



Mise au point sur le Traitement Hormonal de Ménopause

Pr Geneviève PLU-BUREAU

Unité de Gynécologie Médicale Hôpital Port-Royal, Paris
Université Paris Descartes
Inserm Equipe EPOPE

Plan - Actualités ménopause-THM

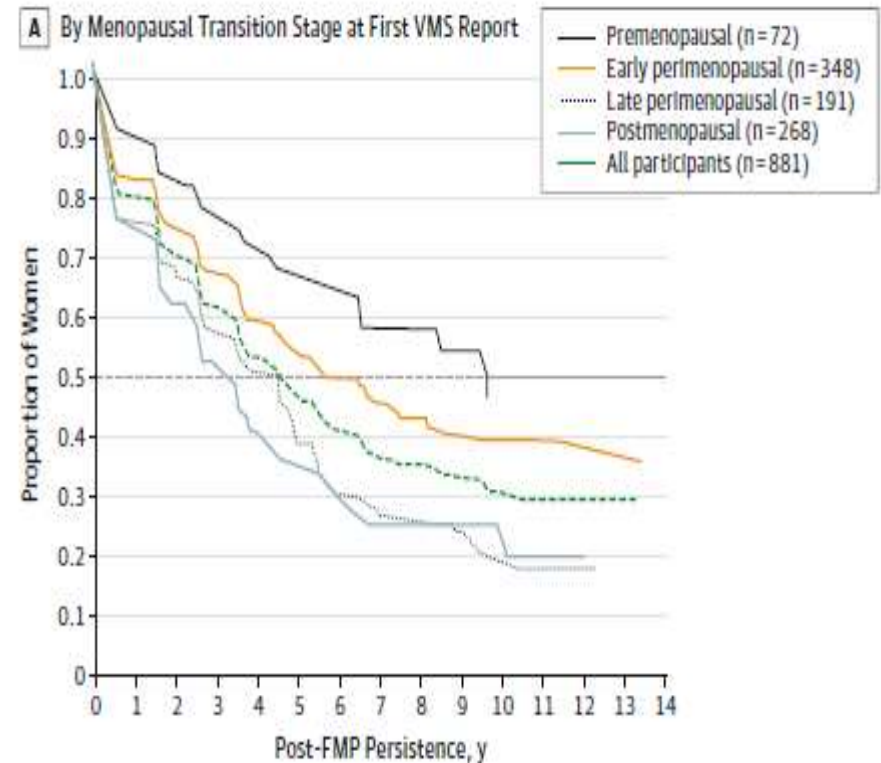
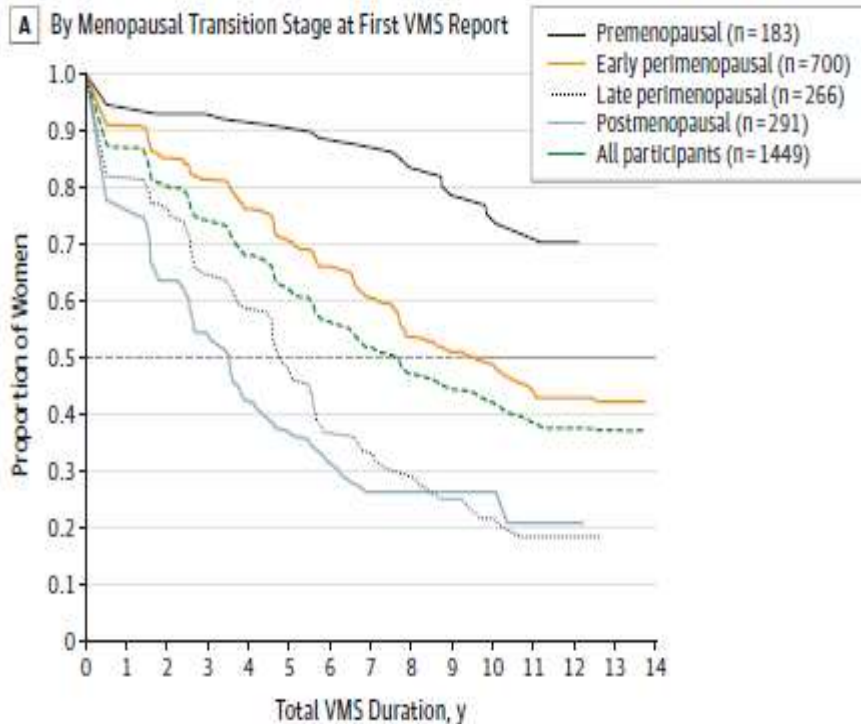


- La durée des symptômes vasomoteurs
- Les perspectives de traitement des symptômes vasomoteurs
- Androcur et ménopause
- La balance bénéfice – risque du THM
 - Le risque vasculaire : quand débiter un THM
 - Le cancer du sein : Type de THM
- Conclusion

Durée des Symptômes vasomoteurs



Swan Study : 1449 femmes symptomatiques période de transition préménopause → ménopause



Durée médiane : 7,4 ans

Si Symptôme avant MNP : **> 11,8 ans**

Post-ménopause : 9,4 ans

Si début des symptômes après la MNP: **3,4 ans**

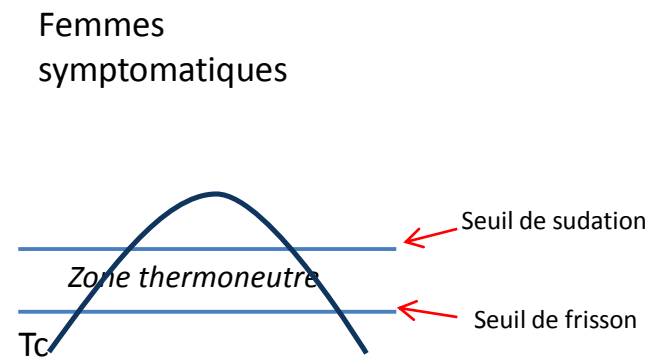
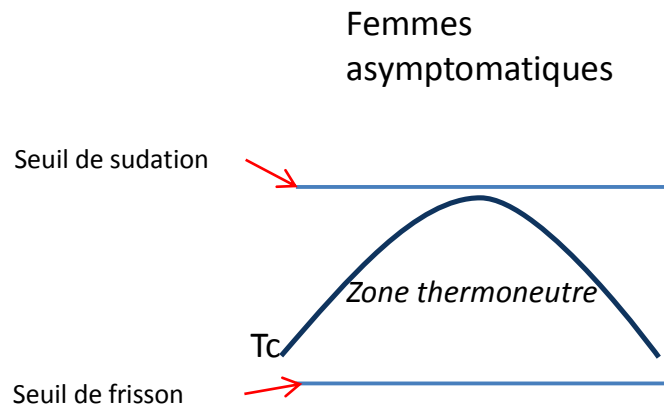
FDR de durée des symptômes :

- Début préménopause
- Tabac
- BMI élevé
- Stress, dépression....

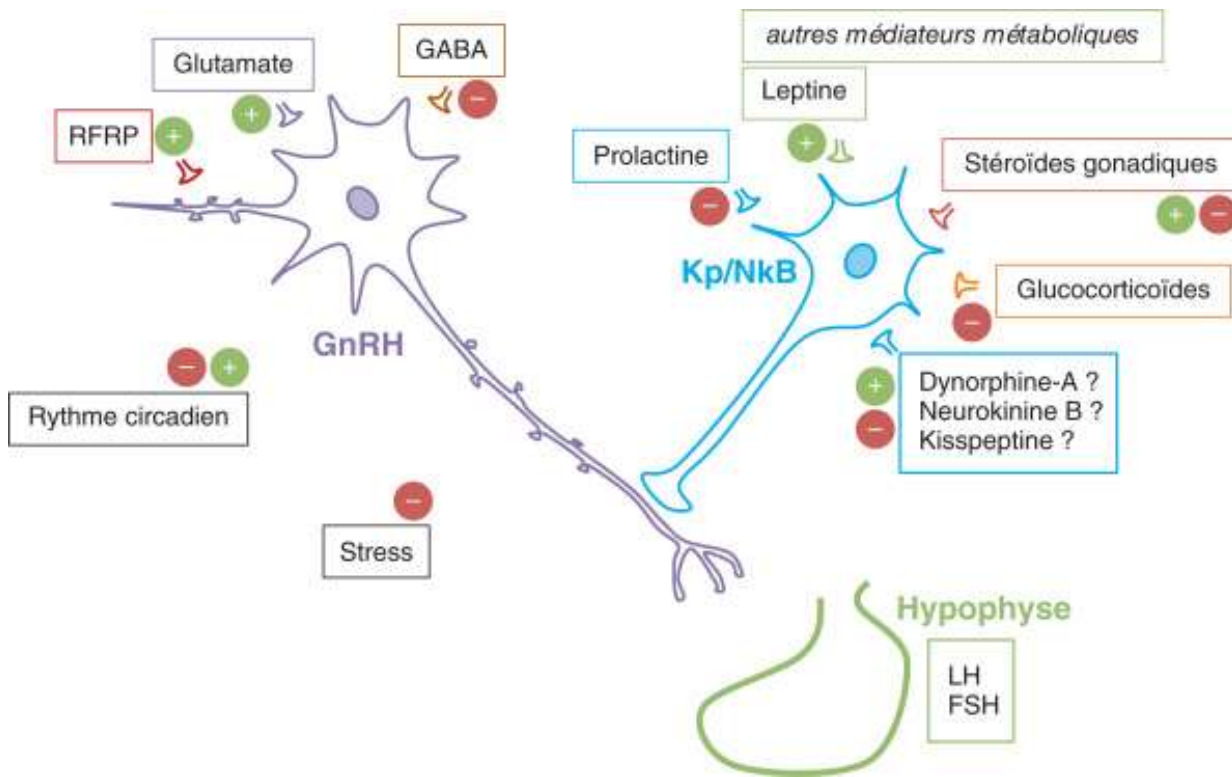
Les bouffées de chaleur : Mécanismes



- Encore inconnu rôle carence estrogénique, amines centrales (sérotonine, catécholamines, yohimbine...)
- Rétrécissement de la zone thermoneutre chez les femmes symptomatiques



Système KNDy (Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin) et bouffées vaso-motrices



↘ E2 → Hypertrophie des neurones KNDY → ↗
déclenchement des voies neuronales contrôlant les NK3 récepteurs



déclenchement des voies neuronales contrôlant les réponses de dissipation de chaleur dans le système vasculaire et la peau



Bouffées vaso-motrices

→ nouveau traitement **antagoniste oral du récepteur Neurokinin 3**

Acétate de cyprotérone et méningiome



Méningiome : Tumeur bénigne

- ✓ Incidence annuelle : 8/100 000
- ✓ Pic incidence : 50-60 ans
- ✓ Sex ratio femmes/hommes =2
- ✓ Récepteur de la progestérone

ETUDE CNAM SNIRAM

- Etude 250 000 femmes type exposée non exposé
- Traitement entre 2007-2014
- Méningiome opéré
- Premiers résultats (Présentation congrès SFE 2018)

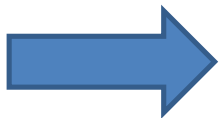
Classe d'âge	HR (IC 95%)
7-25 ans	0,1 (0,0-1,1)
25-35 ans	1,0 (référence)
35-45 ans	5,2 (2,5-10,8)
45-55 ans	9,2 (4,4-19,4)
55-65 ans	7,7 (2,9-20,6)
65-80 ans	37,5 (14,5-97,3)

Acétate de cyprotérone et méningiome :

Recommandations générales



- Le groupe s'est prononcé pour le maintien de la commercialisation de l'acétate de cyprotérone 50 mg en France dans son indication actuelle chez la femme : hirsutismes féminins majeurs lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psychoaffective et sociale.
- La prescription (indication et posologie) devra être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel de chaque patiente et de l'évolution des symptômes.
- La posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes devra être utilisée.
- Les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire (effet dose cumulée avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois (**risque global**) et risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement à posologie de 50 mg/j sur un cycle).
- Les indications hors-AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire
- **L'utilisation de l'acétate de cyprotérone la femme ménopausée n'est pas recommandée**



Attention aux préparations combinées contenant de l'acétate de cyprotérone

Plan - Actualités ménopause-THM

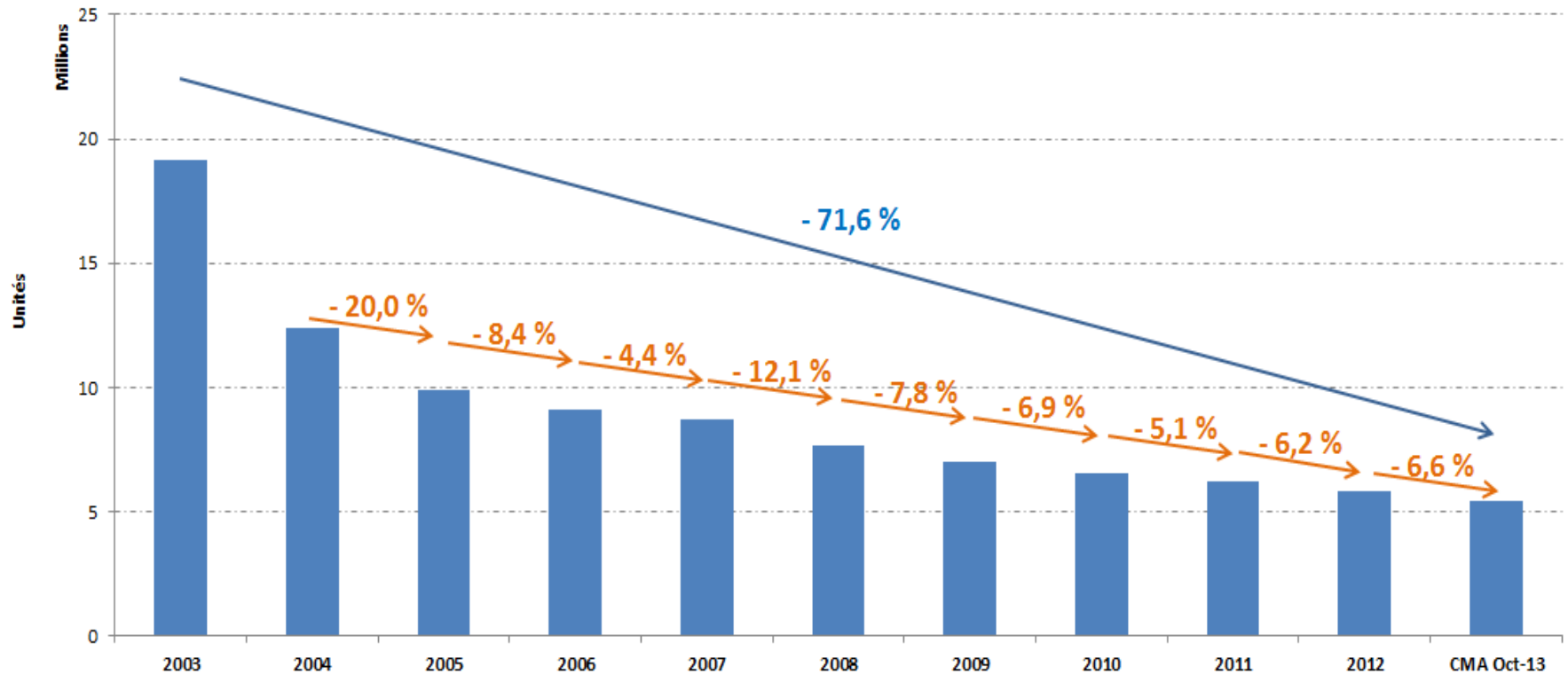


- La durée des symptômes vasomoteurs
- Les perspectives de traitement des symptômes vasomoteurs
- Androcur et ménopause
- La balance bénéfice – risque du THM
 - Le risque vasculaire : quand débiter un THM
 - Le cancer du sein : Type de THM
- Conclusion

THM – Evolution en France



Nombre de boîtes vendues dans le marché des estrogènes

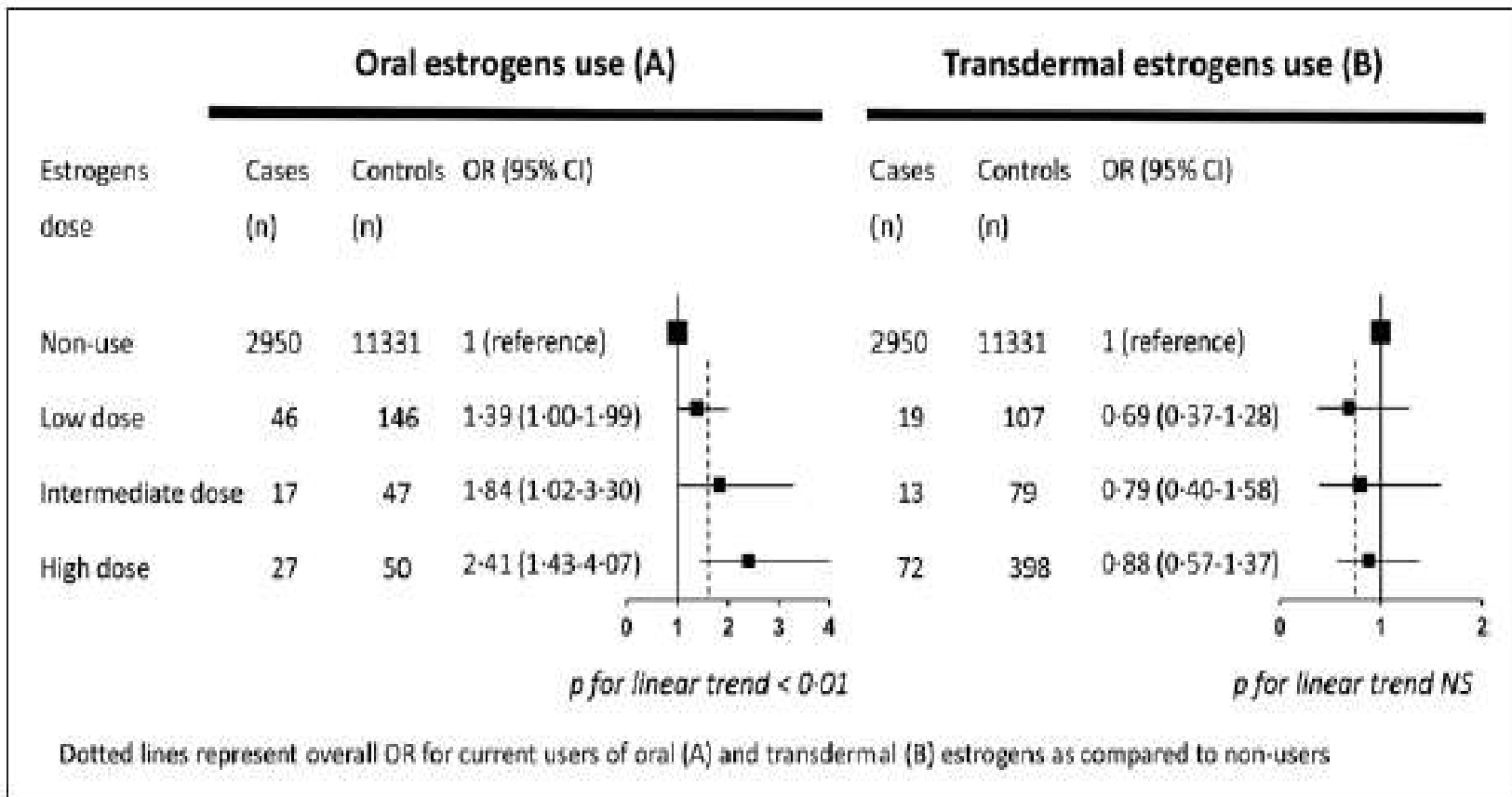


THM et AVC ischémique

Canonico et al Stroke 2016



Etude cohorte (cas – témoins emboîtée) données SNIRAM 2009-2011 (n= 5 532 341)
- 3144 AVC ischémiques (1^{er}) hospitalisés versus 12 158 femmes témoins , âge 51-62 ,



Neutralité de la voie transdermique ?



Impact de la molécule progestative associée

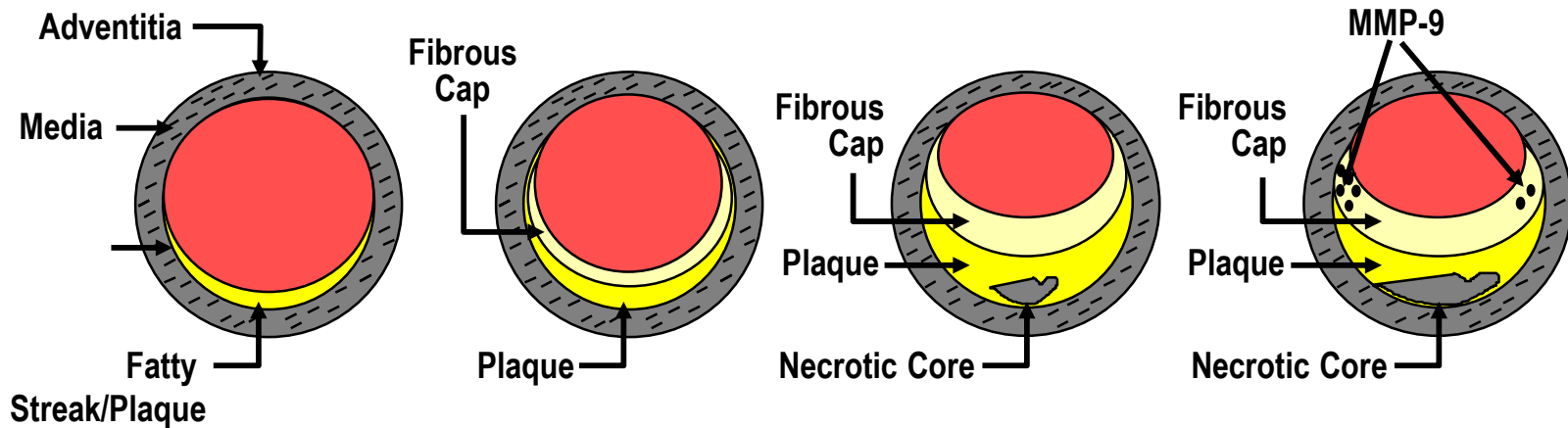
Type de progestatif	Cas / Témoins	HR (IC à 95%)
Non utilisatrices	2950 (93.8%) / 11 331 (93.2%)	1.00
Progesterone	60 (1,9%) / 380 (3,1%)	0,78 (0,49-1,26)
Pregane derivatives	58 (1,8%) / 197 (1,7%)	1,00 (0,60-1,66)
Norpregnane acétate de nomégestrol 85%	17 (0,5%) / 27 (0,2%)	2.25 (1.05 - 4.81) 2,85 (1,15-7,06)
Dérivés nortestostérone	17 (0,5%) / 46 (0,4%)	1,26 (0,62 – 2,58)

THM et Timing hypothesis



Timing Hypothesis → Fenêtre d'intervention

- Effet plus favorable des estrogènes chez la femme « jeune » à la ménopause // à distance de la ménopause



Physiopathologie :

Vaisseaux déjà altérés → rupture de plaques « vulnérables » d'athérome

THM et Timing hypothesis : WHI



Délai depuis la ménopause	< 10 ans	10-19 ans	> 20 ans
Globalement			
CHD (p=0.02)	0.76 (0.50-1.10)	1.10 (0.84-1.46)	1.28 (1.03-1.58)
AVC (p=0.36)	1.77 (1.05-2.98)	1.23 (0.92-1.66)	1.26 (0.98-1.62)
CEE Trial			
CHD (p=0.15)	0.48 (0.20-1.17)	1.06 (0.64-1.44)	1.12 (0.86-1.46)
AVC (p=0.24)	2.24 (0.92-5.44)	1.47 (0.92-2.35)	1.20 (0.87-1.65)
CEE + MPA Trial			
CHD (p=0.06)	0.88 (0.54-1.43)	1.23 (0.85-1.77)	1.66 (1.14-2.41)
AVC (p=0.87)	1.58 (0.81-3.05)	1.12 (0.76-1.64)	1.35 (0.89-2.03)

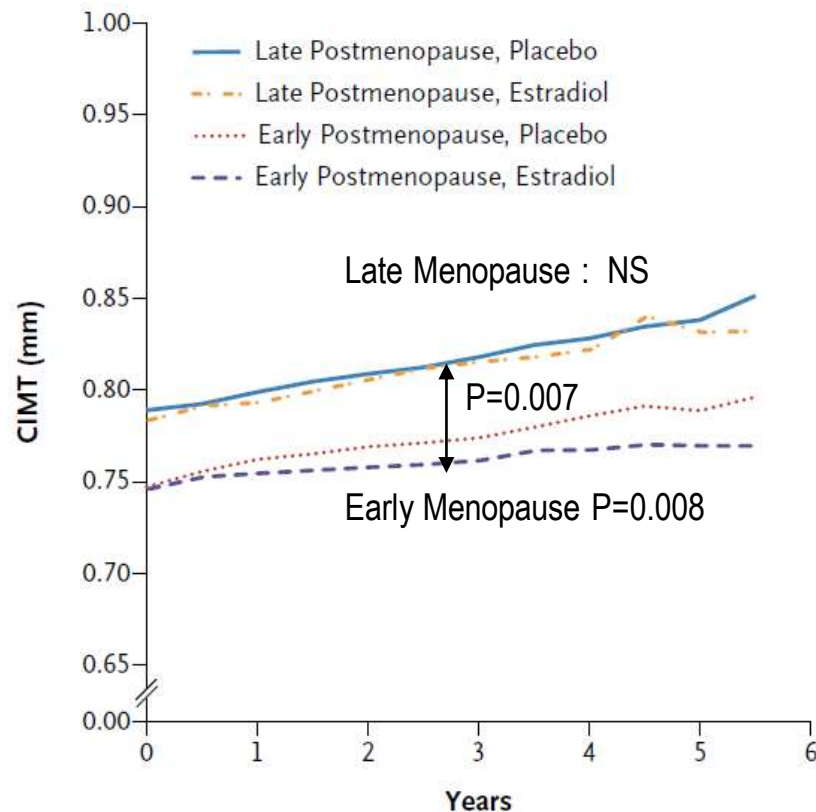


Effet + sur Cœur mais aucun effet sur Cerveau

Rossow Jama 2007



Essai ELITE (643 femmes âgées de 42-58 ans)



- Impact de la fenêtre d'intervention
- Randomisation:
 - < 6 ans *versus* > 10 ans Post M
- Critères: IMT
- E2 oral 1 mg $\pm$ P *versus* placebo

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

THM et Timing hypothesis

Cochrane



Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women

Patient or population: Post-menopausal women

Intervention: Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause

Comparison: Placebo or no treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Hormone therapy commenced less than 10 years after the menopause				
Death (all-causes)	Study population		0.70 (0.52-0.95)		⊕⊕⊕○ moderate ¹	
	22 per 1000	16 per 1000 (12 to 21)				
Coronary heart disease (death from cardiovascular causes and non-fatal myocardial infarction)	Study population		0.52 (0.29-0.96)		⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	
	18 per 1000	10 per 1000 (5 to 18)				
Stroke	Study population		1,37 (0.80-2.34)		⊕⊕⊕⊕ high	
	9 per 1000	13 per 1000 (7 to 21)				
Venous thromboembolism	Study population		RR 1.74 (1.11 to 2.73)	9838 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	6 per 1000	11 per 1000 (7 to 17)				

Méta-analyse des essais randomisés

Marjoribanks J Cochrane 2017



Combined continuous hormone therapy (HT) compared with placebo for perimenopausal and postmenopausal women

Population: relatively healthy postmenopausal women
Setting: community
Intervention: combined continuous HT (moderate-dose oestrogen) - CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk*	Corresponding risk				
	Placebo	Combined continuous hormone therapy (HT)				
Breast cancer Follow-up: median 5.6 years	19 per 1000	24 per 1000 (20 to 30)	RR 1.27 (1.03 to 1.56)	16,608 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	

THM combiné :
↗risque de K Sein

Oestrogen-only hormone therapy (HT) compared with placebo for perimenopausal and postmenopausal women

Population: relatively healthy postmenopausal women
Setting: community
Intervention: oestrogen-only HT (moderate dose)
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Oestrogen-only hormone therapy (HT)				
Breast cancer Follow-up: mean 7.1 years ^a	25 per 1000	20 per 1000 (15 to 25)	RR 0.79 (0.61 to 1.01)	10,739 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	

THM E seul et K sein
Pas de sur-risque



Pas de Progestatifs
chez les femmes
hystérectomisées

Conclusion – En pratique



- Pas d'utilisation d'acétate de cyprotérone après la ménopause
- THM par voie percutanée: meilleure sécurité d'emploi sur le plan veineux mais aussi sur le plan cérébral?
 - ☛ Attention au progestatif associé
- THM et risque coronarien ➔ Importance de la fenêtre d'intervention
- THM estrogénique seul chez la femme hystérectomisée
- **Traiter le syndrome climatérique si qualité de vie altérée**
➔ après évaluation balance bénéfice/risque
vasculaire , carcinologique.....