR d'où importance de la recherche de RCV
- Estrogènes: effets neuroprotecteurs



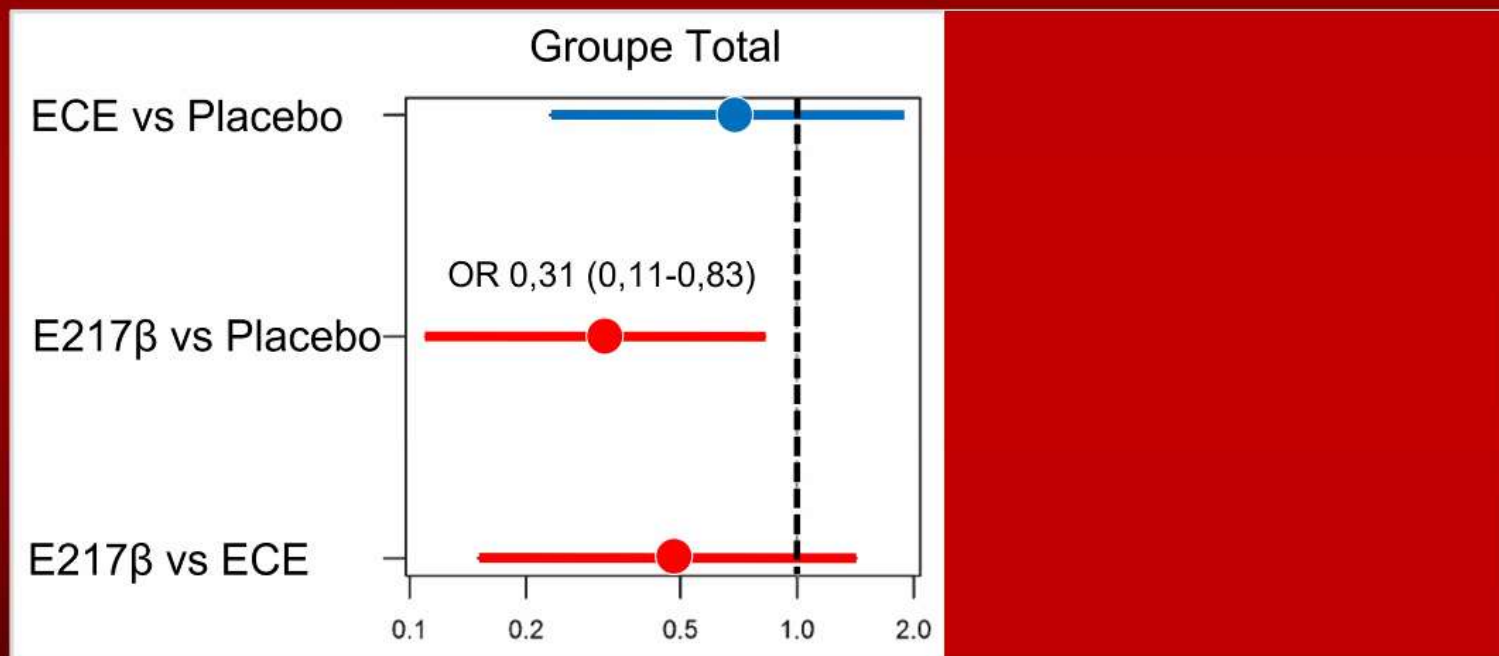
Effets neuroprotecteurs des estrogènes : paramètres intermédiaires

En début de ménopause l'E₂17β transdermique ralentit le dépôt de protéine βAmyloïde intracérébral

Évaluation 3 ans après l'arrêt du THM dans l'étude KEEPS

Étude pilote à la Mayo Clinic chez 68 femmes, PET ¹¹CPIB 7 ans après randomisation

OR Protéine Amyloïde (C¹¹PiB)



1^{er} consultation ménopause

Evaluer impact ménopause : intérêt éventuel du THS

Evaluer de manière individuelle le risque CV

- Importance d'un bon interrogatoire: ATCD perso, familiaux, MDV, DF
- Poids, taille, IMC, PA
- BGL

Evaluer le risque mammaire

La 1^{ère} Consultation de Ménopause

En 1^{ère} intention des examens complémentaires limités :

1/ Mammographie

2/Bilan glucido-lipidique : *glycémie, CT, TG, fractionnement lipidique*

3/DMO (?)

→ Conditions de remboursement (39.93 € - PAQK007)



Menopausal Hormone Therapy

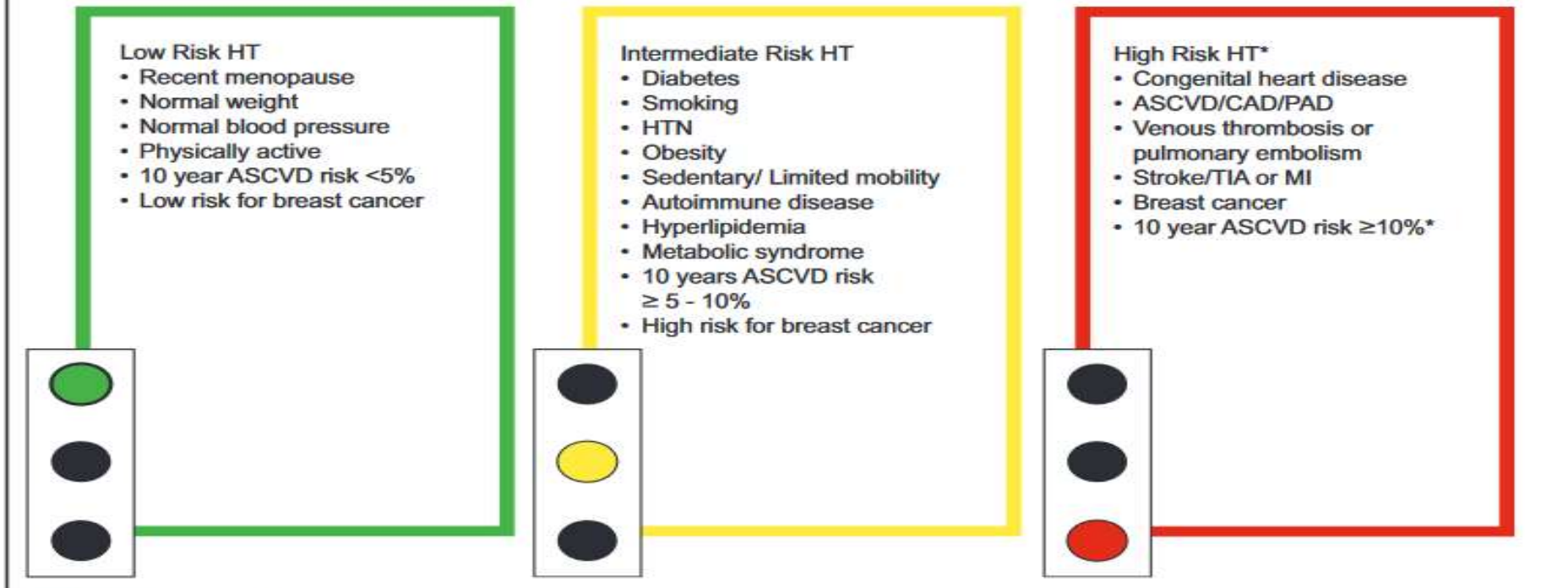


Figure 3. Menopausal hormone therapy recommendation by patient risk.

*In general, it is advised to avoid systemic hormone therapy. Consider alternative therapy, and if severe vasomotor symptoms persist, individualized, shared decision-making is recommended. All women are candidates for low-dose vaginal estrogen therapy for genitourinary symptoms of menopause. ASCVD indicates atherosclerotic cardiovascular disease; CAD, coronary artery disease; HTN, hypertension; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; and TIA, transient ischemic attack.

Circulation

IN DEPTH



Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long?

Leslie Cho, MD; Andrew M. Kaunitz, MD; Stephanie S. Faubion, MD, MBA; Sharonne N. Hayes, MD;

Quels sont les bénéfices et risques reconnus du THM ?

Table 1. Recommendations for Hormone Therapy From 4 Different Medical Societies

Aspect of treatment	American College of Obstetricians and Gynecologists ¹⁰	North American Menopause Society ¹³	American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology ¹¹	Endocrine Society ¹²
Principal indication	Menopause symptoms	Menopause symptoms	Menopause symptoms	Menopause symptoms
Prevention of coronary heart disease	Not recommended	Not recommended	Not recommended	Not recommended
Special considerations	None	Consideration of age and time from menopause onset	Consideration of age, time from menopause onset, and risk of cardiovascular disease, with lipid profile, smoking history	Consideration of age, time from menopause onset, and baseline risks of cardiovascular disease and breast cancer
Dose and route of administration	Lowest effective dose	Appropriate dose to manage symptoms with consideration of route	Lowest effective dose	Shared decision-making to determine formulation, dose, and route
Duration of use	Shortest period based on risk-benefit analysis, with recommendation against routine discontinuation in patient ≥ 65 y of age	May be extended for persistent vasomotor symptoms, prevention of bone loss, or quality of life after attempt at stopping; reassess benefits and risks regularly	Recommended for ≤ 5 y with reduction of dose if continuing	Shortest total duration consistent with the treatment goals and evolving risk assessment of the individual woman

Circulation

IN DEPTH



Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long?

Leslie Cho, MD; Andrew M. Kaunitz, MD; Stephanie S. Faubion, MD, MBA; Sharonne N. Hayes, MD;

Le « package » pleine forme tout compris

Recommandations de l'American College of Sports Medicine 2004



30 min tous les jours
à une allure “tonique”
4 à 5 km/h

PLUS

2 à 3 fois par semaine
30 minutes de
muscultation



Après la ménopause, une activité physique régulière d'intensité modérée voire de faible intensité si plus de 70 ans associée à une diminution de la sédentarité est recommandée pour diminuer la mortalité et le risque cardio-vasculaire (**grade A**)



Activité physique

↓ Mortalité globale : -30% (LaMonte 2018, Lee 2018) → ↓60% (Ekelund 2019)

↓ Mortalité cardiovx : -30% (et par cancer) (Lee 2019, Arem 2015, Ekelund 2016)

↓ Morbidité cardiovx : -30% (Chomistek 2013, 2018, Gorczyca 2017)



Sédentarité : Facteur de risque de morbidité et mortalité
Indépendamment du niveau d'activité physique

(Matthews 2016, Diaz 2017, Chomistek 2013)

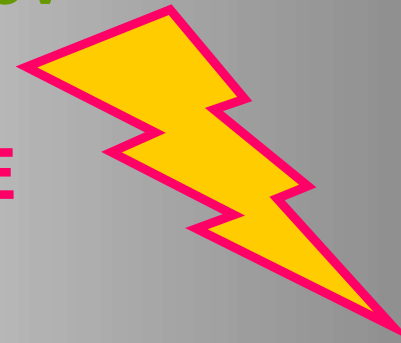


ÉTUDES SUR LE THM...

**NOMBREUSES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES
MONTRANT DES EFFETS FAVORABLES ET**

PROTECTEURS du THM SUR LE PLAN CV

**ANNEE
2002**



**DEUX ETUDES RANDOMISEES,
DONT WHI MONTRANT L'OPPOSE:**

EFFET DELETERE du THM SUR LE PLAN CV...

L'étude WHI

- étude randomisée en double-insu,
- 16 608 femmes américaines de 50 à 79 ans
- ménopausées et non hystérectomisées
- sans ATCD de maladie cardiovasculaire
- qui ont reçu
 - soit 0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équins (ECE) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA)
 - soit un placebo
- durée moyenne de suivi de 5,2 ans

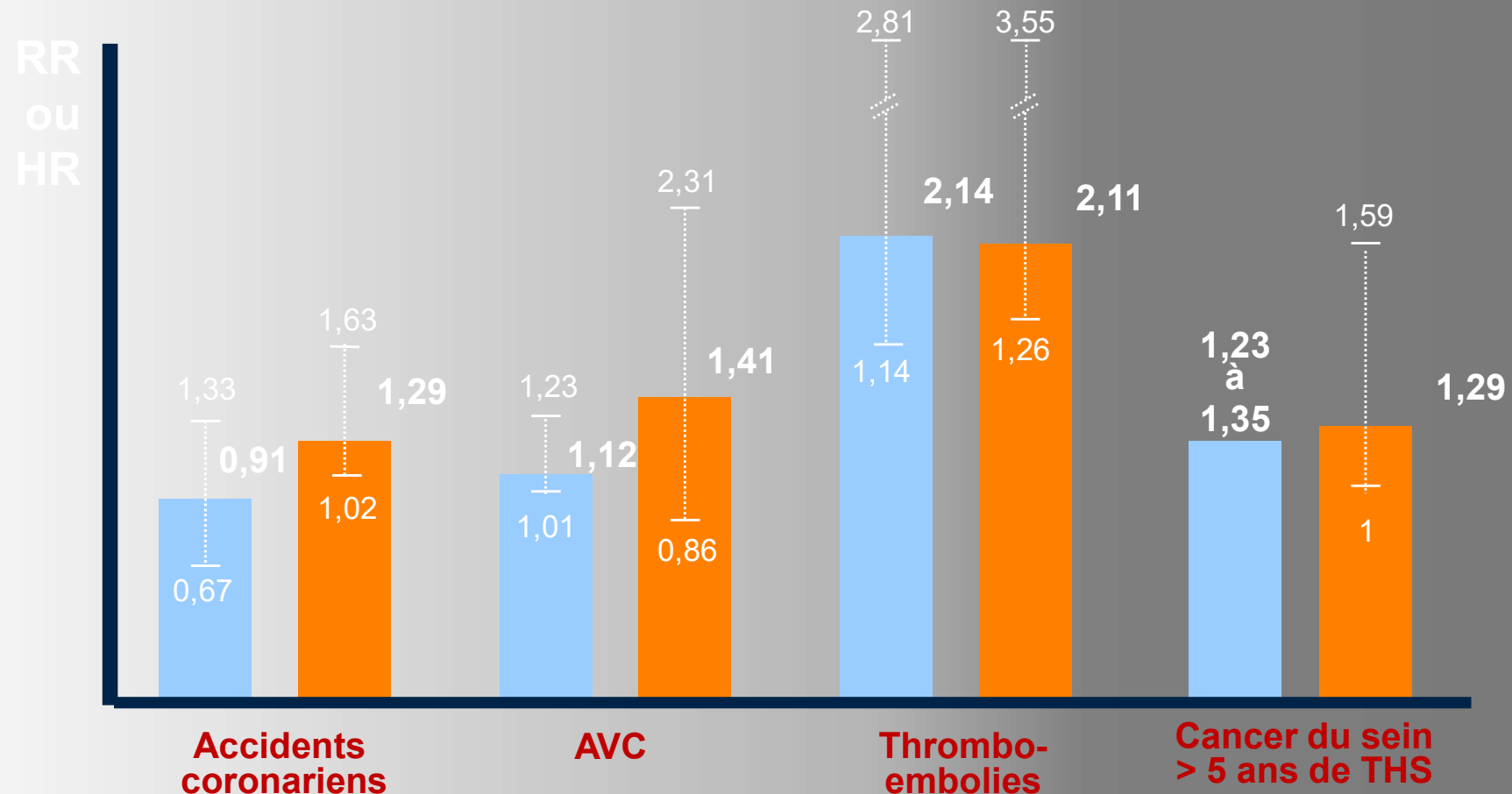
Risque relatif de 7 affections majeures

11 études cas-témoins

10 études de cohortes

1 petite étude randomisée

Comparaison de : ■ la méta-analyses de Nelson et coll (R.R.) ■ l'étude WHI (H.R.)



Nelson et coll. JAMA 2002 ; 288 : 872-81.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002 ; 288 : 321-333.

THM de 2002 à 2021: les ventes

Nouvelles recommandations
(Décembre 2003)

Ventes divisées par 7 depuis 2002

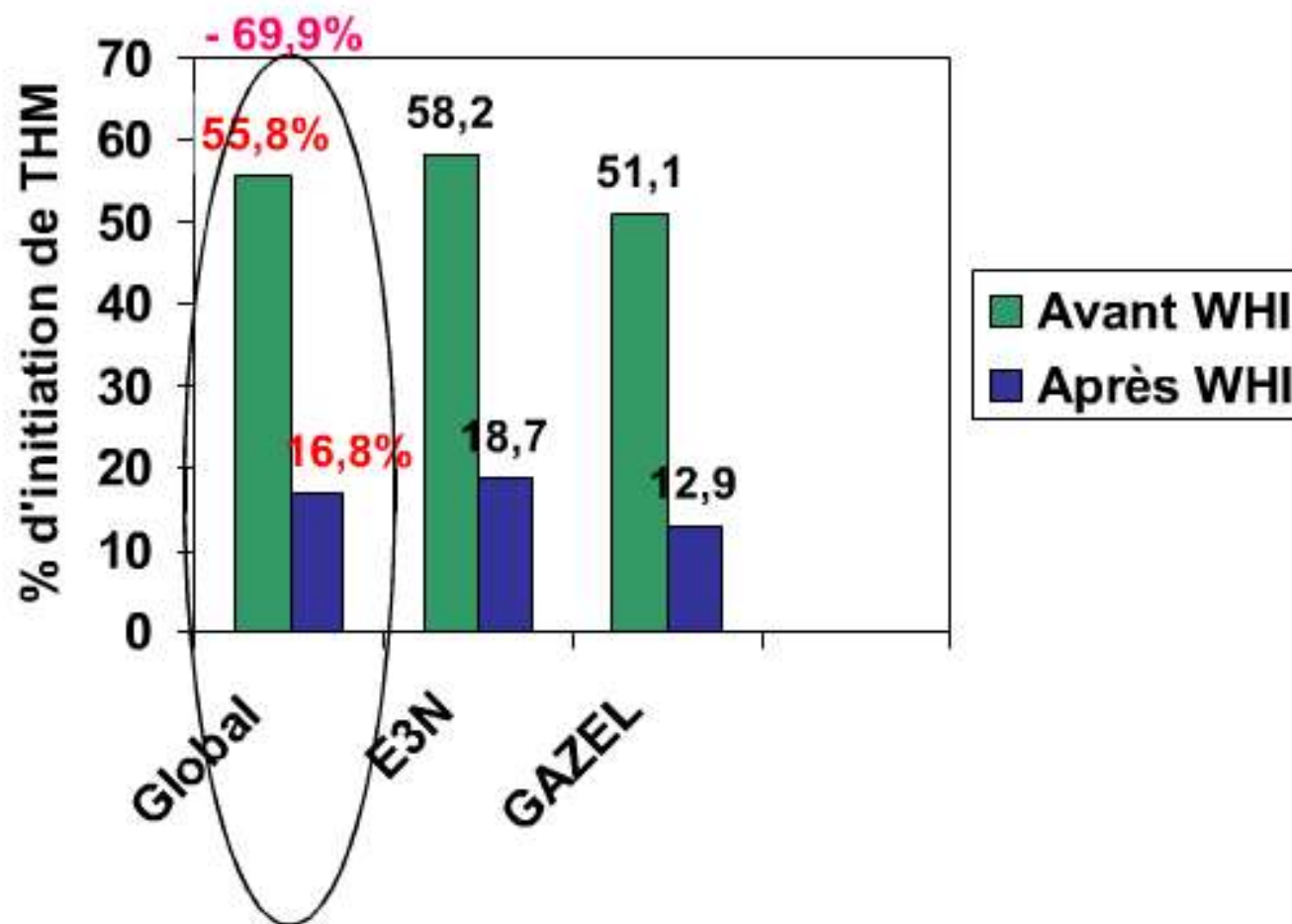


NB : pour le chiffre de 2021, il s'agit des ventes sur une année de Octobre 2020 à Octobre 21

Plusieurs facteurs



Chute de 70% des taux d'initiation de THM !



& GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

www.gynecologie-pratique.com

Traitement hormonal de la ménopause : une génération de femmes sacrifiées

**Entretien avec
Florence Trémollières**

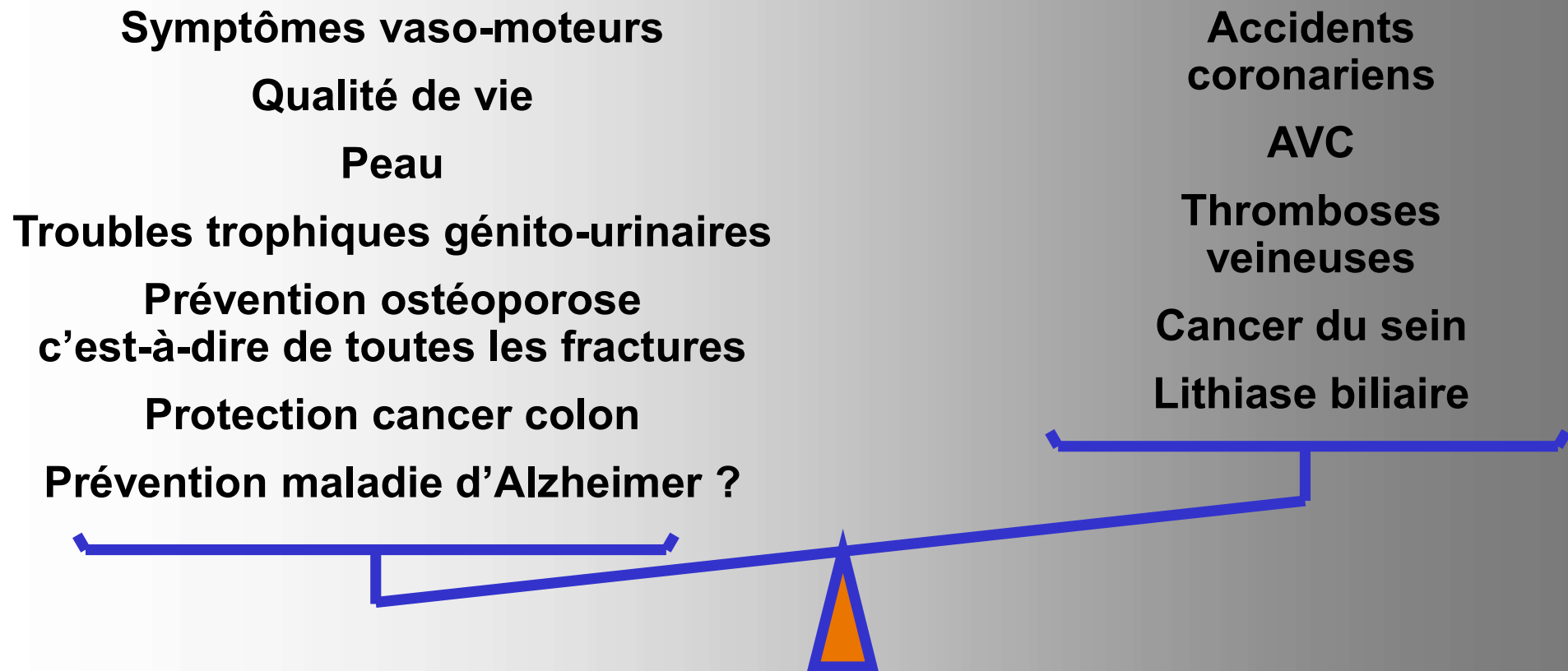
IMAGERIE

THM: Ce qui est établi en terme d'efficacité

- Troubles du climatère
- Prévention de l'ostéoporose
 - Effet sur la densité osseuse dose-dépendant
- seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale
- Dans l'étude WHI, nombre de fractures de hanche : 52 vs 73 (RR 0.67 (ECE + MPA), 38 vs 64 RR 0.61 (ECE seul)

La balance bénéfice - risque

Sur le plan strictement médical

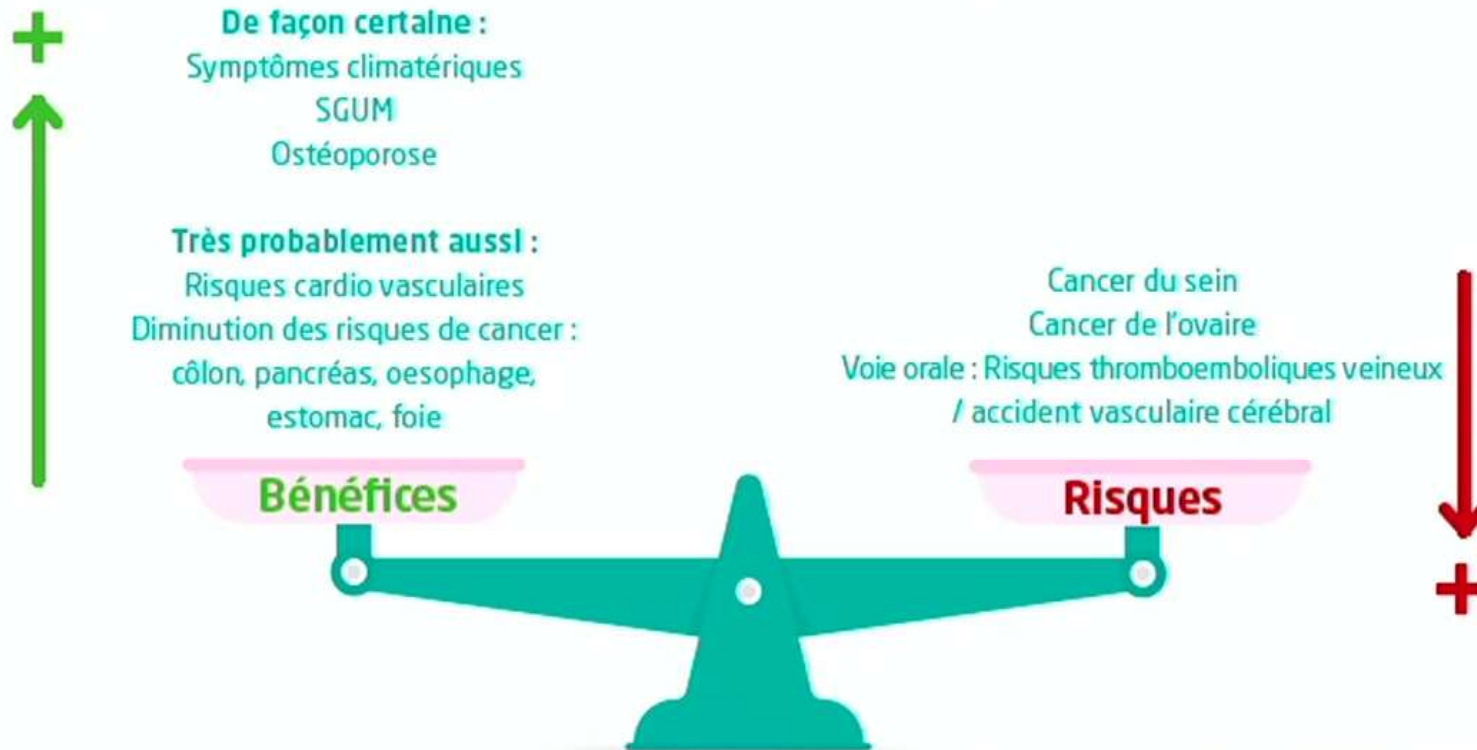


La balance bénéfice - risque

Sur le plan strictement médical

31^e Salon de
GYNÉCOLOGIE
OBSTÉTRIQUE

8 • TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE : BALANCE BÉNÉFICES RISQUES¹



Le risque de cancer endométrial est prévenu par une bonne observation de la prise de la progestérone naturelle ou du progestatif de synthèse dans le cadre du THM.

Décision thérapeutique personnalisée pour chaque femme après évaluation de la balance bénéfices risques.

Autres intérêts du THM

- ↘ des arthralgies permettant aux femmes de maintenir ou poursuivre une AP
- THS a un effet comparable à celui d'une libération de sérotonine dans le cerveau, avec une moindre attirance pour les sucres et graisses,
- ↘ de la tendance dépressive, plus d'allant...

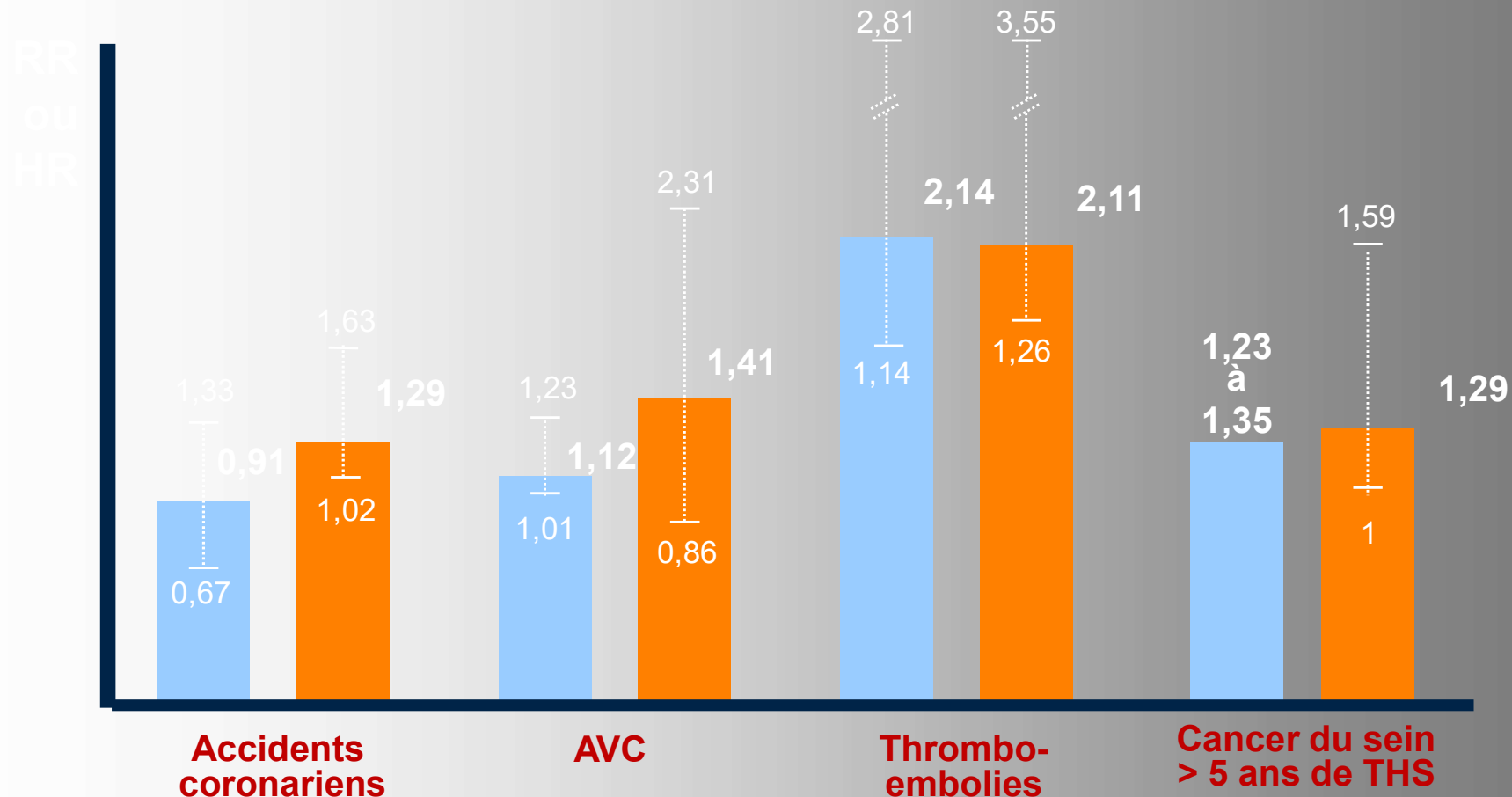
Risque relatif de 7 affections majeures

11 études cas-témoins

10 études de cohortes

1 petite étude randomisée

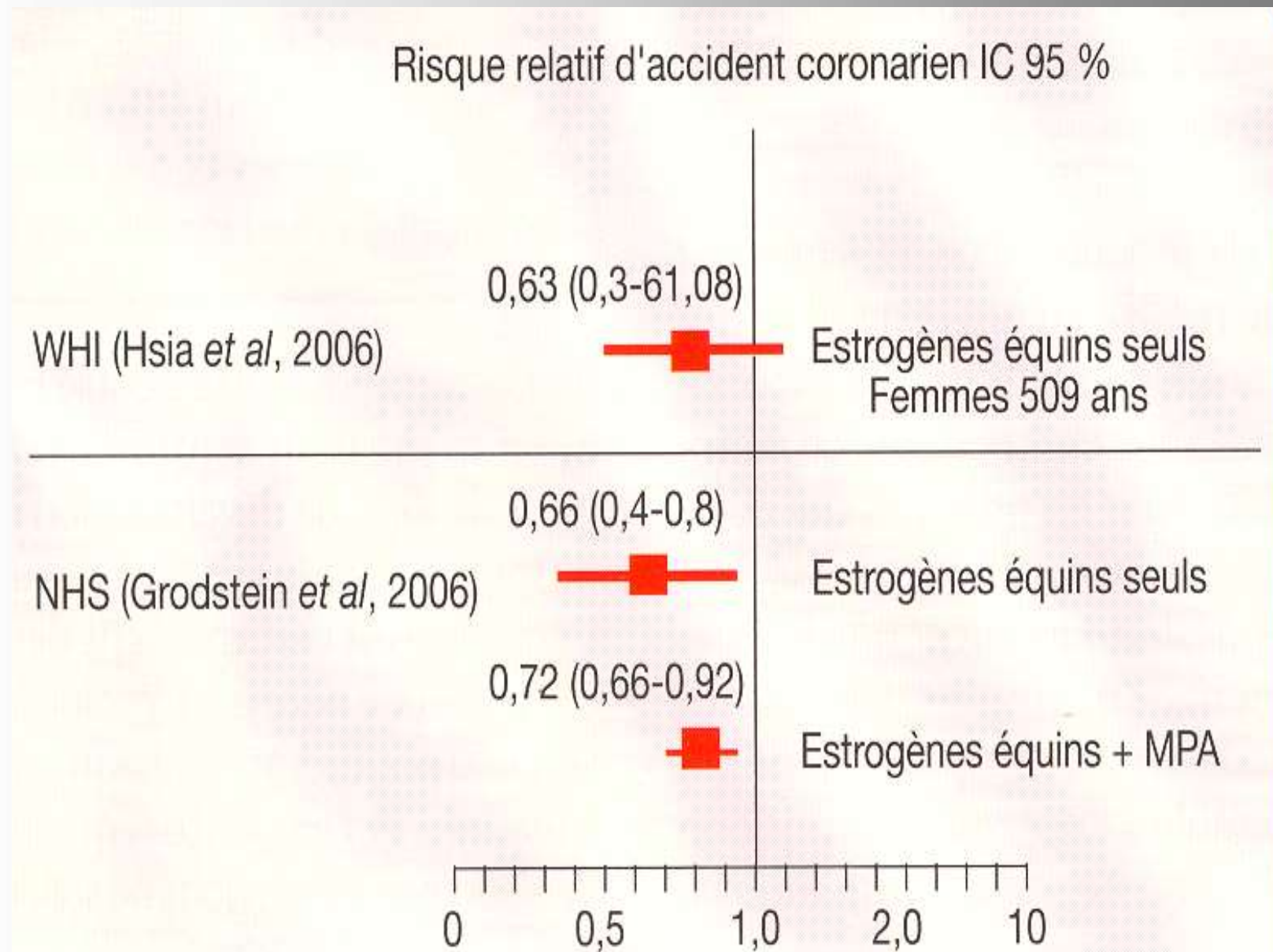
Comparaison de : ■ la méta-analyses de Nelson et coll (R.R.) ■ l'étude WHI (H.R.)



Nelson et coll. JAMA 2002 ; 288 : 872-81.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002 ; 288 : 321-333.

RR d'accident coronarien chez les femmes <60 ans, ménopausées depuis moins de 10 ans

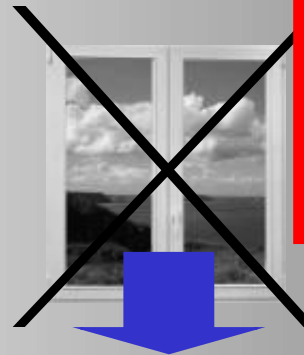


RÉANALYSE de la WHI et NOTION de « FENÊTRE D'INTERVENTION »

Il s'agit du moment où le THM est institué

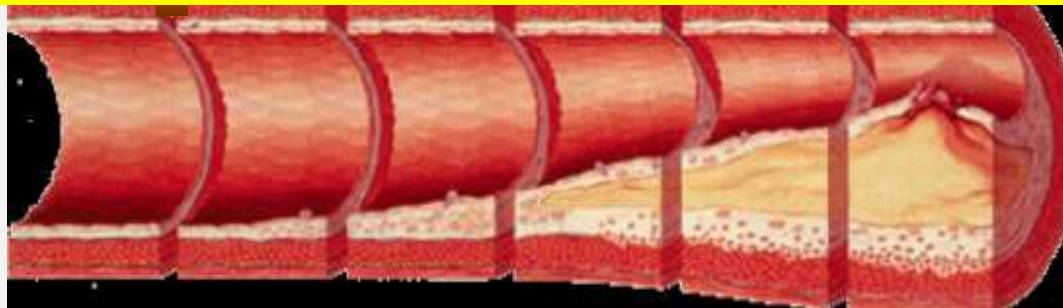
➔ **risque d'accident CV chez les femmes qui ont une ménopause ≥ 10 ans et un âge ≥ 60 ans (dont les artères ne sont plus saines)**

Effet protecteur probable des estrogènes sur le risque d'événements CV



En débutant le THM plus tard, son effet devient délétère

Artères saines- Plaques graisseuses- Athérome- Plaques fibreuses- Complications/rupture de plaques



35

45

55

65

> 65 ans

AGE

Table 6. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score and Years Since Menopause Onset for Initiating HT

Cardiovascular disease risk over 10 years American College of Cardiology/American Heart Association atherosclerotic cardiovascular disease risk score	Years since menopause onset		
	≤5	6–10	≥10
Low risk (<5%)	HT acceptable	HT acceptable	Consider alternatives; HT acceptable with individualized, shared decision-making
Intermediate risk (≥5.0% to <10%)	HT acceptable. Consider transdermal HT depending on risk factors	HT acceptable. Consider transdermal HT depending on risk factors	Generally advised to avoid systemic HT. Consider alternative therapy, and if severe VMS persist, individualized, shared decision-making
High risk (≥10%)	Generally advised to avoid systemic HT. Consider alternative therapy, and if severe VMS persist, individualized, shared decision-making	Generally advised to avoid systemic HT. Consider alternative therapy, and if severe VMS persist, individualized, shared decision-making	Avoid HT. Consider alternative therapy, and if severe VMS persist, individualized, shared decision-making

HT indicates hormone therapy; and VMS, vasomotor symptoms.

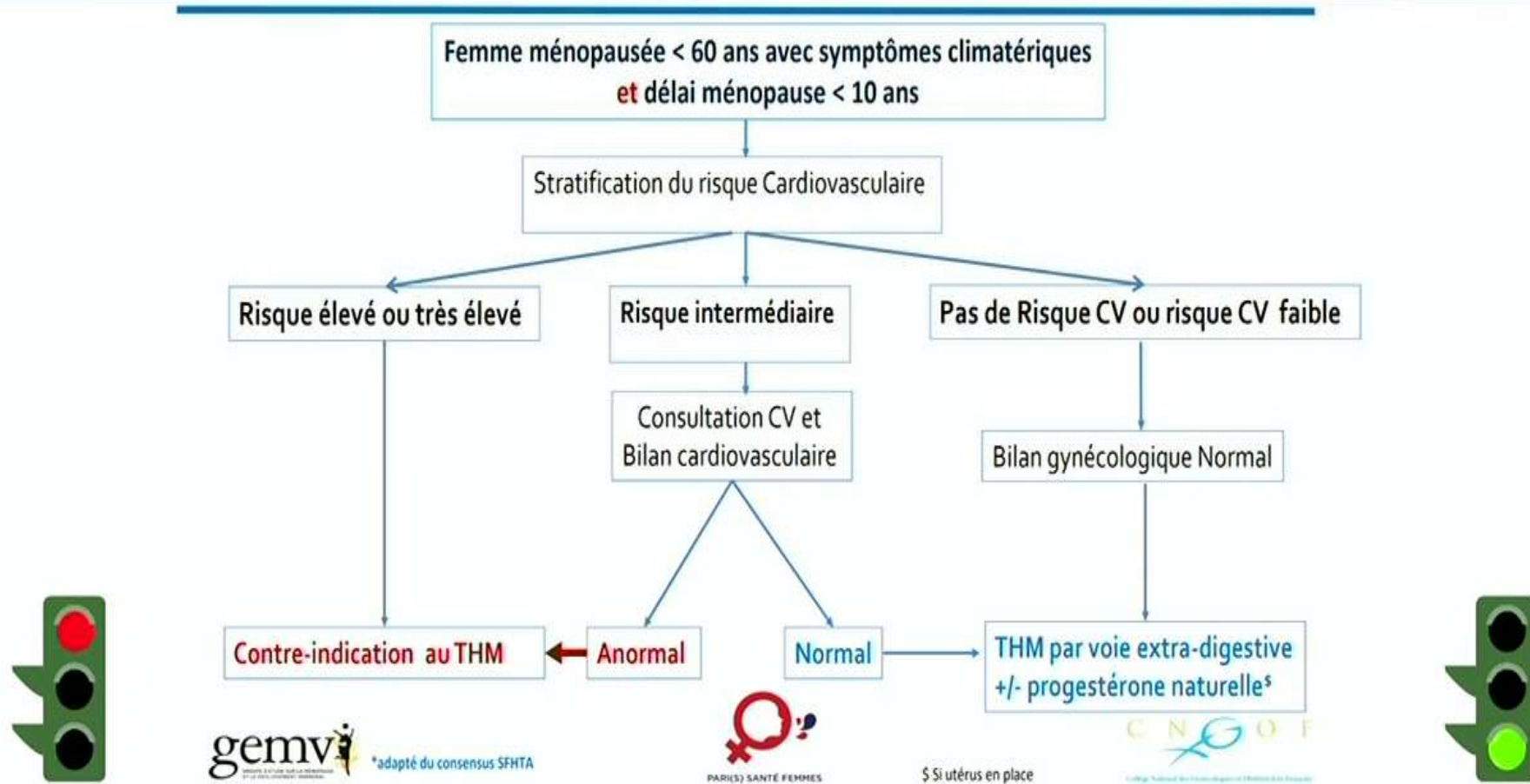


FDR CV associés

Les facteurs de risque vasculaire (adapté de la Société française d'HTA [7]).

Niveau de risque cardiovasculaire	Facteur de risque
Élevé à très élevé	-Maladie coronaire ou cérébrovasculaire -Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou anévrisme de l'aorte abdominale -Insuffisance rénale modérée ou sévère ; ou microalbuminurie (> 30 mg/g) -Diabète
Intermédiaire ≥ 2 FRCV majeurs	-Facteurs de risques classiques : -Tabagisme actif ou arrêt < 3 ans -HTA traitée non contrôlée -Dyslipidémie traitée ou non -Antécédent familial de maladie cardio-vasculaire au premier degré < 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme -Obésité abdominale circonférence abdominale (CA) ≥ 88 cm -Facteurs ou situations à risques émergents : -Antécédents d'HTA de la grossesse (HTA gravidique, prééclampsie, Hellp syndrome) ; de diabète gestationnel. -Sédentarité -Syndrome métabolique -Maladie systémique auto-immune ou maladie inflammatoire chronique -Fibrillation auriculaire -Athérosclérose infraclinique -Adaptation cardio-vasculaire faible à l'effort
Faible à modéré	-HTA traitée contrôlée non compliquée et sans autre facteur de risque associé -Hygiène de vie optimale

- Importance d'un bon interrogatoire: ATCD perso, familiaux, MDV, DF
- Poids, taille, IMC, PA
- BGL



Niveau de risque cardiovasculaire	FRCV
Elevé à très élevé	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie coronaire ou cérébo-vasculaire - AOMI ou AAA - IRC (DFG < 45ml/min) ou microalbuminurie (RAC > 30 mg/mmol) - Diabète compliqué

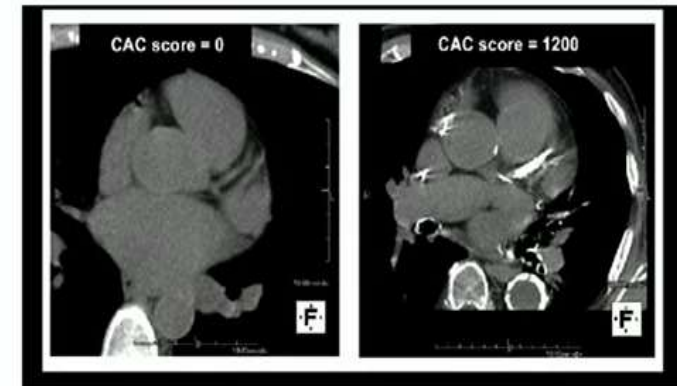
Niveau de risque cardiovasculaire	FRCV classiques
Intermédiaire ≥ 2 FRCV majeurs	<ul style="list-style-type: none"> - Tabagisme actif ou arrêt < 3 ans - HTA traitée non contrôlée - Diabète traité sans complications - Dyslipidémie traitée ou non - ATCD familial de MCV au 1^{er} degré - TT >88cm, obésité

Niveau de risque cardiovasculaire	FRCV
Faible à modéré	<ul style="list-style-type: none"> - HTA traitée, contrôlée, non compliquée, sans autres FRCV

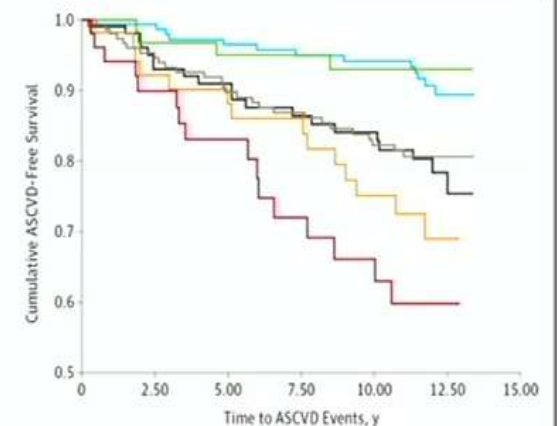
Score calcique coronaire

- Scanner cardiaque simple couplé à un logiciel de quantification du volume de calcifications des artères coronaires (équivalent de plaques athérosclérose)
- Examen facile, disponible, peu coûteux, peu irradiant
- Associé indépendamment au risque CV

⇒ Reclassifier le niveau de risque cardiovasculaire



B Atherosclerotic cardiovascular disease



No. at risk

Score d'Agatston	Risque Cardiovasculaire
< 10	Très faible risque
< 100	Faible risque
100-400	Risque modéré (RRx7)
> 400	Haut risque (RR x 10)

Vérification des autres FRCV associés

- EAL
- Poids, Taille, IMC, TT
- Tabagisme
- ATCD familiaux de diabète

Bilan du retentissement du diabète

- microalbuminurie/créatininurie
- Créatinine avec estimation DFG
- ECG

Contrôle du diabète

- HbA1c / fructosamine / TIR

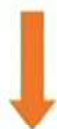
Ancienneté du diabète (10 ans)

Estimation du risque cardiovasculaire

- Score calcique coronaire
- Epaisseur intima-media
- Index Pression Systolique
- ETT

- Manque de données cliniques sur le risque CV sous THM des femmes diabétiques
 - Puissance insuffisante pour montrer des différences d'ECVD entre les patientes traitées ou non
 - Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study [19%]
 - WHI [4.4 –7.7%]
- Aucune preuve pour faire des recommandations de rang A

Diabète = équivalent de prévention
cardiovasculaire secondaire



⇒ Contre-indication au traitement hormonal
substitutif

Mais

- Incidence des évènements cardiovasculaires ↓
- Risque cardiovasculaire hétérogène
- Alternatives : moins efficaces et risque de prise de poids

Alternatives non hormonales au THM

Beta-Alanine

IRS

ISRS

paroxetine, citalopram,
escitalopram
venlafaxine

Neuroleptiques

Gabapentine, pregabaline
Clonidine

Homéopathie

Méthodes non
pharmacologiques

Yoga
Hypnose
Acupuncture

- Recommandations (Endocrine Society, NICE, IMS):
 - Le diabète n'est pas une contre-indication à l'utilisation du THM
 - Mais les contre-indications sont plus fréquentes chez les femmes diabétiques

⇒ Proposition :

⇒ Approche individuelle basée sur l'évaluation du risque cardiovasculaire

Obésité > 30kg/m² (NICE 2015)

- Risque thromboembolique augmenté x2
- ⇒ E2 transdermique

Table 1 MHT: suggestions for use in women with T2DM

Women with T2DM	MHT use
> 60 years old or > 10 years in menopause or High CVD risk	NO
Obese women or Moderate CVD risk	YES Prefer transdermal 17β-oestradiol Prefer neutral progestogen
Peri- or recently postmenopausal and Low CVD risk	YES Prefer oral oestrogens Prefer neutral progestogen

Femme DIABÉTIQUE ménopausée < 60 ans avec symptômes climatiques
ET délai ménopause < 10 ans
ET absence de contre-indication gynécologique

Recherche des FRCV associés
Evaluations des complications du diabète
Evaluation du risque cardiovasculaire

Risque cardiovasculaire très élevé

DT avec maladie cardiovasculaire avérée et/ou complications sévère

- DFG < 45ml/min
- DFG 45-59 mL et RAC 3-30 mg/mmol)
- Protéinurie (RAC >30 mg/mmol);
- 3 complications microangiopathiques

Risque cardiovasculaire élevé

DT sans MCV ni complications sévères, mais
DT > 10 ans
FRCV majeurs

Risque cardiovasculaire modéré

DT < 10 ans, contrôlé
Non compliqué
Pas d'autres FRCV



Bilan cardiovasculaire personnalisé
- Score calcique coronaire

Cl au THM

> 400

< 100

THM par voie transdermique





- Echographie-Doppler des TSA / IMT
- Scanner calcique → calcifications aortiques
- Test coronaire non invasif :
 - » Epreuve d'effort souvent prise en défaut ch
 - » Echocardiographie d'effort ou dobutamine
 - » Scintigraphie myocardique d'effort : 2^{ème} in
- Coroscanner (plaques « molles » +++)

Penser au syndrome d'apnée du sommeil +++

Lors d'une consultation de ménopause, **il est recommandé d'évaluer de manière individuelle le risque cardio-vasculaire (grade A)**

Automesure

- Prescription médicale
- Education préalable
- Appareil validé

Règle des 3 x 3

Moyenne < 13,5/8,5 cm Hg

AVIS CARDIO

Mesure ambulatoire sur 24H: MAPA

- **METHODE de REFERENCE pour l'HTA du Syndrome apnée sommeil**
- Programmer 90 mesures/24h
- Evaluation nocturne de la PA
- Dépistage de l'hypotension

Distinction type évènement CV non faite/THS

- Nonatherosclerotic/nonthrombotic CHD is especially prevalent in women, but current guidelines do not stratify risk of HT use by subtype of disease. For women 50 to 59 years of age with a history of MI with no obstructive coronary artery disease, spontaneous coronary artery dissection, coronary microvascular dysfunction, or coronary vasospasm, an individualized approach to HT is required. Because of the presumed pathophysiological association with female sex hormones in spontaneous coronary artery dissection, we recommend that, in general, oral ET be avoided in this group. This recommendation stems from the fact that >90% of patients with spontaneous coronary artery dissection are female, and the observed increase in coronary artery dissection incidence around pregnancy and during the postpartum period is characterized by high systemic estrogen levels.

IN DEPTH



Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long?

Leslie Cho¹, MD; Andrew M. Kaunitz, MD; Stephanie S. Faubion, MD, MBA; Sharonne N. Hayes², MD; Emily S. Lau³, MD, MPH; Nicole Prietera, MD; Nandita Scott⁴, MD; Jan L. Shifren, MD; Chisandra L. Shufelt⁵, MD, MS; Cynthia A. Stuenkel, MD; Kathryn J. Lindley⁶, MD; for the ACC CVD in Women Committee

THM risque vasculaire

Estimation de la fenêtre d'intervention (synthèse de la revue Cochrane Boardman et al., 2015).

Événements	Fenêtre d'intervention	Nb d'essais	OR poolé (IC à 95 %)
Mortalité toutes causes	< 10 ans	5	0,70 (0,52–0,95)
	> 10 ans	10	1,06 (0,95–1,18)
Maladies coronariennes fatales et non fatales	< 10 ans	4	0,52 (0,29–0,96)
	> 10 ans	12	1,07 (0,96–1,20)
AVC	< 10 ans	5	1,37 (0,80–2,34)
	> 10 ans	10	1,21 (1,06–1,38)

- AVCi
 - augmentée si voie orale, dose dépendant, indépendant de l'ancienneté du THM (non significatif)
 - Non augmentée par VTD ≤ 50

Estrogène et AVC :

Voie transdermique vs orale, UK

- Étude cas-contrôle (n : **870286 P**)
- 50-79 ans entre 1987 et 2006, sans ATCD
- 15710 AVC/59958 matchs controls
- RR 0.95 chez les patientes ayant patch \leq 50
- RR 1.8 (1.1-2.9) chez les patientes ayant patch > 50
- RR estrogènes oraux: 1.28 (1.15-1.42 quelque soit la dose)

Risque d'AVC

Estrogènes cutanés ≠ estrogènes oraux

Pas d'augmentation du risque d'AVC avec les estrogènes cutanés (dose <50µg)

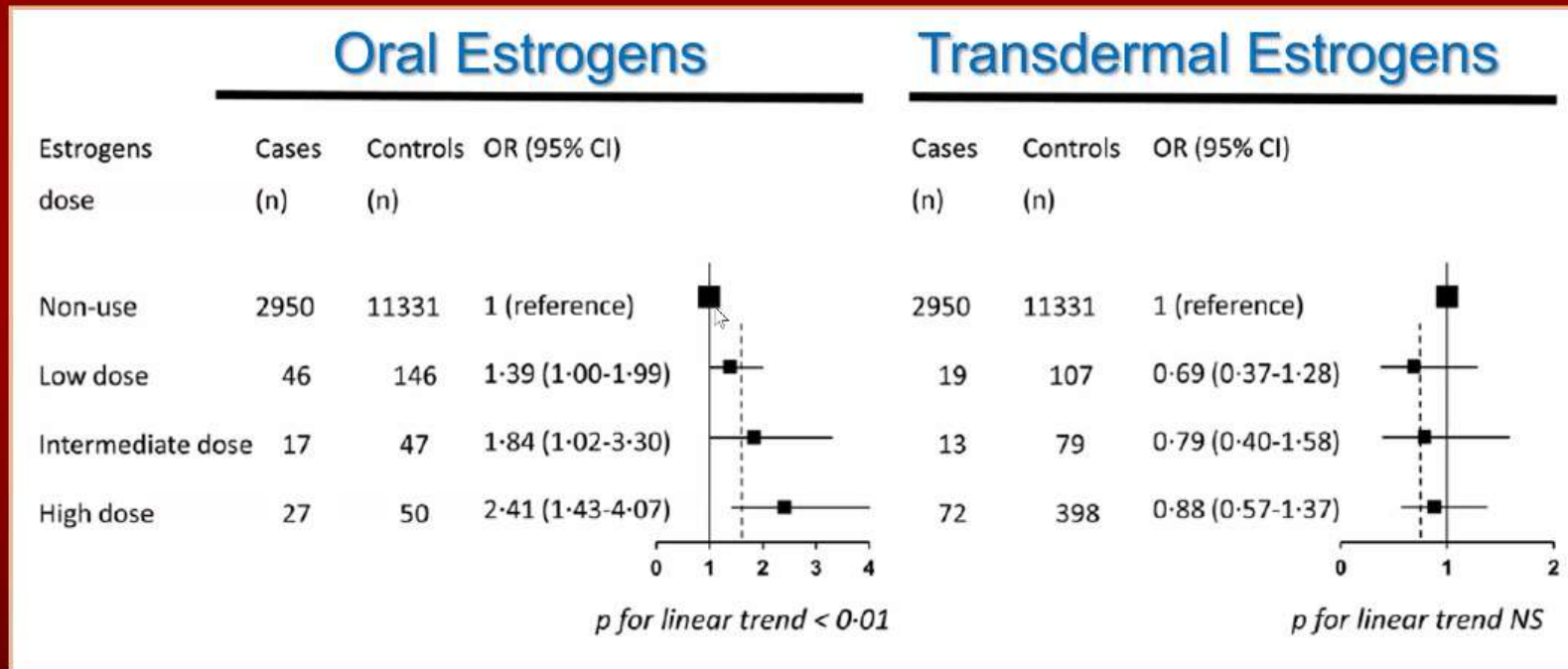
Type of HRT	Cases* (n=15 710)	Controls* (n=59 958)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
None	92.27 (14 496)	93.12 (55 834)	1.00‡	1.00‡
Transdermal route:	0.66 (103)	0.74 (441)	0.92 (0.74 to 1.14)	0.95 (0.75 to 1.20)
Oestrogen only	0.52 (81)	0.53 (317)	1.00 (0.78 to 1.28)	1.02 (0.78 to 1.34)
Oestrogen-progestogen	0.14 (22)	0.21 (124)	0.70 (0.45 to 1.11)	0.76 (0.47 to 1.22)
Oral route:	3.93 (618)	3.38 (2025)	1.20 (1.09 to 1.33)	1.28 (1.15 to 1.42)
Oestrogen only	1.67 (262)	1.34 (802)	1.28 (1.11 to 1.48)	1.35 (1.16 to 1.58)
Oestrogen-progestogen	2.27 (356)	2.04 (1223)	1.15 (1.02 to 1.31)	1.24 (1.08 to 1.41)

Type of HRT	Cases* (n=15 710)	Controls* (n=59 958)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
None	92.27 (14 496)	93.12 (55 834)	1.00‡	1.00‡
Transdermal route:	0.66 (103)	0.74 (441)	0.92 (0.74 to 1.14)	0.95 (0.75 to 1.20)
Low dose (<50 µg)	0.48 (76)	0.64 (384)	0.78 (0.61 to 1.00)	0.81 (0.62 to 1.05)
High dose (>50 µg)	0.17 (27)	0.10 (57)	1.87 (1.17 to 2.98)	1.89 (1.15 to 3.11)
Oral route:	3.93 (618)	3.38 (2025)	1.20 (1.09 to 1.33)	1.28 (1.15 to 1.42)
Low dose §	3.28 (515)	2.92 (1753)	1.16 (1.04 to 1.29)	1.25 (1.12 to 1.40)
High dose §	0.66 (103)	0.45 (272)	1.51 (1.20 to 1.90)	1.48 (1.16 to 1.90)

THM et risque d'AVC

importance de la voie d'administration

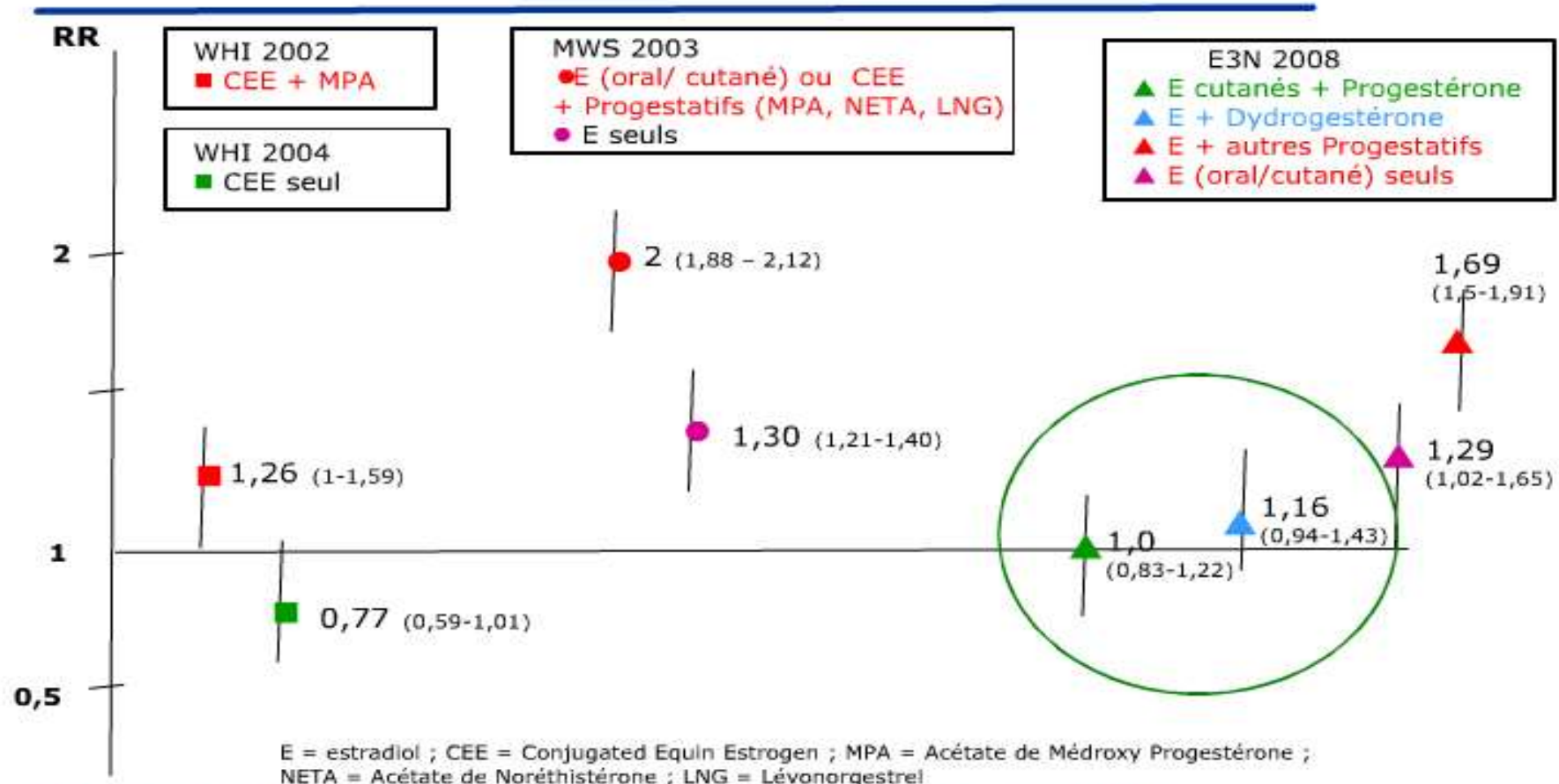
Données de l'assurance maladie, toutes les femmes de 51 à 62 ans, entre 2009-2011 sans antécédent CV. 3144 AVC vs 12158 contrôles



THM et risque cancer du sein

Risque de cancer du sein en fonction des différents types de THM

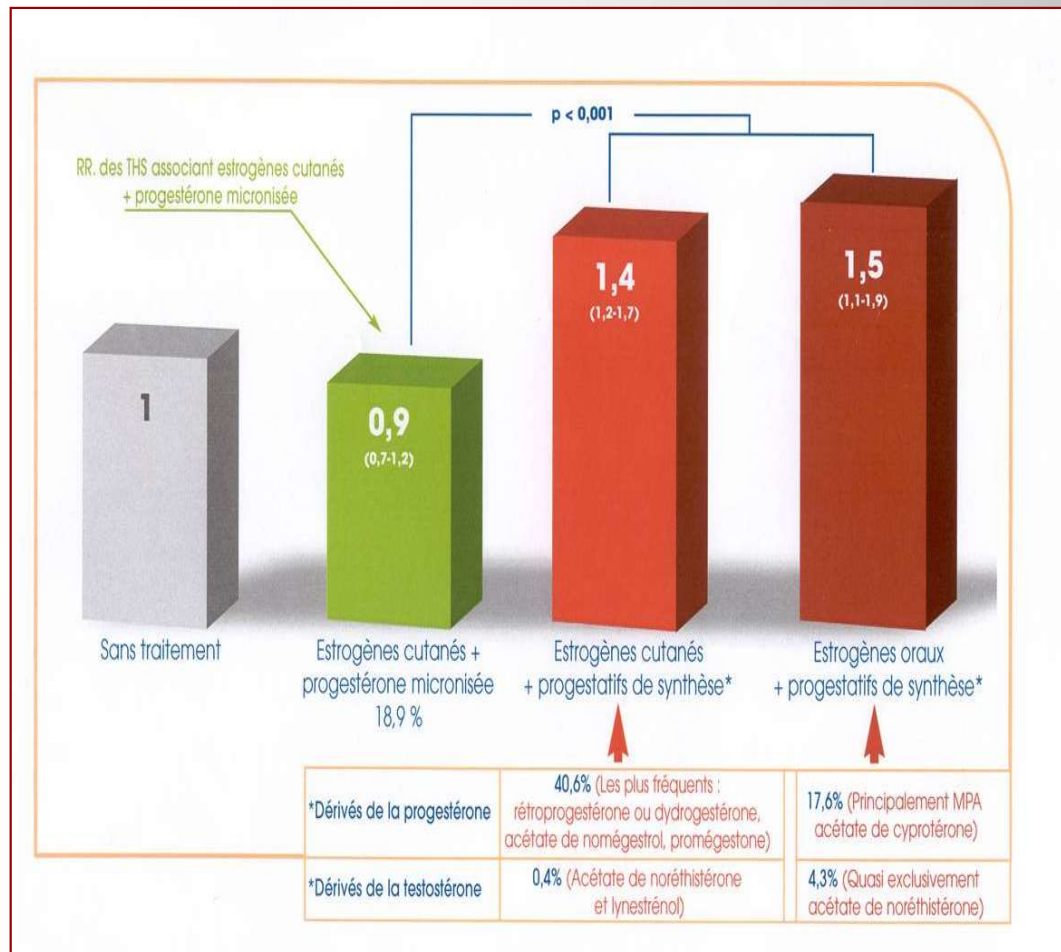
Risque de cancer du sein progestérone, dydrogestérone ≠ progestatifs



D'après WHI JAMA 2002/2004 ; MWS Lancet 2003 ; E3N Breast Cancer Res Treat 2008

Risque de cancer du sein en fonction des différents types de THM

Étude de cohorte E3N (n= 54 548), (n=29 420)



THS : Estrogènes + Progestatifs synthétiques
 ↗ du RR, quels que soient la voie d'ad. estrogènes type de progestatif

Estrogènes cutanés + Progestérone naturelle micronisée

– à court terme (< 4 ans)

RR = 0,9

– à plus long terme : données insuffisantes

Risque de cancer du sein en fonction des différents types de THM

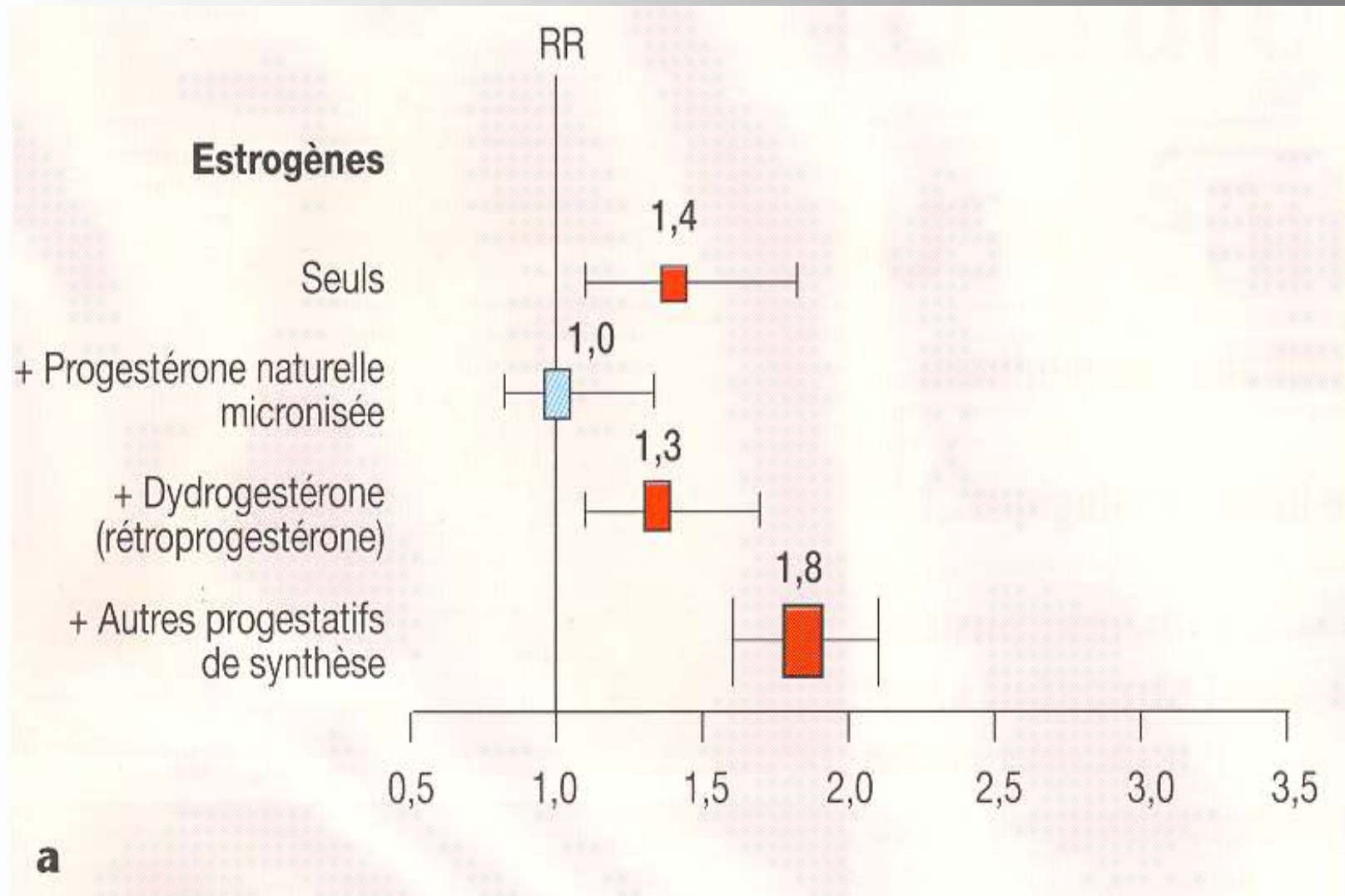
Étude de cohorte E3N (n= 54 548), (n=29 420)

THM et cancer du sein, étude E3N *actualisation 2014*

Temps depuis la dernière prise de THM - HR (95%)

	<u>EG + PN ou DYD ≤5 ans</u>	<u>EG+ PN ou DYD >5ans</u>
- Actuel	1,13 (0,99-1,29)	1,31 (1,15-1,48)
- Arrêté		
3m-5ans	0,96 (0,82-1,12)	1,15 (0,93-1,42)
5-10ans	0,85 (0,71-1,01)	1,08 (0,80-1,46)
>10ans	1,14 (0,91-1,44)	0,98 (0,46-2,06)
	<u>EG + Progestatifs ≤5 ans</u>	<u>EG + Progestatifs >5 ans</u>
- Actuel	1,70 (1,50-1,91)	2,02 (1,81-2,26)
- Arrêté		
3m-5ans	1,08 (0,92-1,25)	1,36 (1,13-1,64)
5-10ans	1,13 (0,97-1,31)	1,34 (1,04-1,73)
>10ans	0,87 (0,68-1,10)	1,52 (0,87-2,63)

E3N: risque relatif de cancer du sein suivant le THS



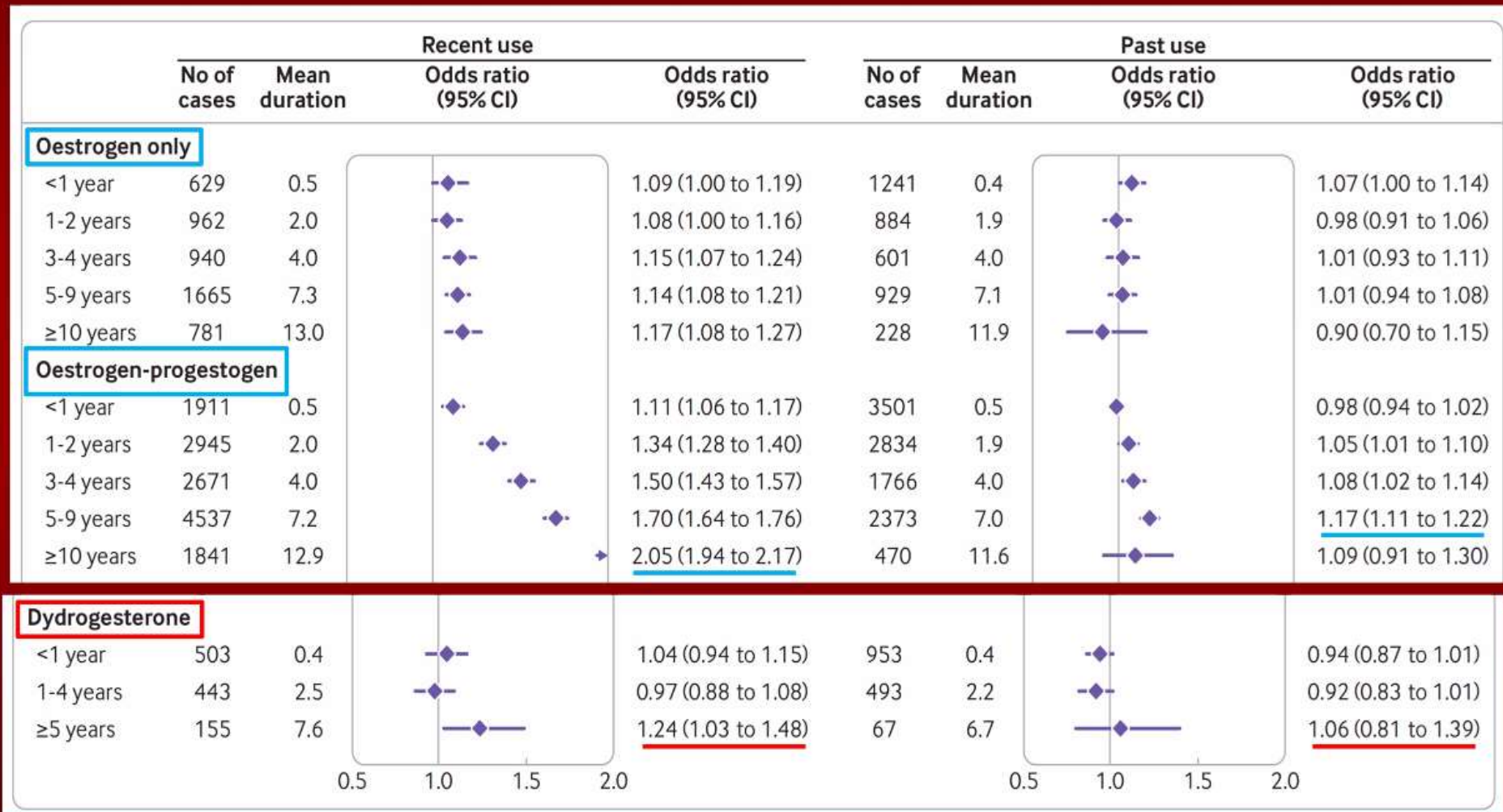
Etude cohorte finlandaise (Lyytinen 2009)

Lyytinen et al (82)	221 551 femmes finlandaises ménopausées THM à partir de registres de pharmacie et de cancers 6 211 cas de CS	E2 transdermique vs. oral : pas de différence E2 + NET: augmente avec la durée <ul style="list-style-type: none">- 3 -<5ans, RR 1,34 (95% CI : 1,17-1,51)- 5-10 ans, RR 2,03 (95% CI : 1,88-2,18)- >10 ans, RR 3,15 (95% CI : 2,44-4,00) E2 + MPA: effet de la durée <ul style="list-style-type: none">- 3-10 ans, RR 1,27 (95% CI : 1,09-1,48)- 5-10 years, RR 1,64 (95% CI : 1,49-1,79)- > 10 ans, RR 1,90 (95% CI : 1,07-3,07) E2 + DYD: effet de la durée <ul style="list-style-type: none">- 3-5 ans, RR 1,22 (95% CI : 0,83-1,72)- 5 ou plus, RR 1,13 (95% CI : 0,49-2,22)- > 10 ans, pas de cas et peu de contrôles dans le groupe NET : Risque avec le traitement continu > séquentiel
---------------------	--	---

RR dépend de la durée et du progestatif utilisé

THM risque de cancer du sein

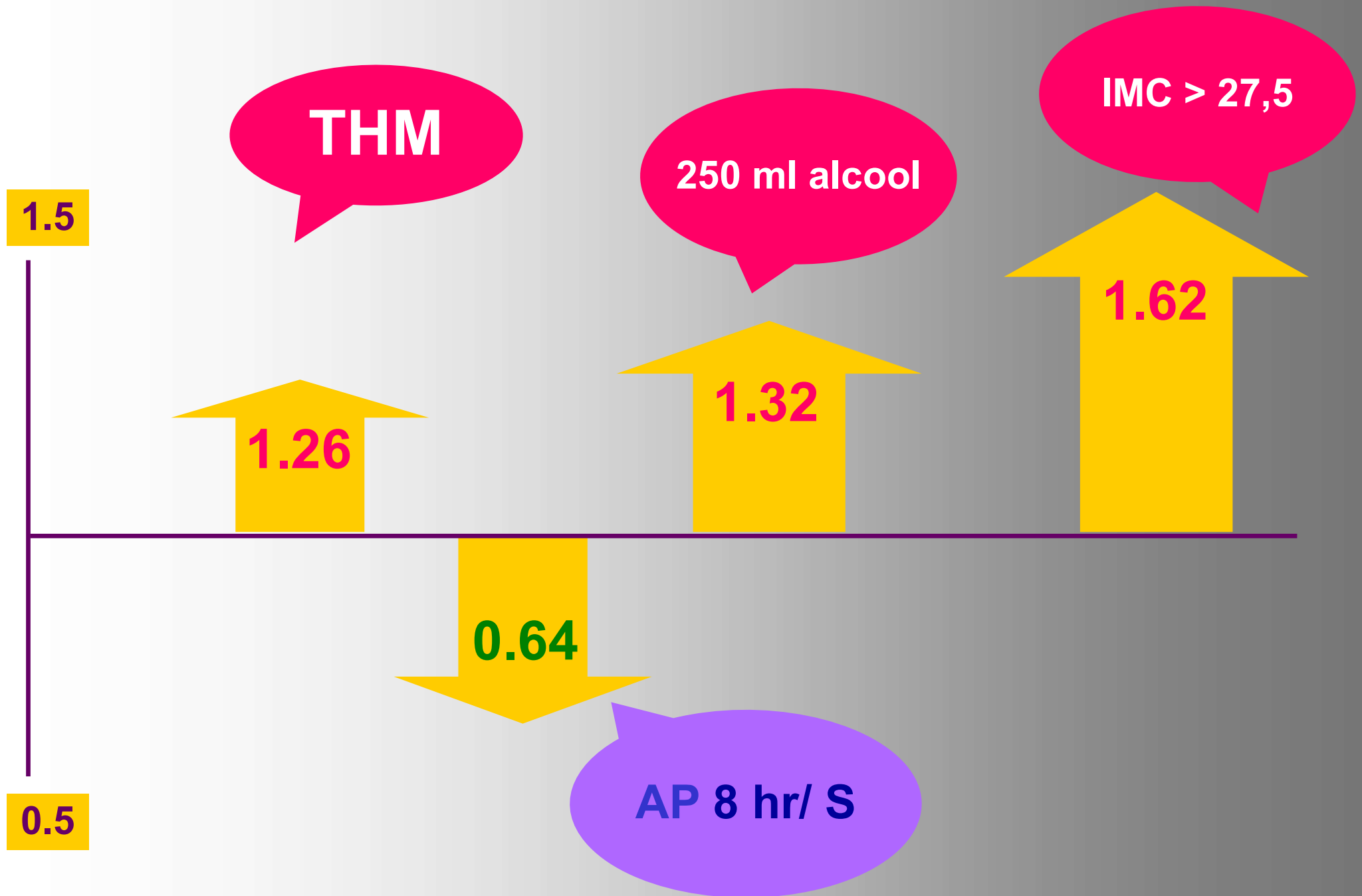
98611 femmes âgées de 50 à 79 ans avec un diagnostique de cancer du sein
vs 457498 femmes contrôles



THM et risque de cancer du sein

- **Le traitement **estro-progestatif** :**
 - RR si durée < 5 ans : dépend du progestatif
 - RR varie de 1,2 à 1,7 durée >5 A soit environ
+9 CS/10000 AF (dydroG) à + 36 (progestatif de synthèse) (UK Vinogradova 2020)
- **Les traitements **estrogéniques seuls** :**
 - RR avec estrogènes seuls < RR avec les associations
estro-progestatives
 - WHI: pas de sur-risque si durée < 7 ans (RR 0.800)
 - NHS: pas de sur-risque si durée < 15 ans
 - Cohorte cas/contrôle UK Vinogradova: petite augmentation sous E2 seul?
- **Estrogènes cutanés + Progestérone naturelle micronisée**
 - à court terme (< 4 ans) RR = 0,9
 - à plus long terme :
données insuffisantes

RR DE CANCER DU SEIN



Activité physique et cancer du sein

↘ de 20 à 30% de l'incidence du cancer du sein chez les femmes exerçant une AP de plus de 4 heures par semaine.

RR cancer du sein

- RR pop generale: 50/1000 femmes
- +2 avec THS 5 ans, + 6 THS 10 ans tout THS confondu
- Pour HS francaise pas de surrisque dans les 5 premieres années

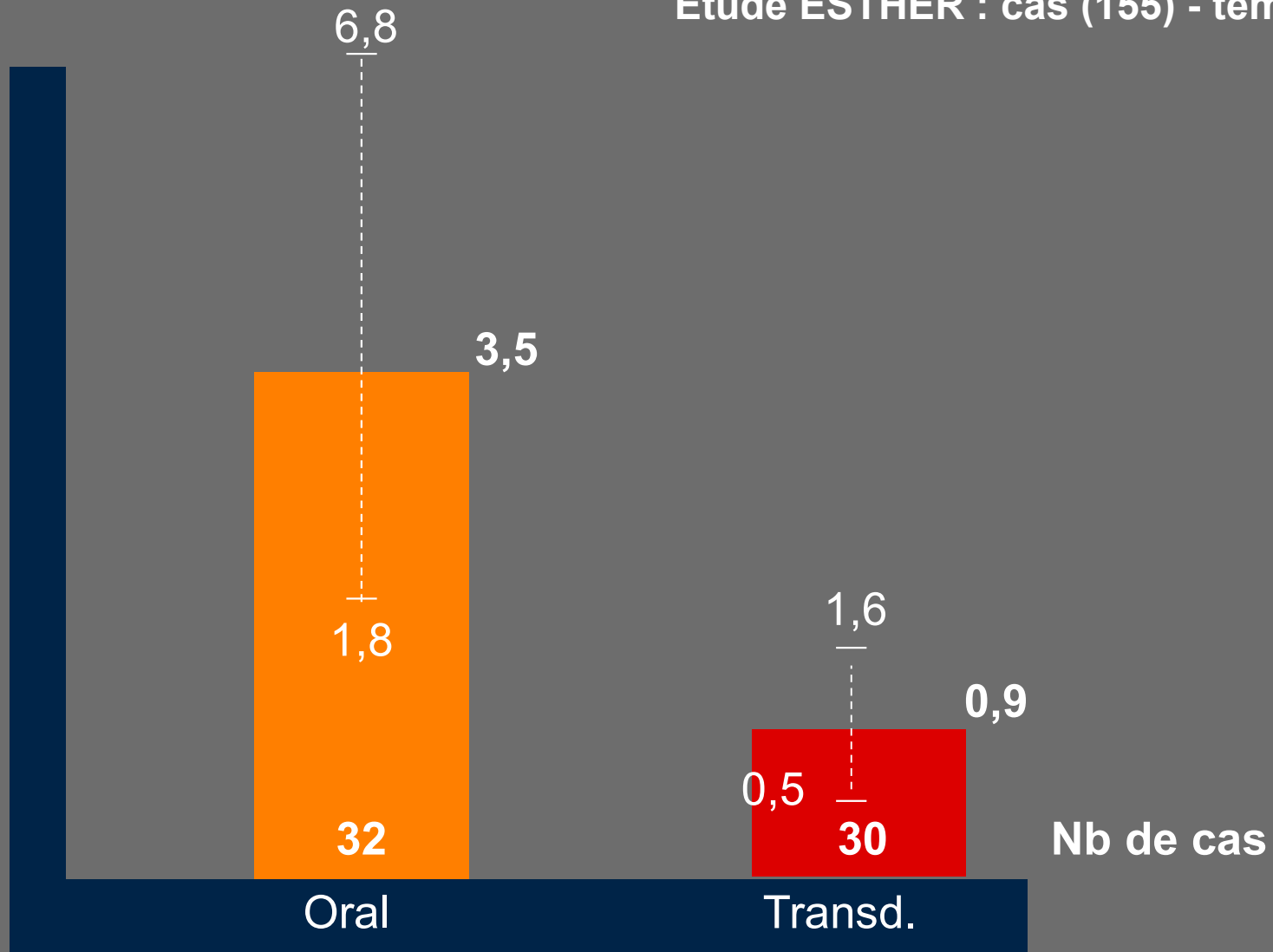
Quels sont les avantages reconnus de la voie percutanée/ voie orale ?

L'étude ESTHER

- étude cas-témoin 253 cas appariés à 597 contrôles
- femmes françaises de 45 à 70 ans
- ayant eu un 1 épisode d'accident thromboembolique veineux idiopathique

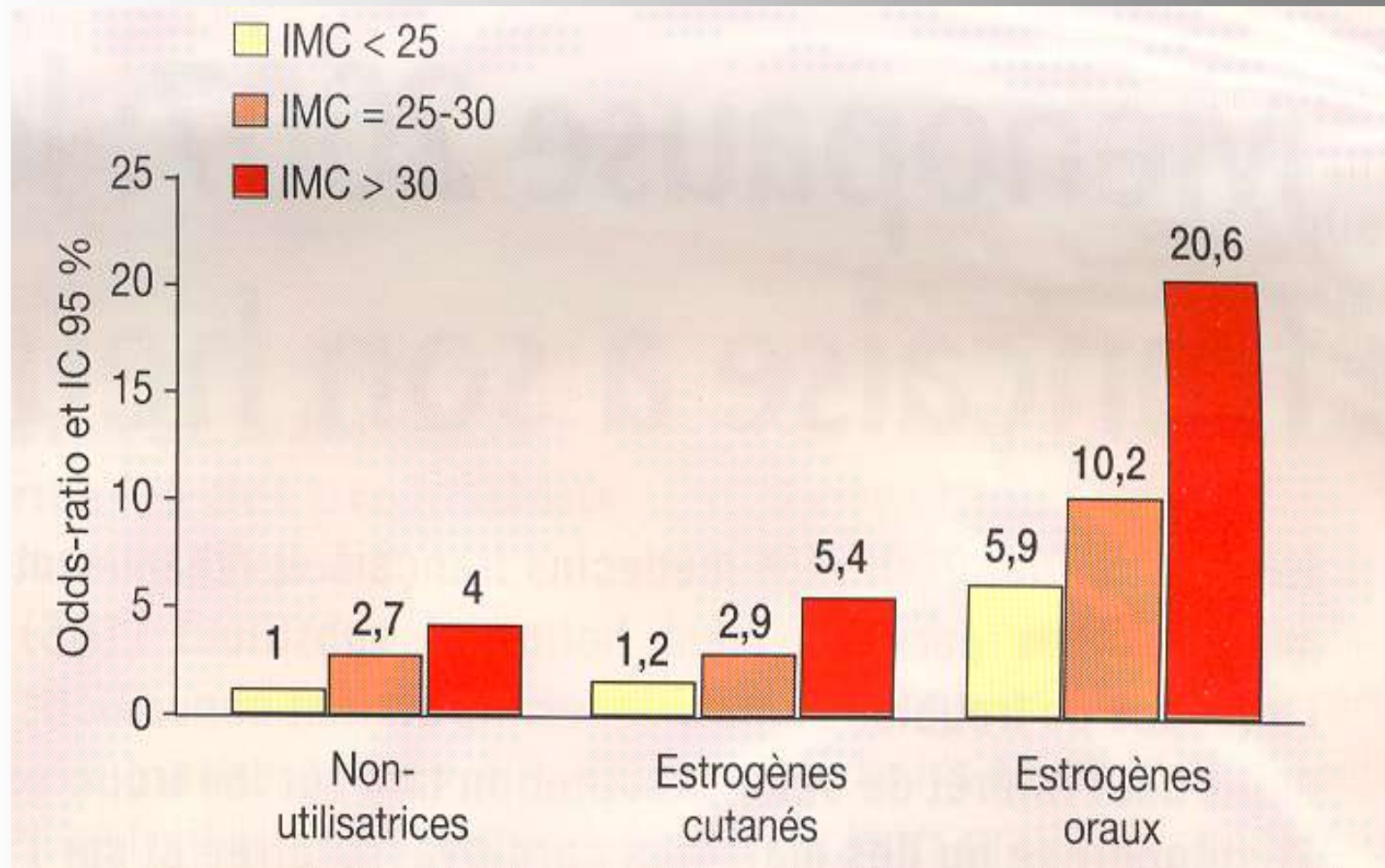
Odds ratio du risque de thrombo-embolie veineuse THS per os/transd

Etude ESTHER : cas (155) - témoins (381)

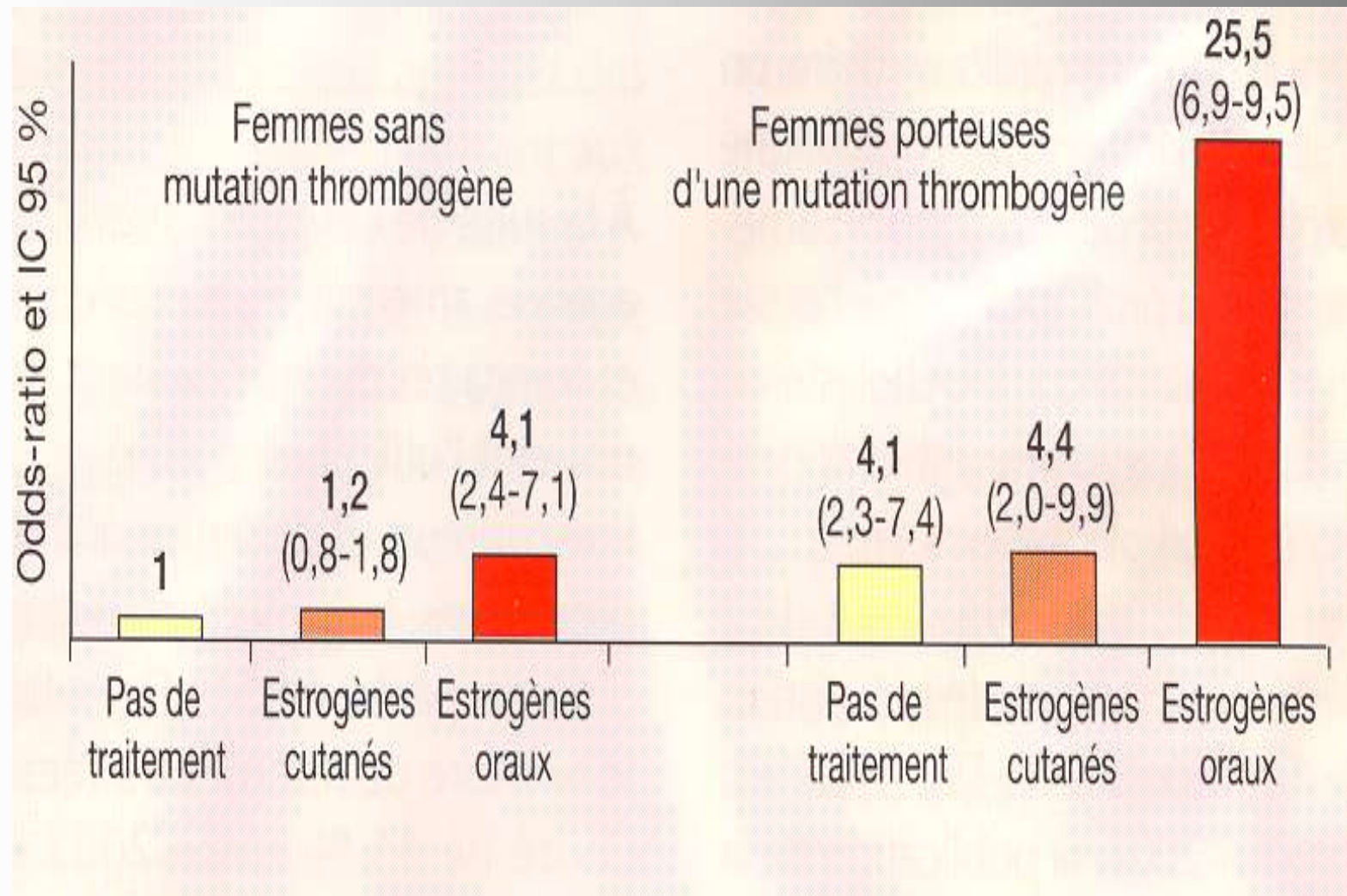


ESTHER: RR thromboembolique veineux.

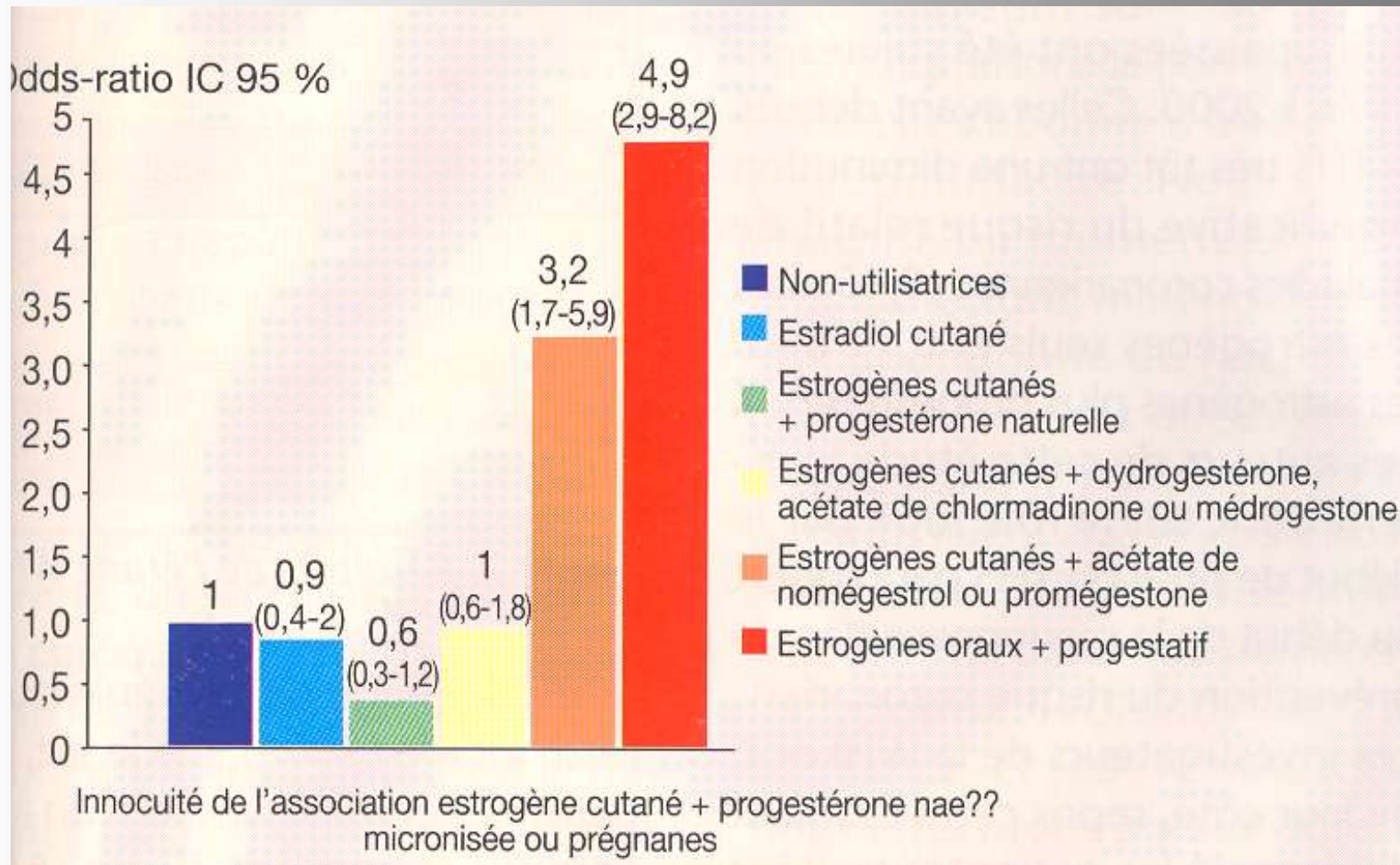
Impact du poids et de la voie d'administration des estrogènes



ESTHER: RR thromboembolique veineux. Selon voie d'administration des estrogènes chez les patientes à risque de thrombose



ESTHER: RR thromboembolique veineux. Impact de la nature du progestatif



Risque thrombotique en faveur voie percutanée

Tableau 1

Risque thromboembolique veineux chez les femmes ménopausées utilisant un traitement hormonal dans les essais randomisés

Essai*	Population	Nombre Durée de suivi	Nombre de cas THM/PBO	Traitement (dose/24h)	Risque relatif [IC95%]
HERS	Antécédent de maladie coronaire, États-Unis. 67 ans (44-79)	2 763 4,1 ans	34/12	0,625 mg ECE + 2,5 mg MPA	2,9 [1,5-5,6]
EVTET	Antécédent de MVTE. 56 ans (42-69)	140 1,3 an	8/1	2 mg E2 + 1 mg NETA	7,8 [0,9-60]
WHI E+P	Population générale, États-Unis. Utérus intact. 63 ans (50-79)	16 808 5,2 ans	151/67	0,625 mg ECE + 2,5 mg MPA	2,1 [1,6-2,7]
WHI E	Population générale, États-Unis. Hystérectomie. 64 ans (50-79)	10 739 7 ans	77/54	0,625 mg ECE	1,3 [0,9-1,8]
WISDOM	Population générale, Royaume-Uni. 63 ans (50-69)	5 602 1 an	22/3	0,625 mg ECE 0,625 mg ECE + 2,5 mg MPA	7,4 [2,2-24,6]

* Les essais incluant moins de 5 cas incidents de thrombose veineuse ont été exclus.

HERS : Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study ; EVTET : Estrogen in Venous Thromboembolism Trial ; WHI : Women Health Initiative ; WISDOM : Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause.

MVTE : maladie veineuse thromboembolique ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; PBO : placebo ; E : œstrogènes ; P : progestatifs ; E2 : estradiol ; ECE : œstrogènes conjugués équins ; MPA : acétate de médroxyprogestérone ; NETA : acétate de noréthistérone.

Tableau 2

Risque thromboembolique veineux chez les femmes ménopausées utilisant des œstrogènes transdermiques seuls (D'après la référence *)

Étude	Type	Nombre de cas exposés	Risque relatif [IC95%]
ESTHER, 2003, 2007	Cas-témoins	10	0,9 [0,4-2,1]
E3N, 2010	Cohorte	26	1,1 [0,7-1,7]
UK General Practitioners Database, 2010	Cas-témoins dans une cohorte	273	1,0 [0,9-1,2]
MWS, 2012	Cohorte	66	0,9 [0,6-1,5]
MEGA, 2012	Cas-témoins	24	1,1 [0,6-1,5]

ESTHER : Estrogens ThromboEmbolism Risk ; E3N : Étude épidémiologique de femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale ; MWS : Million Women Study ; MEGA : Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis.

Risque thrombotique

Mise au point GEMVI 2012

- Meta analyse de Olie 2010 :
 - Voie orale: 7 etudes cas contrôle, 6 de cohorte, 6 randomisées
 - Voie cutanée: 4 études cas contrôle, 2 cohortes
 - RR voie orale 1.9/ voie cutanée 0.9
- Etude de Meye (royal college) : Risque d'accident récurrent : voie orale 6.7/ voie percutanée 0.9

Intérêt du Traitement Hormonal la Ménopause «à la française» pour optimiser les bénéfices

	<u>EGpo</u>	<u>E2td</u>	<u>PN/DYD</u>
Infarctus			ns
Thrombose			 ns
AVC			 ns
Diabète.métab.			 ns
C du sein			  
SNC			

Interêt de la voie transdermale/PO

Table 5. Studies Comparing Systemic vs Transdermal HT

Outcomes	Study type	Study quality	Findings
Lipid	11 randomized studies; 1 cohort study	Reasonable	Overall, greater low-density lipoprotein lowering with oral systemic HT. Consistently higher triglyceride levels with oral systemic HT. Lower triglyceride levels with transdermal HT.
Venous thromboembolism	7 case-controlled studies; 3 cohort studies	Low	Oral systemic HT increases venous thromboembolism risk. Transdermal has neutral effect.
Myocardial infarction	4 case-controlled studies; 2 cohort studies	Poor	None designed to compare the difference between systemic vs transdermal

HT indicates hormone therapy.

Circulation

IN DEPTH

Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long?

Leslie Cho, MD; Andrew M. Kaunitz, MD; Stephanie S. Faubion, MD, MBA; Sharonne N. Hayes, MD;

How many patients benefit from transdermal (+), how many from oral estradiol (-) ?

+ positiv transdermal (negativ oral); - negativ transdermal (positiv oral)

Compliance problems	- 20-30
Individualized progestogen addition	+ 20-30 %
Efficacy regarding official indications (labelling)	+/- 5 % (in Smokers + 80%)

Special "off label" uses

Bleeding problems (Perimenopause; POI; DUB; PCOS...)	+ 30 %
Menstrual migraine; migraine in postmenopause	+ 80 %
Sexual dysfunction (due to low androgen levels)	+ 20 %

Metabolic disorders (of clinical relevance)

Severe hypertriglyceridemia (> 250 mg/dl)	+ 50 %
Isolated HDL-deficiency, Fredericksen Typ III	- 10-20 %
Hyperandrogenism (e.g. Acne, PCOS, visceral obesity...)	- 100 %

Prevention

Osteoporosis	- 5-10 %
Myocardial infarction, Coronary Artery Diseases	+/- 10 % ?
Diabetes mellitus; Metabolic Syndrome	- 10%; + 40 %
Colorectal carcinoma; Dementia	0 % (+/- 10% ?)

Reduction of known potential risks using HRT

BC (special forms dependent on E2 metabolism)?	+ 10-30 % ?
Gallbladder diseases; Pancreatitis	+ 100 %
Severe liver diseases, Porphyria, sLE	+ 100 %
Hypertension (special forms dependent on RAAS)	+ 20 %
Stroke, PRIND, TIA / Venous thromboembolism	+ 100 %

THM et état neurocognitif

Controversé

- THM sur la MA: étude KEEPS: 118 patientes
THS instauré précocement :E transdermique / estrogènes equins / placebo diminution significative des dépôts amyloïdes sous estradiol transdermique seul
- Etudes observationnelles (dont Imtiaz 2017): RR MA réduit
- Mais étude cas contrôles
 - finlandaise (Savolainen 2019) : 84739 F MA/ 84739 contrôles: RR 1.06 à 1.14 par le THS si durée > 10 ans
 - Étude cas contrôles UK (Vinogradova BMJ 2021): pas de surrisque global, peut être si >10 ans de THS?

BDC délétères sur état cognitif? (G André Strasbourg)

Mécanisme action des estrogènes sur l'hippocampe

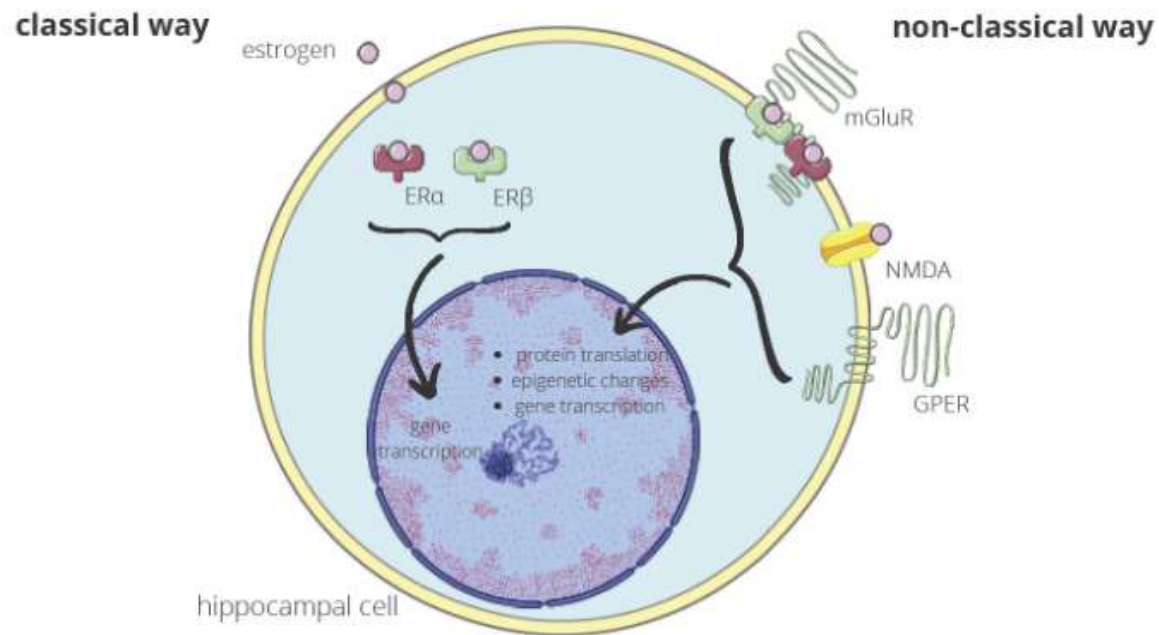


Figure 2. Effect of estrogen on hippocampal cells. Estrogen interacts with the hippocampal cells through a classical and non-classical way. In the classical one, estrogen binds to ER α and ER β in the cytoplasm. The estrogen-receptor complexes interact then with the genome, inducing gene transcription. The non-classical way takes place near or in the plasma membrane. Metabotropic glutamate receptor 1a (mGluR1a) is influenced by ER α and ER β with the bound estrogen, the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA), by estrogen alone and GPER by estrogen indirectly. The receptors induce cell signaling, resulting in protein translation, epigenetic changes, or gene expression. These molecular processes are crucial for memory formation in the hippocampus [59].



Mécanismes impliqués dans le déclin cognitif à la ménopause

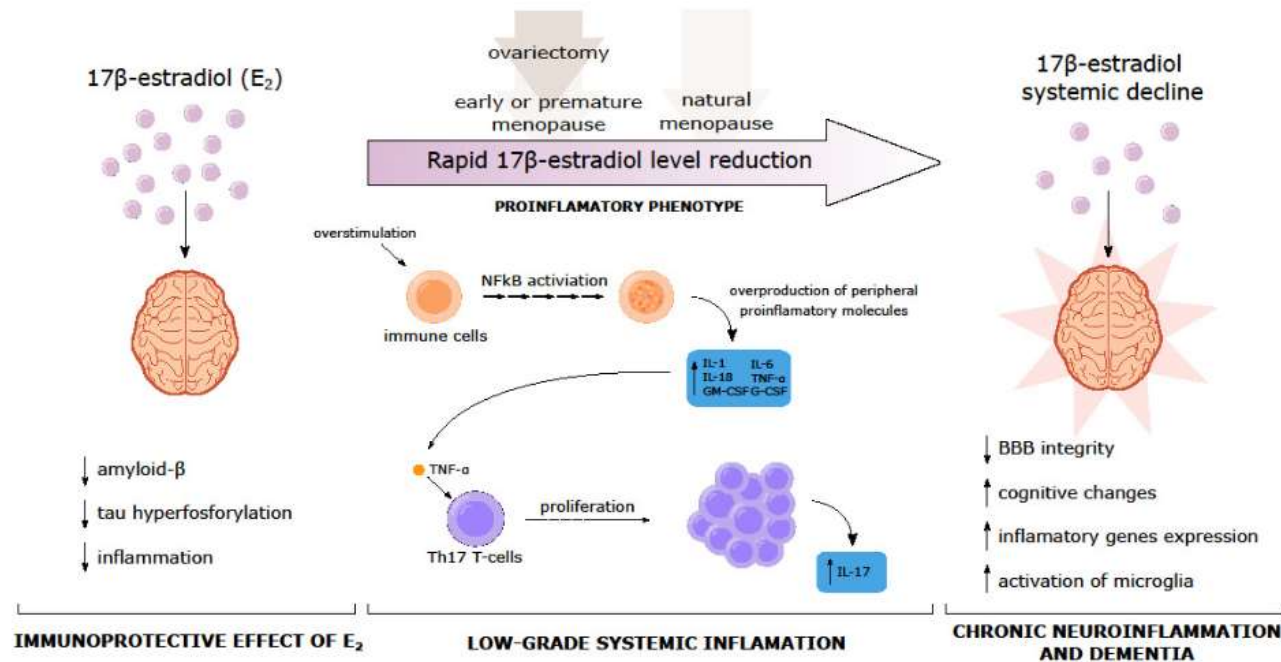


Figure 3. Relationship between systemic E2 decline, chronic inflammation, cognitive changes, and dementia. Relationships exist between sex hormones, predominantly estrogen and cognition. The key molecular mechanisms underlying cognitive decline during the menopausal transition are presented, including those with both inflammatory pathways (e.g., activation of pro-inflammatory genes, activation of microglia) and inflammatory components (over-production of inflammatory molecules). It is proposed that rapid estrogen decline in early or premature as well as natural menopause and is associated with the presence of chronic low-grade inflammation, both in the periphery and in the brain.



Fenêtre d'intervention du THM/ cerveau

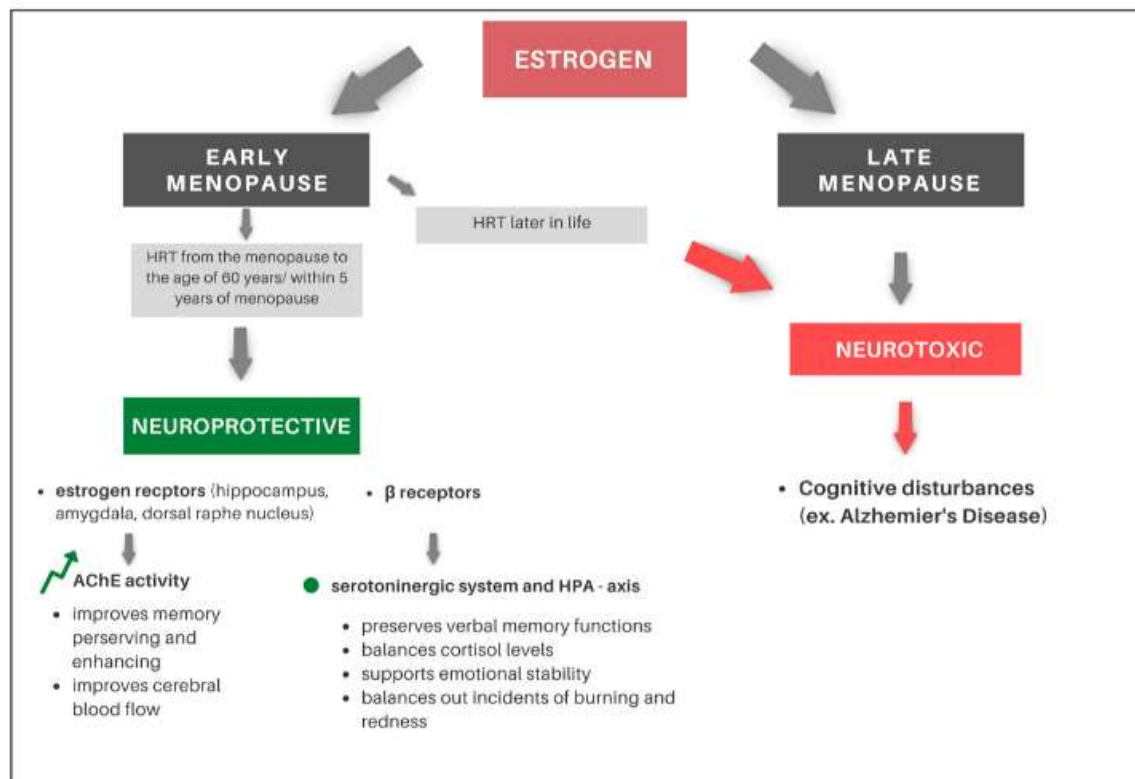


Figure 4. The impact of estrogen therapy in early menopause and prolonged reproductive period on cognitive impairment. At the present stage of knowledge about the pathomechanism of cognitive decline in postmenopausal women, it can be assumed that estrogen can play neuroprotective or neurotoxic role in early menopause and late menopause, respectively. Women who experience menopause later in life have higher estrogen levels when they are more advanced in age and that is the time when dementia-related pathologies accumulate. Therefore, higher estrogen levels may become neurotoxic in older age, which explains why HRT turns out to be beneficial in terms of dementia risk if administered within 5 years of the menopause but has negative effects if administered after that time.

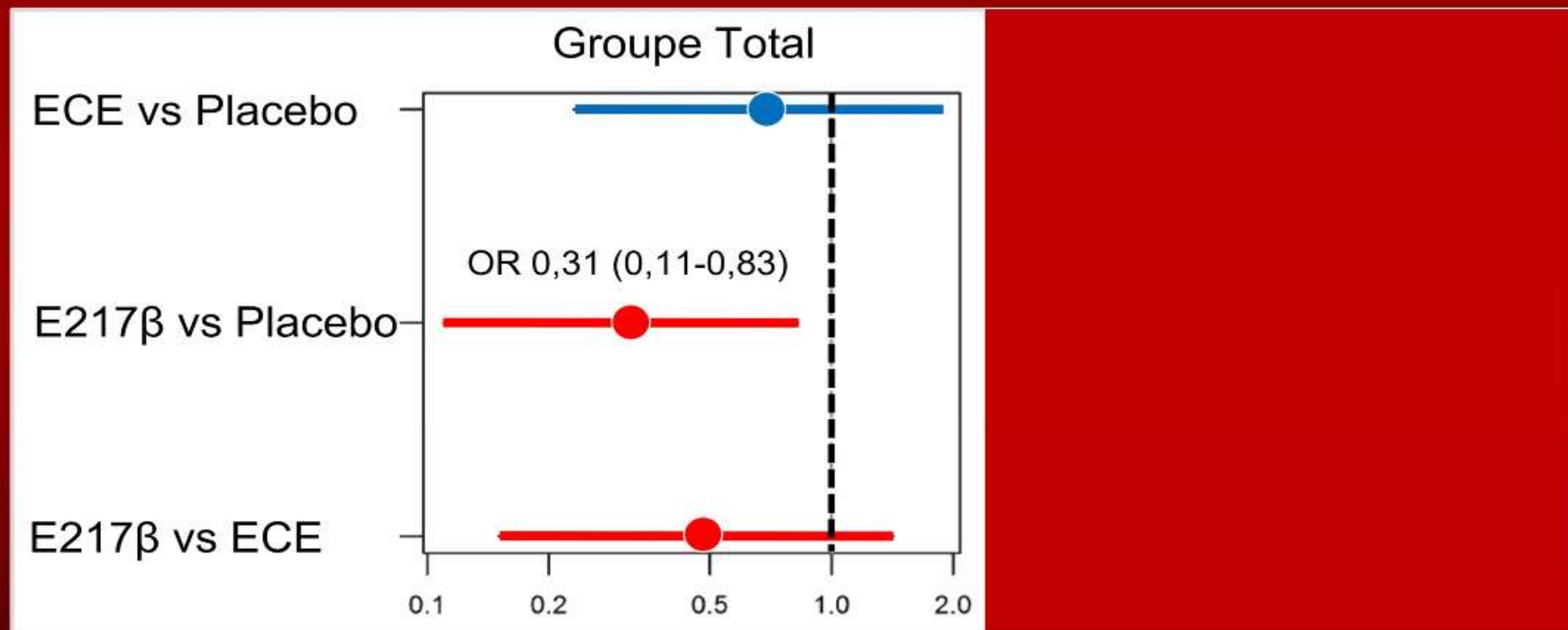


En début de ménopause l'E₂17β transdermique ralentit le dépôt de protéine βAmyloïde intracérébral

Évaluation 3 ans après l'arrêt du THM dans l'étude KEEPS

Étude pilote à la Mayo Clinic chez 68 femmes, PET ¹¹C PiB 7 ans après randomisation

OR Protéine Amyloïde (C¹¹PiB)



THM et cancer de l'ovaire: controversé

Jusqu'à présent, pas de surrisque mentionné par les autorités sanitaires US et européenne.

Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer* **Lancet Fev 2015**: +1 cas/1000 F sous THS (mucineuse et endometrioid)

Biais de selection, de suivi, facteur CO non mentionné...

3 essais randomisés (faible effectif): THM traité pour Cancer ovaire de haut grade: meilleure survie globale sans récidence (Eeles 2015, Li 2012, Guidozi 1999)

Estrogènes et risque cardio vasculaire. Mortalité globale accrue si privation estrogénique ?

Tableau 3: Excès de mortalité (2002-2011) aux USA par abandon ou par non-utilisation de THM (CEE seuls) par les femmes hystérectomisées de 50 à 59 ans. (Sarrel et al. 2013, Am J Public Health 103: 1583-8)

Prévalence d'utilisation

Avant 2002: 90% (environ 8 millions de femmes concernées)

En 2005: 60%

En 2011: 27%

Actuellement: 7,5%

Résultats WHI

Excès de mortalité de 13/10.000 par an (12 par cause CV) (sous placebo versus THM)

Estimation calculée par Sarrel et al.

Sur 10 ans, de minimum 18.601 à 91.610 décès prématurés!

à partir de 2002 (= post-WHI), Sarrel (4) a calculé qu'aux USA, entre 2002 et 2011, de 18.601 (minimum) à 91.610 femmes postménopausées de 50 à 59 ans seraient décédées prématurément de ne pas avoir utilisé un THM estrogénique seul! (Tableau 3). Cette conclusion est tout naturellement basée sur l'excès de mortalité observé par la WHI chez ses volontaires hystérectomisées «jeunes» sous placebo: 13 par 10.000 femmes non traitées par an (dont 12 décès d'origine CV sur 13) (5). Ceci rejoint l'observation sur le terrain aux USA d'une aggravation de la mortalité féminine par rapport aux hommes sur la période 2002-2006 (post-WHI) par rapport à 1992-1996 (pré-WHI).

Restent-ils des indications au
THM ?

Sujet à polémique depuis 2002

Ce qui est établi...



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause
Rapport d'évaluation
28 mai 2014

- En terme de risques
 - **K du sein**, risque modéré corrélé à la durée d'utilisation, disparaissant à l'arrêt, dépend du type de THM (E3N, WHI..)
 - **K de Endomètre** pour E2 seul partiellement ou complètement gommé par adjonction progestatif
 - **Risque TE veineux**, 1^{er} année surtout, dépendant de la voie d'administration
 - **Risque CV** si > 10 ans de ménopause ou > 60 ans
 - Risque cognitif chez les femmes > 65 ans?
 - **Ovaire?**
- En terme d'efficacité
 - Trouble du climatère
 - Prévention de l'ostéoporose
 - Prévention des fractures
 - Protection cancer Colorectal
 - *Protecteur de la MA si démarré tôt?*
 - *Benefice de traiter les BDC pour reculer MA?*

Recommandations de l'AFEM Mars 2007, nuancées par la ré analyse des études

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause
Rapport d'évaluation
28 mai 2014



- Les **troubles liés à la carence estrogénique** constituent l'indication essentielle du THS ; ce dernier sera instauré à la dose minimale efficace, et poursuivi tant que persistent les symptômes.

Autre indication: risque osteoporose

Tremollieres Maturitas 22

- *« Chez la femme à risque fracturaire faible à modéré, il est recommandé de proposer en début de ménopause, la prise d'un traitement hormonal de ménopause en 1^e intention pour prévenir l'ostéoporose (grade A).*
- *Cette décision devra prendre en compte les autres facteurs cliniques de risque de fracture et la balance bénéfices-risques individualisée du traitement hormonal de la ménopause (grade C).*

CI du THM

- Accident thrombo embolique veineux évolutif ou récidivant
- Hemorragie genitale non diagnostiqué
- Accident TE artériel récent ou évolutif
- Affection hépatique aiguë ou chronique
- Cancer hormonodépendant

Modalités du THS

Tableau 1. Différents estrogènes disponibles en France.

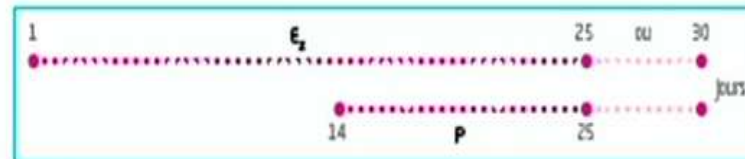
Voie d'administration	DCI	Nom commercial	Administration
Voie orale	17 bêta-estradiol	Oromone	1 à 2 mg/jour
		Provames	1 à 2 mg/jour
		Estrofem	1 à 2 mg/jour
	Valérate d'estradiol	Progynova	1 à 2 mg/jour
		Dermestril	25-50-75-100 µg/24h
		Estrapatch	40-60-80 µg/24h
Patch	17 bêta-estradiol	Oesclim	25-37,5-50 µg/24h
		Femsept	50-75-100 µg/24h
		Thais	25-50 µg/24h
		Thais sept	25-50 µg/24h
		Vivelledot	25-37,5-50-75-100 µg/24h
		Delidose	0,5-1 mg
Gel	17 bêta-estradiol	Estreva	0,5 mg/pression
		Oestrodose	0,75 mg/pression

Tableau 2. Différents progestatifs disponibles en France.

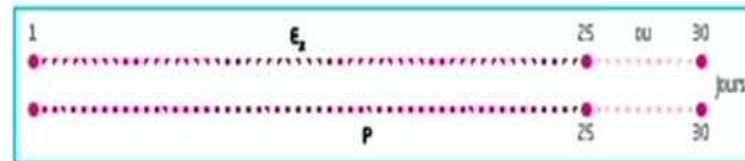
	DCI	Nom commercial	Administration
Progestérone ou dérivés	Progestérone micronisée	Utrogestan, Estima Gé	100-200 mg
	Dydrogestérone	Duphaston	10 mg
	Acétate de chlormadinone	Lutéran	5-10 mg
Pregnane	Médrogestérone	Colprone	5 mg
	Acétate de cyprotérone	Androcur	50 mg
Norpregnane	Acétate de nomégestrol	Lutényl	3,75-5 mg
	Promegestrol	Surgestone	0,25-0,5 mg

• Les schémas du THM

Avec hémorragies de privation (progestatif séquentiel)



Sans hémorragies de privation (progestatif continu)



E₂ : Estrogènes
P : Progestérone

Réévaluation
régulière au moins
1 FOIS/AN

0-0-0
12

CI THS et alternatives

Table 4. - Contreindications absolues ou relatives au THM

-
- 1) Facteurs de risque cardio-vasculaire : calculé selon les scores
 - si >10%, haut risque, contreindication absolue
 - 5-10% risque modéré (à discuter)
 - Diabète (à discuter en fonction de l'état c-v)
 - Syndrome métabolique (idem)
 - 2) Antécédents de VTE ou à risque de VTE : E2 oral contreindiqué, discussion d'expert/réunions de concertation pluridisciplinaires (RCPS) voie extradigestive
 - 3) CS
 - Haut risque (x 4 fois le risque de la population générale)
 - si risque moyen (à discuter)
 - 4) Cancer endométrial (en fonction du stade)
 - 5) Méningiome
-

Table 5. - Alternatives au THM et posologies quotidiennes

Paroxetine: 7,5-25 mg
Venlafaxine : 65-150 mg
Desvenlafaxine:100-150 mg
Citalopram: 10-20 mg
Gabapentin: 900-2400 mg
Pregabalin: 150-300 mg

Alternatives au THS

- Contre les BDC:
 - MDV
 - abufène
 - inhibiteur du recaptage serotonine: venafaxine (effexor)ou paroxetine
 - Antagoniste de la neurokinine B: Nkb intervient dans mecanismes des BDC
 - Medecine douce: acuponcture..

en cas de traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène, il est recommandé de ne pas utiliser la fluoxétine, la paroxétine ou la sertraline pour la prise en charge des BVM de la ménopause du fait de l'interaction avec le cytochrome P450 2D6 (grade B) ;
chez les femmes ménopausées suivies pour un cancer du sein, il est recommandé de ne pas utiliser les phytoestrogènes pour le traitement des BVM de la ménopause (grade A).

- Ospemifene (Senshio 60 mg) pour le SGUM non commercialisé en F:

SERM qui serait protecteur sur le sein, pas d'effet sur E, estrogène like au niveau vaginal. (pas CI si CS, mais mêmes CI TE)et pas

Traitement de BDC hors THM

Medication	Dose	Level of Evidence ^a	Clinical Considerations
Paroxetine salt	7.5 mg daily	I	Single fixed dose Approved by Food and Drug Administration for treatment of vasomotor symptoms May be more expensive than other options
Paroxetine	10–25 mg daily	I to II	Start lowest dose and titrate to effect Good choice for women with concurrent anxiety or depression
Citalopram	10–20 mg daily		
Escitalopram	10–20 mg daily		
Desvenlafaxine	100–150 mg daily		
Venlafaxine	37.5–150 mg daily		
Gabapentin	900–2400 mg daily in divided doses	I	Start lowest dose and titrate to effect Side effects include drowsiness and dizziness Good choice for women with concurrent sleep disruptions from vasomotor symptoms
Clonidine	Oral: 0.1–1 mg daily in divided doses Transdermal patch: 0.1–0.3 mg/d	II	Start lowest dose and titrate to effect Less effective than other nonhormonal pharmacologic therapies Side effects including hypotension, dizziness, headache, dry mouth, constipation

^a Level of evidence is as graded by the North American Menopause Society.²⁵

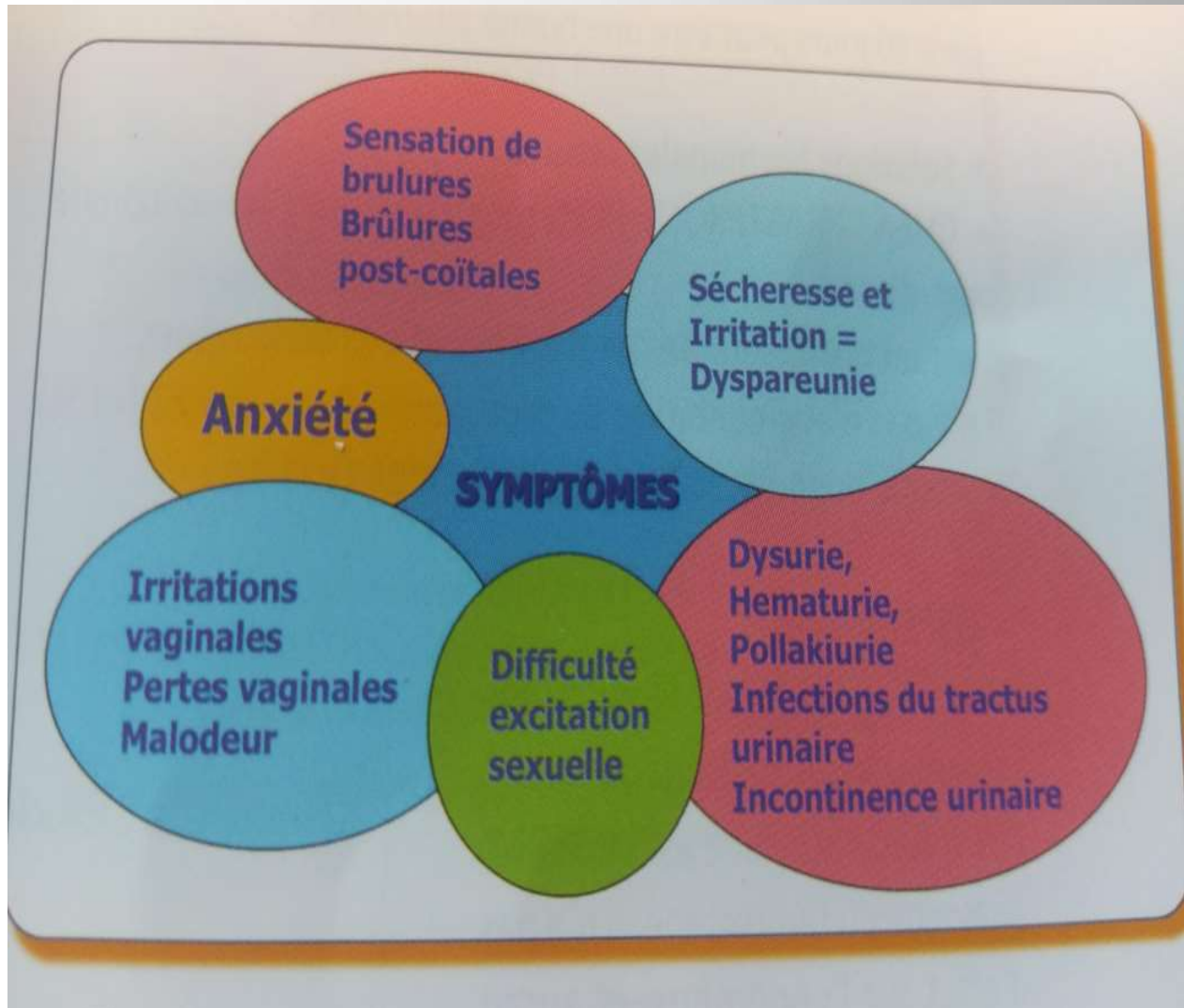
Menopause

Carter A et al Med Clin N Am (2023)

seules l'hypnose et les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) ont été décrites comme étant efficaces. L'intérêt de l'acupuncture, de la sophrologie et du yoga n'est pas démontré (niveau de preuve insuffisant),.

fezolinetant : antagoniste sélectif non hormonal du récepteur de la neurokinine 3 (NK3)

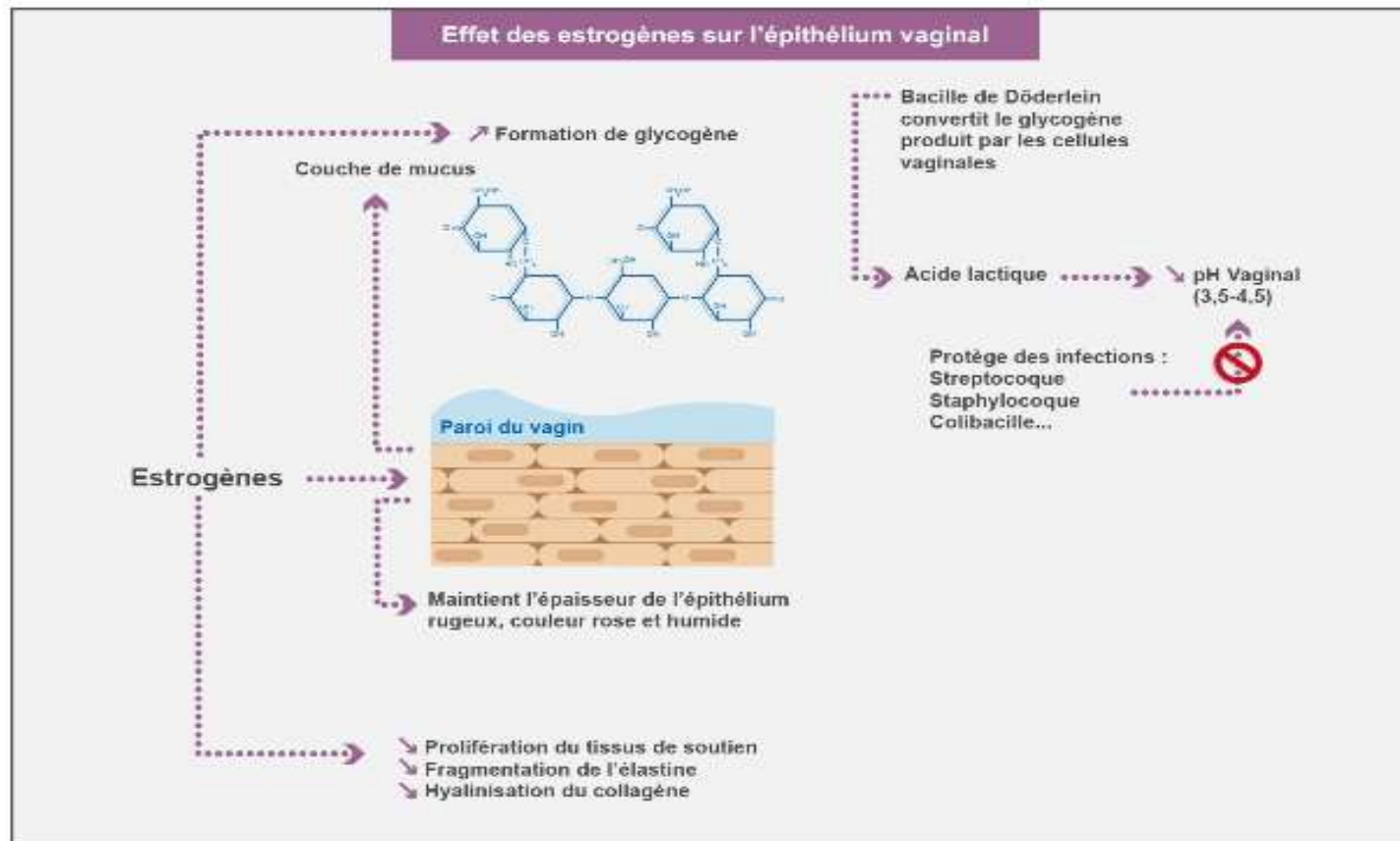
Syndrome génito urinaire de la ménopause



- 27% des F
- Facteurs multiples
 - Carence estrogénique
 - Diminution du glycogène et lactobacille
 - Alcalinisation

Syndrome génito urinaire de la ménopause

Effets des estrogènes sur l'épithélium vaginal (2)



(extrait de Sturdee et al.)

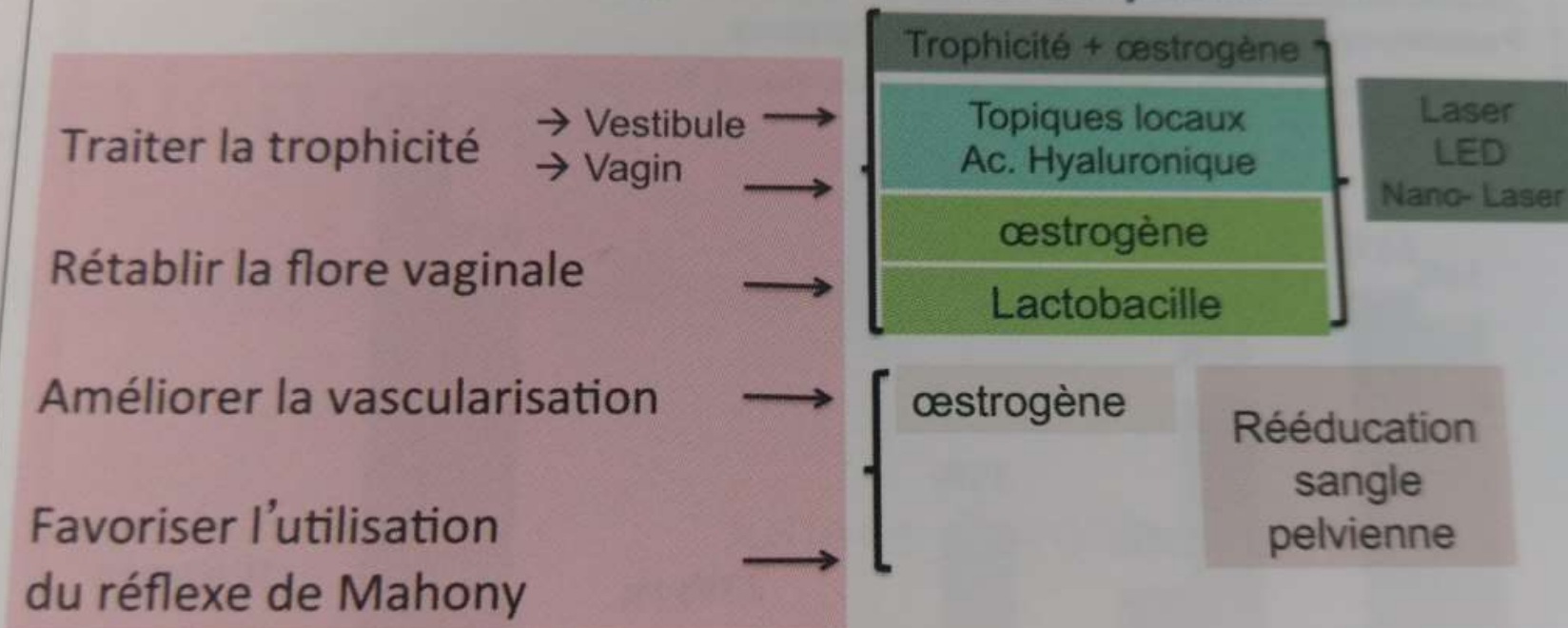
En l'absence d'estrogènes, la prolifération des tissus de soutien augmente, l'élastine se fragmente et le collagène devient hyalinisé, entraînant un certain nombre de modifications, de signes et de symptômes dont les délais d'apparition sont variables.(2)

Traitements SGUM

Syndrome génito-urinaire de ménopause

(P.Mares Gyn Monaco 2018)

Les modifications uro-génitales de la ménopause



Phase 1 : Topique – Flore et Rééducation

Phase 2 : Œstrogènes locaux

Phase 3 : Laser / LED / Nano- Laser

Traitement medical SGUM

- Acide Hyaluronique:

Mucogyne 2 à 3 fois par semaine / 3 mois

Ou Ainara ou Aginax ou evabiote vaginale (AH +lactobacille)

Si infection ou vaginose: Suvegel ionic: AH+ alovera + antimicrobien

- Estrogène locaux

Colpotrophine ovule 2-3 fois par semaine

ou Anneau vaginal (estring tous les 2/ 3 mois)

- Probiotique LP VV remplacée par PO

EVABIOTE ou TAIDO gelules orales ou vivagyn...

2 gelules/jour pendant 5 jours puis 1 gelule/jour pendant 10 jours puis en entretien

- Alternative: ovule DHEA (prasterone), Ospemifène (SERM PO)
- Facteurs de croissance par VV

SGUM et ATCD de CS

- ATCD de CS: schémas non hormonaux en 1^{er} intension
- Données n'ont pas montré augmentation du RR de récurrence de CS avec estrogènes locaux mais innocuité non démontrée...
- Bémol sur risque chez les patientes ayant un IA
- Donc prescription envisageable si persistance du SGUM malgré TT non hormonal en tenant compte des FDR propre à la patiente et Bénéfices/ risques

Traitements locaux (3^e intention)

- Traitement oestrogénique local : résultats débattus
- Cohorte de 8461 patientes ménopausées traitées entre 1997 et 2004 pour un cancer du sein localisé
 - 1957 avec traitement oestrogénique local (23%)
 - Suivi médian 9,8 ans
 - → Augmentation du risque de récurrence chez les patientes sous anti aromatases (HR ajusté 1,39 (1,04-1,85)) :
 - *hypersensibilité des cellules cancéreuses à de faibles doses d'estrogènes*
 - Pas d'augmentation de ce risque sous Tamoxifène ou chez les patientes n'ayant pas eu d'HT adjuvante
- Cohorte de 10584 patientes ménopausées traitées entre 2009 et 2022 pour un cancer du sein localisé
 - 412 avec traitement oestrogénique local (3,9%)
 - Suivi médian 5 ans
 - → Risque de récurrence comparable avec ou sans traitement oestrogénique local

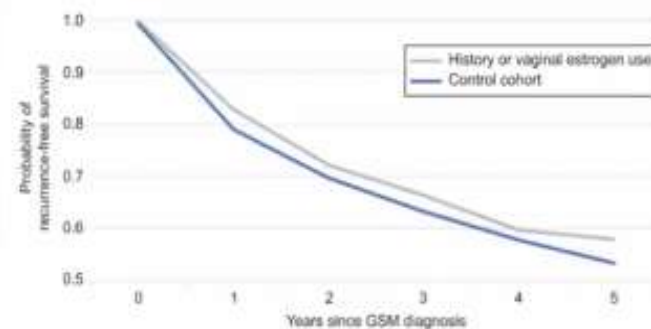


Fig. 3. Recurrence-free survival after vaginal estrogen therapy for genitourinary syndrome of menopause (GSM) among those with a history of estrogen receptor-positive breast cancer. Log-rank $P = .286$; hazard ratio 0.88; 95% CI 0.69-1.12.

Vers des THM plus sûrs (Inserm 09/2023, Florence Tremollières)

Estétrol

- œstrogène naturel, synthétisé par le foie fœtal humain pendant la grossesse.
- Il est déjà enregistré comme œstrogène à visée contraceptive
- utilisation comme THM, en association avec un progestatif, est évaluée dans des études précliniques et cliniques de phase 2–3.
- pas d'élévation des taux de facteurs de coagulation circulants, contrairement à ce qui est observé avec les œstrogènes conventionnels administrés par voie orale (estradiol, éthinylestradiol). l'estétrol pourrait être moins associé à un plus faible risque de thrombose et d'embolie que les œstrogènes classiques.
- des études ont confirmé son efficacité sur la prévention des troubles vasomoteurs (bouffées de chaleurs...) et des symptômes génitaux (sécheresse vulvo-vaginale...). Ce nouvel œstrogène pourrait aussi avoir un bénéfice sur les risques osseux, cancéreux et cardiaque, et participerait à la prévention de la stéatose hépatique et de la prise de poids.

SERM: l'ospémifène ou le bazedoxifène.

- action tissus-spécifique et leur association à un œstrogène pour former un « complexe œstrogène tissulaire spécifique » (TSEC) pourrait éviter certains risques associés aux œstrogènes conventionnels dans le traitement des symptômes de la ménopause.
- Des études cliniques ont montré qu'ils permettaient d'obtenir une réduction des symptômes vasomoteurs sans augmentation conjointe du risque de cancer du sein, mais des données au long cours sur des effectifs importants devront le confirmer. Ces molécules auraient également des effets positifs sur la prévention de la perte osseuse et des effets inhibiteurs sur la croissance des cellules cancéreuses du sein. Ces résultats ont cependant été obtenus à partir d'études américaines, menées avec d'autres œstrogènes que ceux utilisés classiquement en France. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats.

Conclusion THM

Prise en charge non médicamenteuse : MDV (alimentation, lutte contre tabac, obésité, HTA..) et gestion stress...

Dépistage et prévention des FDR CV et osseuse

THM dans les 10 premières années si <60 ans: intérêt en début de ménopause+++
indication: sd climatérique et/ou Ostéoporose

Balance Bénéfice/risque + prouvé par WHI 2017 après 18 ans de recul. Pas d'augmentation de la Mortalité voir baisse pour THS entre 50 et 60 ans

Evaluation individuelle en cas de situation à risque: balance Bénéfice/risque

Voie non orale E2 plutôt+ progesterone ou dydroprogesterone mais en début de ménopause dose plus élevée nécessaire et voie orale plus facile



Bénéfices-risques du traitement hormonal de la ménopause (THM)

Tremollieres Maturitas 22

- *« Chez la femme à risque fracturaire faible à modéré, il est recommandé de proposer en début de ménopause, la prise d'un traitement hormonal de ménopause en 1^e intention pour prévenir l'ostéoporose (grade A).*
- *Cette décision devra prendre en compte les autres facteurs cliniques de risque de fracture et la balance bénéfices-risques individualisée du traitement hormonal de la ménopause (grade C).*
- *Dans cette situation, il n'est pas possible de recommander une dose d'estrogène standard (grade B).*

Bénéfices-risques du traitement hormonal de la ménopause (THM)

Tremollieres Maturitas 22

- *En l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de débiter un traitement hormonal de la ménopause pour la seule raison de la prévention du risque coronarien (grade B).*
- *Il est recommandé de ne pas prescrire de traitement hormonal de la ménopause après un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral ischémique (grade B).*
- *Pour limiter le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) attribuable au traitement hormonal de la ménopause par voie orale, il est recommandé de privilégier l'association d'estradiol par voie cutanée et de progestérone (grade B).*

Bénéfices-risques du traitement hormonal de la ménopause (THM)

Tremollieres Maturitas 22

- *Pour limiter le risque thromboembolique veineux attribuable aux oestrogènes par voie orale du traitement hormonal de la ménopause, il est recommandé de privilégier l'estradiol par voie cutanée (grade B) ; en cas d'antécédent personnel de maladie veineuse thromboembolique, d'obésité ou de thrombophilie biologique (mutation du facteur V Leiden, mutation G202101 de la prothrombine), il est recommandé de ne pas utiliser les estrogènes par voie orale (grade A) ; dans ces situations, il peut être proposé d'utiliser l'estradiol cutané associé à la progestérone en fonction de la balance bénéfices-risques individualisée du traitement hormonal de la ménopause (grade C).*

Bénéfices-risques du traitement hormonal de la ménopause (THM)

Tremollieres Maturitas 22

- *Il est recommandé de ne pas prescrire le traitement hormonal de la ménopause à des femmes atteintes de maladie d'Alzheimer (MA) (grade A).*
- *Il n'est pas recommandé de débuter un THM dans le seul but de prévenir une MA (grade C).*
- *Il n'est pas recommandé de débuter un THM dans le seul but de prévenir un déclin cognitif (grade B).*
- *Il est recommandé d'évaluer cliniquement l'efficacité du THM sur les symptômes vasomoteurs (grade B).*
- *Il n'est pas recommandé de faire un dosage de l'estradiolémie pour le suivi de l'efficacité osseuse du THM (grade B).*

Bénéfices-risques du traitement hormonal de la ménopause (THM)

Tremollieres Maturitas 22

- *Il est proposé pour une femme prenant un THM pour la prévention de l'ostéoporose, de répéter la mesure de la DMO lombaire et fémorale (sur le même système de mesure de DXA) après 2 ans de THM (avis d'expert) ; l'absence de perte osseuse à 2 ans représente l'objectif thérapeutique d'un THM prescrit pour la prévention de l'ostéoporose en début de ménopause.*
- *L'évaluation des marqueurs du remodelage osseux (notamment les télopeptides C-terminaux plasmatiques) peut être suggéré (avis d'expert) en cas de difficulté d'interprétation de la variation densitométrique entre 2 mesures à 2 ans d'intervalle ou lorsqu'une confirmation plus précoce de l'impact osseux du THM peut être nécessaire (femmes à risque fracturaire majoré, doute sur l'observance du THM, doses d'estrogènes à priori insuffisantes, etc.). »*

FT

- **Concernant le risque de cancer, l'impact du THM est contrasté :**
- Les risques de cancer du sein et des ovaires sont faiblement à modérément augmentés, et cet effet serait principalement associé à des traitements maintenus plus de 10 à 15 ans. Ainsi, un risque de cancer du sein concerne en moyenne 50 femmes de 50 à 60 ans sur 1 000, mais ce chiffre passe à 52/1 000 parmi celles traitées par un THM durant 5 ans, et à 56/1 000 lorsqu'elles sont traitées 10 ans. Ce sur-risque repose surtout sur la capacité de l'œstrogène à faire croître un cancer millimétrique préexistant, et non sur sa capacité à favoriser son apparition *de novo*.
- Par ailleurs, le risque cancer de l'endomètre n'est pas majoré par le THM lorsque l'estradiol est associé à un progestatif à dose suffisante. Une augmentation du risque de ce cancer a été évoqué pour certaines modalités (utilisation de progestérone micronisées de longue durée ou œstrogènes fortement dosés), mais cela reste à confirmer.
- Les risques de cancer colorectal, du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac et du foie sont quant à eux faiblement à modérément réduits par le THM.

Vers des THM plus sûrs (Inserm 09/2023, Florence Tremollières)

Les risques associés aux hormones aujourd'hui utilisées dans le THM continuent à être explorés par des études épidémiologiques et des travaux expérimentaux dont l'objectif est d'en décrypter les mécanismes.

L'utilisation de molécules œstrogéniques ou progestatives plus sûres pour la santé des femmes fait l'objet d'études et de développement. Une équipe de l'[Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires](#) (unité Inserm 1297, Toulouse) a par exemple créé des modèles murins qui permettent de mieux comprendre le fonctionnement des récepteurs aux œstrogènes, présents dans de nombreux organes. Grâce à cette approche, l'**estétrol** pourrait prochainement remplacer les œstrogènes actuellement utilisés dans le THM. Il s'agit d'un œstrogène naturel, synthétisé par le foie fœtal humain pendant la grossesse. Il est déjà enregistré comme œstrogène à visée contraceptive et son utilisation comme THM, en association avec un progestatif, est évaluée dans des études précliniques et cliniques de phase 2–3. Les données disponibles indiquent que son administration n'entraîne pas d'élévation des taux de facteurs de coagulation circulants, contrairement à ce qui est observé avec les œstrogènes conventionnels administrés par voie orale (estradiol, éthinylestradiol). Ainsi, l'estétrol pourrait être moins associé à un plus faible risque de thrombose et d'embolie que les œstrogènes classiques. Par ailleurs, des études ont confirmé son efficacité sur la prévention des troubles vasomoteurs (bouffées de chaleurs...) et des symptômes génitaux (sécheresse vulvo-vaginale...). Ce nouvel œstrogène pourrait aussi avoir un bénéfice sur les risques osseux, cancéreux et cardiaque, et participerait à la prévention de la stéatose hépatique et de la prise de poids.

Parallèlement, l'utilisation de modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs), comme l'ospémifène ou le bazedoxifène, est aussi étudiée. Ces molécules ont une action tissu-spécifique et leur association à un œstrogène pour former un « complexe œstrogène tissulaire spécifique » (TSEC) pourrait éviter certains risques associés aux œstrogènes conventionnels dans le traitement des symptômes de la ménopause. Des études cliniques ont montré qu'ils permettaient d'obtenir une réduction des symptômes vasomoteurs sans augmentation conjointe du risque de cancer du sein, mais des données au long cours sur des effectifs importants devront le confirmer. Ces molécules auraient également des effets positifs sur la prévention de la perte osseuse et des effets inhibiteurs sur la croissance des cellules cancéreuses du sein. Ces résultats ont cependant été obtenus à partir d'études américaines, menées avec d'autres œstrogènes que ceux utilisés classiquement en France. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats.

Vers des THM plus sûrs (Inserm 09/2023, Florence Tremollières)

Estétrol pourrait prochainement remplacer les œstrogènes actuellement utilisés dans le THM. Il s'agit d'un œstrogène naturel, synthétisé par le foie fœtal humain pendant la grossesse. Il est déjà enregistré comme œstrogène à visée contraceptive et son utilisation comme THM, en association avec un progestatif, est évaluée dans des études précliniques et cliniques de phase 2–3. Les données disponibles indiquent que son administration n'entraîne pas d'élévation des taux de facteurs de coagulation circulants, contrairement à ce qui est observé avec les œstrogènes conventionnels administrés par voie orale (estradiol, éthinylestradiol). Ainsi, l'estétrol pourrait être moins associé à un plus faible risque de thrombose et d'embolie que les œstrogènes classiques. Par ailleurs, des études ont confirmé son efficacité sur la prévention des troubles vasomoteurs (bouffées de chaleurs...) et des symptômes génitaux (sécheresse vulvo-vaginale...). Ce nouvel œstrogène pourrait aussi avoir un bénéfice sur les risques osseux, cancéreux et cardiaque, et participerait à la prévention de la stéatose hépatique et de la prise de poids.

SERM: l'ospémifène ou le bazedoxifène. Ces molécules ont une action tissus-spécifique et leur association à un œstrogène pour former un « complexe œstrogène tissulaire spécifique » (TSEC) pourrait éviter certains risques associés aux œstrogènes conventionnels dans le traitement des symptômes de la ménopause. Des études cliniques ont montré qu'ils permettaient d'obtenir une réduction des symptômes vasomoteurs sans augmentation conjointe du risque de cancer du sein, mais des données au long cours sur des effectifs importants devront le confirmer. Ces molécules auraient également des effets positifs sur la prévention de la perte osseuse et des effets inhibiteurs sur la croissance des cellules cancéreuses du sein. Ces résultats ont cependant été obtenus à partir d'études américaines, menées avec d'autres œstrogènes que ceux utilisés classiquement en France. Il est donc difficile d'extrapoler les résultats.

En pratique, quelle est la conduite à tenir?

- avant d'initier ou de ré-instaurer un THM
- examen clinique et gynécologique (+ ATCD familiaux)
- examen régulier des seins selon les recommandations

- information
- les risques inhérents au THS
- les résultats des études récentes qui suggèrent que le risque pourrait varier selon les produits

- ré-évaluation
- régulièrement, au moins une fois par an
- évolution du rapport bénéfice/ risque
- Fenêtre thérapeutique: persistance du syndrome climatérique? et sa sévérité.

REVIEW

A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause Tracy E Madsen et al USA International Journal of Women's Health mai 2023

- Summary and Conclusions
- In summary, there is clear evidence for the effectiveness of MHT for the treatment of VMS of menopause, and benefits may exceed risks of CHD, stroke, and VTE, especially among women who are less than 10 years since menopause, less than 60 years old, and without significant cardiometabolic comorbidities or contraindications to MHT. In terms of breast cancer risk, estrogen-only MHT has been shown to be protective against breast cancer while estrogen-progestin MHT confers an uncommon, higher risk of incident breast cancer but not breast cancer mortality. Contraindications to MHT include history of breast cancer (or other estrogen responsive cancers), CHD, stroke, or venous thromboembolism. There is no established age at which a woman should discontinue MHT, and the decision for how to long to use MHT should be based on a woman's symptoms and continued benefit versus risk discussions with her physician.³
- Among women older than 60 years old, beyond 10 years since completing menopause, and those with risk factors such as prior CVD events, VTE, and breast cancer, the risks of MHT are likely greater than the benefits, and alternative therapies should be considered for menopausal symptoms including non-hormonal medications. Neurokinin 3 receptor antagonists are one new therapeutic option ⁴¹ whose efficacy has been demonstrated in phase 3 trials. This medication is pending approval by the FDA. Future research in the areas of CVD, VTE, and cancer risk among transgender individuals taking exogenous hormones during midlife is imperative, as many transgender individuals require gender affirming hormone therapies for extended periods of time. More data are needed regarding the physiology of the menopausal transition, how to optimize formulation and dose of MHT (eg, use of transdermal formulations for fewer thrombotic and metabolic effects), and the identification of other novel therapies during this period while minimizing future health risks.

Conclusions

Consensus sur les points suivants :

- Utilisation de faibles doses.
- Restreindre les indications du THS aux femmes symptomatiques.
- Traiter le moins longtemps possible et tant que durent les symptômes.
- Informez les patientes des avantages et inconvénients d'un THS.

Taux de prescription d'EG locaux chez des femmes avec un cancer du sein

Étude rétrospective des prescriptions d'EG locaux données de 2010 à 2015
dans une cohorte de 176.012 femmes < 65 ans avec un cancer du sein
56% ont eu un IA et 36% du TAM

Seul 3% ont eu une prescription d'EG locaux

57% ovule, 26% crème, 17% anneau

Prescription (?) insignifiante d'EG locaux alors
que ces femmes se plaignent très fréquemment
de difficultés sexuelles

50% IA 30 à 40% TAM

Merci de votre attention



E3N et Gazel : 2 cohortes françaises Etudes INSERM

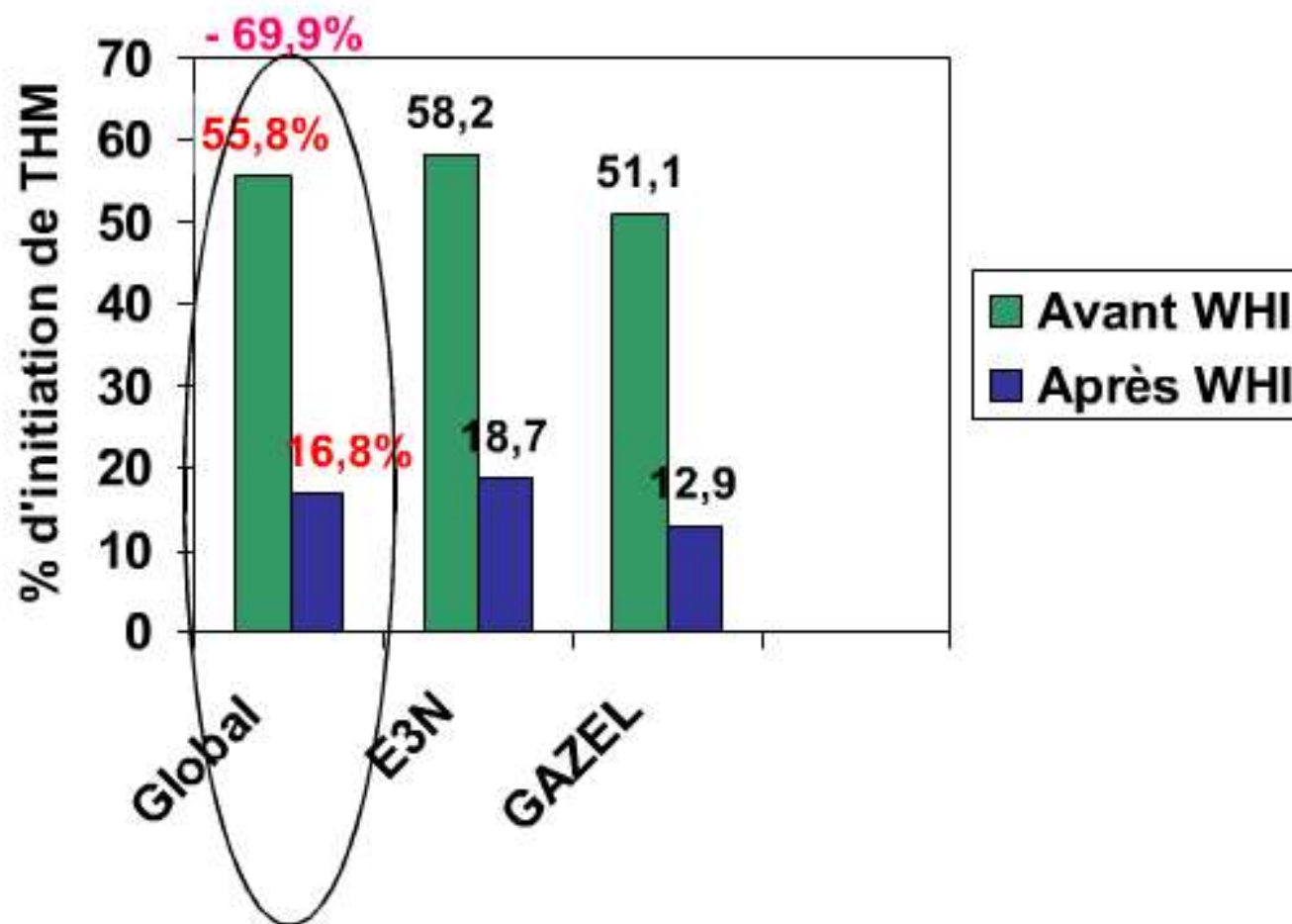
- **E3N**

- 98 995 femmes adhérentes à la MGEN
- Nées entre 1925 et 1953 suivies depuis 1990
- Autoquestionnaires envoyés tous les 2/3 ans

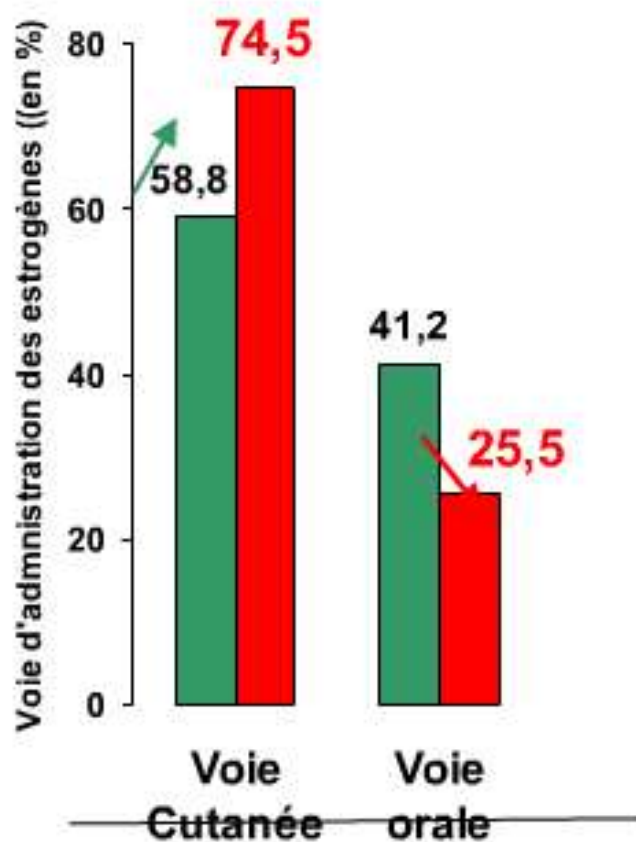
- **GAZEL**

- Employées de Electricité Gaz de France
- Sous groupe de femmes >45 ans en 1990
- Autoquestionnaire tous les 3 ans. Enquête spécifique sur statut hormonal, symptômes, THM...

Chute de 70% des taux d'initiation de THM !



Prescription accrue d'estrogènes par voie cutanée (~75% des THM)

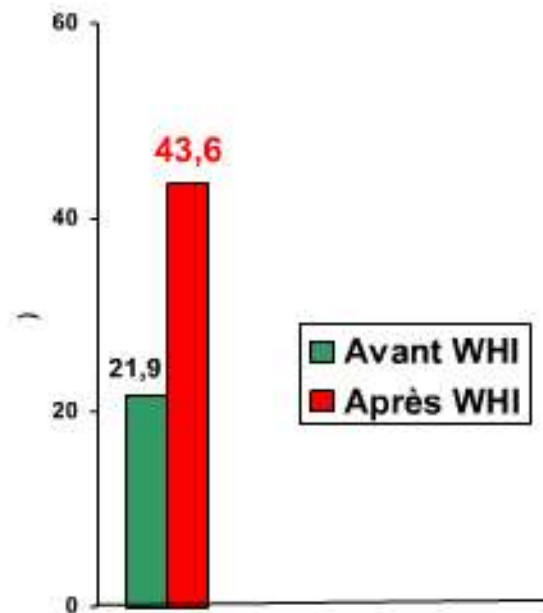


Globalement (E3N + GAZEL)

Avant WHI
Après WHI

Doublement du % d'utilisatrices de THM estrogènes cutanés + progestérone micronisée

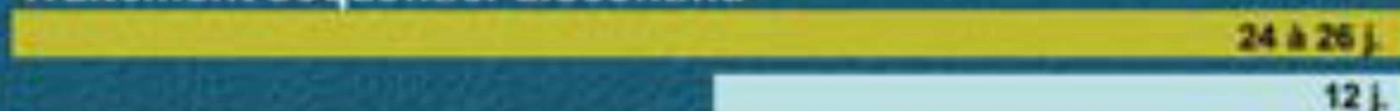
- % de THM associant estrogènes cutanés + progestérone micronisée



Globalement (E3N + GAZEL)

Schémas de traitements

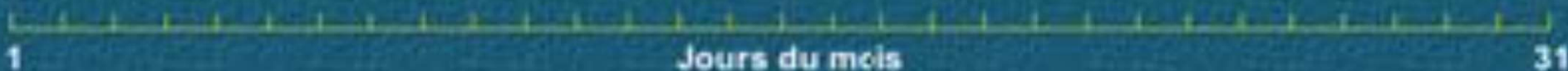
Traitement séquentiel discontinu



Traitement séquentiel avec prise continue d'estrogènes



Traitement sans règles



Estrogènes

Progestatifs

Tibolone

Timbres (patchs) à l'E2 utilisables en THS Bi-hebdomadaires

Spécialité	Dosage Dispositif transdermique délivrant /24 h :	
Derместril®	25	0,025 mg
	50	0,05 mg
	100	0,1 mg
Estraderm TTS®	25	0,025 mg
	50	0,05 mg
	100	0,1 mg
Estradiol G-GAM®	37,5	0,0375 mg
	50	0,05 mg
	75	0,075 mg
Evafilm®	50	0,05 mg
	100	0,1 mg

Spécialité	Dosage Dispositif transdermique délivrant /24 h :	
Ménorest®	37,5	0,0375 mg
	50	0,05 mg
	75	0,075 mg
	100	0,1 mg
Oesclim®	25	0,025 mg
	37,5	0,0375 mg
	50	0,05 mg
	75	0,075 mg
System®		0,05 mg
Thais®	25	0,025 mg
	50	0,05 mg
	100	0,1 mg

+ Villedot 25, 37.5, 75, 100

Alternatives thérapeutiques pour BDC

- Abufène
- SSRIS: pregabaline: Lyrica
- Gabapentine: Neurontin
- les médecines douces telles que l'Acuponcture

CAS CLINIQUES

Catherine 52 ans

- vous consulte car souhaiterait un THM
- Ménopausée depuis 1 an
- Bdc++
- ATCD: diabète non compliqué découvert il y a 1 an traité par glucophage 1000 *2:j
- + surpoids 75 kg 1.68 TA 13/8
- Tour de taille: 90 cm
- gly: 1.20, HbA1 6.5%
- CT: 2.2g LDL: 1.6 g HDL: 0.5g TG:1.5g

THM chez Catherine: que proposer?

- Plutôt voie percutanée car surpoids et DB
 - Car pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse pour cette voie ni de modification des facteurs de la coagulation
 - mais effet protecteur CV des grandes études est observé avec les estrogène oraux
- Associer avec **progestatif neutre** sur les paramètres métaboliques
- Durée : évaluer balance risque/bénéfice régulièrement .

Dépistage du cancer du sein

Dépistage de masse ou dépistage individuel ?

- **dépister = découvrir le gibier à la piste :**
"dépister un lièvre."
c'est découvrir ce qui est caché
INFRACLINIQUE
- **dépistage individuel = diagnostic précoce**
- **dépistage de masse = dépistage contrôlé à l'échelle d'une population**

Dépistage du cancer du sein

- **le dépistage individuel vise à améliorer le pronostic d'un individu**
- **le dépistage de masse cherche à réduire le taux de mortalité à l'échelle d'une population**

Dépistage du cancer du sein : pourquoi ?

- **En France :**
 - 40 000 nouveaux cas chaque année
 - 11 000 décès
 - 1° cancer chez la femme
- **Le pronostic est fonction du stade lors de la découverte**

la mammographie

- **seul examen reconnu comme test de dépistage par l'OMS mais nécessite :**
 - **contrôle de qualité en amont du dépistage**
 - **contrôle de qualité en cours de dépistage**
 - **contrôle de qualité en aval de la campagne**

Contrôle en amont

- **choix de la cible et du fichier (informatique)**
- **information et médiatisation**
- **gratuité du test**
- **convocations et reconvoctions**
- **réponse rapide au test**
- **utilisation d'unités mobiles ?**

Contrôle en cours de dépistage

- **choix des mammographes**
- **double lecture à l'aveugle, triple si nécessaire**
- **contrôle de qualité image (chaîne technique)**
- **formation continue des médecins et des manipulateurs**

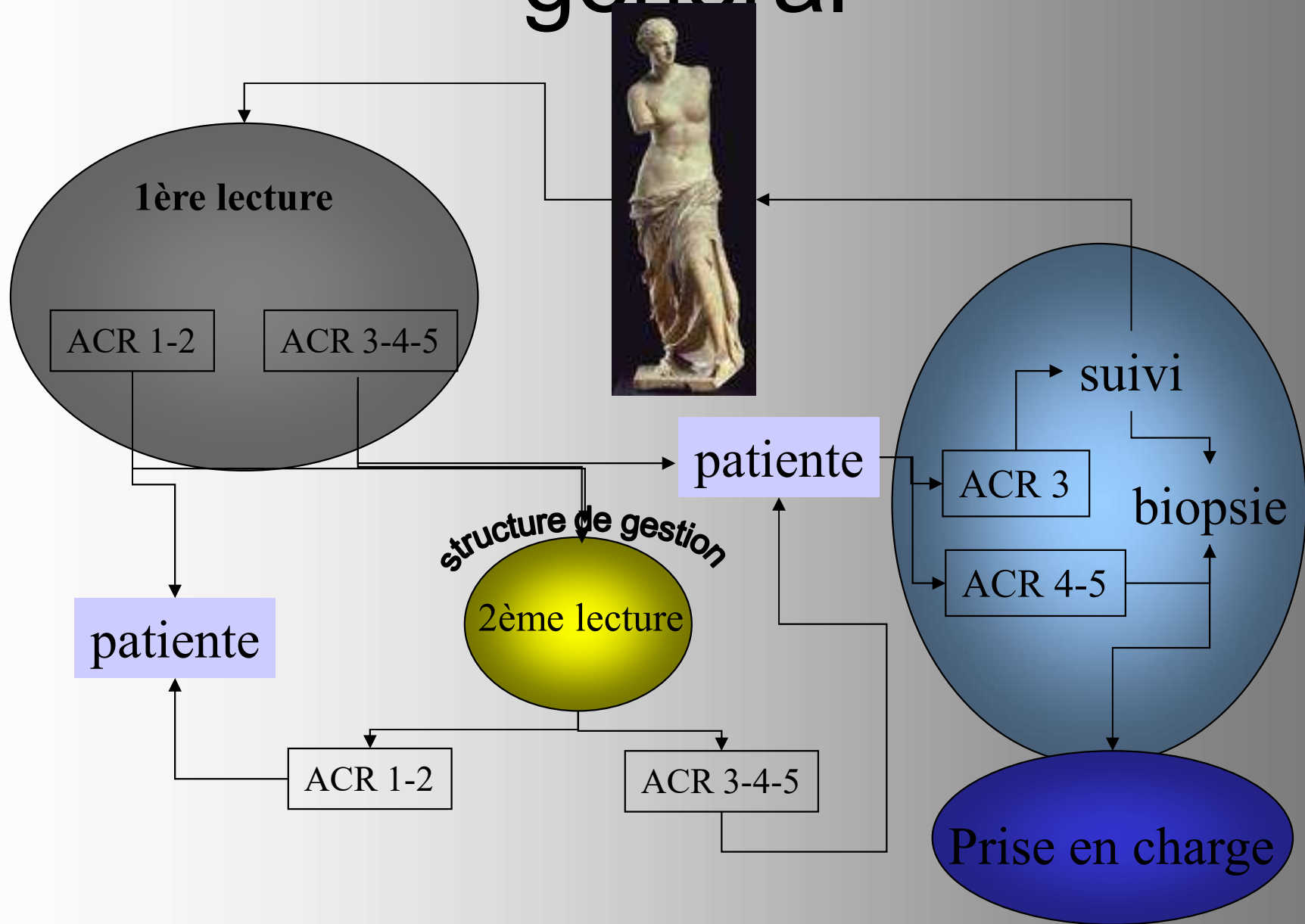
contrôle en aval du dépistage

- **vérification de l'efficacité par des épidémiologistes**
- **réduction de la mortalité après 6 à 10 ans**
- **indicateurs de performance**
 - nombre de femmes convoquées/dépistées
 - nombre de tests positifs, faux +, faux -
 - nombre de cytoponctions, de repérages et de cancers

dépistage du cancer du sein : résultats des essais randomisés

- **30 % de réduction de la mortalité des femmes de 50 à 69 ans en réalisant une mammographie tous les 2 à 3 ans.**
- **incertitude de 40 à 49 ans, une métaanalyse des essais montrant cependant un bénéfice significatif (RR = 0.76 [0.62- 0.95] Smart)**

Schéma général



Dépistage du cancer du sein

Polémiques (1)

- Impact du dépistage sur la mortalité
 - Cochrane collaboration: baisse de la mortalité plus faible que prévu (10% au lieu de 30) mais calcul sur le nb de femmes invitées au dépistage et non celles ayant fait une mammo, ensuite manque de recul car bénéfiques sur la mortalité tardifs ; après recalcul, 1 vie sauvée/300 (contre 1/2000)
- Surdiagnostic
 - Dépistage d'un cancer qui ne deviendra à priori jamais symptomatique, conduisant à surtraiter
- Faux positifs

Dépistage du cancer du sein

Polémiques . Réponses (2)

- **Études indépendantes publiées en 2012**
- Synthèse du groupe de travaux Euroscreen
 - Réduction mortalité spécifique 25 à 38% (selon "invitation/ participation")
 - Surdiagnostic entre 1 et 10%
 - Faux + 20%
- Analyse indépendante au RU (11 études randomisées):
 - Réduction mortalité 20%: 1 vie gagnée/ 235 invitées; 1/180 participantes
 - Surdiagnostic: 1%

Euroscreen working group J med screen 2012

Independant UK palnel on breast cancer screening Lancet 2012

THM et cancer de l'ovaire

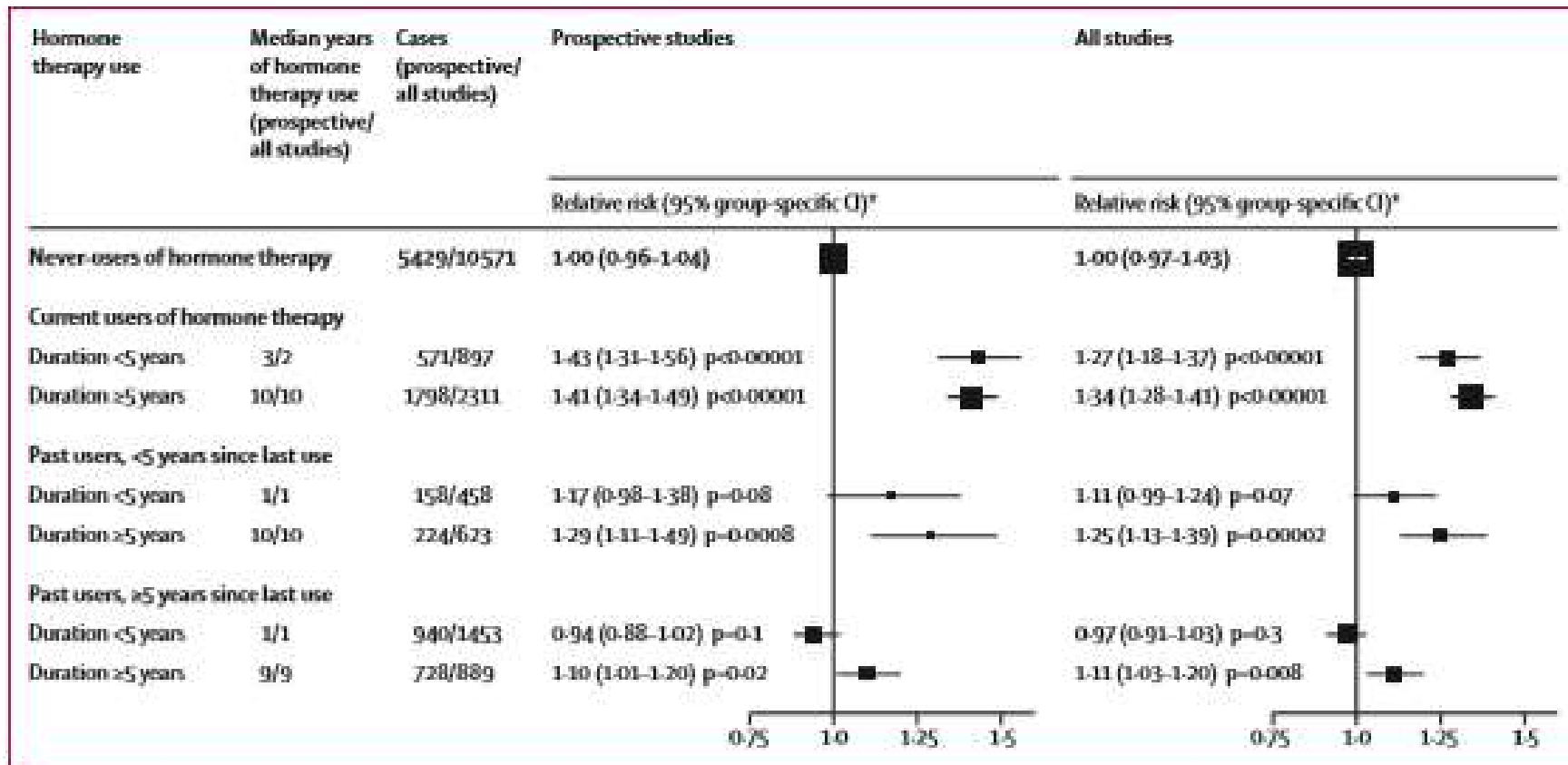


Figure 2: Relative risk of ovarian cancer by duration of use in current and past users of hormone therapy

*Risk relative to never-users of hormone therapy, stratified by age at diagnosis, study, and body-mass index, and adjusted for age at menopause, hysterectomy, oral contraceptive use, and parity. p values are two-sided and include the effects of the group-specific variance in never-users.

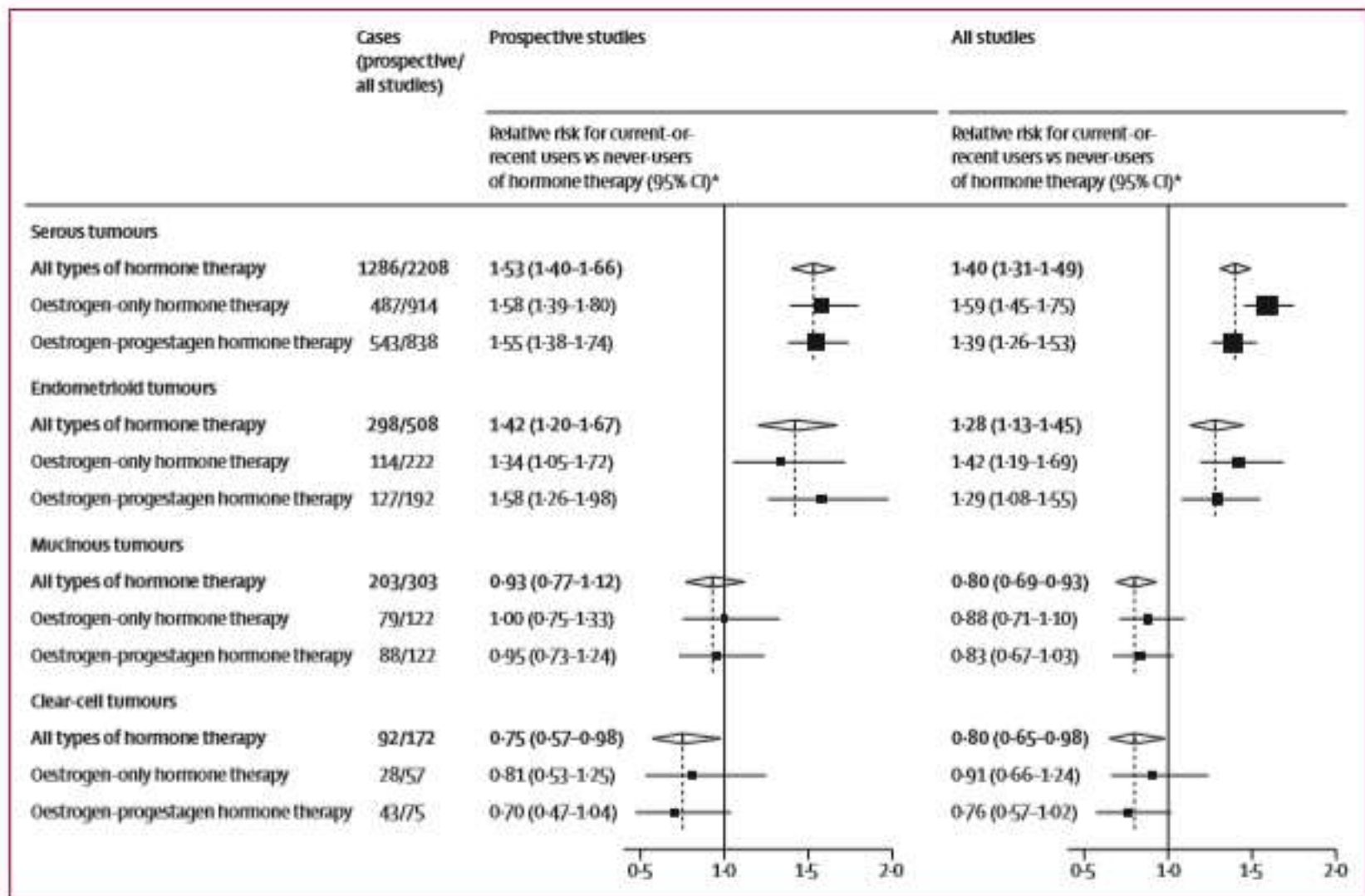
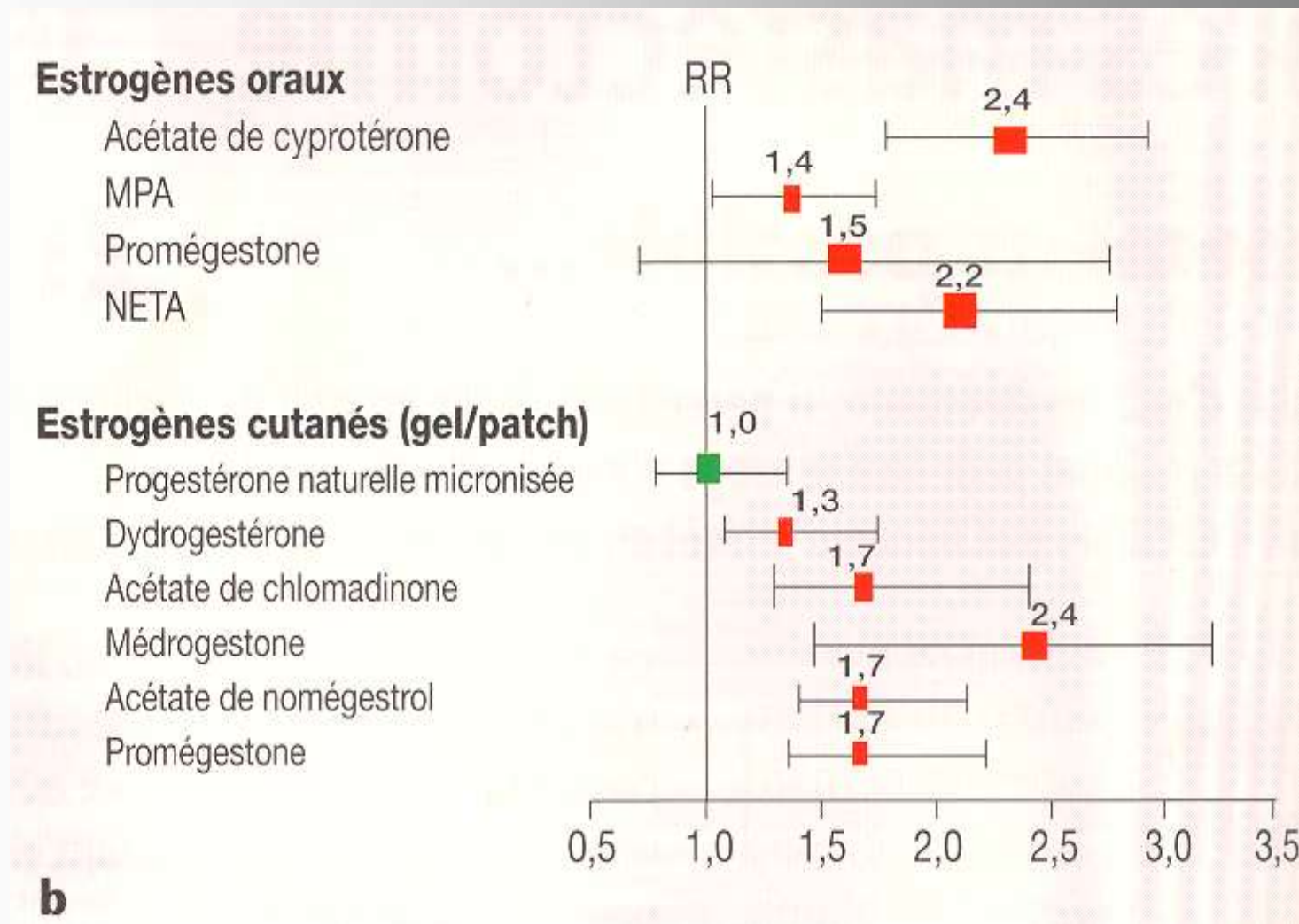


Figure 4: Relative risk of the four most common subtypes of ovarian cancer in current-or-recent users versus never-users of hormone therapy
 Numbers do not add to totals, because some hormone therapy users were classified as using other or unknown types of hormone therapy and some epithelial tumours are classified as mixed types, other type, or type not specified. *Risks relative to never-users of hormone therapy, stratified by age at diagnosis, study, and body-mass index, and adjusted for age at menopause, hysterectomy, oral contraceptive use, and parity.

- Étude prospective: RR 1·20, 95% CI 1·15–1·26, $p < 0·0001$
- Toute étude confondue: 1·14, 1·10–1·19, $p < 0·0001$
- Lien différent des autres expositions: EP diminue tumeur serique et endometriotique et C claire mais augmente les T mucineuses

E3N: risque relatif de cancer du sein suivant le progestatif



Risque de Cancer du sein selon type de progestatifs (Lyytinen 2009) 221.551 femmes

Table 4. Standardized Incidence Ratios of Invasive Breast Cancer Among Women Using Estrogen-Progestogen Therapy in 1994-2005, Grouped According to the Progestogen and Duration of Use*

Progestin Type and Duration	N	Observed	Expected	SIR	95% CI
6 mo to less than 3 y [†]					
Norethisterone acetate	22,368	439	424	1.04	0.94-1.14
Medroxyprogesterone	13,438	336	324	1.04	0.93-1.15
Dydrogesterone	7,420	87	85	1.02	0.82-1.26
Other [‡]	7,213	149	134	1.11	0.94-1.30
3 y to less than 5 y [†]					
Norethisterone acetate	12,211	266	169	1.34	1.17-1.51
Medroxyprogesterone	8,648	166	130	1.27	1.09-1.48
Dydrogesterone	3,413	32	26	1.22	0.83-1.72
Other [‡]	4,357	61	55	1.12	0.85-1.43
5 y or more [§]					
Norethisterone acetate	24,093	670	330	2.03	1.88-2.18
Medroxyprogesterone	19,299	454	277	1.64	1.49-1.79
Dydrogesterone	1,014	8	7	1.13	0.49-2.22
Other [‡]	5,804	159	77	2.07	1.76-2.04
Mixed [¶]	39,727	860	498	1.73	1.61-1.84
10 y or more [§]					
Norethisterone acetate	4,081	67	21	3.15	2.44-4.00
Medroxyprogesterone	2,049	16	8	1.90	1.07-3.07
Dydrogesterone	61	—	0.33	0.00	0.00-11.01
Other [‡]	289	6	2	2.79	1.02-6.07
Mixed [¶]	6,492	70	30	2.33	1.82-2.94

Design THM et cancer ovaire

- 52 études, 17 prospectives
- 21 488 femmes ménopausées avec cancer du sein
- Étude prospectives : 12110 cas dont 55% chez les femmes ayant pris THM, durée moy 6 ans

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer* [Lancet Feb 2015](#)

	5 year incidence of ovarian cancer per 1000 never-users of hormone therapy	Absolute 5 year excess incidence per 1000 users with 5 years of hormone therapy use	Absolute 5 year excess incidence per 1000 users with 10 years of hormone therapy use
Age 50-54 years	1.2	0.52	0.52
Age 55-59 years	1.6	0.37	0.67
Age 60-64 years	2.1	0.10	0.61
Excess incidence	--	0.99 per 1000; 1 in 1000 users	1.80 per 1000; 1 in 600 users
Excess deaths	--	0.6 per 1000; 1 in 1700 users	1.7 per 1000; 1 in 800 users

Methods and sources of data are provided in appendix p 11.

Table: Estimated excess incidence of ovarian cancer in England associated with 5 years and with 10 years of hormone therapy use, starting at age 50 years

CC des auteurs: The increased risk may well be largely or wholly causal; if it is, women who use hormone therapy for 5 years from around age 50 years have about one extra ovarian cancer per 1000 users and, if its prognosis is typical, about one extra ovarian cancer death per 1700 users

Quel THM après 2002 en France ?

Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts

*Agnès Fournier, PhD,^{1,2} Céline Kernaléguen, BSc,^{1,2} Henri Panjo, MSc,^{2,3,4}
Françoise Clavel-Chapelon, PhD,^{1,2} and Virginie Ringa, MD, PhD^{2,3,4}*

Abstract

Objectives: The aim of this study was to describe the evolution of hormone therapy (HT) initiation among newly postmenopausal women after the release of the first results from the Women's Health Initiative trial (July 2002).

Methods: We used data from two French prospective cohorts, E3N and GAZEL. We identified 3,364 women with natural menopause onset occurring before 2002 and 1,880 women with menopause onset occurring after 2002.

Results: After 2002, the age-standardized rate of HT initiation (no later than 1 y after menopause onset) in newly postmenopausal women fell by 69.9% (67.9% and 74.8% in the E3N and GAZEL cohorts, respectively). There were also changes in the distribution of both the route of administration of estrogen and the type of associated progestogen, which made transdermal estrogen plus progesterone the predominant HT type initiated after 2002 (43.6% of the initiated HT, 44.0% and 42.2% in the Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale and GAZEL cohorts, respectively).

Conclusions: The evolution of HT initiation was similar in these two French cohorts, with a substantial drop in HT initiation rate accompanied by changes in the types of HT used.

L'étude WHI

- étude randomisée en double-insu,
- 16 608 femmes américaines de 50 à 79 ans
- ménopausées et non hystérectomisées
- sans ATCD de maladie cardiovasculaire
- qui ont reçu
 - soit 0,625 mg/j d'estrogènes conjugués équins (ECE) et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA)
 - soit un placebo
- durée moyenne de suivi de 5,2 ans

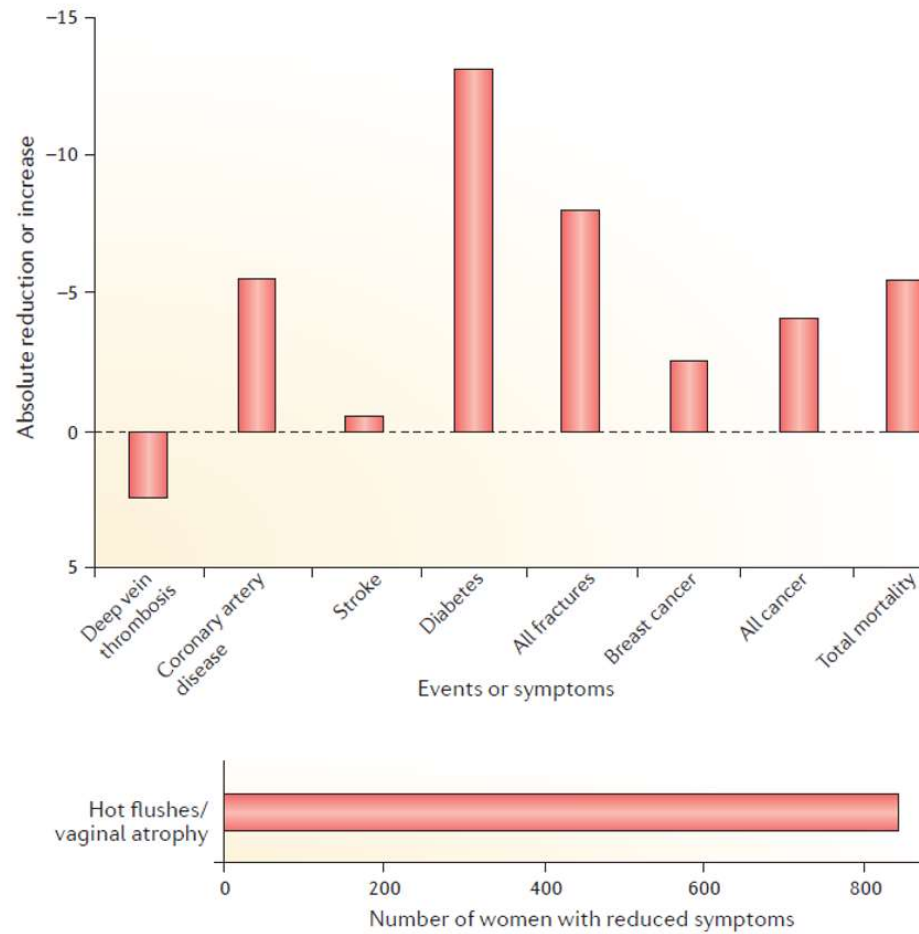
Balance bénéfice risque

THS: :

Progestatif associés à E2

Progestatif	Structure	Associations
Progesterone		Sein (B) Thrombose (C) endomètre (B) Vasculaire?
Pregnane derivatives : Clomadinone ac. Cyprotérone ac. MedroxyPg ac. MPA Megestrol ac. Medrogestone		Sein (A) Thrombose (C) endomètre (B/C) Vasculaire pour le MPA (A)
Dydrogesterone		Sein (B/C) Thrombose (C) Endomètre (B/C) Vasculaire?
Norpregnane derivatives : Demegestone Promegestone Noregestrol ac. Trimegestone		K Sein (A/B) Thrombose (C) K Endomètre (B/C)
19 nor-testosterone derivatives : 1st generation : Norethisterone/NETA Ethinodiol diacetate Lynestrenol 2nd generation : Norgestrel Norgestrienone 3rd generation : Desogestrel Gestodene Norgestimate Dienogest		Peu utilisés en ménopause

Revue de la littérature : estrogènes seuls, 50-59 ans



Lobo nature rev 2017

Molécules, voie d'administration et schéma

☐ Risque carcinologique mammaire

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

*Pour un THM de 5 ans ou moins

☐ Risque carcinologique endométrial

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

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

Molécules, voie d'administration et schéma

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

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

☐ Risque métabolique et vasculaire artériel

- E2 transdermique: meilleure tolérance sur le profil lipidique vs Estrogènes par voie orale (NP2) (*Mikkola, Cardiovasc Res, 2001*)
- Risque d'AVC: E2 transdermique à faible dose vs placebo: **RR=0,81**[0,62-1,05], THM oral vs placebo: **RR=1,28** [1,15-1,42] (NP3) (*Renoux, BMJ, 2010*)

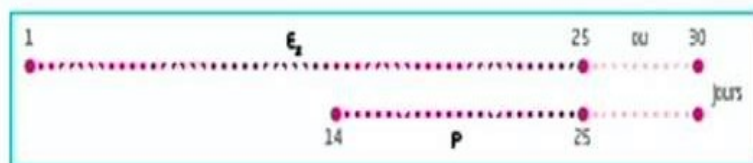
Ils sont destinés à compenser la carence en œstrogènes.

Un THM se compose d'œstrogènes seuls chez la femme hystérectomisée.

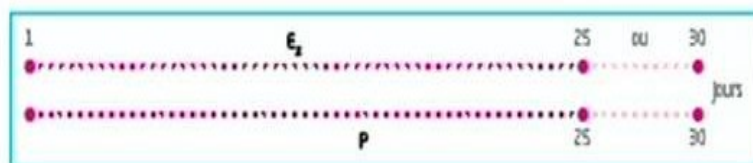
Chez les femmes non hystérectomisées, le traitement associe aux œstrogènes de la progestérone naturelle (ou son isomère) au moins 12 jours par mois pour protéger l'endomètre et prévenir le risque de cancer de l'endomètre.

• Les schémas du THM

Avec hémorragies de privation
(progestatif séquentiel)



Sans hémorragies de privation
(progestatif continu)



E₂ : Œstrogènes
P : Progestérone

Réévaluation
régulière au moins
1 FOIS/AN



• Le «traitement à la française»

Les œstrogènes par voie transdermique

Les gels

Ils sont appliqués de préférence sur les bras, les cuisses... Ne jamais les appliquer sur les seins ou les muqueuses.



Les patches

Ils sont appliqués sur une peau propre et non irritée, dans une zone la plus lisse possible. Suivant les marques, on applique un ou deux patches par semaine. Ne jamais les appliquer sur les seins.



La progestérone naturelle (ou son isomère)



Il existe de la progestérone naturelle (identique à la progestérone féminine) obtenue par synthèse à partir d'un végétal. Ils sont pris par voie orale ou vaginale pour la progestérone naturelle.

Le THM a en quelques semaines un effet bénéfique sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, la sécheresse vaginale, les troubles du sommeil et de l'humeur.

Les femmes ménopausées: Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi

Chez les femmes avec antécédent de cancer du sein, les schémas non hormonaux sont une thérapie de première ligne importante pour les symptômes du SGUM (NP2).

Les données actuelles à court terme ne semblent pas montrer de risque de récurrence de cancer du sein lors de l'administration d'estrogènes locaux à faible dose.

Il n'est cependant pas possible de conclure à l'innocuité d'un tel traitement puisque la majorité des études concernent seulement l'effet du traitement sur le taux d'Estradiol circulant (NP3).

La prescription des estrogènes locaux est envisageable pour les femmes avec antécédent de cancer du sein ayant une persistance des symptômes malgré un traitement non hormonal, en tenant des facteurs de risques propres à la maladie (NP3).

Le SGUM

- L'AVV est **une cause de détresse** pour des millions de femmes à travers le monde
- **Un effort d'information et d'éducation auprès des femmes et des professionnels de santé** est nécessaire pour améliorer la reconnaissance et la prise en charge de cette « **épidémie silencieuse** » pour laquelle les estrogènes locaux sont le meilleur et le plus logique des traitements

noemiegrellier est en train de parler...

Afficher

ements symptomatiques

estrogénique local :

51 patientes ménopausées traités entre 1997 et 2004 pour un cancer
: traitement oestrogénique local (23%)
,8 ans

ntation du risque de récidence chez les patientes sous anti aromatasés
39 (1,04-1,85)) :
sensibilité des cellules cancéreuses à de faibles doses d'estrogènes
ntation de ce risque sous Tamoxifène ou chez les patientes n'ayant pas eu d'HT adjuvante

Pearson, Breast
Cancer Res Treat 2019

Cold, JNCI 2022



Arrêter la vidéo

Participants 47

Discussion 31

Partager l'écran

Réactions

Applications

Plus

Quitter

pour rechercher

Taskbar icons: Edge, File Explorer, Word, PowerPoint, Mail, Zoom, Chrome

System tray: 5°C

Browser tabs: LINDA - VIDA

Browser address bar: Masquer le courrier

Browser content: 022, page), Jeu 09/, Brouillon er

Browser toolbar: 12, B, I, U, Brouillon er

Browser footer: e message le Jeu 09/02/2023 20:4

16H15-16H45: Traitement des varices pelviennes et utilisation de la mammographie pour dépister les troubles cardio-vasculaires de la femme : Dr Vania TACHER

Zoom Réunion Vous voyez actuellement l'écran de Aime Academy Options d'affichage Connexion Afficher

Enregistrement

Principe

CCS	Prediction of 10-year risk of hard coronary events	Framingham Risk Score (FRS)
0	1-2 %	Very low
1-100	2-6 %	Low
101-399	13-16 %	Intermediate
400-1000	23-29 %	High
> 1000	37 %	Very high

Hecht. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8:579-96

Annual event rates in primary prevention patients at varying coronary artery calcium levels

	Arad et al. ⁸	Becker et al. ¹³	Detrano et al. ¹⁴	Erbel et al. ¹⁵	Elias et al. ¹⁷
n	4613	1726	6722	4129	1795
Follow-up (years)	4.3	3	3.8	5	3.3
Mean age (years)	59	57.7	62.2	60	71
Annual event rate for given CAC	CAC 0: 0.13% CAC 1-100: 0.23% CAC 100-400: 1.28% CAC >400: 3.26%	CAC 0-100: 0.14% CAC 11-100: 0.23% CAC 100-400: 1.28% CAC >400: 3.26%	CAC 0-100: 0.14% CAC 11-100: 0.23% CAC 100-400: 1.28% CAC >400: 3.26%	CAC 0-100: 0.14% CAC 11-100: 0.23% CAC 100-400: 1.28% CAC >400: 3.26%	CAC 0-100: 0.7% CAC 100-400: 1.64% CAC 400-1000: 2.25% CAC >1000: 3.7%

Arad et al. JAMA. 2012;4:342-50

AD De André DAVODY à tout le monde

Le son est médiocre

helene Bry

naima sedrati

Aime Academy

ben hmid rim

agomez

antoine campagne

Dr ABID

STAIKOS Georgios

Réactiver le son | Démarrer la vidéo | Participants (62) | Chat (12) | Partager l'écran | Enregistrer | Réactions | Applis | Tableaux blancs | Notes | Quitter

Taper ici pour rechercher | 12°C Pluie fine | 17:16 | 09/02/2024

Coronary Calcium Calculator - MESA

<http://www.mesa-nhlbi.org/calcium/input.aspx>

The estimated probability of a non-zero calcium score for a white male of age 66 is **78 %**.

Percentiles and Calcium Scores for: white male of age 66

25th	50th	75th	90th
7	83	344	897

The observed calcium score of **990** is at percentile **91** for subjects of the same age, gender, and race/ethnicity who are free of clinical cardiovascular disease and treated diabetes.

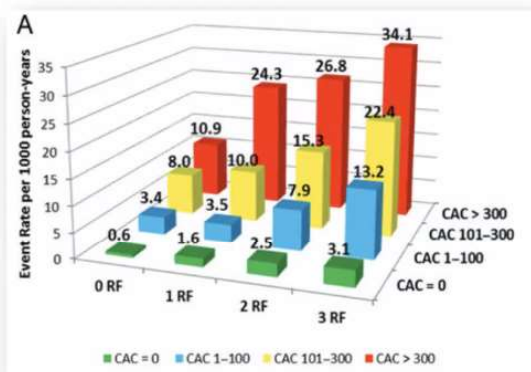
Chart 1: Percentiles



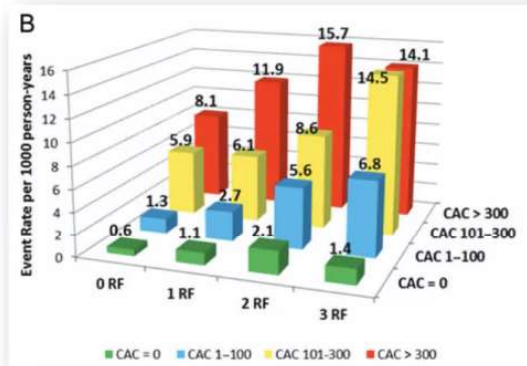
Grid of video thumbnails for participants:

- helene Bry
- naima sedrati
- helene Bry
- Aime Academy
- ben hmid rim
- agomez
- antoine campagne
- Dr ABID
- STAIKOS Georgios

Events according to CCS and CVRF



Total coronary events



Major coronary events:

- Myocardial infarction
- Recoverd cardiac arrest
- Death from ischemic heart disease

Silverman et al. Eur Heart J. 2014;35:2232-41

Video conference grid showing participants:

- helene Bry
- naima sedrati
- Aime Academy
- ben hmid rim
- agomez
- antoine campagne
- Dr ABID
- STAIKOS Georgios

NRI : Net Reclassification Improvement

▪ CCS : stronger marker to evaluate CVR

CVR Markers	Reclassification rate
CCS > 300 or > 75 percentile	66 %
Intima-Medial thickness of the carotid artery	10 %
Personnal and family coronary disease past history	16 %
Ultrasensible CRP	8 %
Systolic pressure Index	4 %
Flux-related brachial artery dilatation	2 %

Yeboah et al. JAMA. 2012;308:788-95

A grid of video thumbnails showing participants in the Zoom meeting. The participants visible are: naima sedrati, helene Bry, Aime Academy, ben hmid rim, agomez, antoine campagne, Dr ABID, and STAIKOS Georgios.

Quitter

Réactiver le son Démarrer la vidéo

Participants 62

Chat 3

Partager l'écran

Enregistrer

Réactions

Applis

Tableaux blancs

Notes

Taper ici pour rechercher

Windows taskbar showing icons for File Explorer, Edge, PowerPoint, Word, OneNote, Excel, Outlook, Spotify, and Zoom.

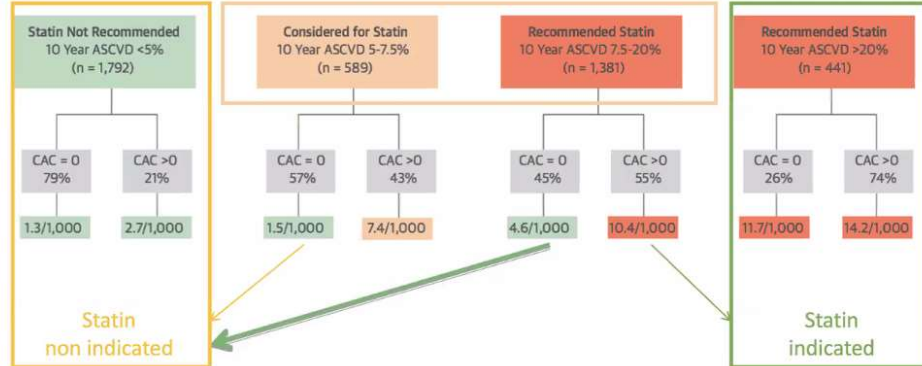
12°C Pluie fine

17:20
09/02/2024

51

CCS and statin prescription

CENTRAL ILLUSTRATION Impact of the Absence of CAC in Reclassifying Risk Below the Threshold for Statin Consideration Suggested by ACC/AHA Cholesterol Management Guidelines Across the Spectrum of Estimated 10-Year ASCVD Risk Score (Nondiabetic Patients With LDL-C of 70 to 189 mg/dl)



Nasir et al. JACC. 2015;66:1657-68

Zoom meeting grid showing participants:

- naima sedrati
- helene Bry
- Aime Academy
- ben hmid rim
- agomez
- antoine campagne
- Dr ABID
- STAIKOS Georgios

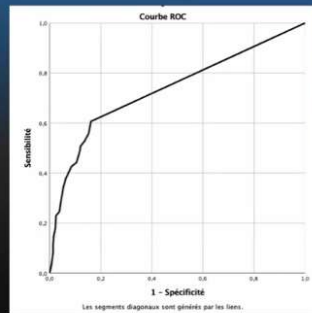
State of the art

Retrospective study in 507 patients from 2009 to 2018 - **BAC correlated to CAC 6 times**

Résultats, CAC BAC

Performances diagnostiques

Performances diagnostiques	Valeurs	Intervalle de confiance à 95%
Sensibilité (%)	41	34 - 48
Spécificité (%)	94	91 - 96
VPP (%)	84	76 - 91
VPN (%)	66	62 - 71
RVP	6,8	4 - 11
RVN	0,6	0,5 - 0,7



BAC score $\geq 6 \rightarrow$ CAC score ≥ 6 ($Sp = 95\%$)
 BAC score $\geq 8 \rightarrow$ CAC score ≥ 6 ($Sp = 98\%$)

JFR 2020

