

**« La Ménopause en 2017: une nouvelle place
pour les traitements de substitutions ? »**

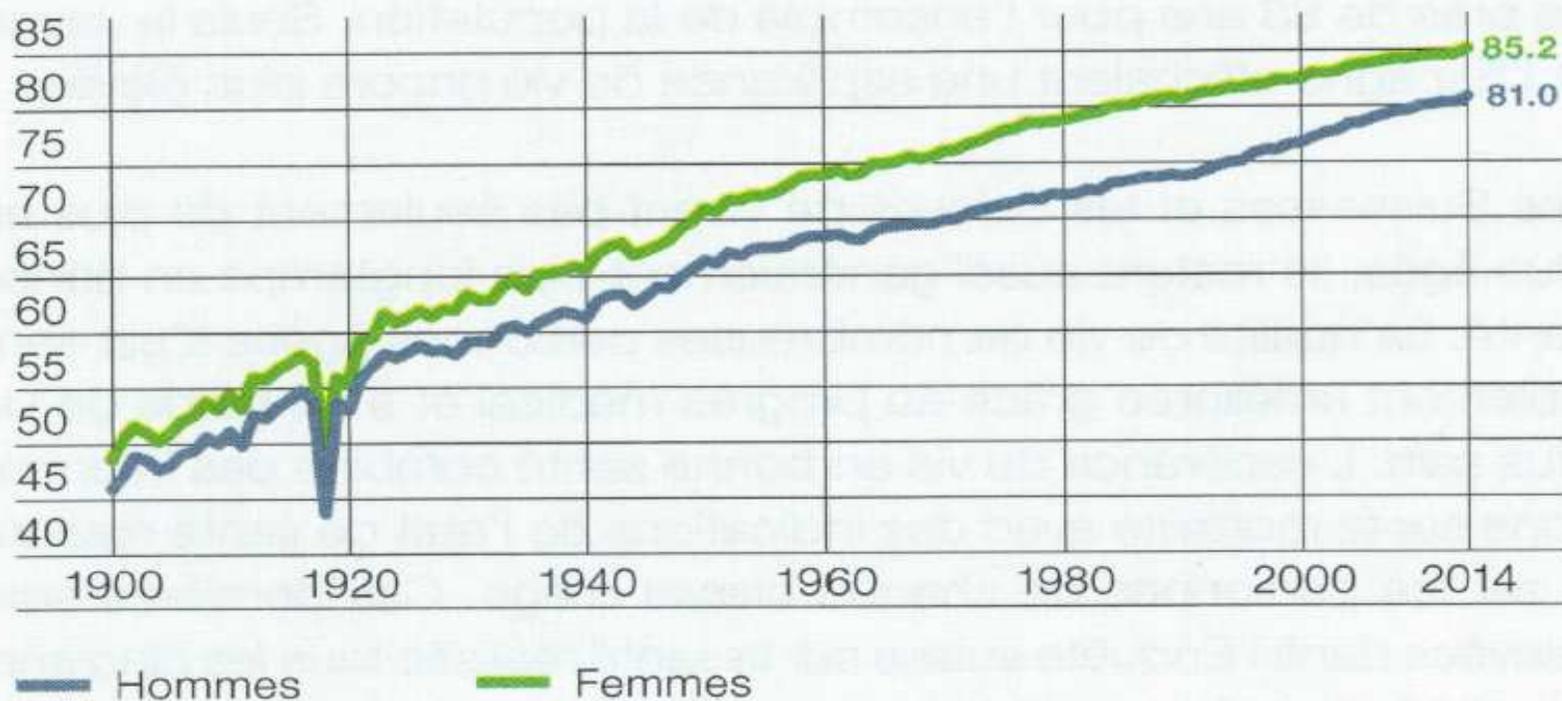
F.LUZUY

Chargé d'enseignement auprès de la Faculté de Médecine de Genève

Espérance de vie en Suisse (2015)

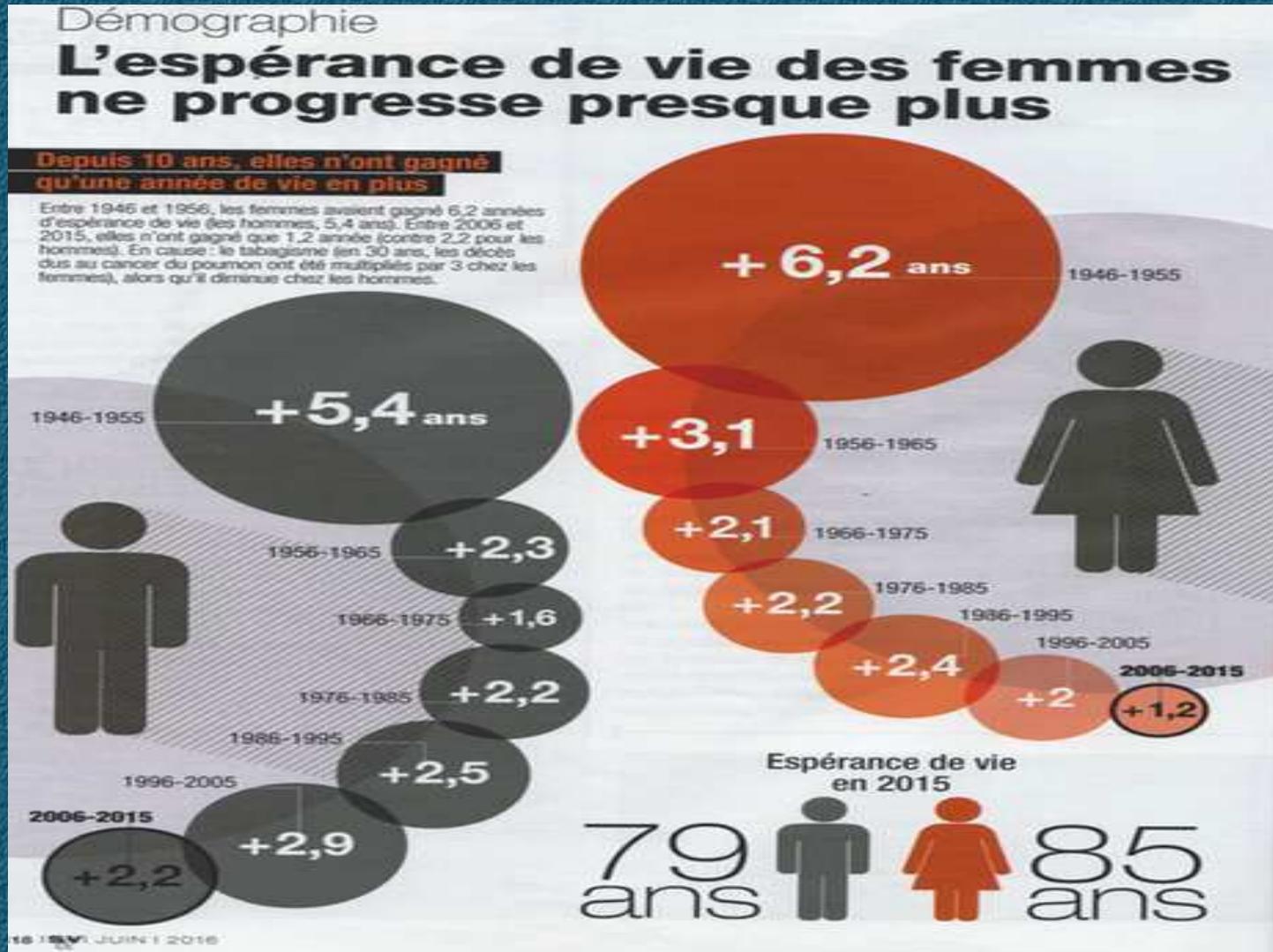
Espérance de vie moyenne à la naissance

En années



Source: Encyclopédie statistique de la Suisse, Office fédéral de la statistique, 2015.

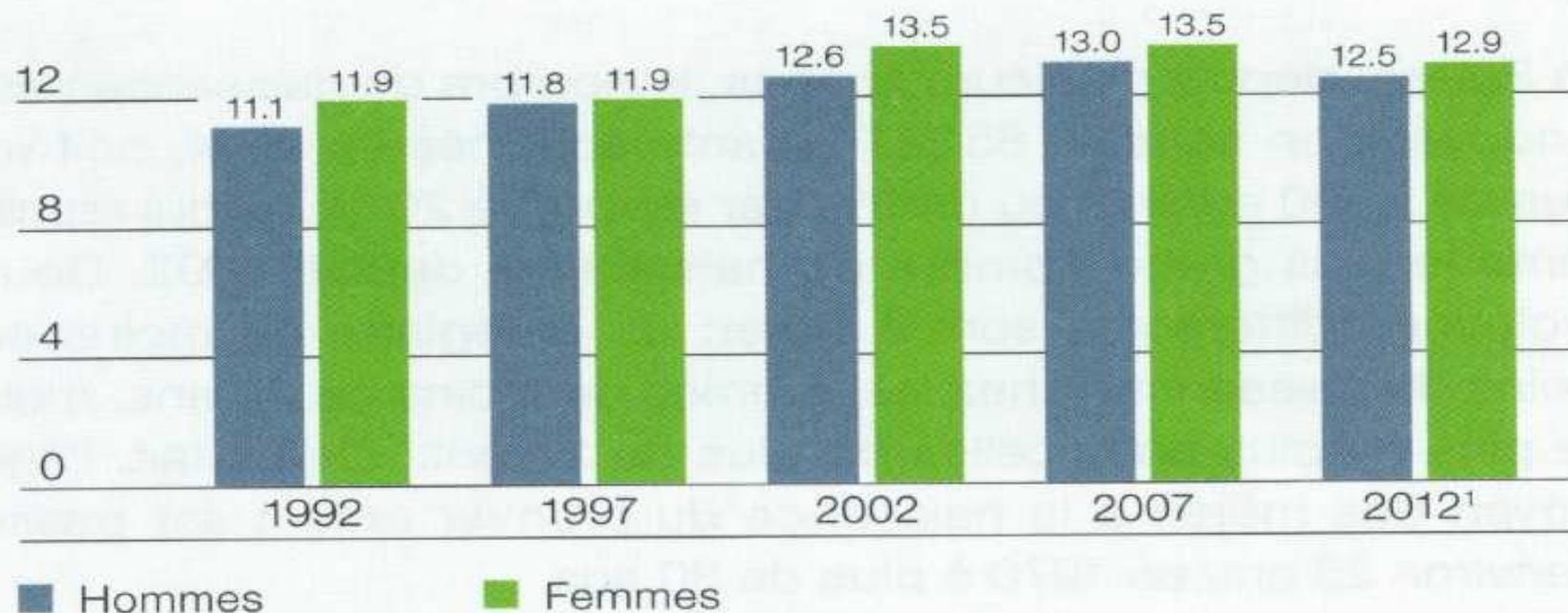
Espérance de vie Homme/Femme en 2015



Espérance de vie en bonne santé (2014)

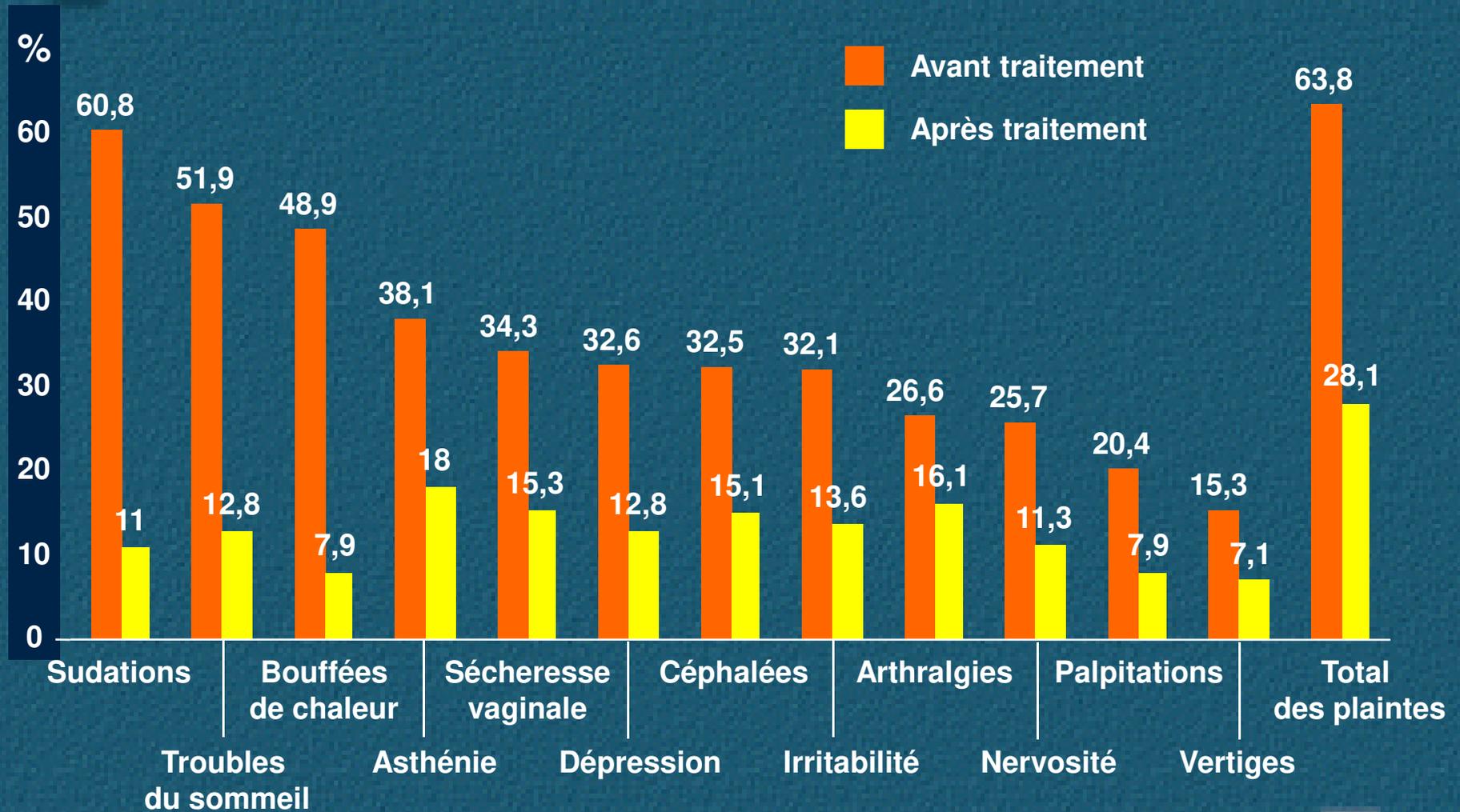
Espérance de vie en bonne santé

A l'âge de 65 ans (en années)



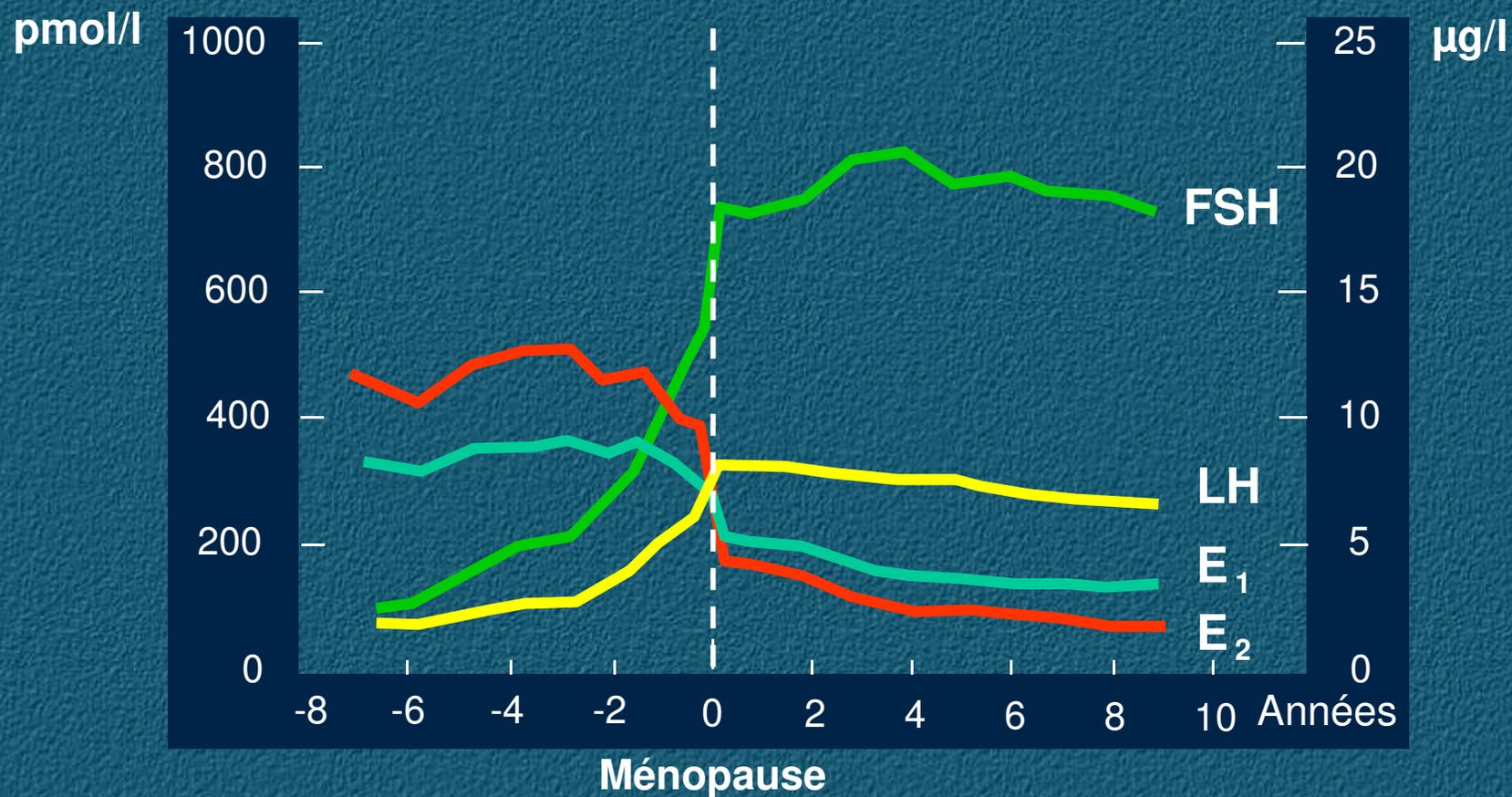
Source: Office fédéral de la statistique, 2014.

Fréquence des symptômes liés à la ménopause avant et après une hormonothérapie substitutive



Wiklund *et coll.*
Maturitas 1992; 14: 211-22

FSH, LH, E2, E1 de la péri-ménopause à la ménopause



Comment faire le diagnostic de ménopause

Femmes de la cinquantaine en aménorrhée



Bouffées de chaleur



Clinique suffisante



Test au progestatif éventuel

Les cas particulier

Dosages hormonaux

FSH > 35 mUI/ml

E2 < 14 pg/ml

} = ménopause



Hystérectomisée

Lorsqu' apparaissent des troubles évocateurs ou à partir de 50 ans

FSH-E2



Prenant un c.o.

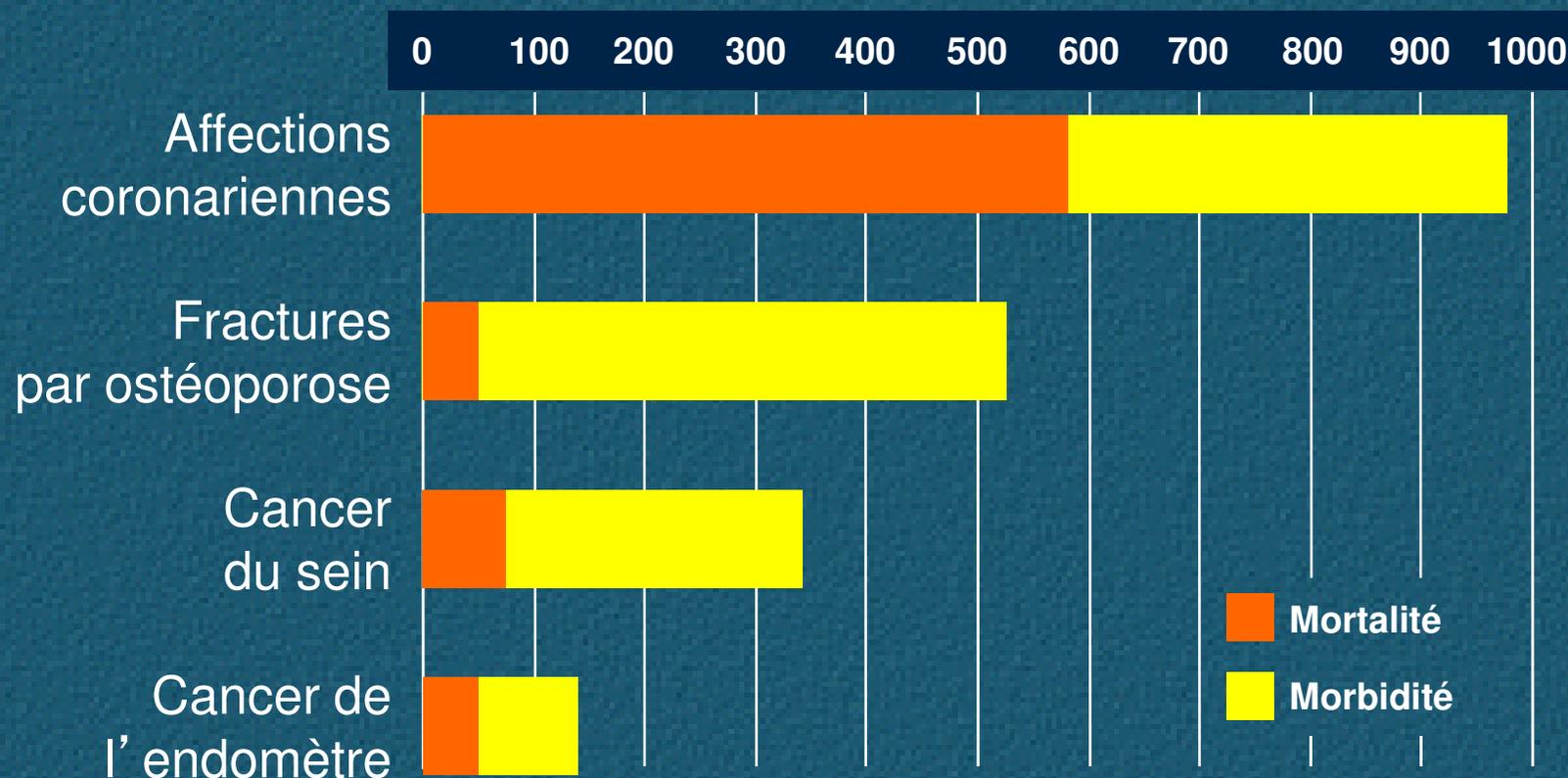
A partir de 50 ans

FSH-E2
Le 7ème jour de l' intervalle d' arrêt

Chronologie et fréquence moyenne des troubles liés à la carence estrogénique

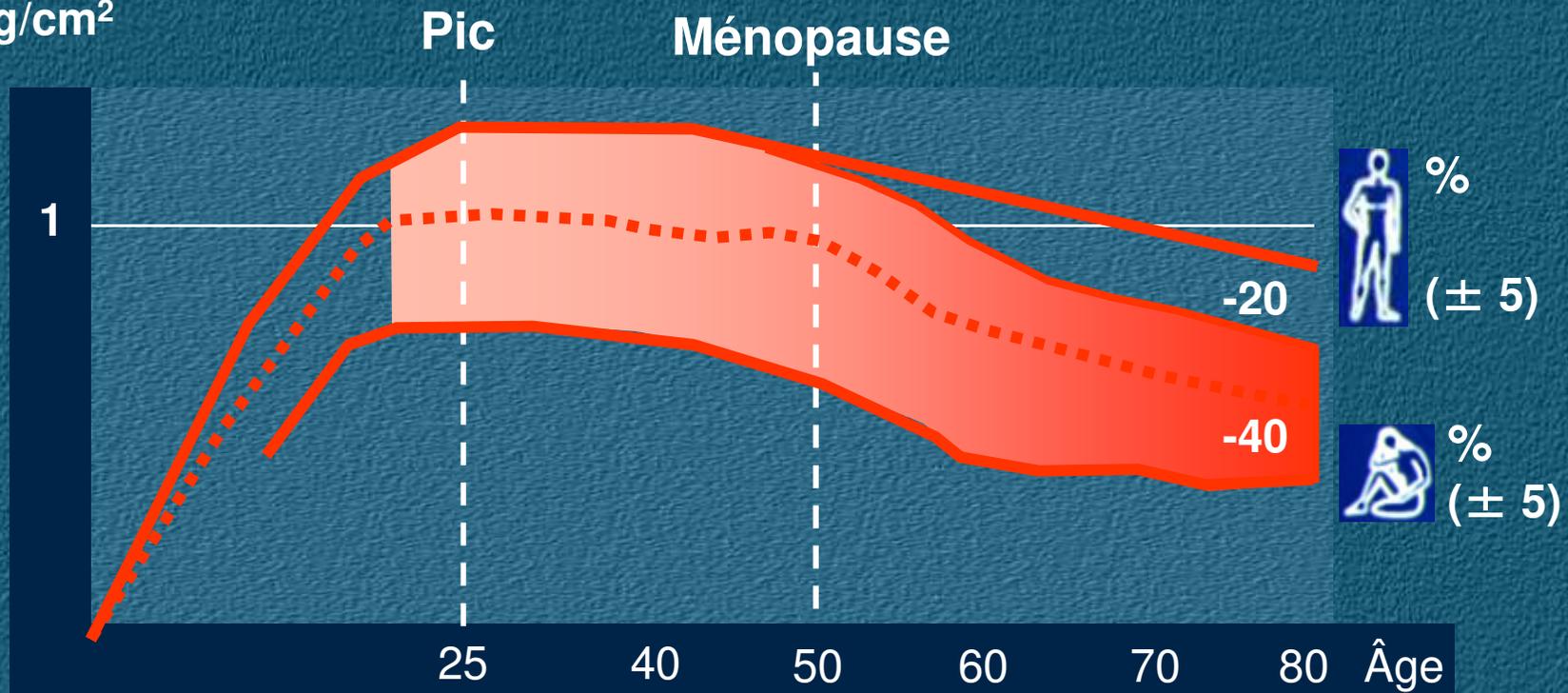
	<i>Chronologie</i> années		<i>Fréquence</i> %	
Périménopause	-2	Ménopause	Troubles vasomoteurs, fonctionnels et psychologiques	60-70
	1		Atrophie vaginale Altération de la peau et des phanères Troubles urinaires	20-30
	5	Ostéoporose	25-35	
	7	Athérosclérose	Risque doublé	
	10			

Affections les plus fréquentes après la ménopause



Evolution de la masse osseuse chez la femme

Masse osseuse
Vertébrale
g/cm²



Ostéoporose du Rachis

Le cas de la vertèbre dorsale

OSTÉOPOROSE ?

Une fragilisation osseuse qui peut atteindre toutes les parties du squelette



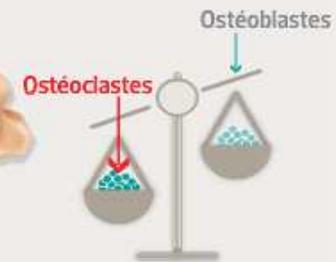
OS SAIN

Le tissu osseux est en remodelage constant. Il y a un équilibre entre les cellules qui détruisent l'os (1) et celles qui le régénèrent (2)



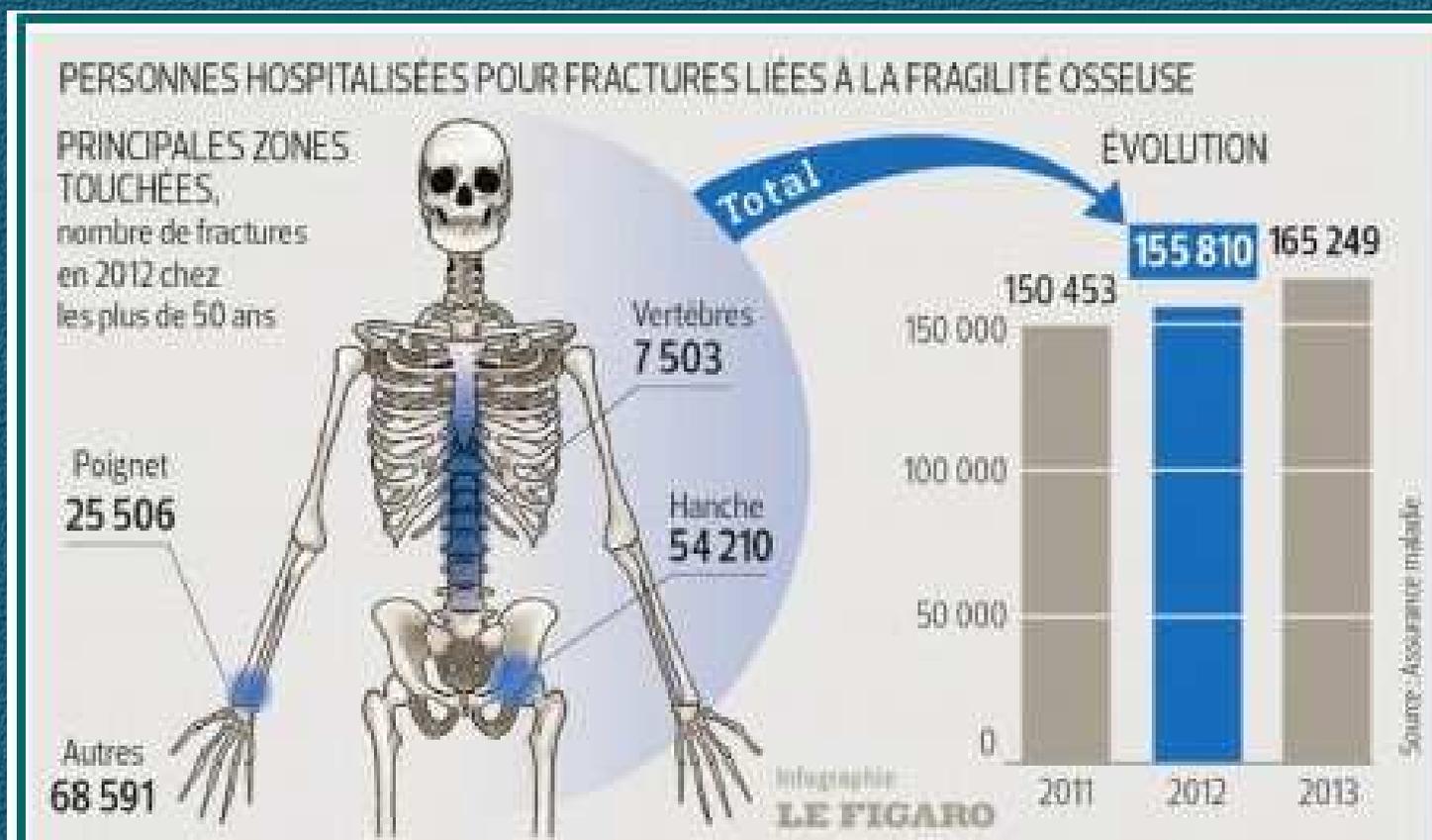
OS POREUX

En cas d'ostéoporose, il y a déséquilibre : la **suractivité des ostéoclastes** engendre une fragilisation du tissu osseux



Illustrations : Sophie Jacopin
Infographie **LE FIGARO**

Hospitalisation pour fracture



Indications de la mesure densitométrique

- 1 - Anamnèse personnelle
- 2 - Anamnèse familiale
- 3 - Age
- 4 - Poids
- 5 - Tabagisme
- 6 – Alcool
- 7 – Prise de glucocorticoïdes

FRAX et évaluation du risque fracturaire



FRAX[®] Outil d'Evaluation des Risques de Fractures

Accueil Outil de Calcul ▼ Tableau sur papier FAQ Références Français ▼

Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: Suisse Nom/Identité: [A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance	10. Ostéoporose secondaire	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
Âge: <input type="text"/>	11. Acool trois unités par jour ou plus	<input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui
Date de Naissance: A: <input type="text"/> M: <input type="text"/> J: <input type="text"/>	12. DMO du Col Fémoral (g/cm ²)	
2. Sexe <input type="radio"/> Masculin <input type="radio"/> Féminin	Choisissez BMD <input type="text"/>	
3. Poids (kg) <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="button" value="Effacer"/> <input type="button" value="Calculer"/>
4. Taille (cm) <input type="text"/>		
5. Fracture antérieure <input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui		
6. Parents ayant eu une fracture de la hanche. <input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui		
7. Actuellement Fumeur <input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui		
8. Glucocorticoïdes <input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui		
9. Polyarthrite rhumatoïde <input checked="" type="radio"/> Non <input type="radio"/> Oui		



Weight Conversion

Pounds → kg

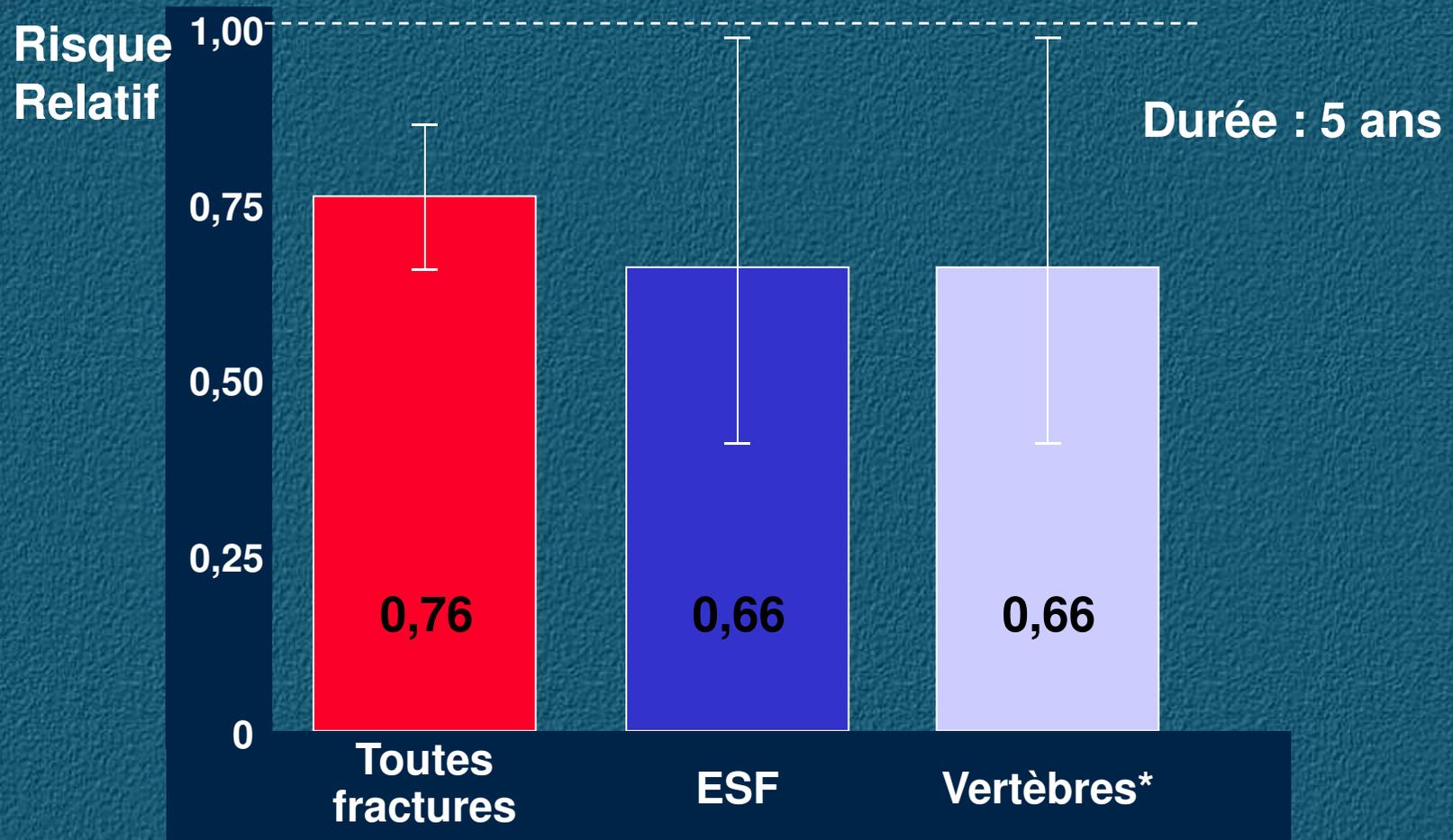
Height Conversion

Inches → cm

00204173

Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

Efficacité du THS en prévention du risque fracturaire (Etude WHI)



* *Fractures vertébrales symptomatiques*

D'après the WHI study, JAMA 2002

Fréquence des maladies cardio-vasculaires en fonction de l'âge, du sexe et de la ménopause

Étude de Framingham



Femmes non ménopausées

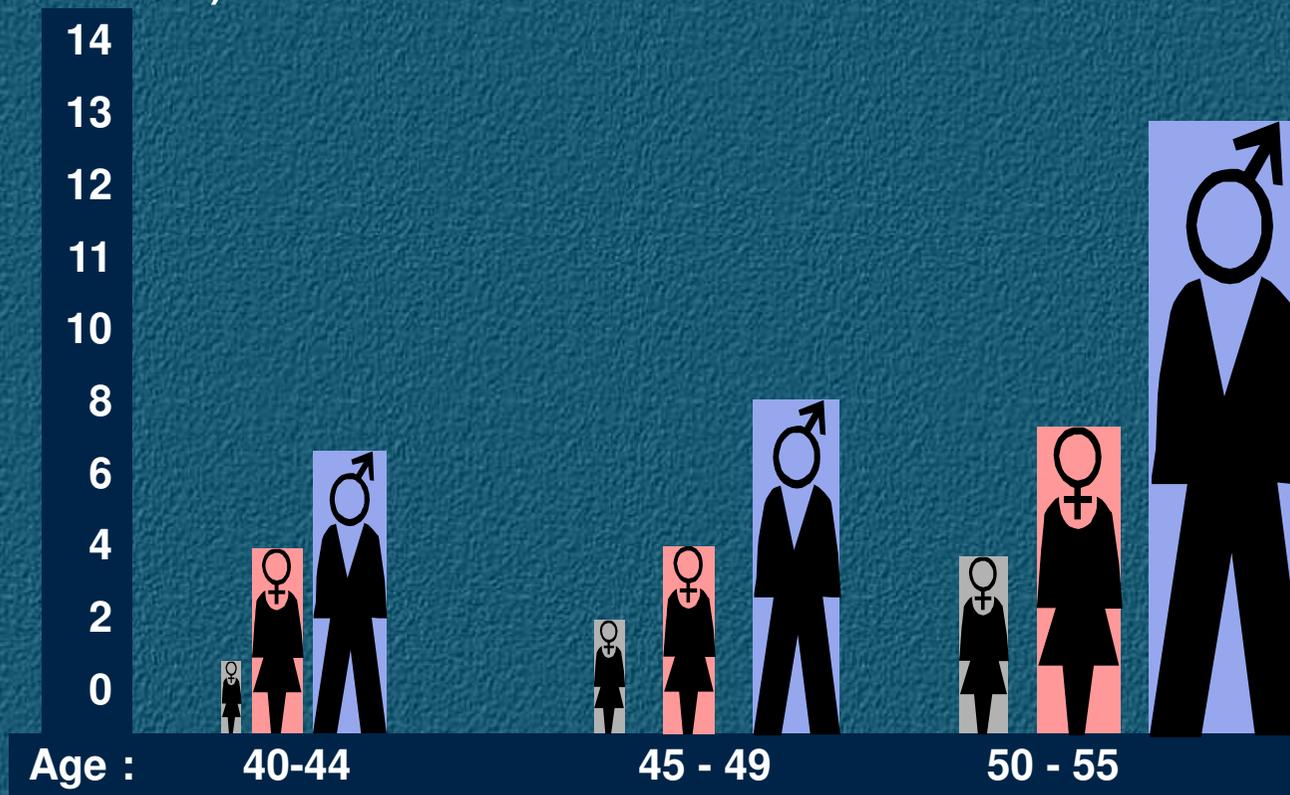


Femmes post ménopausées



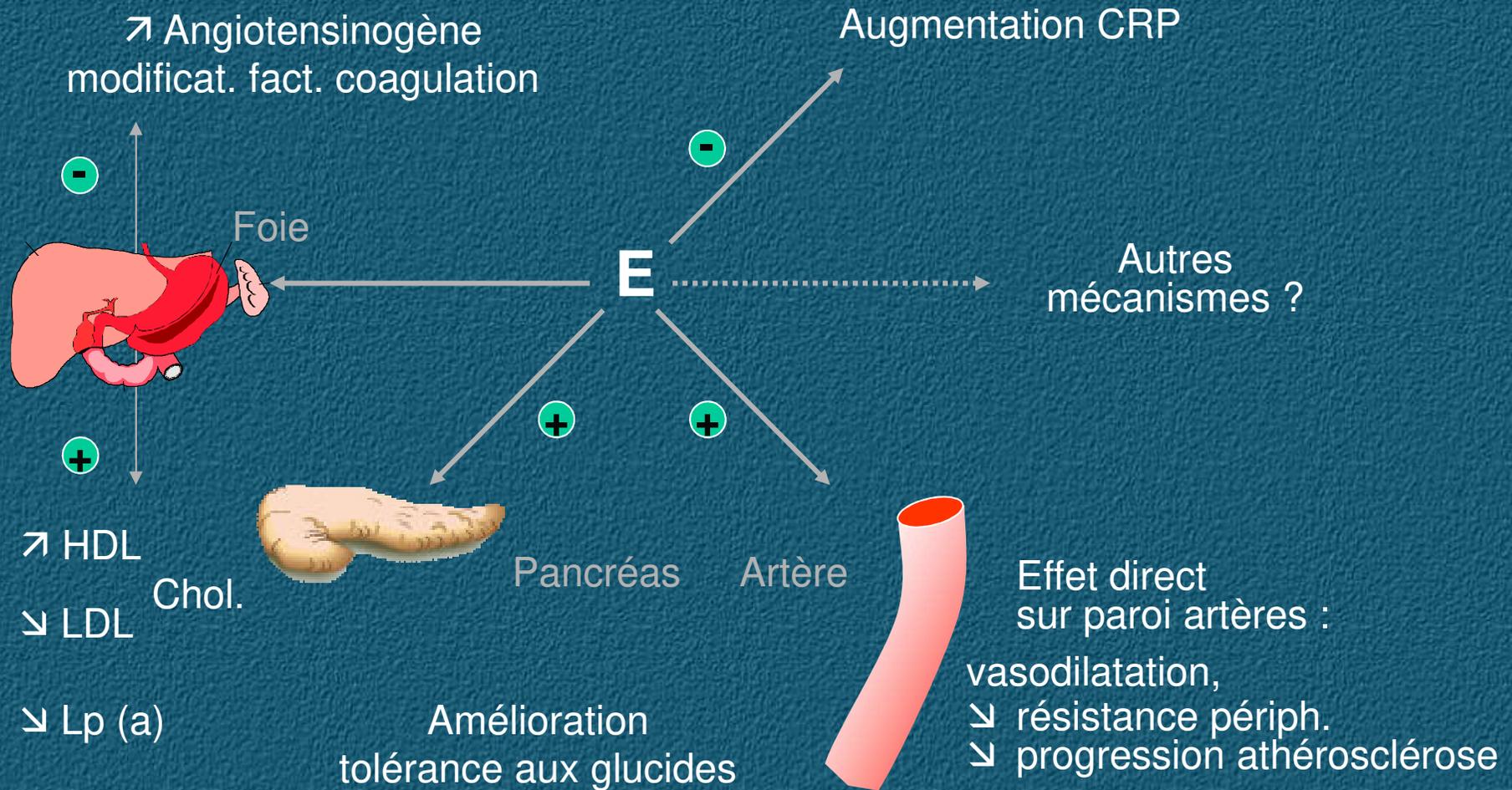
Hommes

(Taux/1000/an)

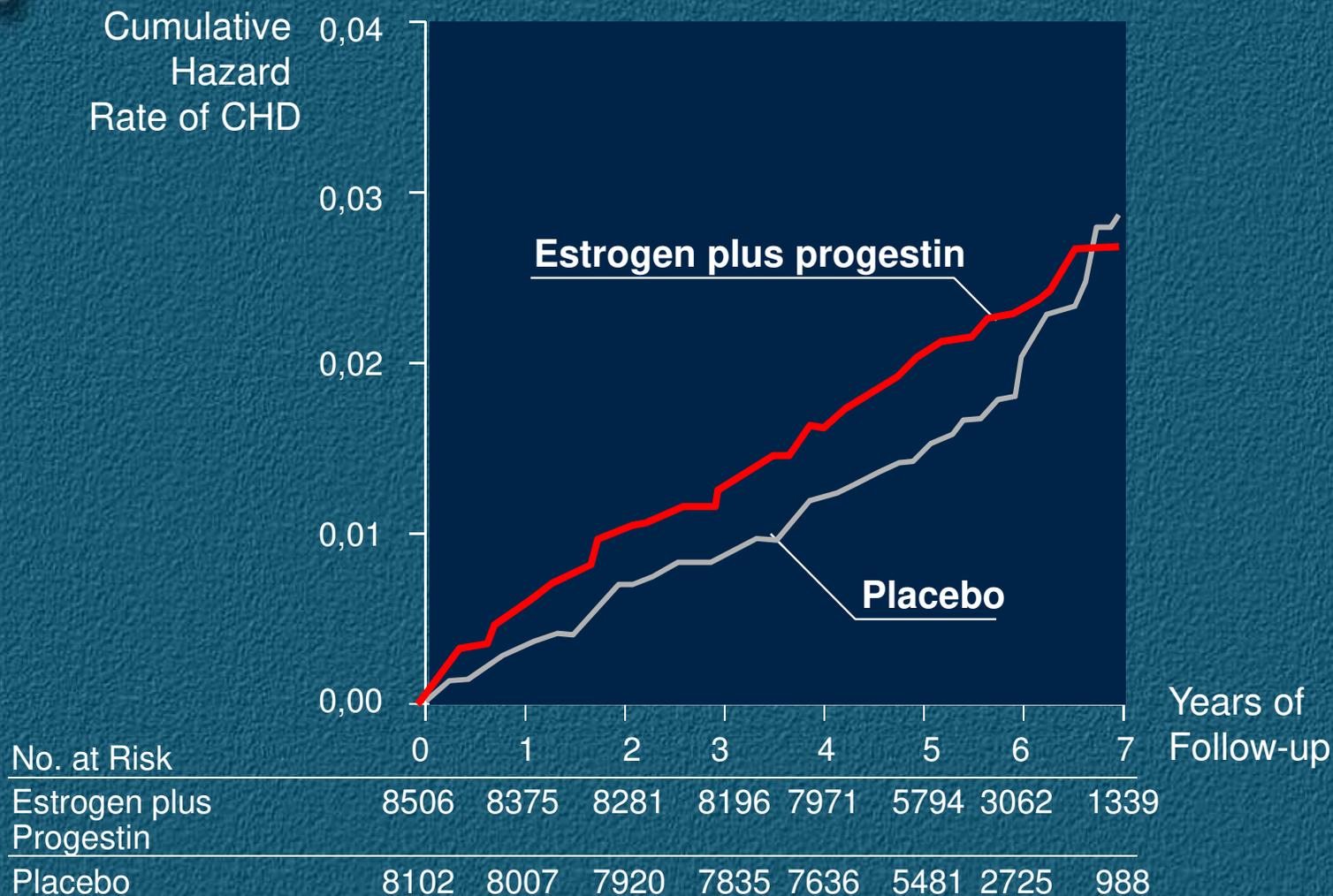


Gordon T *et al.*
Ann Int Med 1978; 89: 157-61

Estrogènes - maladies cardio-vasculaires mécanismes théoriques d'action



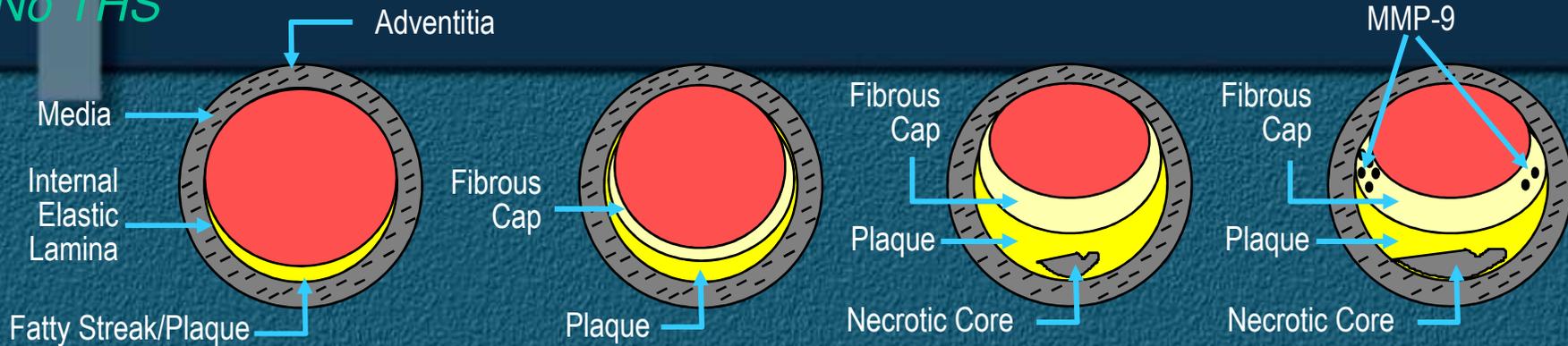
Etude WHI : RR de Maladie Cardiovasculaire



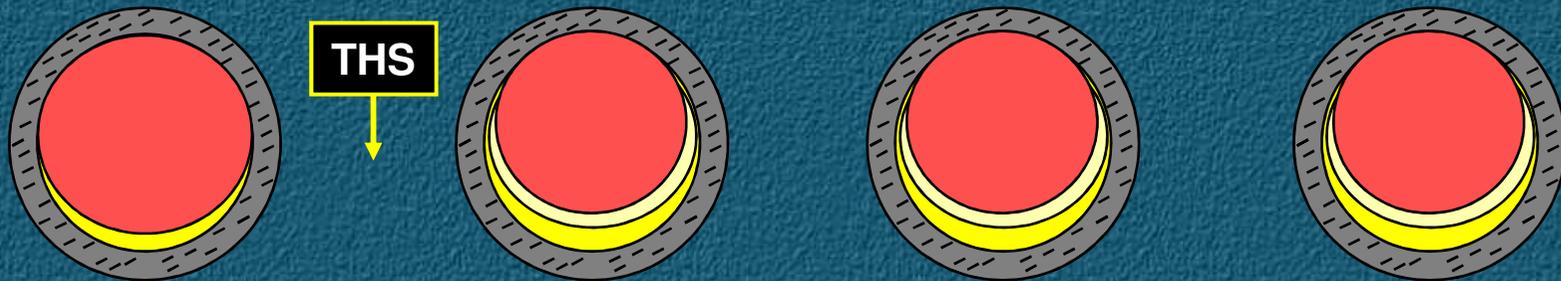
Manson et coll
N Engl J Med 2003; 349: 523-34

Hypothèse: Relation THS/MCV

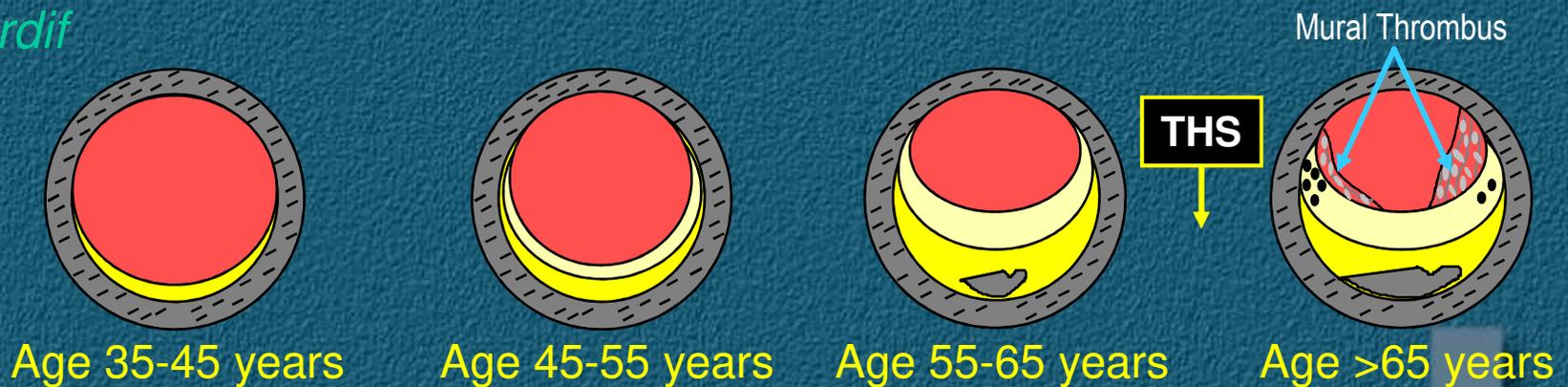
No THS



THS précoce



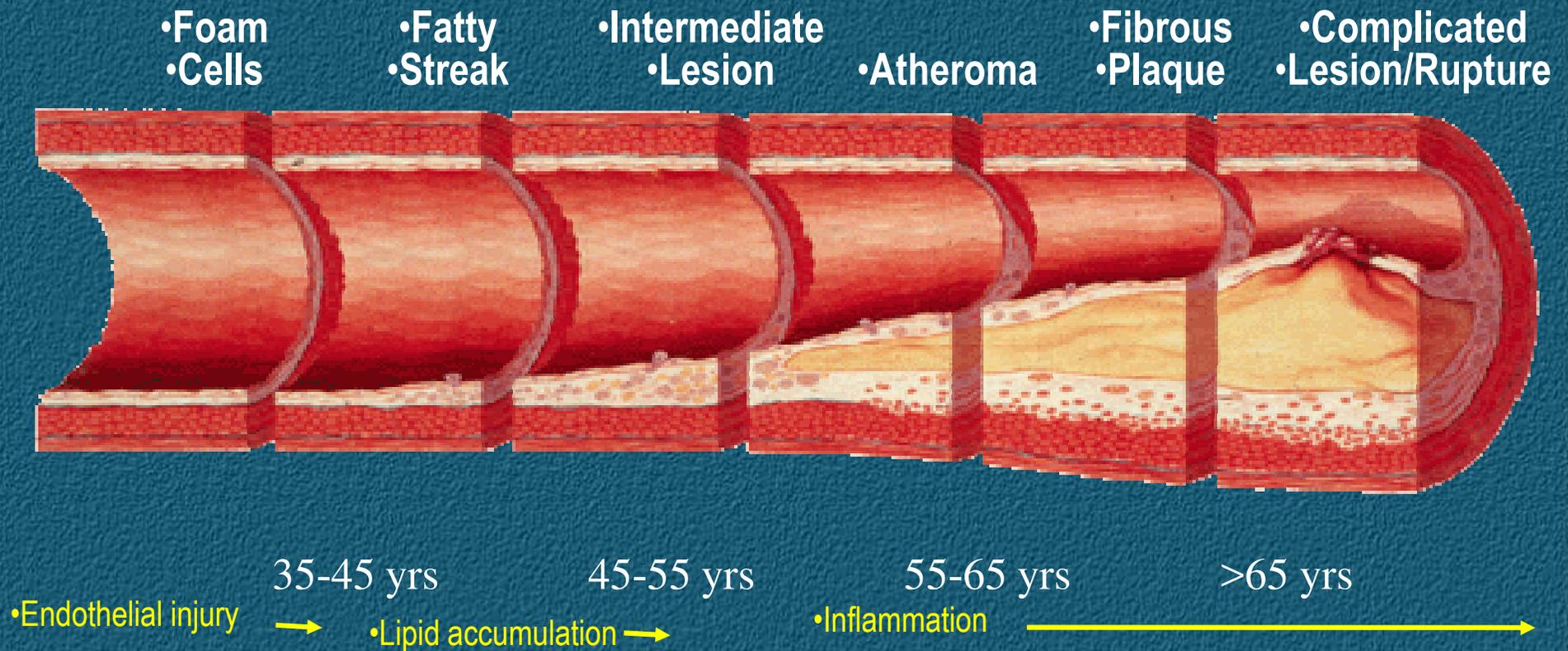
THS tardif



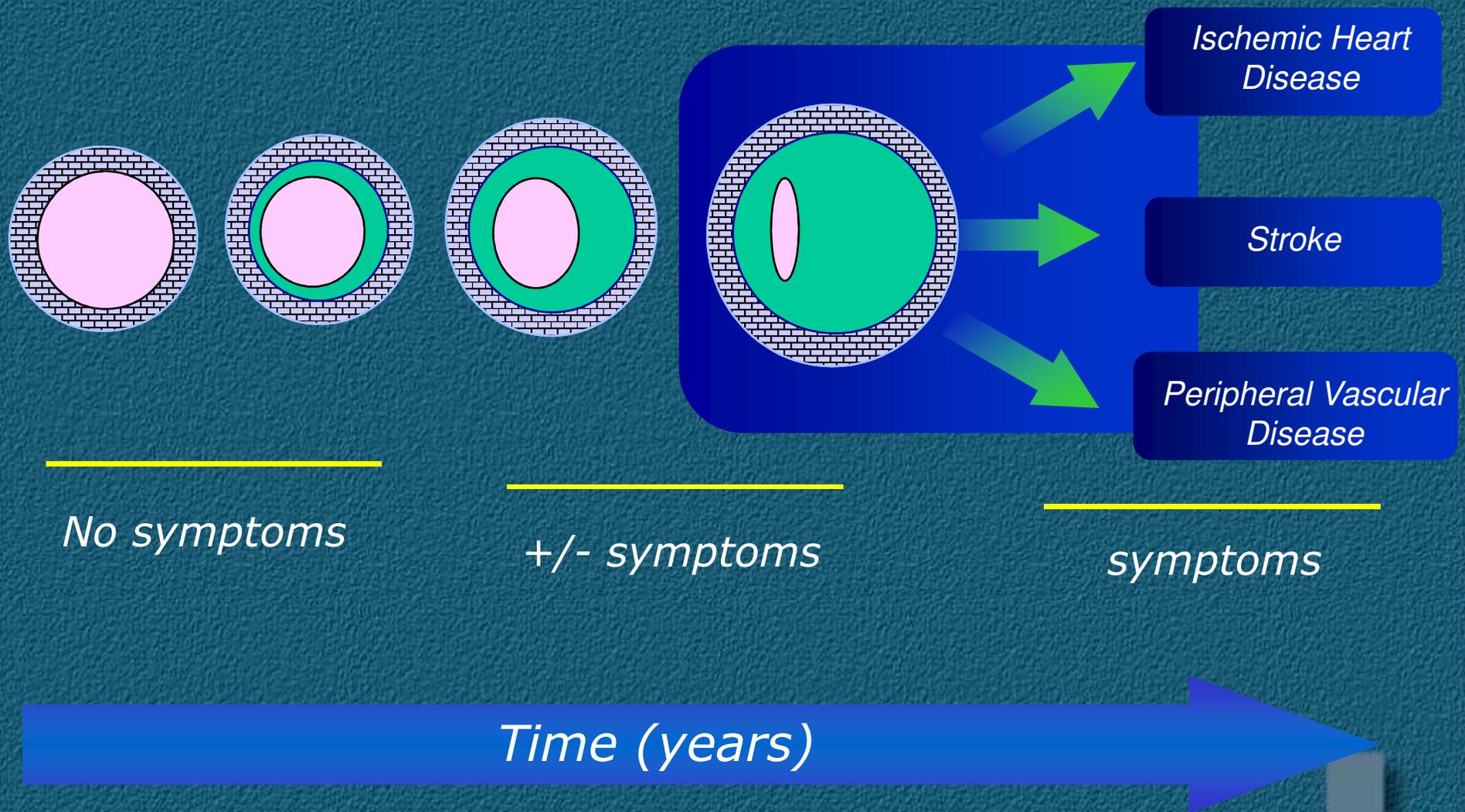
distribution de classe d'age dans l'étude WHI

0%	10%	20%	45%	25%
<50 yrs	50-54 yrs	55-59 yrs	60-69 yrs	70-79 yrs

Endothelial Dysfunction



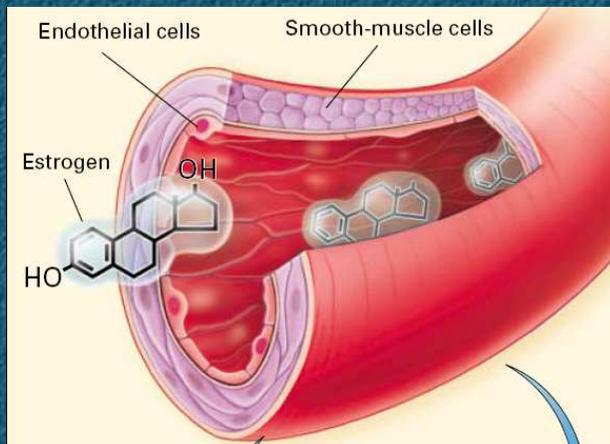
Evolution schématique de l'Athérogenèse



Potential beneficial effects of estrogen on CVD risk factors

Systemic effects

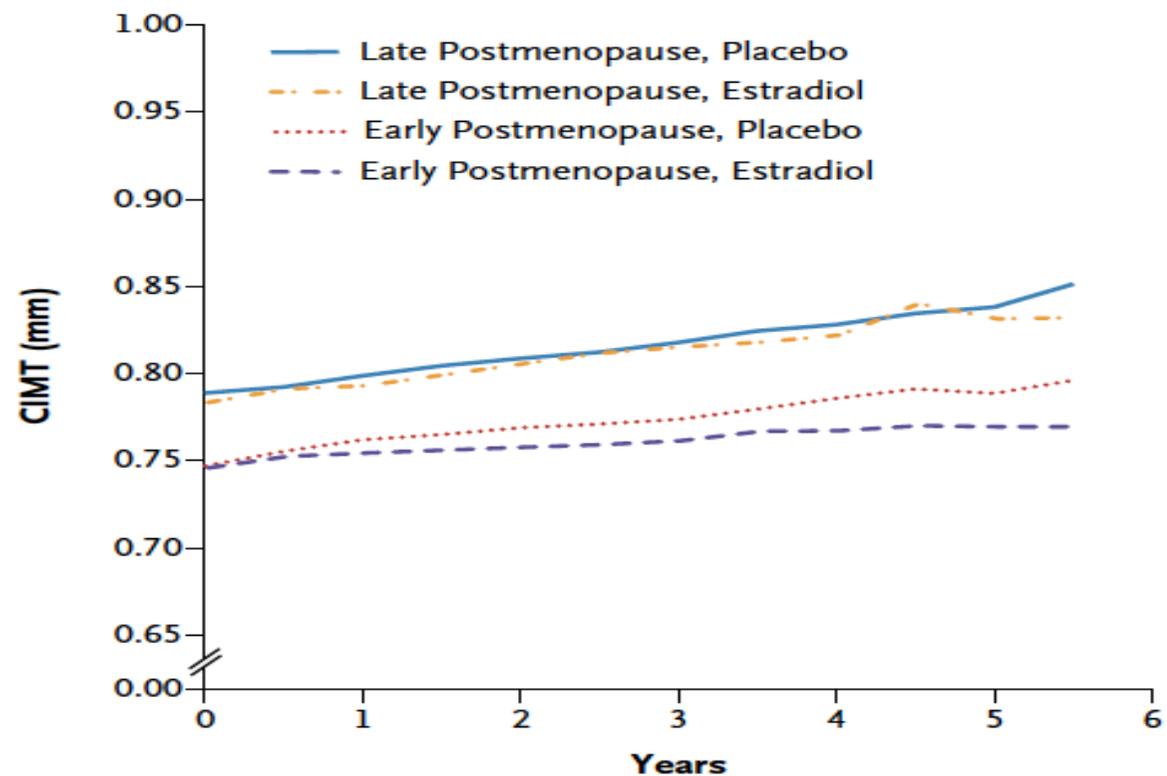
- **Improvement of lipid profile (lower cholesterol, LDL cholesterol and Lp(a), increased HDL levels)**
- **Improvement in insulin sensitivity**
- **Antioxidant effects**



Direct effects on vessel wall:

- *Increased NO availability*
- *Decreased expression of adhesion molecules*
 - *Increased EC survival/proliferation*
 - *Inhibits VSMC proliferation/migration*
- *Enhances endothelium-dependent vasodilation*
- *Increases arterial compliance and stiffness*

Evolution athéromateuse: THS précoce vs tardif

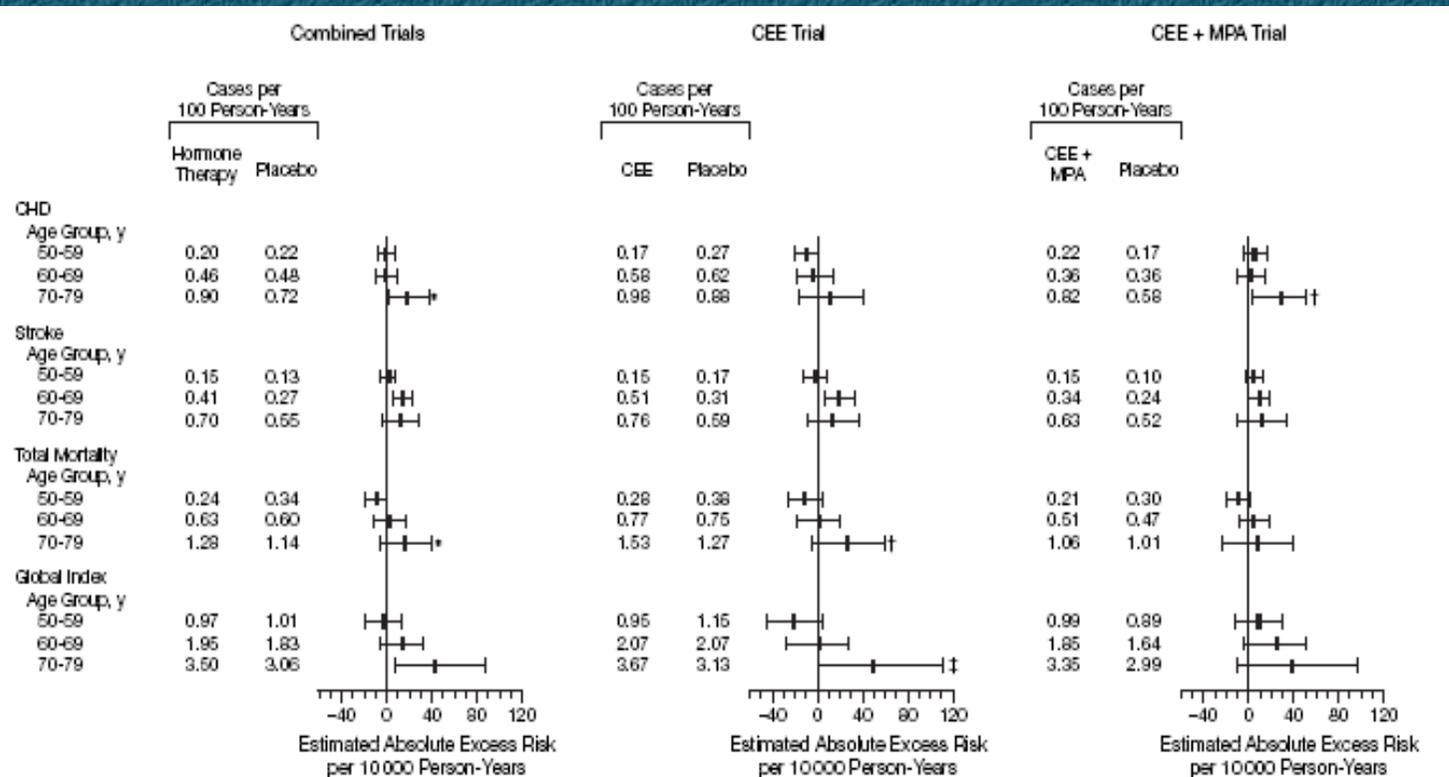


No. of Participants

With CIMT data	643	533	522	515	424	295	56
Who completed or discontinued study	0	106	119	128	215	345	582
Without CIMT data	0	4	2	0	4	3	5

Figure 2. CIMT Progression According to Study Group and Postmenopause Stratum.

Evaluation par classe d'âge



The estimated absolute excess risk may differ slightly from the absolute excess risk derived from the differences in cases per 100 person-years between active hormone and placebo groups. Estimated absolute excess risk was per 10 000 person-years calculated as [annualized percentage in the placebo group × (hazard ratio in the placebo group - 1)] × 1000. Error bars indicate 95% confidence intervals, estimated using bootstrap methods. CEE indicates conjugated equine estrogens; CHD, coronary heart disease; MPA, medroxyprogesterone acetate.

*P = .03 compared with the age group of 50 to 59 years.

†P = .02 compared with the age group of 50 to 59 years.

‡P = .01 compared with the age group of 50 to 59 years.

Importance d'une fenêtre thérapeutique

▼ Lower risk

▲ Higher risk

Age	Heart attack	Stroke	Death from any cause
50-59	7 % ▼	13 % ▲	30 % ▼*
60-69	2 % ▼	50 % ▲	5 % ▲
70-79	26 % ▲	21 % ▲	14 % ▲

Source : Jama April 2007

*Statistically significant

Caractéristiques de base des patientes: NHS Versus WHI

	NHS ^{1,2}	WHI ³
• Age moyen à l'entrée dans l'étude	•45	• 63
• Tabagisme	•6.9%	• 49.9%
• BMI (moyenne)	•25.1 kg/m ²	•28.5 kg/m ^{2*}
• Aspirine	•43.9%	•19.1%
• Type de THS	• THS séquentiel	•THS combiné
• Symptômes (bouffées de chaleur)	•prédominant	•exclus

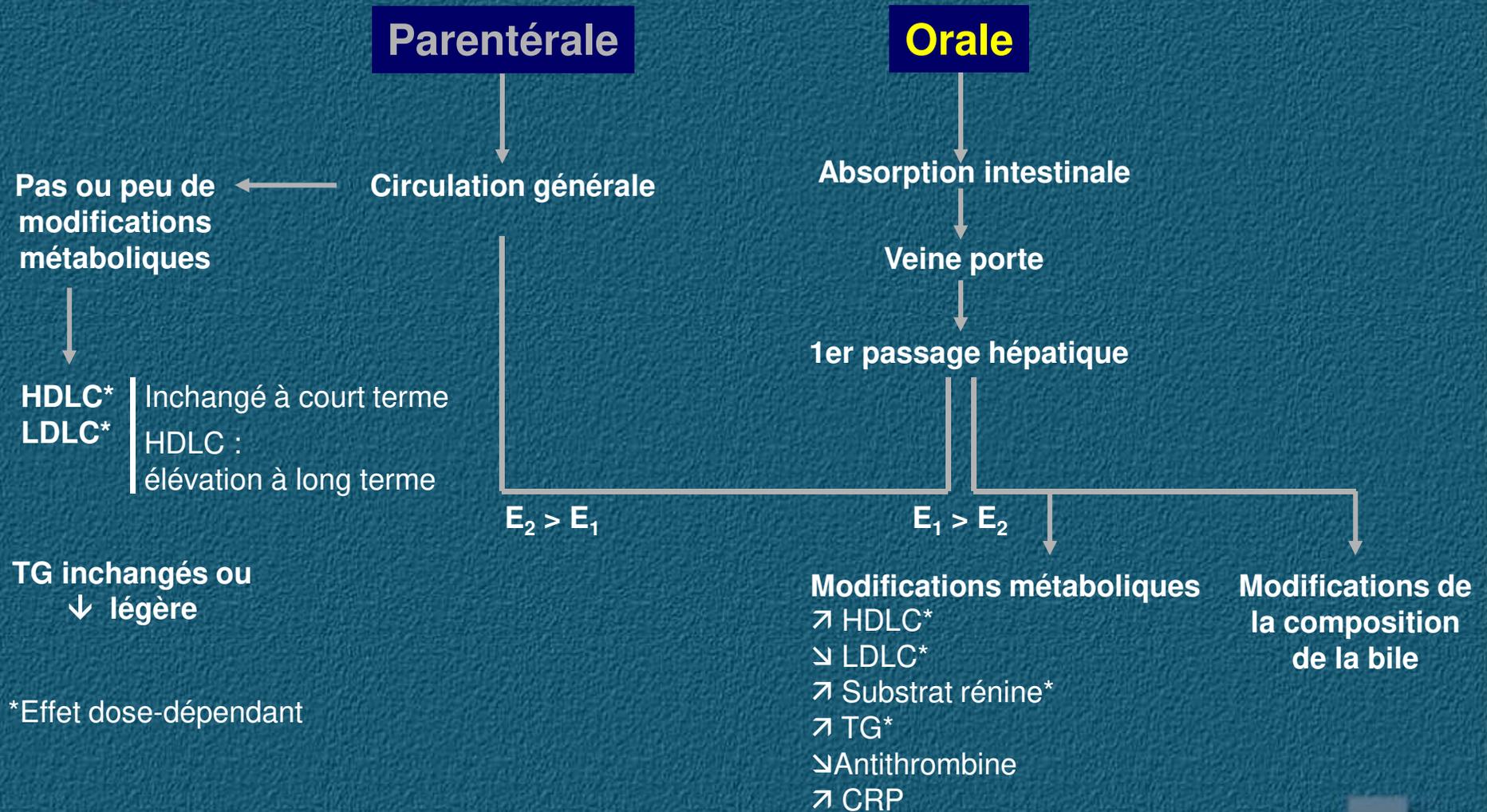
*34.1% had BMI \geq 30 kg/m².

¹Grodstein F et al. *Ann Intern Med.* 2000;133:933-41.

²Grodstein F et al. *N Engl J Med.* 1996;335:453-61.

³Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA.* 2002;288:321-33.

Avantages et inconvénients théoriques des différentes voies d'administration des estrogènes



Etudes récentes de prévention

- **The KEEPS Trial**

www.keepstudy.org/2/8what_is_keeps.html

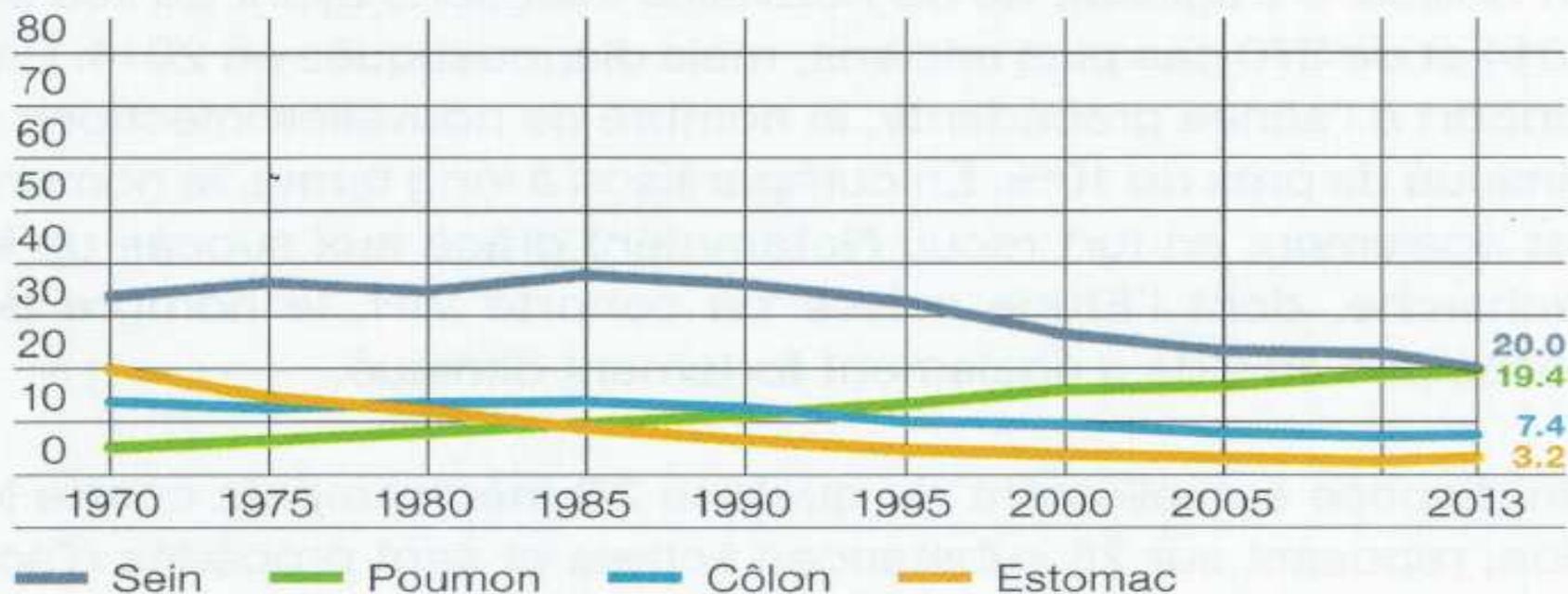
- **The ELITE Trial**

www.clinicaltrials.gov/show/NCT00114517

Mortalité par Cancer en Suisse (2015)

Décès dus au cancer chez les femmes, selon les organes touchés

Décès pour 100 000 habitants de sexe féminin



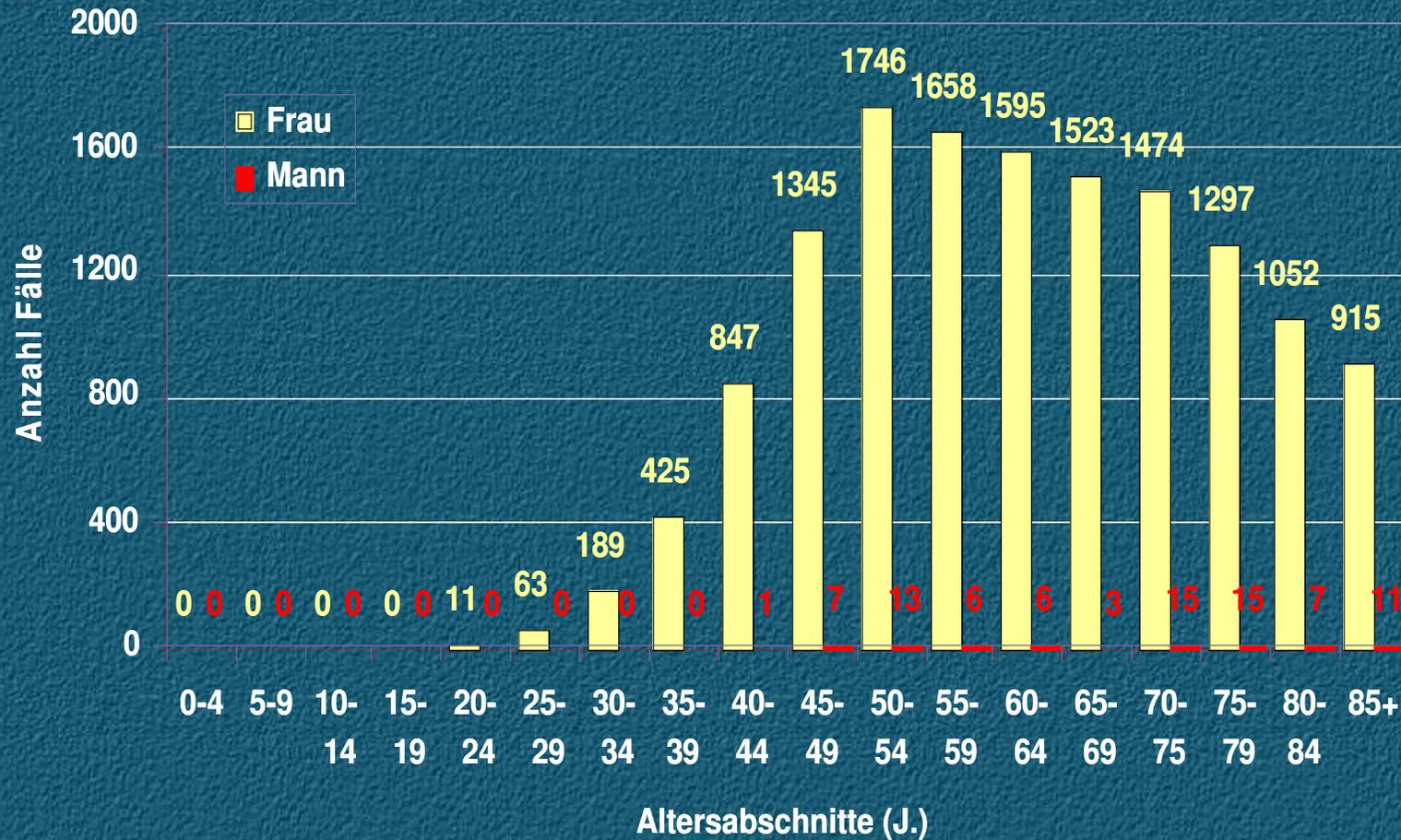
Source: Statistique des causes de décès, Office fédéral de la statistique, diverses années.

Calcul selon la méthode directe de la «population européenne standard».

Facteurs de risque Cancer du sein et vie génitale

- Puberté à un âge jeune : 10-12 ans
- Nulligestité - pauciparité
- Première grossesse à terme tardive > 35 ans
- Ménopause tardive

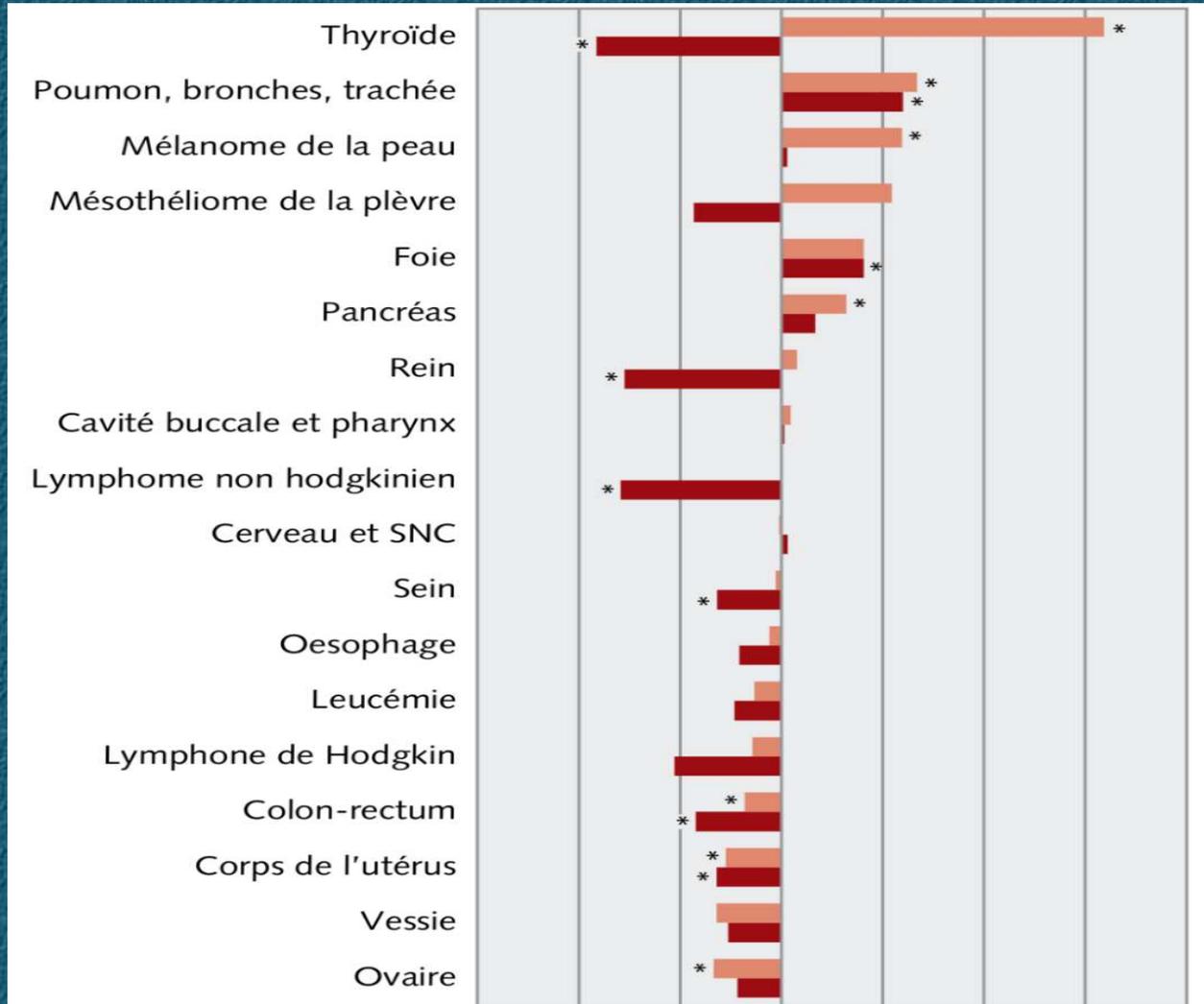
Incidence du Cancer du sein en Suisse : 1996 /2016



Incidence du cancer du sein à Genève

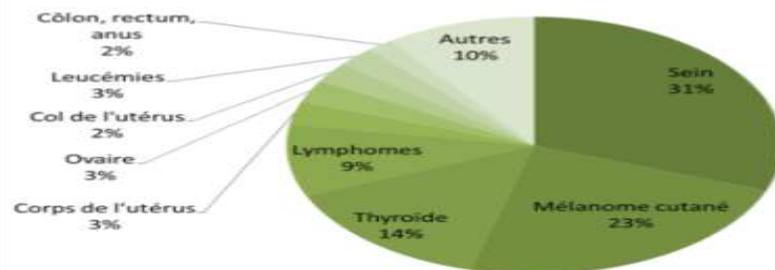
ICD10	Female Site	New cases by period					Total	Yearly average				
		1985 -	1990 -	1995 -	2000 -	2005 -		1985 -	1990 -	1995 -	2000 -	2005 -
		1989	1994	1999	2004	2009		1989	1994	1999	2004	2009
C00-14	Oral Cavity & Pharynx	81	101	100	112	119	513	16	20	20	22	24
C15	Oesophagus	31	34	47	59	42	213	6	7	9	12	8
C16	Stomach	117	121	96	80	86	500	23	24	19	16	17
C17	Small Intestine	13	13	14	17	18	75	3	3	3	3	4
C18-20	Colon, Rectum	469	484	524	529	528	2'534	94	97	105	106	106
C21	Anus & Anal Cana	34	34	42	58	64	232	7	7	8	12	13
C22	Liver & Intrahepatic Bile Ducts	33	38	43	59	55	228	7	8	9	12	11
C23-24	Gallbladder & Extrahepatic Bile Tract	49	59	47	34	46	235	10	12	9	7	9
C25	Pancreas	133	146	123	153	159	714	27	29	25	31	32
C32	Larynx	13	13	17	15	19	77	3	3	3	3	4
C33-34	Lung, Bronchus, Trachea	265	282	337	389	428	1'701	53	56	67	78	86
C38.4, C45.0	Pleura	8	6	4	3	6	27	2	1	1	1	1
C40-41	Bones, Joints, Cartilage	8	9	15	15	10	57	2	2	3	3	2
C43	Skin Melanoma	141	171	237	317	320	1'186	28	34	47	63	64
C47, C49	Soft Tissues	27	18	20	24	33	122	5	4	4	5	7
C50	Breast	1'188	1'372	1'614	1'914	1'811	7'899	238	274	323	383	362
C53	Cervix Uteri	115	85	73	61	53	387	23	17	15	12	11
C54-55	Corpus Uteri & NOS	249	207	225	258	266	1'205	50	41	45	52	53
C56	Ovary	201	198	178	180	192	949	40	40	36	36	38
C61	Prostate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C62	Testis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C64	Kidney	71	67	63	65	73	339	14	13	13	13	15
C67	Bladder	60	94	88	80	86	408	12	19	18	16	17
C65-66, C68	Other Urinary Organs	20	14	16	13	16	79	4	3	3	3	3
C69	Eye	8	11	10	7	5	41	2	2	2	1	1
C70-72	Brain & Central Nerves	48	54	62	67	74	305	10	11	12	13	15
C73	Thyroid	53	71	70	123	184	501	11	14	14	25	37
C81	Hodgkin's Disease	24	22	23	36	48	153	6	4	5	7	10
C82-85, C96	Non Hodgkin Lymphoma	144	150	130	161	195	780	29	30	26	32	39
C90	Multiple Myeloma	49	53	39	51	59	251	10	11	8	10	12
C91-95	Leukaemia	104	112	122	140	136	614	21	22	24	28	27
C91	Lymphoid Leukaemia	48	61	72	68	73	322	10	12	14	14	15
C92-94	Myeloid Leukaemia	51	50	49	66	63	279	10	10	10	13	13
Others	Other sites	219	252	281	276	281	1'309	44	50	56	55	56
C00-43, C45-97	All Cancers except non-melanotic Skin	3'975	4'291	4'660	5'296	5'412	23'634	795	858	932	1059	1082

Evolution des cancers :1983-2012

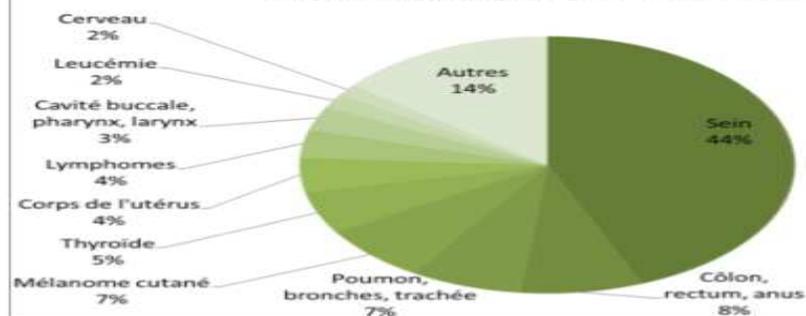


Incidence du cancer chez la femme selon l'âge

15 à 39 ans : 277 cas



40 à 64 ans : 1758 cas



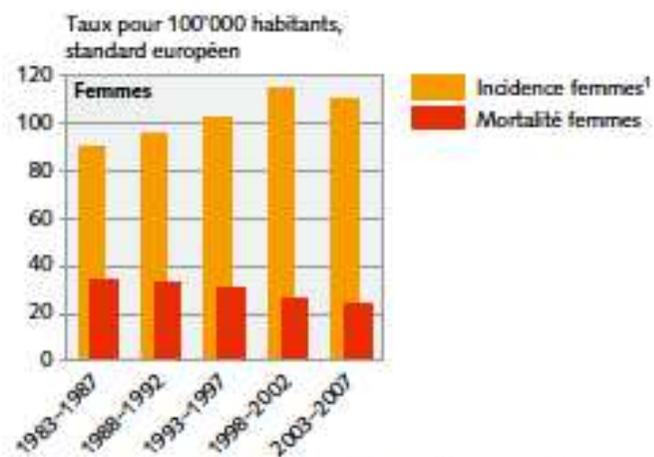
65 ans et + : 2518 cas



Cancer du sein : évolution incidence et mortalité en Suisse de 1983 à 2008

Cancer du sein: évolution de l'incidence¹ et de la mortalité

G 4.5.2



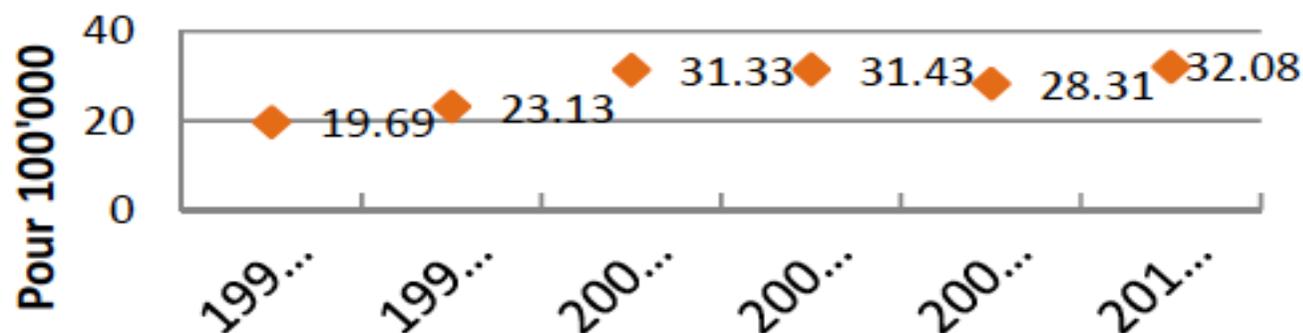
¹ Incidence estimée à partir des données des registres du cancer; cf. 2.1.1 et 2.2.1

Source: OFS; CD, NICER, RCT

© OFS

Cancer du sein à Genève: femmes de 20-39 ans

Taux d'incidence du cancer du sein invasifs chez les femmes jeunes (20-39 ans)....



Graphique 4; Source : Registre genevois des tumeurs, 23 mars 2016

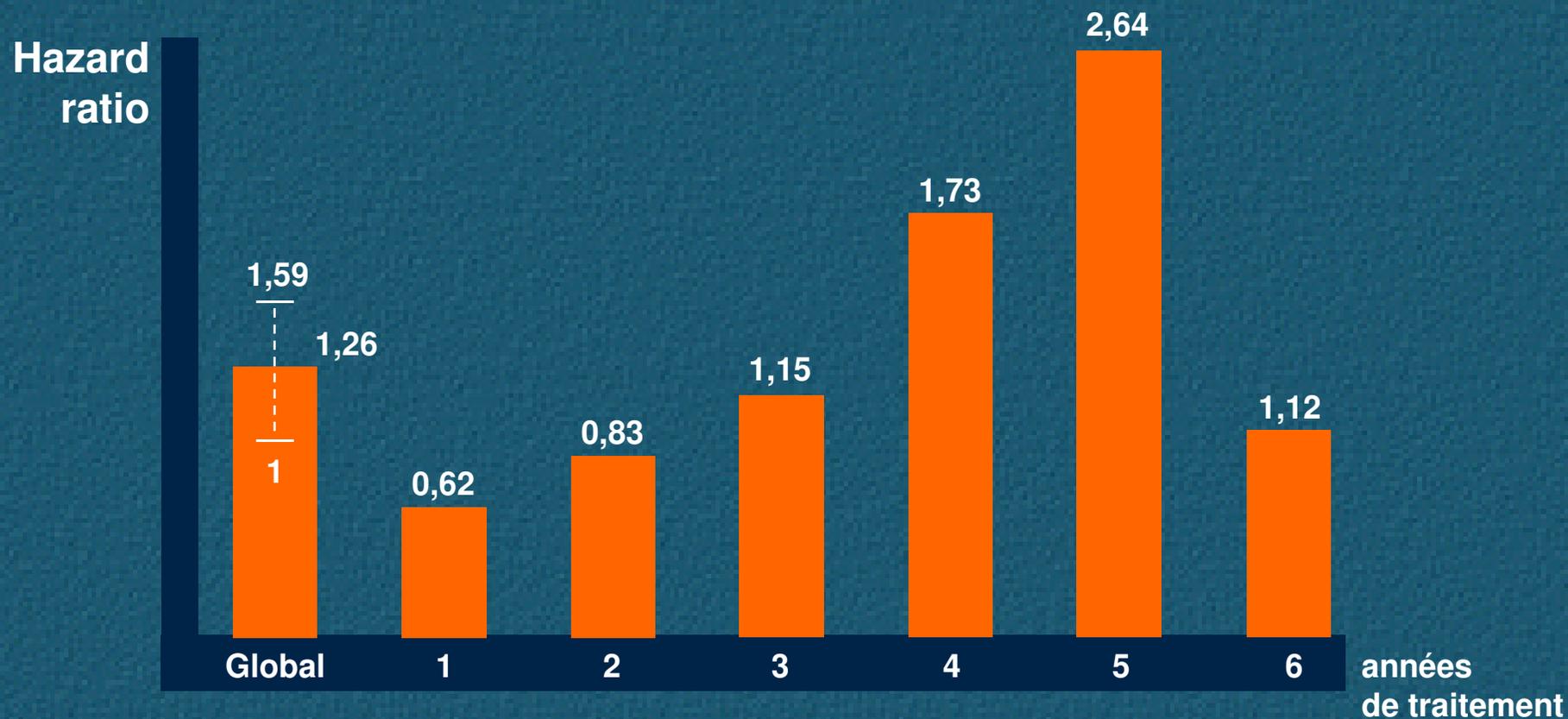
En chiffres absolus, il a été en moyenne diagnostiqué, dans notre canton, treize cancers du sein de la femme jeune par an entre 1996-99, quinze cas pour 1999-2001, vingt et un pour 2002-2004 et 2005-2007, dix-neuf pour 2008-2010, et enfin vingt-deux pour 2011-2013.

THS estro-progestatif et risque de cancer du sein

Women Health Initiative study :

8 506 femmes sous 0,625 mg estrog. conj. + 2,5 mg MPA en continu

8 102 femmes sous placebo

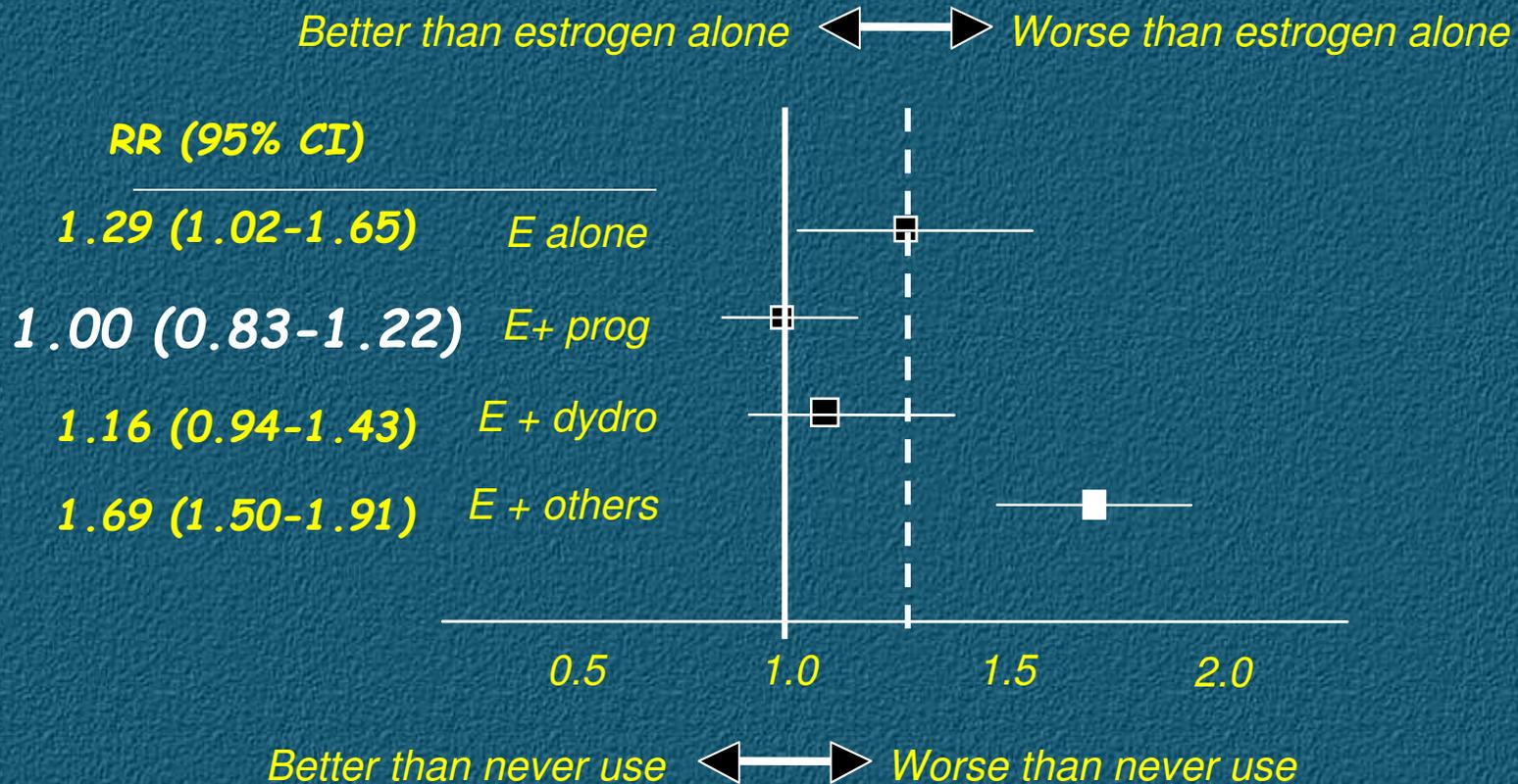


Writing Group for the WHI investigators. *JAMA* 2002; 288: 321-33

WHI Résultats vs placebo après 5,2 ans

<i>Événement</i>	<i>Risque relatif Bénéfice relatif</i>	<i>Risque absolu Bénéfice absolu</i>	<i>Différence entre les groupes %</i>
<i>MCV</i>	1,29	0,07	0.40 %
<i>AVC</i>	1,41	0,08	0.45
<i>Cancer du sein</i>	1,26	0,08	0,42
<i>TV</i>	2,11	0,18	2.15
<i>Cancer colorectal</i>	0,63	0.06	0.29
<i>Fracture de la hanche</i>	0,66	0.05	0,25

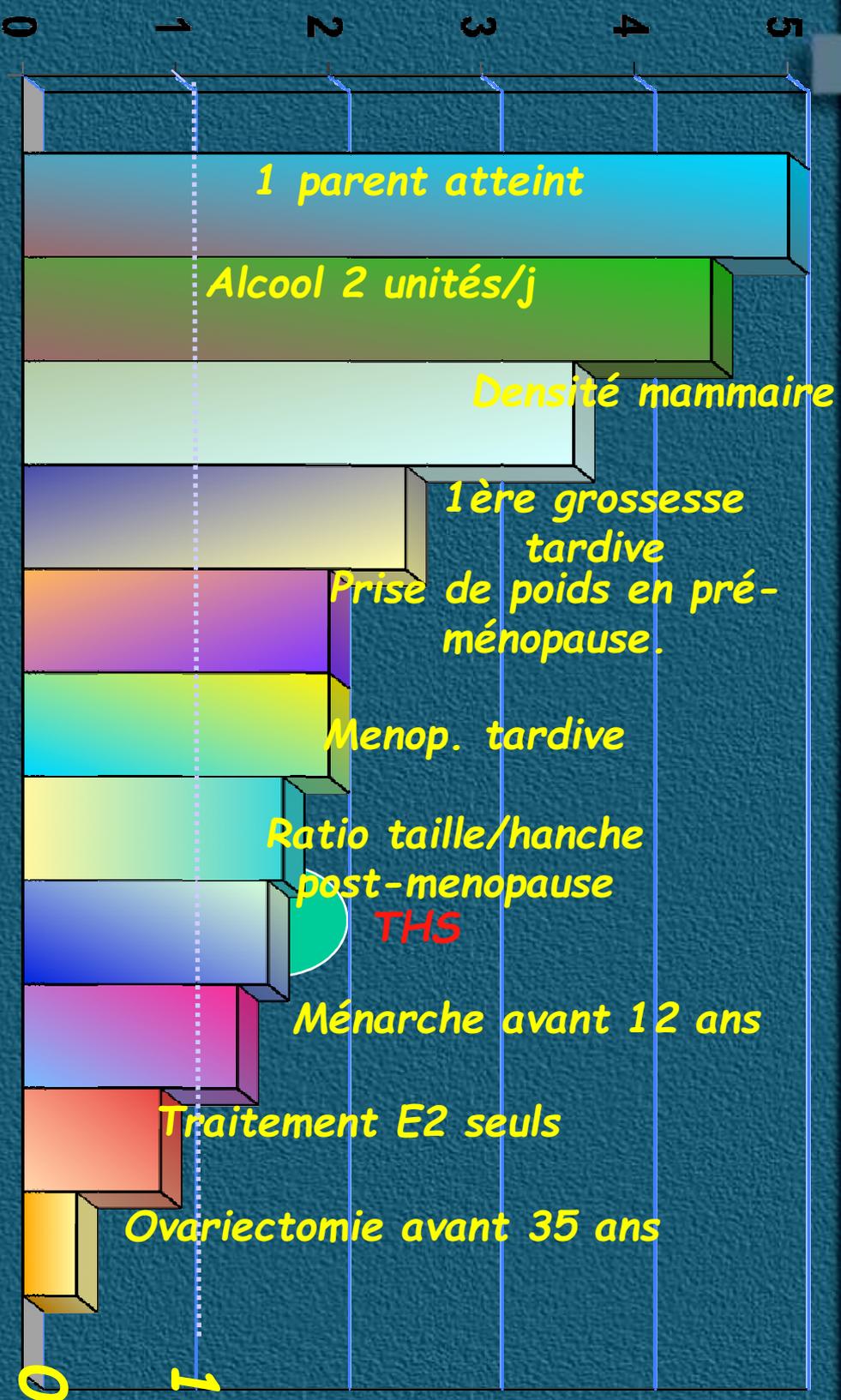
E3N – une étude prospective en France 80,377 Femmes



Fournier et al. Breast Cancer Res Treat 2008; 107:103-111

Cancer du sein et THS : quel niveau de risque ?

Facteurs de risque hormonaux et cancer du sein



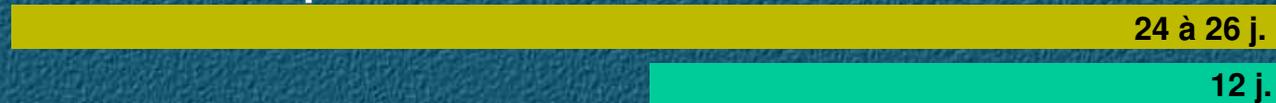
Risk factors

**Increase of breast
cancer risk (X)**

Menarche < 11 ans**X 1.50****Ménopause > 55 ans****X 2.00****Obesity after
menopause****X 1.60****Delivery after 30****X 1.90****Alcool (> 3 unit/d)****X 1.50****HRT > 5 ans****X 1.35**

Schémas de traitements

Traitement séquentiel discontinu



Traitement séquentiel avec prise continue d'estrogènes



Traitement sans règles



1 Jours du mois 31

Estrogènes

Progestatifs

Tibolone

Quelles femmes ménopausées traiter ?

A priori

- Toutes les femmes se plaignant de troubles liés à la carence estrogénique
- Les femmes à risque ostéoporotique
- Les femmes à risque de cancer du colon

Impérativement

- Les femmes avant 45 ans
- Les femmes ménopausées prenant ou ayant pris un traitement corticoïde au long cours
- Les femmes dont le risque ostéoporotique est prouvé

Bilan pré-thérapeutique

Interrogatoire à la recherche de contre-indications

Examen général : TA-Poids

Examen gynécologique

Examens complémentaires

- Frottis cervical datant de moins de 3 ans
- Mammographie datant de moins de 2 ans
- Bilan glucido-lipidique récent et TSH-T4 libre
- CRP-hs si FR CV

En cas d'aménorrhée récente

- S'assurer de l'hypo-estrogénie par un test aux progestatifs

Densitométrie osseuse

- À discuter en fonction du contexte

Quand arrêter le THS ?

Discussion avec la patiente

Arrêt du THS pendant quelques mois

• Réapparition des troubles vaso-moteurs

• Souci de préservation
peau et muqueuse

• Sensation de mieux-être

Reprise du THS

Chez une patiente dument informée
et qui le souhaite

Réévaluation annuelle

Pas de trouble

Densitométrie osseuse (si Fr.)

DMO diminuée

Normale

Pas de traitement

Alternative

SERM

Bisphosphonate

Strontium

Bénéfices et risques d'un THS

Bénéfices

- amélioration de la qualité de vie pendant la ménopause
 - symptômes vasomoteurs
 - atrophie vaginale
 - Dyspareunie
- prévention de l'ostéoporose

Risques

- cancer du sein
- thromboembolies (per-os)
- chez les femmes âgées à risque cardiovasculaire
- Accident vasculaire cérébral (AVC)

Symptômes +/- Risque Ostéoporotique

Phytoestrogènes

Nutriments d'origine végétale ayant des effets agonistes et/ou antagonistes des estrogènes

Trois classes principales :

- Isoflavones (soja) : les plus utilisés
 - daidzéine
 - génistéine
- Coumestanes
- Lignanes

Puissance biologique relative de certaines isoflavones par rapport à l'E2*

Composé	Puissance relative
Estradiol	100
Génistéine	0,084
Daidzéine	0,013
Equol	0,016

* évaluée à partir de cultures de cellules cancéreuses de sein humain

Markiewicz L, *et al.*
J Steroid Biochem Mol Biol 1993; 45: 399-405

*La santé n'est pas seulement l'absence
de maladie ou d'infirmi t  (OMS),
c'est la capacité prolongée d'un individu
  faire face à son environnement physiquement,
 motionnellement, mentalement et physiquement
[Canguilhem].*

*C'est bien dans cette optique que s'insère,
  la ménopause, la recherche d'une
Vraie qualité de vie*