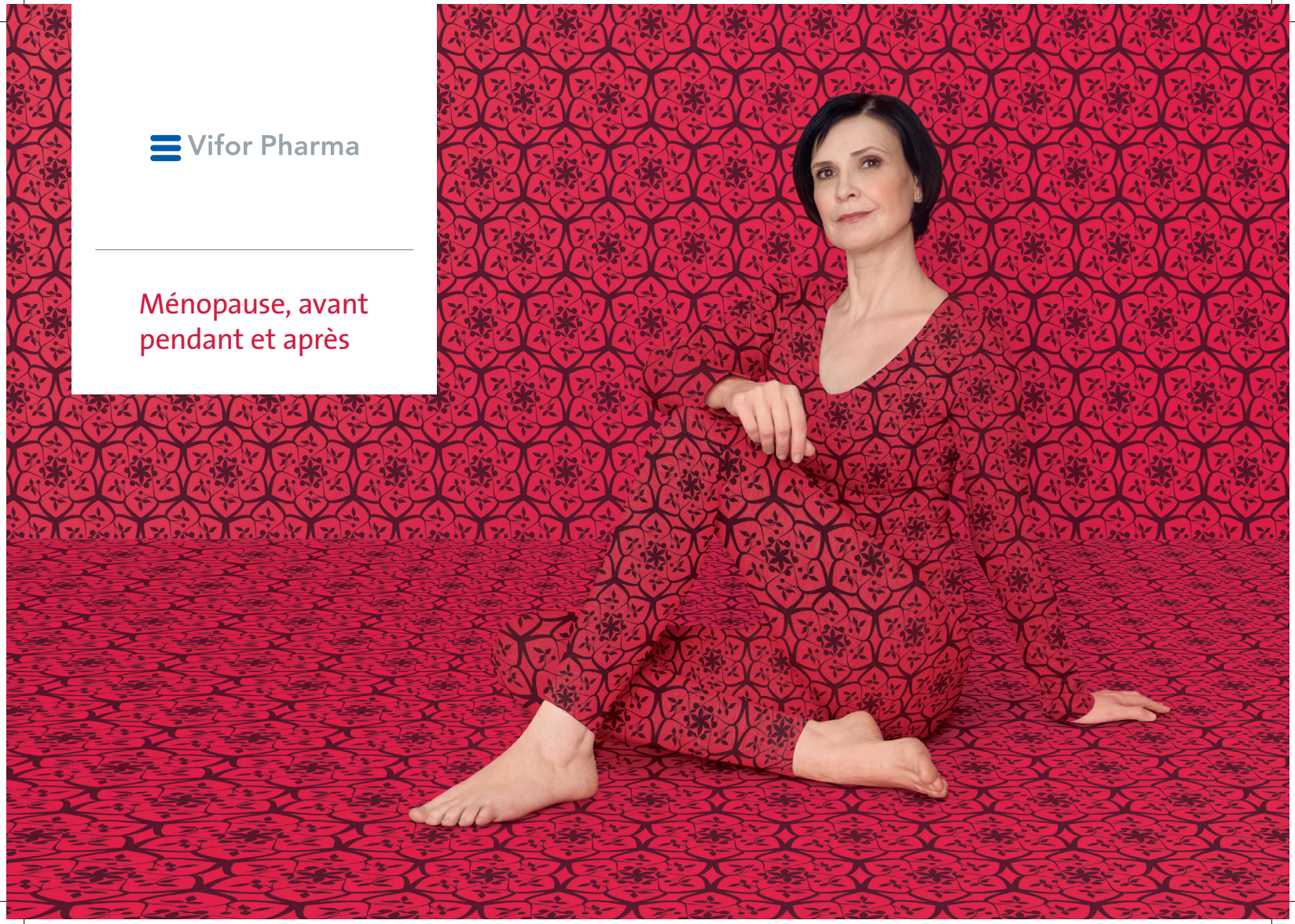
Vifor Pharma

Ménopause, avant pendant et après



Auteur du guide

Dr Catherine Waeber Stephan, endocrinologue FMH, spéc. en endocrinologie de la reproduction, ménopause, andropause, Clinique Générale Ste-Anne, Rue Hans-Geiler 6, 1700 Fribourg

Edition 2012 – Réédition 2014

Sommaire

1. Avant la ménopause 04 | ✱
2. La pré- et la périménopause 08 | ✱
3. La ménopause est-elle difficile à vivre? 10 | ✱
4. Traitement hormonal substitutif de la ménopause ou quelle hormone à quel moment? 12 | ✱
5. Pourquoi utiliser des hormones bio-identiques? 14 | ✱
6. Quel mode d'administration et quelle posologie sont à recommander? 16 | ✱
7. Quels sont les risques associés au traitement hormonal de la ménopause? 18 | ✱
8. Mise à jour 21 | ✱
9. Bibliographie 22 | ✱

1. Avant la ménopause

Le but premier de la fonction ovarienne est d'assurer la descendance, de «faire des petits». De la puberté à la préménopause, l'activité des ovaires est cyclique, de 28 jours. Pendant les 14 premiers jours, elle assure le développement de l'œuf (ovocyte) et du follicule, la «coquille» qui entoure l'ovocyte et qui va produire tous les éléments nécessaires à sa bonne maturation dont les androgènes (hormones mâles) qui s'aromatiseront (se transformeront) en œstrogènes (hormones femelles), les facteurs de croissance, le glucose pour l'énergie, etc. A jour 12–14 du cycle (jour 1 étant le 1er jour des règles), il y a l'ovulation soit la ponte de l'œuf qui sera capté par la trompe pour y être fécondé par un spermatozoïde ou non.

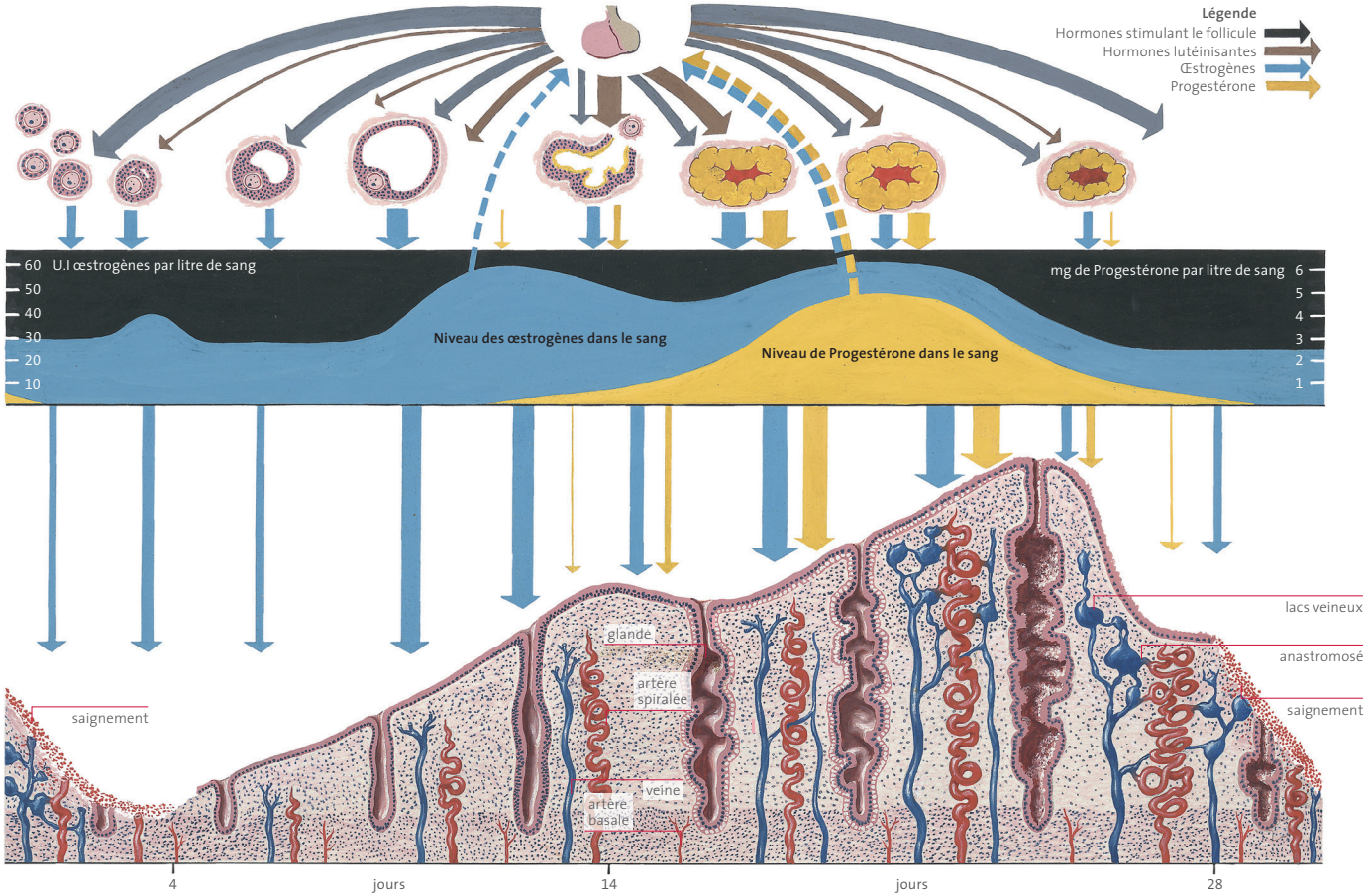
Après la ponte, le follicule qui reste dans l'ovaire se transforme en «corps jaune» (de couleur jaune) et c'est ce corps jaune qui va produire la progestérone (l'hormone pour la gestation).

Si l'œuf a été fécondé, donc s'il y a grossesse, le corps jaune se développe, la progestérone augmente dans le sang et via l'hypophyse (petite glande sous le cerveau), la fonction ovarienne est stoppée pour éviter de faire un autre bébé quand on en porte déjà un! C'est l'effet contraceptif de la progestérone.

S'il n'y a pas eu de grossesse, le corps jaune s'atrophie (se ratatine) d'où la chute du taux de progestérone qui informe l'hypophyse qu'il n'y a pas de grossesse, ce qui déclenche les règles (menstruations).

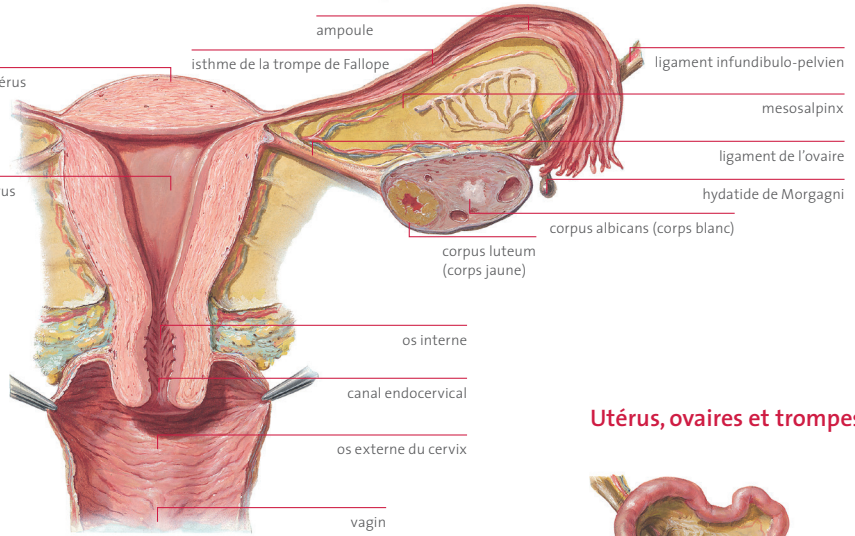
Le corps jaune produit aussi des œstrogènes qui en chutant entraînent des troubles de l'humeur, de la déprime, des céphalées, etc.

Régulation hormonale du cycle menstruel

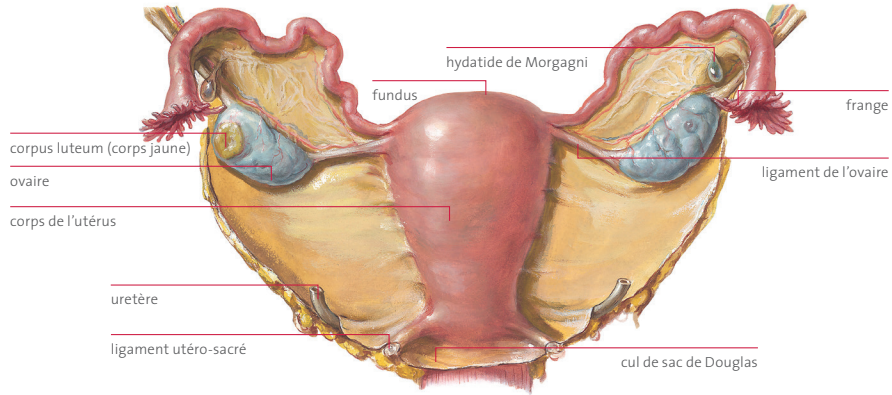


d'après The CIBA Collection of Medical Illustrations Vol 2

Utérus, ovaires et trompes utérines



Utérus, ovaires et trompes utérines



d'après The CIBA Collection of Medical Illustrations Vol 2

En résumé, les ovaires produisent pendant la période fertile:

Des androgènes (hormones mâles) qui se transforment en grande partie en œstrogènes (hormones femelles) mais qui vont aussi exercer leurs effets «mâles» surtout sur la libido et la musculature.

Des œstrogènes (hormones femelles) qui ont un impact à tous les niveaux dont:

- L'endomètre (la moquette) qui se développe dans l'utérus pour préparer la nidation de l'œuf fécondé (embryon).
- Les seins qui se développent à la puberté sous l'effet des œstrogènes.
- Le mental féminin.
- Le remodelage des os dont le renouvellement est en grande partie assuré par les œstrogènes.
- Le système cardio-vasculaire et l'effet protecteur des œstrogènes sur les artères saines et le bon cholestérol.
- La répartition du tissu adipeux en «poire» (féminin) et non «en pomme» (masculin).
- La texture de la peau, des cheveux, la pilosité.
- L'humidification du vagin et l'hydratation des muqueuses. Bref tout ce qui nous fait «femme».

La progestérone (pour la gestation) va modifier l'endomètre (la moquette) qui s'est développé de 2–10 mm sous l'effet des œstrogènes pour accueillir l'œuf fécondé (l'embryon).

- La chute de la progestérone, 14 jours après l'ovulation en l'absence de grossesse, va déclencher les règles (les menstruations) soit l'élimination de l'endomètre qui n'a pas servi.
- Les seins: elle compense l'effet prolifératif des œstrogènes pour autant qu'elle soit naturelle.
- Le cerveau: elle a un effet bénéfique sur le sommeil, le mental avec un effet tranquillisant.

2. La pré- et la périménopause

Dès l'âge de 40 ans environ, la fertilité diminue de façon drastique: les femmes ont été «programmées» à une époque où elles mourraient jeunes et elles n'ont pas été «reprogrammées» depuis que leur espérance de vie avoisine les 90 ans.

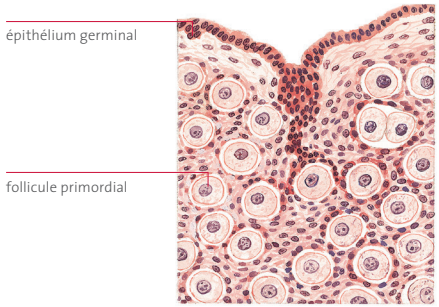
Dès 40–50 ans, la réserve ovarienne s'épuise et avec elle, la production des hormones. C'est d'abord la production de la progestérone par le corps jaune qui est moins bonne (insuffisance lutéale) d'où le raccourcissement des cycles. Puis il n'y a plus d'ovulation mais les follicules produisent toujours des œstrogènes. Les cycles deviennent «anarchiques», les règles sont souvent abondantes voire hémorragiques car le taux des œstrogènes non compensé par la progestérone est élevé, à l'origine de chaleur (fièvre hormonale), de transpiration profuse, de gonflement et de tension des seins (mastodynie), de rétention d'eau et de prise de poids.

Durant cette phase qui peut durer de 2–3 ans, le traitement hormonal consiste à substituer la progestérone en 2e phase de cycle soit de J16 à J25 aussi longtemps qu'il y a des règles (hémorragies de privation) après l'arrêt de la progestérone. Les hémorragies de privation permettent d'affirmer que les ovaires n'ont pas encore cessé de produire des œstrogènes.

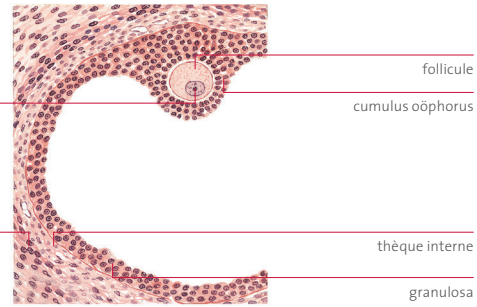
L'arrêt de la sécrétion des œstrogènes est l'étape ultérieure. De plus en plus souvent et pendant des périodes de plus en plus longues, les ovaires ne sont plus capables de produire suffisamment d'œstrogènes. Ces périodes sont entrecoupées de phases de récupération de plus en plus courtes, ce qui explique les importantes fluctuations dans l'apparition des symptômes du déficit hormonal.

Enfin, la réserve ovarienne s'est épuisée et il n'y a plus de développement de follicules donc plus de production de progestérone ni d'œstrogènes: c'est l'arrêt des règles et la ménopause.

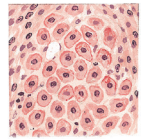
Développement et structures de l'ovaire



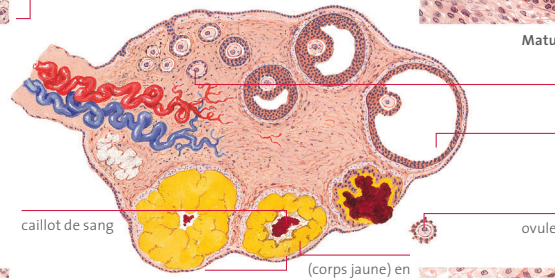
Ovaire chez l'enfant

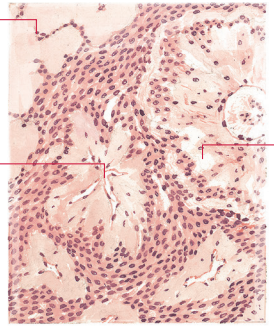


Maturation du follicule

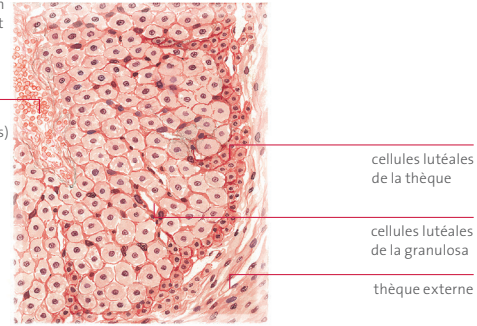


cellules du hile





Ovaire âgé



Corpus luteum (corps jaune)

d'après The CIBA Collection of Medical Illustrations Vol 2

3. La ménopause est-elle difficile à vivre?

La ménopause est donc un processus physiologique (naturel) qui correspond à la cessation de l'activité ovarienne, à la fin de la fécondité et qui s'installe vers l'âge de 50 ± 2 ans chez la plupart des femmes. Pour les femmes concernées (elles le seront toutes un jour), les répercussions sont multiples et ± ressenties.

Pour certaines, les répercussions sont plutôt émotionnelles avec l'arrêt des règles qui coïncident avec le départ des enfants (le nid qui se vide), le commencement d'une nouvelle période de la vie, le vieillissement.

Pour d'autres, les symptômes physiques sont d'emblée invalidants avec les «vapeurs» (phénomènes vasomoteurs), les troubles du sommeil, les sautes d'humeur, l'irritabilité, la déprime, etc.

Une fois installée, la ménopause s'accompagne de modifications physiques liées à la perte des œstrogènes et des androgènes à long terme.
Le déficit en androgènes s'accompagne de manque voire de perte de libido, appauvrissement de la masse musculaire et développement du tissu adipeux péri-abdominal (le pneu), prise de poids et changement de la silhouette.

A long terme (plus de 30 ans sans hormones), le déficit œstrogénique a des répercussions sur la masse osseuse et favorise l'ostéoporose.

Il n'y a plus d'effet protecteur des œstrogènes sur les artères et le bon cholestérol d'où l'augmentation exponentielle des maladies cardio-vasculaires qui sont aujourd'hui la cause principale de décès chez les femmes âgées, bien avant les cancers et en particulier le cancer du sein.

Après la ménopause, la peau vieillit, les muqueuses s'atrophient, les cheveux se fragilisent et tombent, les articulations se grippent (arthrose).

Toutes les femmes sont ménopausées mais toutes ne développent pas ce cortège de désagréments. Pour celles qui en souffrent, les traitements hormonaux substitutifs vont améliorer leur qualité de vie et gommer les symptômes dus au déficit hormonal.

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause nécessite toutefois de respecter certaines règles pour ne pas exposer les utilisatrices à des risques qui effaceraient les bénéfices d'un tel traitement.

4. THS = Traitement hormonal substitutif de la ménopause *ou* quelle hormone à quel moment?

1. La progestérone

Elle compense l'effet prolifératif des œstrogènes sur l'endomètre et empêche le développement d'une hyperplasie (épaississement) ou d'une néoplasie (cancer) de l'endomètre.
La progestérone doit donc toujours être prescrite chez une femme qui a sa matrice (utérus).
Chez celles qui ont été opérées (hystérectomie), la prescription de progestérone est à évaluer pour ces effets bénéfiques sur le sommeil, le psychisme, partiellement sur les vapeurs et les seins.

2. Les œstrogènes

Au début, la substitution en œstrogènes est à prescrire à dose faible sur des périodes courtes, par exemple pendant 21/28 jours. Par la suite, la dose minimale efficace sur les symptômes peut être donnée en continu, associée à une progestérone pendant 12 jours/mois avec des hémorragies de privation ou en combiné – continu, selon le souhait de la femme d'avoir ou non des règles.

3. Les androgènes

Chez certaines femmes qui souffrent d'une perte totale de libido, la prescription de testostérone en gel ou de DHEA (hormone mâle d'origine surrénalienne) est à envisager après discussion avec leur médecin.

5. Pourquoi utiliser des hormones bio-identiques?

Dans le THS on utilise un oestrogène afin de traiter les symptômes, auquel on associe un progestatif (progestérone bio-identique ou progestatif de synthèse) afin d'empêcher le développement d'une hyperplasie (épaississement) ou d'une néoplasie (cancer) de l'endomètre chez les femmes qui ont leur utérus.

A. Hormones bio-identiques

Le 17ß-estradiol bio-identique: l'œstrogène produit par le follicule ovarien, le 17β-estradiol, est l'hormone bio-active qui va exercer ses effets sur les différents organes œstrogéno-sensibles comme l'endomètre, les seins, la peau, le cerveau, le foie, les os, etc.

Le but du THS est de mimer au plus près l'hormone humaine. Lorsque le 17β-estradiol est délivré par la peau, en gel ou en patch, il n'est que peu métabolisé en œstrone (E1 = œstrogène très puissant) au niveau du foie, ce qui n'est pas le cas pour le 17β-estradiol pris en comprimé per os (par la bouche). L'augmentation de l'oestrone (E1), observée avec les oestrogènes oraux, va entraîner une augmentation du volume des seins, des mastodynies, de la rétention d'eau et souvent une prise de poids.

Le processus de fabrication industrielle employé (généralement à partir des racines de Yam) n'est pas déterminant mais l'hormone ainsi produite doit être identique à celle produite par le corps.

La progestérone naturelle micronisée est conditionnée dans des gélules qui peuvent être prises par la bouche (pour l'effet sur le sommeil) ou appliquées par voie vaginale (pour l'effet sur l'endomètre).

La dydrogestérone, très proche de la progestérone naturelle, est une alternative adéquate pour l'effet antiprolifératif sur l'endomètre.

B. Hormones non bio-identiques

Les hormones d'origine animale (extraits de l'urine de jument = œstrogènes combinés équins) ou végétale (phyto-œstrogènes) sont certes naturelles mais elles ne sont pas identiques aux hormones humaines qui, au fil de notre longue évolution, ont développé des caractéristiques spécifiques à l'être humain.

Les hormones de synthèse (éthinyl-estradiol) sont 10 × plus puissantes et sont prescrites dans des situations gynécologiques bien précises comme les kystes ovariens, les saignements anarchiques ou pour la contraception.

Ces hormones ont été modifiées chimiquement pour leur donner des propriétés biologiques particulières.

Les progestatifs synthétiques (acétate de cyprotérone, lévonorgestrel, médroxy-progestérone acétate, NETA, drospirénone, diénogest, acétate de normegestrol, etc.) ont été développés surtout pour leurs effets contraceptifs dans les pilules œstro-progestatives et pour leurs effets anti-prolifératifs au niveau de l'endomètre dans les traitements de la ménopause avant l'apparition sur le marché des progestérones naturelles.

Certains progestatifs ont des effets anti-androgéniques, recherchés chez les femmes hirsutes, acnéiques; d'autres ont des effets anti-minéralo-corticoïdes, favorables contre la rétention d'eau, les migraines, etc.

Associé à un stérilet, le lévonorgestrel empêche le développement de l'endomètre dans l'utérus d'où l'effet favorable sur les saignements.

6. Quel mode d'administration et quelle posologie sont à recommander?

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause doit être prescrit à la «carte», au cas par cas, selon les souhaits de la patiente (avec ou sans règles), selon l'intensité des symptômes ressentis, l'habitus (la silhouette) plutôt gynoïde, androïde ou neutre, selon le poids, les facteurs de risque de cancer du sein et de risques cardio-vasculaires (tabagisme, diabète, hypertension artérielle, thrombose), le mode de vie (activité sportive, activité professionnelle) et seulement après un examen clinique, gynécologique et sénologique complet.

Eviter le premier passage hépatique!

Auparavant, les œstrogènes étaient surtout administrés par voie orale sous forme de comprimés. Après leur absorption par le tractus gastro-intestinal et leur transport dans le foie, les œstrogènes sont en grande partie métabolisés en œstrone et autres métabolites. Seule une faible proportion de 17β-estradiol passe dans le sang et arrive aux sites cibles de l'organisme. Pour cette raison, une quantité élevée d'œstrogènes per os est nécessaire pour assurer la réussite du traitement. Les oestrogènes administrés par voie transdermique évitent le premier passage hépatique et sont peu métabolisés par le foie en oestrone. Ainsi la voie transdermique permet d'administrer des doses 40 fois inférieures aux doses nécessaires par voie orale.

Le foie est une magnifique usine chimique dans laquelle nous fabriquons des protéines indispensables au transport du cholestérol, précurseur des hormones stéroïdes comme les œstrogènes, les androgènes, le cortisol. Le cholestérol est aussi un précurseur des vitamines A, D, E, K. Dans le foie, nous fabriquons les facteurs de la coagulation, les précurseurs du système de régulation de la tension artérielle, les facteurs de croissance (IGF-1), la protéine qui transporte les hormones mâles (SHBG), etc. Dans le foie, nous produisons aussi du glucose pendant la nuit pour se lever fit en forme. Le foie est donc un organe incontournable de notre métabolisme et la plupart des médicaments y sont transformés en substances ± actives.

Les œstrogènes per os vont donc entraîner des modifications de ces protéines qui peuvent être bénéfiques, comme l'augmentation

du bon cholestérol «-HDL», l'augmentation de la SHBG. Par contre, les œstrogènes per os entraînent une augmentation des facteurs de la coagulation et un risque augmenté de thrombose et d'embolie pulmonaire, ce qui n'est pas le cas pour les œstrogènes transdermiques. L'augmentation de l'œstrone (E1), un œstrogène puissant, va entraîner une augmentation du volume des seins, des mastodynies, de la rétention d'eau et souvent une prise de poids.

La diminution de la synthèse d'IGF-1 (facteur de croissance dépendant de l'hormone de croissance) va accentuer la perte musculaire et l'adiposité péri-abdominale, la production de glucose et l'hyperinsulinisme.
L'augmentation des précurseurs de la rénine va favoriser l'hypertension artérielle et aggraver les risques cardio-vasculaires.

La progestérone prise en gélule acquiert par l'intermédiaire du foie des effets calmants, anxiolytiques et donc somnifères transmis au cerveau d'où la nécessité de prendre la progestérone au coucher.

La progestérone per os contribue non seulement à l'amélioration de l'humeur mais aussi à la régénération des cellules nerveuses comme cela a été maintes fois prouvé par des études scientifiques.

La dydrogestérone per os n'a pas d'effet «somnifère» et peut donc être prise le matin.

La progestérone par voie vaginale est utilisée plutôt en procréation médicalement assistée (PMA).

La progestérone en gel ne peut se substituer à la progestérone per os car son efficacité est beaucoup plus faible et n'assure pas de façon certaine l'effet anti-prolifératif sur l'endomètre. Elle peut être appliquée localement en cas de légères tensions mammaires (mastodynies).

7. Quels sont les risques associés au traitement hormonal de la ménopause?

Ils ressortent de ce qui précède, à savoir un risque augmenté de thrombose et d'embolie pulmonaire, d'AVC (accidents vasculaires cérébraux), de complications biliaires lorsque les œstrogènes sont pris per os et chez des femmes à risque. Ces évènements sont certes rares (1–3 cas / 1'000 et par année d'utilisation) et dependent beaucoup des prédispositions génétiques.

Quant au risque accru de cancer du sein, la hantise de toute femme prenant des hormones, les études récentes dont l'étude française de l'INSERM E3N, actualisée en novembre 2013, ont pondéré les résultats hyperalarmants de l'étude américaine WHI publiée en juillet 2002.

Lorsque le traitement hormonal substitutif de la ménopause est bio-identique (17β-estradiol par voie transdermique et surtout progestérone naturelle ou dydrogestérone), le risque de développer un cancer du sein n'est pas différent du risque chez une femme sans traitement (Risque Relatif RR = 1). Dans l'étude WHI américaine, comme dans d'autres études anglo-saxonnes, le progestatif utilisé était synthétique, essentiellement du MPA, et plus que l'œstrogène, c'est ce progestatif qui serait responsable de l'augmentation du risque relatif de cancer du sein (8 cas / 10·000 femmes / année soit une augmentation du risque relatif de 1.0 à 1.26, ce qui n'est pas statistiquement significatif).

La progestérone naturelle en revanche n'augmente pas le risque de cancer du sein car elle aurait un effet protecteur sur le tissu mammaire.

Bien que l'éventualité d'évènements indésirables ne puisse jamais être entièrement exclue, il est possible de réduire les risques liés au traitement hormonal substitutif de la ménopause en choisissant un traitement bio-identique et en l'adaptant «à la carte» à chaque patiente.

A quelle fréquence faut-il pratiquer des contrôles médicaux?
Les mesures de prévention et de dépistage gynécologique et sénologique (frottis, mammographie, échographie) doivent être poursuivies régulièrement comme avant le THS.

L'anamnèse (antécédents médico-chirurgicaux personnels et familiaux de thrombose, de cancer du sein, etc.), l'examen clinique (poids, tension artérielle, palpations des seins) et quelques examens de laboratoire (glucose, cholestérol, FSH, oestradiol, etc.) ainsi que le mode de vie doivent être documentés avant et pendant tout traitement hormonal pour déceler et traiter les facteurs de risque comme l'obésité, le diabète, le tabagisme, l'alcool, le manque d'exercice physique, le stress.

A quelle dose et pour combien de temps prescrire un THS?
Pour les œstrogènes, la dose à considérer est la dose minimale efficace pour faire disparaître les symptômes. Après 5 ans de traitement, pour les patientes qui le souhaitent, faire une fenêtre sans traitement, et si pendant cette fenêtre aucune récidive des symptômes n'apparait, la continuation du THS n'est plus nécessaire. Pour les femmes d'aujourd'hui dont l'espérance de vie avoisine les 90 ans, le THS peut être poursuivi à long terme pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication à réévaluer régulièrement.

Pour la progestérone, la prise peut être cyclique, soit 10–12 jours/mois avec des hémorragies de privation souvent souhaitées en début de ménopause. Le THS sans règles utilisant des dosages de progestérone plus faibles mais journaliers est le traitement de choix chez les femmes plus âgées.

Toutefois, ces «principes de base» ne s'appliquent pas à toutes les femmes qui restent des individus uniques et qui méritent, je le

répète, un traitement «à la carte». Les dosages hormonaux (oestradiol, progestérone, FSH, LH, androgènes, etc.) ont leur place en pré- et en périménopause mais n'apportent que peu d'informations une fois la ménopause avérée. Chez les femmes ménopausées plus âgées, les dosages d'hormones sont à adapter en fonction des symptômes et des souhaits de chacune d'elle.

8. Mise à jour

En Novembre 2013, l'ensemble des sociétés internationales de ménopause est arrivé à un «consensus statement» sur le THS.

Ce consensus souligne notamment que le THS est le traitement le plus efficace des troubles du climatère, qu'il prévient les fractures chez les femmes à risque, qu'il diminue les événements coronariens lorsqu'il est débuté avant 60 ans ou dans les 10 ans après le début de la ménopause, qu'il n'influence que très peu le risque de cancer du sein et le risque d'accident thrombo-embolique veineux.

Le THS combiné à la progestérone naturelle n'influence pas l'incidence de cancer du sein (risque relatif = 1).

Le THS utilisant la voie transdermique pour les oestrogènes n'augmente pas le risque d'accidents thrombo-embolique veineux.

Au final, la décision doit se prendre au cas par cas.

9. Bibliographie

Etude E3N: Etude Epidémiologique de l'Education Nationale Française. Risques de cancer du sein et type de traitement hormonal contre la ménopause: étude cas-contrôle chez des femmes ménopausées en France.
Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. Emilie Cordina-Duverger et al, PLoS ONE 8 (11): e78016, Novembre 2013.

L'influence des traitements hormonaux sur le risque de cancer du sein, Février 2014. – www.e3n.fr

Recommandations actualisées de la société internationale de la ménopause concernant le traitement hormonal et les stratégies de prévention
Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. D. W. Sturdee et al, Climacteric, June 2011, 14: 302 – 20.

Consensus international sur les traitements hormonaux de la ménopause.
Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. T. J. de Villiers et al, Climacteric 2013; 16: 203 – 4.

Perspectives sur les traitements hormonaux de la ménopause 10 ans après la WHI.
Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI. Sanaz Ghazal et al, Maturitas 76 (2013): 208 – 212.

10 ans après la WHI: qu'avons-nous appris?
10 Jahre nach Women's Health Initiative (WHI): Was haben wir gelernt?
M. Birkhäuser et al, J Gynäkol Endokrinol 2013; 16 (4)

Cancer du sein et THS: tout dépend de la nature du progestatif
Sylvie Boistard, Viva Presse Santé, Décembre 2013.

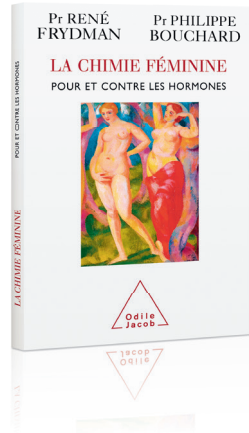
Etude KEEPS «Kronos Early Estrogen Prevention Study»
Prévention cardiovasculaire, effet cognitif etc… entre estrogènes per os et transdermiques, Avril 2013.

La chimie féminine – Pour et contre les hormones
Pr. R Frydman et Dr. P. Bouchard, Odile Jacobs, 2006.

Au bonheur des femmes – La vérité sur les hormones
Dr. A de Kervasdoué, Odile Jacobs, 2010.

Avec le soutien de Vifor-Pharma

Broché
21,8 x 14,6 cm
302 pages



Broché
21,2 x 14,6 cm
225 pages

Vifor SA, Route de Moncor 10, 1752 Villars-sur-Glâne 1, Telefon 058 851 61 11, www.viforpharma.com