Hôpitaux Universitaires Genève

# Colloque de médecine de premier recours
# Santé des femmes: risques et prévention

Dr Pablo CANTERO et Dr Yann MICHEL

15 mai 2019

Hôpitaux Universitaires Genève

# plan

- Vignette clinique
- Diagnostic de ménopause
- Modifications physiologiques liée à la ménopause
- Evaluation des symptômes ménopausiques
- Prise en charge non hormonale
- THM
  - Indications / contre-indications
  - Bilan avant ttt
  - Avantages / Risques du THM
  - Type de ttt recommandé
  - Suivi sous THM
  - Arrêt THM
- Conclusion / discussion

# VIGNETTE CLINIQUE

- Patiente de 48ans.
- ATCD: HTA.
- Ttt habituel: Perindopril.
- Habitudes: tabac 5 cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans.
- Consommation d'alcool occasionnelle.
- AF:sp
- Social: mariée, 2 enfants, secrétaire de direction.

# ANAMNESE

- Depuis 2 à 3 mois bouffées de chaleur, irritabilité, troubles du sommeil.

# STATUS

- Bon état général, normocarde, normotendue, palpation thyroïde sp, pas d'ADP palpée, auscultation cardio-pulmonaire sp, abdomen souple, indolore, pas d'hépato-splénomégalie.

# DEMANDE DE LA PATIENTE

- «Docteur, je suis sûre que c’est la ménopause! Faites-moi une prise de sang et donnez-moi un traitement, c’est insupportable!»

# QUE FAIRE?

- Bilan sanguin?
- Introduire un traitement substitutif?
- Adresser au gynécologue?

Hôpitaux Universitaires Genève

# plan

- Vignette clinique
- Diagnostic de ménopause
- Modifications physiologiques liée à la ménopause
- Evaluation des symptômes ménopausiques
- Prise en charge non hormonale
- THM
  - Indications / contre-indications
  - Bilan avant ttt
  - Avantages / Risques du THM
  - Type de ttt recommandé
  - Suivi sous THM
  - Arrêt THM
- Conclusion / discussion

# La transition ménopausique

Hôpitaux Universitaires Genève

Final Menstrual Period (FMP)

| *Stages:* | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | +1 | +2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Terminology:* | **Reproductive** | | | **Menopausal Transition** | | | **Postmenopause** | |
| | Early | Peak | Late | Early | Late* | | Early* | Late |
| | | | | **Perimenopause** | | | | |
| *Duration of Stage:* | variable | | | variable | | (a) 1 yr | (b) 4 yrs | until demise |
| *Menstrual Cycles:* | variable to regular | regular | | variable cycle length *(>7 days different from normal)* | ≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea *(≥60 days)* | *Amen x 12 mos* | none | |
| *Endocrine:* | normal FSH | | ↑ FSH | ↑ FSH | | | ↑ FSH | |

**Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms*  ↑ *= elevated*

Outil standardisé, gold standard pour évaluer modification clinique et biologique du vieillissement de la fonction ovarienne

STRAW Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (2011)

# La transition ménopausique

Hôpitaux Universitaires Genève

Menarche

FMP (0)

| Stage | -5 | -4 | -3b | -3a | -2 | -1 | +1 a | +1b | +1c | +2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Terminology | REPRODUCTIVE | | | | MENOPAUSAL TRANSITION | | POSTMENOPAUSE | | | |
| | Early | Peak | Late | | Early | Late | Early | | | Late |
| | | | | | *Perimenopause* | | | | | |
| Duration | *variable* | | | | *variable* | | | | | |
| **PRINCIPAL CRITERIA** | | | | | | | | | | |
| Menstrual Cycle | Variable to regular | Regular | Regular | Subtle changes in Flow/ Length | *Variable Length* Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles | | | | | |
| **SUPPORTIVE CRITERIA** | | | | | | | | | | |
| *Endocrine* FSH AMH Inhibin B | | | Low Low | Variable* Low Low | ↑ Variable* Low Low | | | | | |
| *Antral Follicle Count* | | | Low | Low | Low | | | | | |
| **DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS** | | | | | | | | | | |
| Symptoms | | | | | | | | | | |

Entrée en transition ménopausique précoce: Clinique !

Modification du cycle ≥ 7 jours par rapport à durée habituelle.

Durée de cette période: variable

Apparition des hyperménorrhées par anovulation

Biologique: variation importante valeurs FSH J3.

Moyenne 46 ans

# La transition ménopausique

Hôpitaux Universitaires Genève

Menarche — FMP

| Stage | -5 | -4 | -3b | -3a | -2 | -1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Terminology | REPRODUCTIVE | | | | MENOPAUSAL TRANSITION | |
| | Early | Peak | Late | | Early | Late |
| | | | | | *Perimenopause* | |
| Duration | *variable* | | | | *variable* | 1-3 years |
| **PRINCIPAL CRITERIA** | | | | | | |
| Menstrual Cycle | Variable to regular | Regular | Regular | Subtle changes in Flow/ Length | *Variable Length* Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of >=60 days |
| **SUPPORTIVE CRITERIA** | | | | | | |
| *Endocrine* FSH AMH Inhibin B | | | Low Low | Variable* Low Low | ↑ Variable* Low Low | ↑ >25 IU/L** Low Low |
| *Antral Follicle Count* | | | Low | Low | Low | **Low** |
| **DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS** | | | | | | |
| Symptoms | | | | | | Vasomotor symptoms *Likely* |

Transition ménopausique tardive: diagnostic: Clinique: aménorrhée de ≥ 60 jours

Durée 1 à 3 ans (95 % IC) avant dernières règles FMP

Apparition des symptômes climactériques

FMP: 51 ans en moyenne

# Diagnostic de ménopause:

ménopause

Menarche

FMP (0)

| Stage | -5 | -4 | -3b | -3a | -2 | -1 | +1 a | +1b | +1c | +2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Terminology | REPRODUCTIVE | | | | MENOPAUSAL TRANSITION | | POSTMENOPAUSE | | | |
| | Early | Peak | Late | | Early | Late | Early | | | Late |
| | | | | | *Perimenopause* | | | | | |
| Duration | *variable* | | | | *variable* | 1-3 years | 2 years (1+1) | | 3-6 years | *Remaining lifespan* |
| **PRINCIPAL CRITERIA** | | | | | | | | | | |
| Menstrual Cycle | Variable to regular | Regular | Regular | Subtle changes in Flow/ Length | *Variable Length* Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of >=60 days | | | | |
| **SUPPORTIVE CRITERIA** | | | | | | | | | | |
| *Endocrine* FSH AMH Inhibin B | | | Low Low | Variable* Low Low | ↑ Variable* Low Low | ↑ >25 IU/L** Low Low | ↑ Variable Low Low | | Stabilizes Very Low Very Low | |
| *Antral Follicle Count* | | | Low | Low | Low | Low | Very Low | | Very Low | |
| **DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS** | | | | | | | | | | |
| Symptoms | | | | | | Vasomotor symptoms *Likely* | Vasomotor symptoms *Most Likely* | | | *Increasing* symptoms of urogenital atrophy |

Diagnostic est donc le plus souvent clinique !! Ménopause physiologique:
Aménorrhée secondaire de plus d'un an sur une insuffisance ovarienne définitive à un âge autour de 50 ans
Inutile de faire un labo pour confirmer une ménopause si présentation typique à un âge typique.
Laboratoire pas ou peu utile… sauf situations particulières.

# Bilan hormonal peut-être indiqué ds situations particulières:

- Hystérectomie conservatrice des annexes
- Stérilet hormonal
- Patiente sous ttt hormonal ex: pilule ( pdt la pause…)
- Symptômes de ménopause à un âge atypique
  - Ménopause prématurée 40-45 ans
  - Ménopause précoce (IOP) < 40 ans (indication à un THS ( diagnostic différentiel aménorrhée secondaire autre origine)
- Cave: Il n'y a pas de Cut off validé pour confirmer la ménopause…et l'interprétation n'est pas tjrs aisée…FSH > 35 Ui /L et Estradiol < 15 ng/ml
- Bilan aménorrhée: FSH, LH, E2, TSH, Prl.
- En cas de doute, un avis gynécologique sera souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic…

Hôpitaux Universitaires Genève

# Effets de la ménopause sur la santé

- Changement métaboliques
  - Prise de poids
  - Répartition des graisses (gynoïde vers tronculaire)
  - Profil lipidique
  - Profil glycémique
  - HTA
  - Changements cutanés / génitaux
- Effet cardio vasculaire
- Effet osseux

# Rôle du médecin dans cette période: crucial !!!

- Patientes se sentent souvent délaissées, période de fragilité ++
- Demande disponibilité et écoute par le thérapeute…20’
- prise en charge des symptômes climatériques
- Contrôle des FRCV !!
  - Fenêtre d’opportunité thérapeutique !
  - Prévention, information sur hygiène de vie
    - Alimentation, tabac, OH
    - Activité physique
    - Ostéoporose
    - Santé sexuelle
- Introduction des différents dépistages

Hôpitaux Universitaires Genève

# Comment évaluer si votre patiente est symptomatique ?

- Quelles questions poser ?
- Comment documenter les réponses ?

# Symptômes climatériques: Menopausal rating scale MRS

Hôpitaux Universitaires Genève

En ce moment, présentez-vous les symptômes suivants? Pour chacun des symptômes, veuillez cochez
la case 'aucun(e)', si vous n'en souffrez pas actuellement
la case qui vous semble le mieux correspondre à votre cas, si vous présentez le symptôme

| **Symptômes:** | **aucun(e)** 0 | **léger** 1 | **modéré** 2 | **fort** 3 | **Trés fort** 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Bouffées de chaleur, transpiration (périodes de transpiration) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Gène au niveau du cœur (Battements de cœur inhabituels, palpitations, battements irréguliers, oppression) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Problèmes de sommeil (difficultés pour s'endormir, difficultés à dormir d'une traite, réveil matinal) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Humeur dépressive (se sentir déprimée, triste, au bord des larmes, manque d'énergie, sautes d'humeur) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Irritabilité (sensation de nervosité, de stress, sensation d'agressivité) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Anxiété (sentiment d'angoisse, sensation de panique) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Fatigue physique et mentale (intellectuelle) (diminution des performances en général, problèmes de mémoire, diminution de la concentration, tendance aux oublis) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Problèmes sexuels (changement du désir sexuel, de l'activité sexuelle et de la satisfaction sexuelle) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Problèmes urinaires (difficultés à uriner, besoin croissant d'uriner, incontinence) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10. Sécheresse vaginale (sensation de sécheresse ou brûlures du vagin, difficultés lors des rapports sexuels) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. Géne musculaire et aux articulations (douleur aux articulations, rhumatismes) | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

**Psychologique**

**Somatique / végétatif**

**Sexologie / Uro-génital**

Ce questionnaire permet au médecin d'évaluer la sévérité des symptômes, de discuter l'indication à un traitement, et d'évaluer l'effet du traitement.

Score
0-4 léger
5-8 léger
9-16 modéré
> 16 sévère

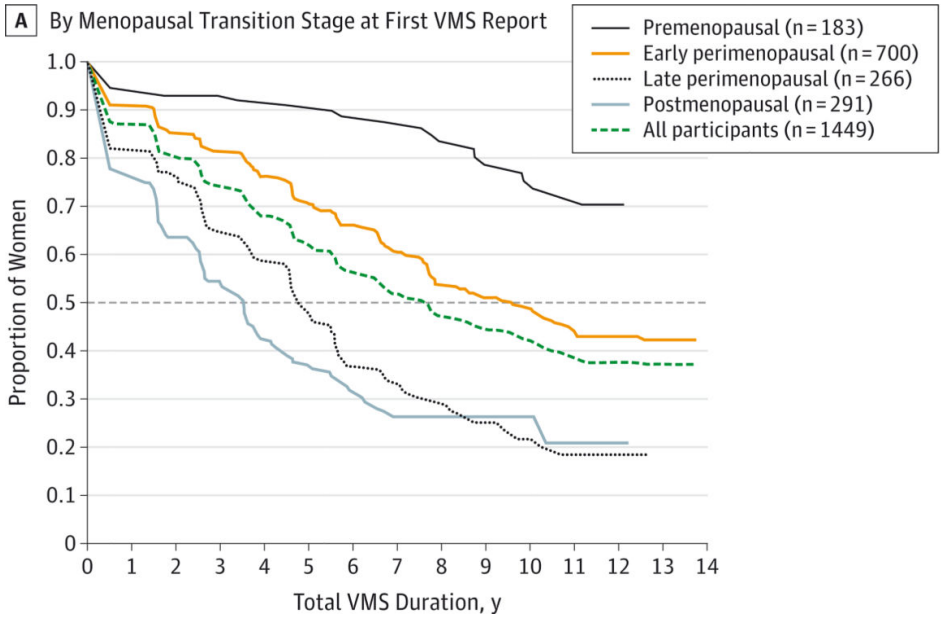
# Epidémiologie des symptômes climatériques:

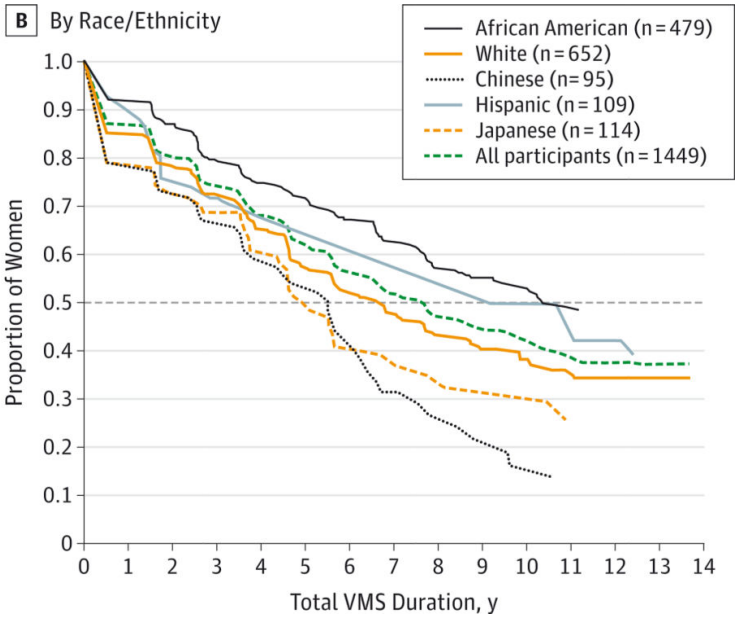
Comparison of „degree of severity" of the interval (in parenthesis) in the population s

| | EUROPE |
|---|---|
| **Total score** | |
| No, little (0-4) | 28.8 (+/-1. |
| Mild (5-8) | 21.9 (+/-1 |
| Moderate (9-16) | 25.1 (+/-1. |
| Severe (17+) | 24.3 (+/-1 |
| | |
| **Psychological domain** | |
| No, little (0-1) | 35.4 (+/-1. |
| Mild (2-3) | 21.8 (+/-1. |
| Moderate (4-6) | 19.5 (+/-1. |
| Severe (7+) | 23.4 (+/-1. |
| | |
| **Somato-vegetative domain** | |
| No, little (0-2) | 39.5 (+/-1. |
| Mild (3-4) | 22.6 (+/-1. |
| Moderate (5-8) | 24.2 (+/-1. |
| Severe (9+) | 13.7 (+/-1. |
| | |
| **Urogenital domain** | |
| No, little (0) | 34.3 (+/-1. |
| Mild (1) | 17.2 (+/-1. |
| Moderate (2-3) | 23.0 (+/-1 |
| Severe (4+) | 25.6 (+/-1. |

50 % des patientes: symptômes modérés à sévères diminution importante de la qualité de vie !

Avis et al. Page 14




Chez les patientes symptomatiques: durée moyenne 5 à 7 ans…

*JAMA Intern Med*. Author manuscript; available in PMC 2015 October 01.

# symptôme cardinal: Bouffée de chaleur !!!

Physiologie: mécanisme : encore inconnu !



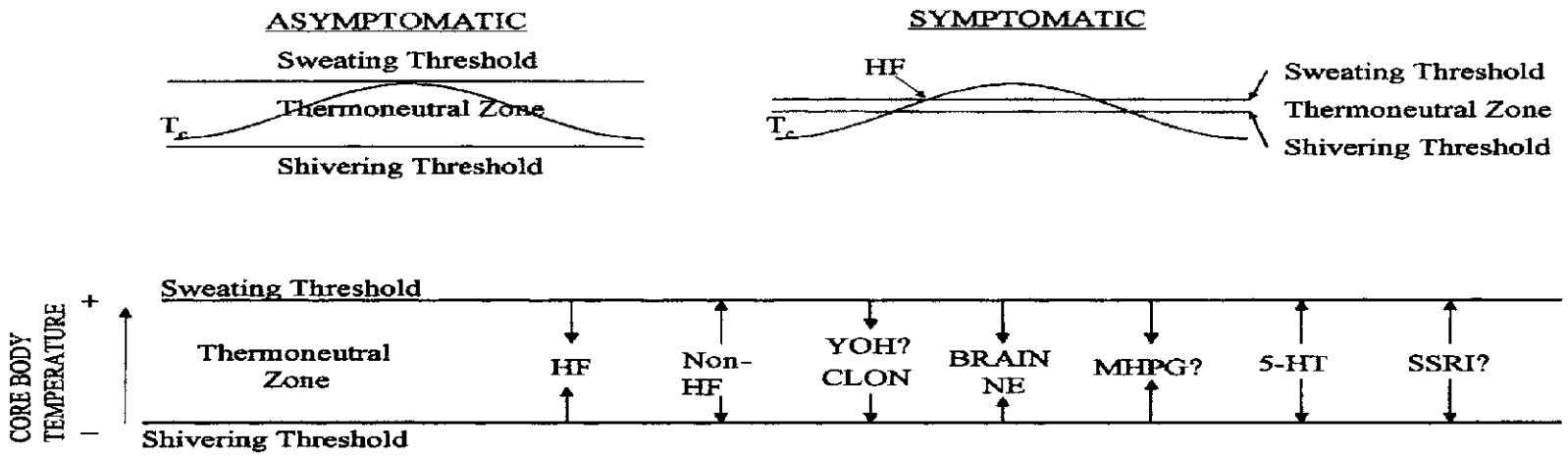



**Figure 2** Small core body temperature ($T_c$) elevations acting within a reduced thermoneutral zone trigger hot flashes (HFs) in symptomatic postmenopausal women. The thermoneutral zone is narrowed in symptomatic women (with HF) compared with asymptomatic women (non-HF). Elevated brain norepinephrine (NE) in animals reduces this zone. Yohimbine (YOH) elevates brain NE and should reduce the zone. Conversely, clonidine should widen it. 5-HT = serotonin; MHPG = 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (the primary NE metabolite); SSRI = serotonin-selective reuptake inhibitor.

Zone de régulation de la température se trouve ds le thalamus, zone thermo neutre est modifiée par différents neurotransmetteurs qui vont modifier la largeur de la zone thermo neutre.

Neuro hormones ou substances ayant démontré influence: Norépinéphrine, MHPG (métabolite de la NE), Sérotonine ( 5-HT), Estrogènes, Clonidine, Gabapentine.

Même si le mécanisme exact reste peu clair, tout action qui élargi la zone neutre diminue les BC

NAMS
THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

# Traitements possibles face au bouffées vaso motrices: mesures hygiéno diététiques:

- Porter habits légers.
- Eviter repas épicés.
- Stop tabac
- Stop alcool.
- Refroidir température du domicile
- Eviter obésité.

- Très peu d études pour justifier ces recommandations…

# Traitement des BVM: Effet Placebo

- Les BVM sont probablement l'un des symptômes qui répond le mieux à effet placebo:
- Mécanisme: inconnu
  - En général: diminution de 25 à 30 % dans la plupart des études.
  - 75% diminution chez 10 % des patientes
  - 50 % chez 20 % des patientes
  - Donc pour évaluer l'efficacité d'un traitement, doit toujours être comparé à un placebo.

Loprinzi et Al. Management of hot flashes in breast cancer survivors. Lancet Oncol. 2001.

Hôpitaux Universitaires Genève

# Thérapies non hormonales: peu d'études

- Acupuncture:
  - Avantage démontré vs pas de prise en charge (1)
  - Résultats idem que « fausse acupuncture » (2)
  - Résultats idem que que Venlafaxine (3) sans effets secondaires.
- Hypnose:
  - Avantage démontré vs contrôle (4)
  - Pas d'étude vs placebo.
- Activité physique:
  - Pas d'avantage sur BC
  - Par contre avantage sur: score de dépression, insomnie, troubles de l'humeur, amélioration de l'image de soi, sensation de bien-être chez les patientes ménopausées. (5)


1) Venzke L. et al. A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women. Complement Ther Med 2010.
2) Vincent A, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, shamcontrolled clinical study. Menopause 2007.
3) Walker EM et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010.
4) Elkins G, et al. Randomized trial of a hypnosis interven- tion for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. J Clin Oncol 2008;
5) Kemmler W et Al Benefits of 2 years of intense Exercice on bone density, physical fitness ans blood lipids in early postmenopausal ostéopenic women. Arch Intern Med.2004.

# Traitement des BVM: phytothérapie

- Cimifémine® , actée à grappes en CH.
- Autres plantes ailleurs (soja, graines de Lin)
- Bonne efficacité 30-50 % patientes
- Peu d'études sur sécurité (phytothérapie)
- Svt en première intention.
- Cave si cancer du sein études contradictoires et peu nombreuses.

cimifugae

Graines de Lin

Hôpitaux Universitaires Genève

# Le traitement hormonal de la ménopause: Plutôt pour le gynécologue…

## Indications:

- En cas de ménopause précoce / prématurée ( et ceci jusqu'à 50 ans) THS
- manifestations plus ou moins sévères du déficit estrogénique à l'âge normal de la ménopause.
- Normalement, non indiqué lors de la périménopause ( hyperestrogénie relative donc plutôt traiter par progestérone seule 14 jours / mois.

## Contre-indications

- Antécédent de cancer sein.
- Autre cancer dépendants des estrogènes ( endomètre)
- Saignements vaginaux d'origine indéterminée
- Hyperplasie de l'endomètre non traitée
- Antécédent de thrombose veineuse ou artérielle.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Maladie hépatique active
- Porphyrie cutanée.
- Hypersensibilité connue aux produits prescrits.

Hôpitaux Universitaires Genève

# Bilan avant traitement THM

## anamnèse

- Questionnaire MRS
- ATCD
- AF: EVTE, Ostéoporose, onco,
- Tabac / OH
- FRCV
- Activité physique
- Questionnaire calcium
- Score Framingham
- Score Frax

## Examen clinique

- TA
- Poids / taille / tour de taille
- Examen des seins récent
- Examen gynécologique récent

## Examens complémentaires

- Dépistage diabète
- TSH
- Profil lipidique
- (Test hépatiques)
- Frottis col à jour
- Mammographie à jour ( > 50 ans, avant ?)

# Avantages / risques THM

- Avant 2002: THM assez systématique…
- 2002: WHI
  - ERC THM à l'américaine ( ECE + Progestatifs synthétiques MPA voie orale). Chez des patientes 50 à 79 ans, avec FRCV à l'américaine.
    - Âge moyen 63 ans
    - Tabac 10 % anciennes fumeuses 40 %
    - Obésité 34 %
    - HTA 36 %
    - asymptomatiques
    - Ttt pdt 5 ans placebo vs THM

Hôpitaux Universitaires Genève

# Résultats WHI

| | RR THS estroprogestatif | RR THS estrogènes seuls |
|---|---|---|
| K sein | 1,26 (1,00-1,59) | 0,77 (0,59-1,01) |
| K colorectal | 0,63 (0,43-0,92) | 1,08 (0,75-1,55) |
| Fracture du col | 0,66 (0,45-0,98) | 0,61 (0,41-0,91) |
| Risque coronarien | 1,29 (1,02-1,63) | 0,91 (0,75-1,12) |
| AVC | 1,41 (1,07-1,85) | 1,39 (1,10-1,77) |
| Embolie pulmonaire | 2,13 (1,39-3,25) | 1,34 (0,87-2,06) |

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results for the Women's Health Initiative. Randomized control trial
JAMA 2002;228:3:321-33.

# Cœur et THS: Prévention primaire(2007)

ORIGINAL CONTRIBUTION

## Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause

Jacques E. Rossouw, MD
Ross L. Prentice, PhD
JoAnn E. Manson, MD, DrPH
LieLing Wu, MSc
David Barad, MD

**Context** The timing of initiation of hormone therapy may influence its effect on cardiovascular disease.

**Objective** To explore whether the effects of hormone therapy on risk of cardiovascular disease vary by age or years since menopause began.

**Design, Setting, and Participants** Secondary analysis of the Women's Health Initiative (WHI) randomized controlled trials of hormone therapy in which 10 739 post-

| | <10 | | | 10-19 | | | ≥20 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | No. of Cases | | | No. of Cases | | | No. of Cases | | | |
| | Hormone Therapy (n = 3608) | Placebo (n = 3529) | HR (95% CI)* | Hormone Therapy (n = 4483) | Placebo (n = 4494) | HR (95% CI)* | Hormone Therapy (n = 4081) | Placebo (n = 4122) | HR (95% CI)* | P Value for Trend† |
| **Combined Trials** | | | | | | | | | | |
| CHD‡ | 39 | 51 | 0.76 (0.50-1.16) | 113 | 103 | 1.10 (0.84-1.45) | 194 | 158 | 1.28 (1.03-1.58) | .02 |
| Stroke | 41 | 23 | 1.77 (1.05-2.98) | 100 | 79 | 1.23 (0.92-1.66) | 142 | 113 | 1.26 (0.98-1.62) | .36 |
| Total mortality | 53 | 67 | 0.76 (0.53-1.09) | 142 | 149 | 0.98 (0.78-1.24) | 267 | 240 | 1.14 (0.96-1.36) | .51 |
| Global index§ | 222 | 203 | 1.05 (0.86-1.27) | 482 | 440 | 1.12 (0.98-1.27) | 675 | 632 | 1.09 (0.98-1.22) | .82 |
| **CEE Trial** | | | | | | | | | | |
| | CEE (n = 826) | Placebo (n = 817) | | CEE (n = 1436) | Placebo (n = 1500) | | CEE (n = 2231) | Placebo (n = 2319) | | |
| CHD‡ | 8 | 16 | 0.48 (0.20-1.17) | 47 | 50 | 0.96 (0.64-1.44) | 117 | 111 | 1.12 (0.86-1.46) | .15 |
| Stroke | 17 | 8 | 2.24 (0.92-5.44) | 43 | 30 | 1.47 (0.92-2.35) | 86 | 72 | 1.20 (0.87-1.65) | .24 |
| Total mortality | 14 | 21 | 0.65 (0.33-1.29) | 63 | 70 | 0.93 (0.66-1.30) | 169 | 152 | 1.16 (0.93-1.45) | .42 |
| Global index§ | 60 | 62 | 0.94 (0.65-1.36) | 179 | 177 | 1.05 (0.85-1.29) | 391 | 381 | 1.07 (0.92-1.23) | .63 |
| **CEE + MPA Trial** | | | | | | | | | | |
| | CEE+MPA (n = 2782) | Placebo (n = 2712) | | CEE+MPA (n = 3047) | Placebo (n = 2994) | | CEE+MPA (n = 1850) | Placebo (n = 1803) | | |
| CHD‡ | 31 | 35 | 0.88 (0.54-1.43) | 66 | 53 | 1.23 (0.85-1.77) | 77 | 47 | 1.66 (1.14-2.41) | .05 |
| Stroke | 24 | 15 | 1.58 (0.81-3.05) | 57 | 49 | 1.12 (0.76-1.64) | 56 | 41 | 1.35 (0.89-2.03) | .87 |
| Total mortality | 39 | 46 | 0.81 (0.52-1.24) | 79 | 79 | 1.03 (0.75-1.41) | 98 | 88 | 1.11 (0.83-1.49) | .93 |
| Global index§ | 162 | 141 | 1.09 (0.87-1.37) | 303 | 263 | 1.17 (0.99-1.38) | 284 | 251 | 1.13 (0.95-1.35) | .92 |

Abbreviations: CEE, conjugated equine estrogens; CHD, coronary heart disease; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MPA, medroxyprogesterone acetate.
*Cox regression models stratified according to prior cardiovascular disease and randomization status in the Dietary Modification Trial.
†Test for trend (interaction) using age as continuous (linear) form of categorical coded values. Cox regression models stratified according to active vs placebo and trial, including terms for years since menopause and the interaction between trials and years since menopause.
‡Defined as CHD death, nonfatal myocardial infarction, or definite silent myocardial infarction (Novacode 5.1 or 5.2).
§Defined as CHD, stroke, pulmonary embolism, breast cancer, colorectal cancer, endometrial cancer for CEE plus MPA trial only, hip fracture, or death from other causes.


©2007 American Medical Association. All rights reserved.

Si on compare les résultats selon le temps écoulé depuis la ménopause: < 10 ans vs 10-19 ans vs > 19 ans

Pour les patientes ménopausées de moins de 10 ans:
Pas d'augmentation voir diminution du risque CV et de mortalité.

# Cœur et THS: Conclusion

- MCV première cause de mortalité
- Augmentation du risque chez les patientes âgées.
- Fenêtre d'opportunité.
- Pas d'augmentation voir diminution du risque chez les patientes < 60 ans, ménopausées depuis < 10 ans. Sur des coronaires « saines »…
- Pas d'indication en prévention primaire ni secondaire.
- Période importante pour la prévention des FRCV: Diabète, tabac, HTA, Cholestérol, obésité, sédentarité sont bien plus importants comme FRCV.

Influence de la voie d'administration des E2 et du type de progestatif sur Risque TVP

# Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women

## Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study

Marianne Canonico, PhD; Emmanuel Oger, MD, PhD; Geneviève Plu-Bureau, MD, PhD; Jacqueline Conard, PhD; Guy Meyer, MD; Hervé Lévesque, MD; Nathalie Trillot, MD; Marie-Thérèse Barrellier, MD; Denis Wahl, MD, PhD; Joseph Emmerich, MD, PhD; Pierre-Yves Scarabin, MD, MSc; for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group

**TABLE 2. Impact of Hormone Therapy on VTE Risk by Route of Estrogen Administration and Type of Progestogens**

| | | | Matched OR (95% CI) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Cases (n=259) | Controls (n=603) | Crude | Adjustment 1 | Adjustment 2 |
| Nonuse | 146 | 384 | 1 | 1 | 1 |
| Oral estrogen use | 45 | 39 | 3.6 (1.5–8.8) | 4.0 (1.6–10.1) | 4.2 (1.5–11.6) |
| Transdermal estrogen use | 67 | 180 | 0.8 (0.4–1.6) | 0.8 (0.4–1.8) | 0.9 (0.4–2.1) |
| No progestogens | 14 | 40 | ... | ... | ... |
| Micronized progesterone | 19 | 63 | 1.0 (0.4–2.3) | 0.9 (0.4–2.2) | 0.7 (0.3–1.9) |
| Pregnane derivatives | 39 | 79 | 1.0 (0.4–2.3) | 0.9 (0.4–2.2) | 0.9 (0.4–2.3) |
| Norpregnane derivatives | 40* | 37† | 3.8 (1.6–8.7) | 4.0 (1.7–9.4) | 3.9 (1.5–10.0) |

Users of oral estrogen combined with nortestosterone derivatives (12 cases, 7 controls) were excluded (OR, 6.7; 95% CI, 2.1 to 21.9 vs nonusers). Estrogen-by-progestogen interaction terms were not significant. Adjustment 1: adjustment for obesity status, familial history of VTE, and history of varicose veins. Adjustment 2: adjustment for obesity status, familial history of VTE, history of varicose veins, education, age at menopause, hysterectomy, and cigarette smoking.

*Twenty-two cases received nomegestrol acetate, and 18 cases received promogestone.

†Nineteen controls received nomegestrol acetate, and 18 controls received promogestone.

Rappel: Progestérone micronisée: utrogestan
Pregnanes : ex Duphaston, Femoston acétate de medroxyprogestérone ( Ex Prodafem)
Norpregnane = menegestrol (Lutenyl) ,

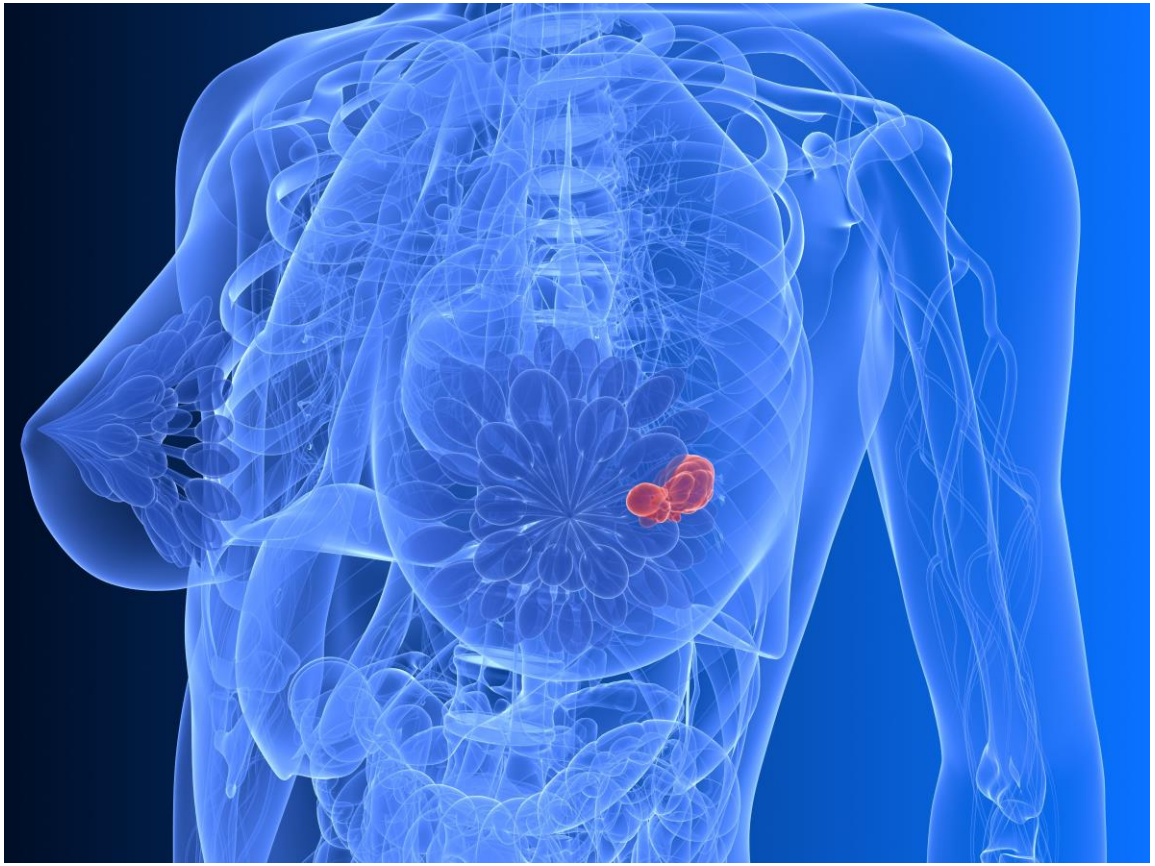
Hôpitaux Universitaires Genève

# THM et risque de thrombose veineuse: conclusion

- Augmenté avec le THM par voie orale
  - Surtout la première année d'utilisation.
  - Environ 2 cas supplémentaires pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans
- N'est pas ou peu augmenté avec la voie cutanée
- Ne pas négliger les autres facteurs: obésité, immobilisation, chirurgie, âge etc.

Hôpitaux Universitaires Genève

# THM et cancer du sein



# THS et cancer du sein

- Certaines études (WHI,)ont montré une augmentation modérée du risque de cancer du sein. L'augmentation correspond à 2 cas supplémentaires pour 1000 patientes traitées pdt 5 ans.
- D'autres études avec des traitements hormonaux que nous utilisons en Europe n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein sur 8 ans de prise.
- Sur 1000 femmes suivies sur 5 ans entre 50 et 60 ans: 50 feront un cancer du sein même sans aucun traitement hormonal
- Autre effet négatif du THM: augmentation de la densité mammaire: suivi plus difficile, plus de risque d'avoir une biopsie

# THS et cancer du sein: type de THM

Etude E3 N (étude française)

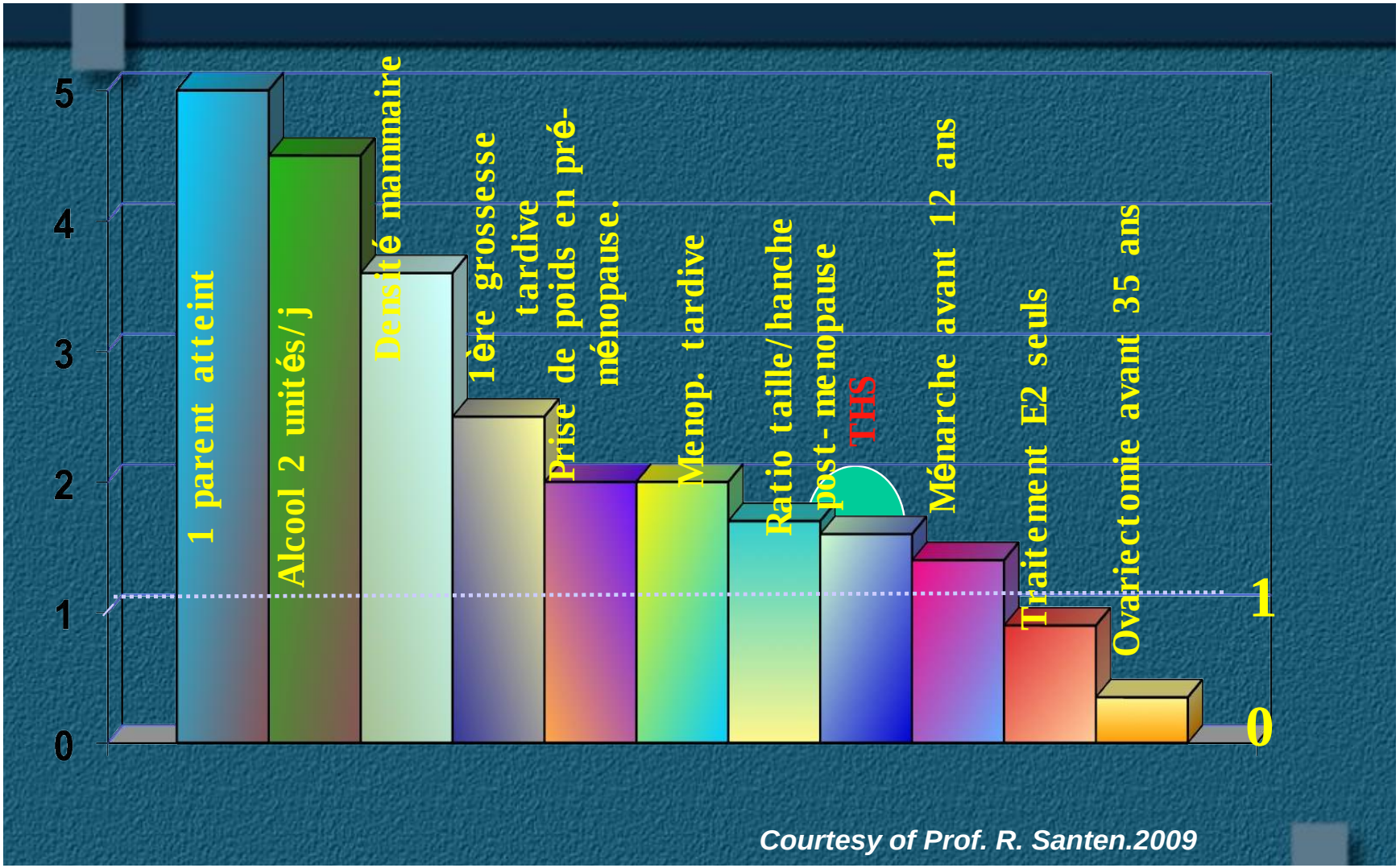
- Étudie les facteurs de risque de développer un cancer du sein:
- A étudié plus de 80’000 patientes depuis 1990
- Suivi en moyenne pendant 8 ans
- Profil des patientes plus proches de nos patientes en CH.
- 70 % utilisaient un THM

Résultats:

Cette étude n’a pas montré d’augmentation du risque de cancer du sein si le THM était des estrogènes par voie cutanée associés à de la progestérone ou de la dydrogestérone

C’est aussi une des raisons pour lesquelles nous préconisons ce type de THM en priorité aux HUG

# Autres facteurs de risque de cancer du sein malheureusement moins « médiatiques » CAVE prise de poids, alcool




Dia Dr Luzuy

Hôpitaux Universitaires Genève

# Conclusion: THM

- Patientes symptomatiques.
- Le traitement le plus efficace pour les BVM
- Fenêtre opportunité autour de l'âge de la ménopause
- Voie cutanée / progestérone micronisée
- Dose la plus faible possible efficace
- Durée la plus courte possible

Hôpitaux Universitaires Genève

# THM: suivi et arrêt

- Tolérance, effets secondaire : 2-3 mois puis 6 voir 12 mois.
- Mammographie: tous les 2 ans.
- Examen clinique 6 mois à 1 an
- Frottis habituel: 3 ans
- FRCV: annuel
- Framingham 3 à 5 ans
- Osseux: cf présentation Dr de Moustier ;-)
- Arrêt: sevrage recommandé. Meilleure façon pour savoir si reste indiqué…

# Syndrome génito-urinaire de la ménopause

- 50 % des femmes, post-ménopause : oser demander !!!
- Symptômes:
  - Inconfort / sècheresse / douleurs vaginales
  - Infections vaginales, urinaires à répétitions
  - Dyspareunie
  - Péjorations des troubles de la statique pelvienne
- Ttt: gel topiques hydratants non hormonaux
  - En cas d'échec ou si sévère ad gynéco pour ttt par oestrogènes topiques.
  - Pas une une indication pour THM…

Hôpitaux Universitaires Genève

# Conclusion THM 2019

- Maladies CV 1 ère cause de mortalité
- Contrôle des FRCV priorité
- Ménopause fenêtre opportunité pour intervention sur ces FRCV
- Fenêtre opportunité pour THM
- Collaboration gynéco / interniste pour prise en charge globale correcte
- En attendant les premiers centres / cliniques de ménopause de Suisse…( internistes / gynéco/ sexo / psycho / physio / maladie osseusses )

# Questions / discussion

Merci !