



HAL
open science

L'observance des traitements de la ménopause

Carine Matern

► **To cite this version:**

Carine Matern. L'observance des traitements de la ménopause. Sciences pharmaceutiques. 2003.
hal-01731945

HAL Id: hal-01731945

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731945>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

PhN 2003/26
Double

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1
2003

FACULTE DE PHARMACIE



L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS DE LA MENOPAUSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le

19 Mai 2003

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

DB 28769

Par Mademoiselle Carine MATERN

Née le 21 Mars 1975

Membres du Jury

Président : M. Gérard CATAU, Maître de Conférences

Juges : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences
Mme. Ghislaine HUBSCH, Pharmacien

BU PHARMA-ODONTOL



D

104 063174 7

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1
2003

FACULTE DE PHARMACIE

**L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS
DE LA MENOPAUSE**

THESE



Présentée et soutenue publiquement le

19 Mai 2003

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

DE 2869

Par Mademoiselle Carine MATERN

Née le 21 Mars 1975

Membres du Jury

Président : M. Gérald CATAU, Maître de Conférences

Juges : M. Luc FERRARI, Maître de Conférences
Mme. Ghislaine HUBSCH, Pharmacien

Membres du personnel enseignant 2002/2003

Doyen

Chantal FINANCE

Vice Doyen

Anne ROVEL

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Responsable de la Filière officine

Gérald CATAU

Responsable de la Filière industrie

Jeffrey ATKINSON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

PROFESSEURS HONORAIRES

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

PROFESSEURS EMERITES

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

PROFESSEURS

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M.	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	VISVIKIS Athanase	Biologie moléculaire
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie

A notre président de thèse

*Monsieur Gérard Catau
Maître de Conférences en Pharmacologie*

*Qui nous a fait l'honneur de présider notre
jury de thèse*

*Qu'il soit remercié pour la qualité de son
enseignement et de ses conseils pendant nos
années d'étude*

*En témoignage de notre profonde et
respectueuse gratitude*

A notre directeur de thèse

*Monsieur Luc Ferrari
Maître de Conférences en Toxicologie*

*Zui a accepté de nous guider dans la
réalisation de ce travail*

*Avec nos remerciements pour ses conseils, sa
disponibilité, son expérience et la qualité de
son enseignement tout au long de nos études*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
respectueuse et profonde gratitude*

*A Madame Ghislaine Hubsch
Docteur en Pharmacie*

*Qui a accepté de juger cette thèse et qui a su
nous guider dans la profession*

*Qu'elle soit remerciée pour son accueil lors de
nos stages*

*Nous lui exprimons notre sincère
reconnaissance*

A mes parents.

Ils m'ont soutenue et encouragée pendant toutes mes études. Qu'ils trouvent en ce travail la récompense de leurs efforts. Avec toutes mon affection et ma reconnaissance.

A mon grand-père qui aurait été fier de voir ce travail achevé.

A mon frère, Patrick, pour son aide et sa gentillesse.

A toute ma famille.

A mes amis en les remerciant pour leur participation.

En remerciant tous les pharmaciens qui ont eu la gentillesse de diffuser les questionnaires au travers de leur officine.

Merci à tous les médecins gynécologues qui ont participé à l'enquête.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.
AFEM : Association Française pour l'Etude de la Ménopause.
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
Apo : Apolipoprotéine.
AT III : Anti-thrombine III.
Ca : Calcium.
Caps : Capsule.
CHO : Chylomicron.
Cp : Comprimé.
DDT : Dichloro- Diphenyl Trichloréthane.
DHEA : Di Hydro Epi Androstérone.
DMO : Densitométrie Osseuse.
DS : Déviation Standard.
E 1 : Estrone.
E 2 : 17 bêta Estradiol.
E 3 : Estriol.
FSH : Folliculo Stimulating Hormone.
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor.
Gn-RH : Gonadotrophine Releasing Hormone.
HDL : High Density Lipoprotein.
HPV : Human Papilloma Virus.
HTA : Hypertension Artérielle.
IC : Intervalle de Confiance.
IDR : Intra-dermo réaction.
IMC : Indice de Masse Corporelle.
LDL : Low Density Lipoprotein.
LDH : Luteinizing Hormon.
Lp (a) : Lipoprotéine lipase.
MPA : Acétate de MédroxyProgestérone.
N : Echantillonnage.
NO : Monoxyde d'azote.
NR : Non Remboursé.
NSPP : Ne Se Prononce Pas.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé.
R : Remboursé.
RMO : Références Médicales Opposables.
RR : Risque Relatif.
SBP : Sex Binding Protein.

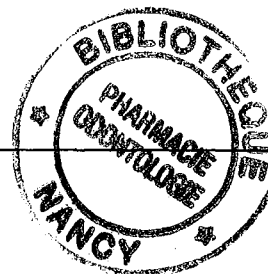
SERMs : Selective Estrogen Receptor Modulators.
SHBG : Sex Hormon Binding Globulin.
SS : Sécurité Sociale.
TeBG : Testostéron-estrogen Binding Globulin.
TG : Triglycéride.
THS : Traitement Hormonal Substitutif.
TNF : Tumor Necrosis Factor.
TPA : TTS : Transdermal Therapeutic System.
UI : Unité Internationale.
UV : Ultra-Violet.

Table des Matières

INTRODUCTION	1
---------------------	----------

1 LA MENOPAUSE ET SES TROUBLES	3
---------------------------------------	----------

1.1 APPROCHES SUR LA MENOPAUSE	4
1.1.1 DEFINITIONS DES TERMES	4
1.1.1.1 <i>Périménopause</i>	4
1.1.1.2 <i>Ménopause</i>	5
1.1.1.3 <i>Période de ménopause confirmée ou post-ménopause</i>	5
1.1.2 ÂGE DE SURVENUE DE LA PERIMENOPAUSE ET DE LA MENOPAUSE	5
1.1.3 DONNEES ACTUELLES	6
1.2 ASPECTS PHYSIOLOGIQUES AVANT ET A LA MENOPAUSE	7
1.2.1 LE CYCLE MENSTRUEL NORMAL	7
1.2.1.1 <i>L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien</i>	7
1.2.1.2 <i>Les hormones ovariennes</i>	8
1.2.2 LA PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE	11
1.2.2.1 <i>Le vieillissement ovarien</i>	11
1.2.2.2 <i>Au stade de la périménopause</i>	12
1.2.2.3 <i>A la ménopause</i>	13
1.3 COMMENT DIAGNOSTIQUER LA MENOPAUSE ?	14
1.3.1 LA PERIMENOPAUSE	14
1.3.2 LA MENOPAUSE	15
1.4 LA MENOPAUSE : DES TROUBLES A NE PAS NEGLIGER	16
1.4.1 DES MODIFICATIONS A COURT TERME	16
1.4.1.1 <i>La prise de poids : conséquence de la modification hormonale ?</i>	16
1.4.1.2 <i>Les bouffées de chaleur</i>	17
1.4.1.3 <i>La peau à la ménopause</i>	19
1.4.1.4 <i>La sécheresse vaginale et les troubles de la sexualité</i>	22
1.4.1.5 <i>Les troubles uro-génitaux à la ménopause</i>	24
1.4.1.6 <i>Les troubles psychologiques liés à la ménopause</i>	25
1.4.2 DES MODIFICATIONS A LONG TERME	27
1.4.2.1 <i>Le risque cardiovasculaire</i>	27
1.4.2.2 <i>L'ostéoporose postménopausique</i>	33
1.4.2.3 <i>Les cancers à la ménopause : un problème hormonal</i>	42
1.4.2.4 <i>Les troubles cognitifs et la maladie d'Alzheimer</i>	45



2.1	RAPPELS SUR LE THS	48
2.1.1	DEFINITION	48
2.1.2	QUI TRAITER ?	49
2.1.3	ASPECTS PHARMACOLOGIQUES DU TRAITEMENT	50
2.1.3.1	<i>Les molécules utilisées</i>	50
2.1.3.2	<i>Les différents schémas thérapeutiques</i>	62
2.1.3.3	<i>Comment choisir la bonne posologie d'un THS ?</i>	67
2.1.4	LES OBJECTIFS DU THS	70
2.1.4.1	<i>Traiter à court terme</i>	70
2.1.4.2	<i>Traiter à long terme</i>	72
2.1.5	LA SURVEILLANCE DU THS	78
2.1.5.1	<i>Priorité à la clinique</i>	78
2.2	LE PROBLEME D'AJUSTEMENT THERAPEUTIQUE	81
2.2.1	CE QU'IL FAUT SAVOIR	81
2.2.2	LES INCIDENTS LES PLUS FREQUENTS	81
2.2.2.1	<i>La persistance des bouffées de chaleur</i>	81
2.2.2.2	<i>La sécheresse vaginale</i>	83
2.2.2.3	<i>La prise de poids : un faux problème</i>	83
2.2.2.4	<i>Les mastodynies</i>	84
2.2.2.5	<i>Les saignements</i>	85
2.2.3	LES AUTRES INCIDENTS	88
2.2.3.1	<i>Les migraines</i>	88
2.2.3.2	<i>Les dysménorrhées</i>	88
2.2.3.3	<i>Les nausées et autres troubles digestifs</i>	88
2.2.4	CONCLUSION	88
2.3	LES EFFETS SECONDAIRES DU THS : NECESSITE D'ARRETER LE TRAITEMENT ?	89
2.3.1	LE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE	89
2.3.1.1	<i>Influence du THS sur les paramètres de l'hémostase</i>	89
2.3.1.2	<i>Conclusion</i>	90
2.3.2	LES CANCERS HORMONODEPENDANTS	90
2.3.2.1	<i>Développer un cancer de l'utérus</i>	90
2.3.2.2	<i>Cancer du sein</i>	90
2.3.3	LE DIABETE	99
2.3.3.1	<i>Attention à la prise de poids</i>	99
2.3.3.2	<i>La résistance à l'insuline</i>	99
2.3.4	DES EFFETS MOINS FREQUENTS	99
2.3.4.1	<i>Les effets hépatobiliaires</i>	99
2.3.4.2	<i>Les dermatoses aux estrogènes et à la progestérone</i>	101
2.4	LES CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF	102
2.4.1	LES PATHOLOGIES GYNECOLOGIQUES	102
2.4.1.1	<i>Le cancer du sein</i>	103
2.4.1.2	<i>Les mastopathies</i>	103
2.4.1.3	<i>Le nodule mammaire</i>	103
2.4.1.4	<i>Le cancer de l'endomètre</i>	103
2.4.1.5	<i>L'endométriose et les fibromes utérins</i>	103
2.4.1.6	<i>Le cancer du col de l'utérus</i>	104
2.4.1.7	<i>Les cancers de l'ovaire</i>	104

2.4.2	LES PATHOLOGIES THROMBO-EMBOLOIQUES	104
2.4.2.1	<i>Les pathologies veineuses</i>	104
2.4.2.2	<i>Les pathologies artérielles</i>	105
2.4.2.3	<i>L'accident vasculaire cérébral</i>	106
2.4.3	LES AUTRES PATHOLOGIES	106
2.4.3.1	<i>Les tumeurs hypophysaires</i>	106
2.4.3.2	<i>Le méningiome</i>	106
2.4.3.3	<i>Les connectivites</i>	106
2.4.3.4	<i>Les pathologies hépatiques</i>	107
2.4.3.5	<i>L'otospongiose</i>	107
2.4.4	LES CONTRE-INDICATIONS DISCUTABLES DU THS	107
2.4.4.1	<i>L'hypercholestérolémie</i>	107
2.4.4.2	<i>L'obésité</i>	107
2.4.4.3	<i>Le diabète</i>	108
2.4.4.4	<i>Le tabac</i>	108

3 - L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS DE LA MENOPAUSE **109**

3.1	QU'EST-CE QUE L'OBSERVANCE ?	110
3.1.1	DEFINITION	110
3.1.1.1	<i>L'observance</i>	110
3.1.1.2	<i>Quelques précisions</i>	110
3.1.1.3	<i>L'observance idéale</i>	110
3.1.2	L'IMPORTANCE DU PROBLEME	110
3.1.3	COMMENT EVALUER L'OBSERVANCE ?	111
3.1.3.1	<i>Les méthodes directes</i>	111
3.1.3.2	<i>Les méthodes indirectes</i>	111
3.1.3.3	<i>Conclusion</i>	112
3.1.4	LES CONSEQUENCES D'UNE MAUVAISE OBSERVANCE	112
3.1.4.1	<i>Au niveau individuel</i>	112
3.1.4.2	<i>Au niveau médical</i>	113
3.1.5	LES AGENTS EN CAUSE	114
3.1.5.1	<i>Le malade</i>	114
3.1.5.2	<i>La maladie</i>	115
3.1.5.3	<i>Le médecin</i>	116
3.1.5.4	<i>Le médicament</i>	118
3.2	DONNEES ACTUELLES SUR L'OBSERVANCE DU THS	121
3.2.1	L'ETAT DES LIEUX	121
3.2.1.1	<i>La ménopause</i>	121
3.2.1.2	<i>Le THS</i>	121
3.2.1.3	<i>L'observance</i>	121
3.2.2	PROFIL DES FEMMES ADHERANT AU TRAITEMENT	122
3.2.3	QUI PRESCRIT LE THS ?	123
3.2.4	LES TYPES DE TRAITEMENTS SUIVIS	124
3.2.5	QUELS SONT LES MOTIFS D'ARRET DU THS ?	124

3.3	COMPRENDRE L'INOBSERVANCE DES TRAITEMENTS HORMONAUX	128
3.3.1	LES ACTEURS ET LES FACTEURS DE L'OBSERVANCE	128
3.3.1.1	<i>La patiente</i>	128
3.3.1.2	<i>Le praticien</i>	130
3.3.1.3	<i>L'environnement de la patiente et du praticien</i>	132
3.3.1.4	<i>Le traitement</i>	132
3.3.1.5	<i>Le pharmacien</i>	134
3.3.2	LES CONSEQUENCES D'UNE MAUVAISE OBSERVANCE	135
3.4	ENQUETES THS / OBSERVANCE	136
3.4.1	ETUDE REALISEE AUPRES DES FEMMES MENOPAUSEES	136
3.4.1.1	<i>Modalités de l'enquête</i>	136
3.4.1.2	<i>Population étudiée</i>	136
3.4.1.3	<i>Dépouillement des questionnaires recueillis</i>	138
3.4.1.4	<i>Résultats concernant les femmes ayant arrêté leur traitement hormonal substitutif</i>	138
3.4.1.5	<i>Résultats concernant les femmes n'ayant jamais suivi de traitement hormonal</i>	144
3.4.1.6	<i>Résultats concernant les femmes suivant actuellement un traitement hormonal</i>	147
3.4.2	ETUDE REALISEE AUPRES DES MEDECINS GYNECOLOGUES	154
3.4.2.1	<i>Population ciblée lors de l'enquête</i>	154
3.4.2.2	<i>Résultats de l'enquête</i>	156
3.4.3	INTERPRETATION APRES COMPARAISON DES DEUX ETUDES	167
3.4.3.1	<i>Le traitement</i>	167
3.4.3.2	<i>Vers l'arrêt du traitement</i>	169
3.4.3.3	<i>L'information</i>	171
3.4.3.4	<i>Les autres facteurs en cause</i>	175
3.4.3.5	<i>Amélioration de l'observance</i>	176
4	COMMENT AMELIORER L'OBSERVANCE DU THS ?	177
4.1	LE ROLE DE L'INFORMATION	178
4.1.1	L'IMPORTANCE DE LA PREMIERE CONSULTATION	178
4.1.2	UNE MEILLEURE FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE	179
4.1.3	COLLABORER AVEC LES MEDIAS	180
4.2	LUTTER CONTRE LES EFFETS SECONDAIRES	181
4.2.1	DES TRAITEMENTS PERSONNALISES	181
4.2.2	LES REGLES	181
4.2.3	LES MASTODYNIES	182
4.2.4	LES CEPHALEES	182
4.2.5	LA PRISE DE POIDS	182
4.2.6	LA PLACE DES MINIDOSAGES EN ESTROGENES	182
4.3	SIMPLIFIER LES MODALITES PRATIQUES	183
4.3.1	LES COMPRIMES	183
4.3.2	LES PATCHS	184
4.3.3	LES GELS	184
4.3.4	LA VOIE NASALE	185
4.3.5	L'AVENIR	187
4.4	LE PROBLEME DE LA PRISE EN CHARGE	188
4.5	REGULARITE DES CONSULTATIONS MEDICALES ET SURVEILLANCE	189

4.6	L'EDUCATION SANITAIRE DE LA POPULATION FEMININE	190
4.6.1	L'EDUCATION INDIVIDUELLE	190
4.6.2	LES GROUPES D'EDUCATION	191
4.6.3	L'EDITION DE GUIDES PRATIQUES	191
4.7	LE ROLE DU PHARMACIEN	193
4.7.1	AVANT TOUT TRAITEMENT	194
4.7.2	LA PREMIERE DELIVRANCE	194
4.7.2.1	<i>Une démarche en quatre point</i>	<i>194</i>
4.7.2.2	<i>L'explication du traitement</i>	<i>195</i>
4.7.3	A CHAQUE RENOUVELLEMENT DE DELIVRANCE	196
4.7.4	CONCLUSION	197

CONCLUSION **198**

ANNEXES **200**

TABLES DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX **211**

BIBLIOGRAPHIE **214**



Introduction

L'observance représente la façon dont un sujet considéré respecte les prescriptions thérapeutiques. Elle revêt un caractère particulièrement important quand il s'agit d'un traitement au long cours qui doit être poursuivi pendant de nombreuses années, comme dans le cas de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause.

Si l'efficacité du traitement hormonal substitutif de la ménopause ne fait plus de doute, en revanche l'observance du traitement continue à poser de sérieux problèmes. Actuellement, en 2003, seulement 20% de l'ensemble des françaises ménopausées bénéficie d'un traitement hormonal substitutif et une femme sur deux abandonne son traitement avant la fin de la deuxième année alors qu'il faut au moins 7 à 10 ans pour conserver un bénéfice osseux significatif.

Pourquoi certaines femmes suivent-elles scrupuleusement leur traitement hormonal et d'autres non ? Pourquoi l'observance du traitement hormonal substitutif demeure-t-elle globalement si basse ?

Nous allons tenter dans ce travail d'expliquer les raisons de cette faible observance et les remèdes à y apporter.

Pour cela il faut bien comprendre ce qu'est la ménopause et les buts du traitement hormonal substitutif qui n'est pas dénué d'effets secondaires.

Deux enquêtes réalisées auprès des femmes ménopausées et des médecins gynécologues nous aideront ensuite à comprendre et expliquer ces chiffres, et à trouver les améliorations pour maximiser l'observance.

1 La Ménopause et ses troubles

1.1 Approches sur la ménopause

1.1.1 Définitions des termes

Le mot ménopause a comme origine épidémiologique deux mots grecs : *ménos* : mois = menstrues, et *pausis* : cessation. Il signifie donc cessation des menstrues.

Cette définition correspond à une période limitée dans le temps –« l'âge critique », « le cap à passer »- où l'aménorrhée, à laquelle sont annexés quelques signes fonctionnels résume la ménopause. Par ailleurs la notion de ménopause ne peut être dissociée de celle d'espérance de vie. En effet, l'augmentation continue de la durée de vie de l'espèce humaine crée une situation sans équivalent dans le règne animal : alors que chez tous les mammifères, l'arrêt des fonctions ovariennes constitue un signe de sénescence précédant de peu la mort, la femme, elle, a encore une espérance de vie de plus du tiers de son existence.

Avec la ménopause, c'est donc une nouvelle période de la vie qui débute : celle où la défaillance ovarienne entraîne, outre la perte de la fonction de reproduction, des troubles qui sont liés à la carence hormonale et qui surviennent à court, moyen ou long terme.

Ces notions expliquent l'importance de la ménopause en tant que phénomène socio-économique. Elles permettent aussi de souligner d'emblée l'intérêt du traitement de la ménopause.

Cette étape de la vie peut être séparée en deux périodes. L'arrêt des règles est précédé de plusieurs mois à plusieurs années d'irrégularités menstruelles. Les modifications hormonales s'étalent sur plusieurs années, débutant alors même que les cycles sont encore réguliers ; elles font insensiblement passer la femme de la période d'activité génitale à la post-ménopause sans limites nettes.

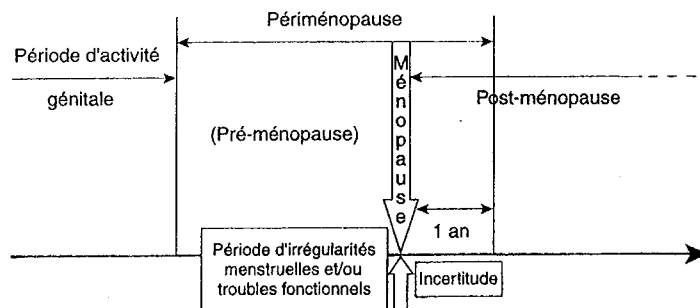


Figure 1: Schématisation des différents stades chronologiques [26]

1.1.1.1 Périménopause [72]

Avec les premiers signes fonctionnels et/ou les premières irrégularités menstruelles, c'est la périménopause qui débute ; selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé « c'est la période pendant laquelle apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques annonçant l'approche

de la ménopause et, au moins, l'année qui suit les dernières règles ». Elle englobe donc la dernière menstruation.

La périménopause est une période d'anarchie hormonale, avec parfois retour provisoire à une fonction ovarienne normale. Elle évolue en deux phases dont la frontière n'est pas nette. Etat hormonal et symptomatologique peuvent varier et alterner dans le temps.

1.1.1.2 Ménopause [26]

La date de la ménopause est celle des dernières règles. Elle ne peut être connue que rétrospectivement. En effet, pour affirmer le caractère définitif de l'aménorrhée, un délai doit s'écouler sans que les règles ne réapparaissent. Par définition, ce délai est fixé à un an. Il est en pratique modulé selon l'âge de la femme : allongé si elle est jeune et raccourci si elle est en âge d'être ménopausée.

1.1.1.3 Période de ménopause confirmée ou post-ménopause. [26, 88]

C'est la période qui commence après la ménopause. Les conséquences de la carence hormonale vont devenir manifestes puisque les sécrétions ovariennes se tarissent. Des épisodes de reviviscence ovarienne même très à distance de la ménopause sont possibles.

1.1.2 Âge de survenue de la périménopause et de la ménopause [26, 88, 72]

L'âge moyen d'entrée en périménopause est de **47.5 ans**. La durée moyenne de la périménopause est de 3,8 années mais il existe une très importante variabilité interindividuelle de l'âge d'entrée en périménopause, de la durée de la périménopause et de l'âge de la ménopause.

La ménopause survient le plus souvent entre 48 et 52 ans. Cet âge apparaît assez stable au cours des siècles et ne semble pas s'être modifié. L'hypothèse d'une élévation de l'âge de la ménopause au cours du vingtième siècle a été évoquée mais il n'y a pas de preuve en sa faveur.

L'âge moyen de la ménopause est de **51.3 ans**. En fait on constate une grande disparité.

90 % des femmes sont ménopausées entre 45 et 55 ans.

Avant 40 ans, on parle de **ménopause précoce**, mais il faut distinguer la ménopause survenant chez une femme proche de la quarantaine, de celle survenant chez une femme beaucoup plus jeune avec, sur le plan de la fertilité, un pronostic catastrophique.

Après 55 ans, on parle de **ménopause tardive**. Elle est relativement rare.

La durée de la post-ménopause a très nettement augmentée ces dernières années et l'espérance de vie d'une femme française est actuellement de 33 ans après 50 ans.

1.1.3 Données actuelles [73, 81]

Il y a actuellement en France 10 millions de femmes ménopausées et chaque année plus de 400 000 françaises atteignent l'âge de la ménopause. L'espérance de vie d'une femme de 50 ans est actuellement de 33 ans, soit presque autant que la période d'activité génitale. Une française de 50 ans sur quatre atteindra 90 ans.

Ce nombre s'accroît d'autant plus que les enfants du « baby-boom » arrivent à la cinquantaine.

En 1950, l'espérance de vie d'une femme à la naissance était de 46 ans dans le monde, elle sera de plus de 88 ans courant du 21^{ème} siècle. En France elle dépasse actuellement 82 ans. En 1990, 467 millions de femmes étaient âgées de plus de 50 ans dans le monde ; elles seront 1 200 millions en 2030.

Il faut savoir que nous gagnons deux mois supplémentaires d'espérance de vie chaque années.

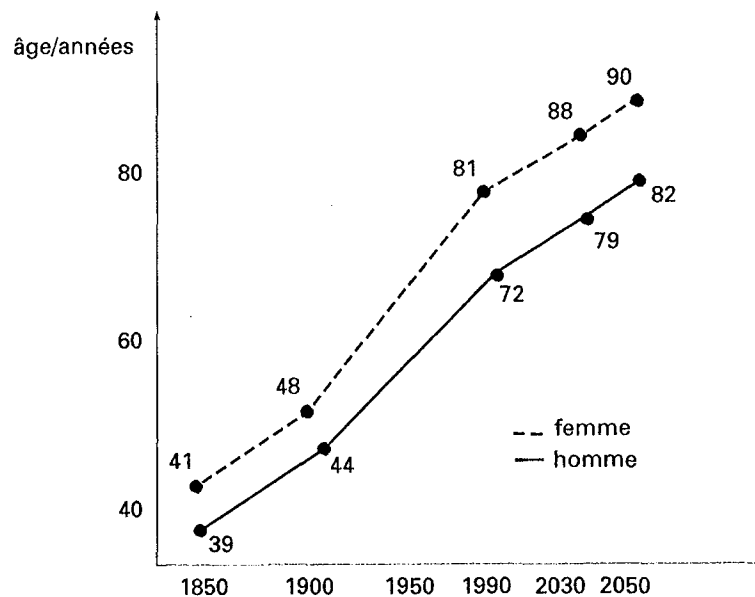


Figure 2 : Espérance de vie [73]

80 % des femmes signalent des troubles dès la première année de leur ménopause, mais les conséquences sévères surviennent en moyenne après dix ans de privation hormonale. La ménopause constitue donc un énorme enjeu socio-économique actuellement et dans les années à venir, justifiant l'institution d'une politique efficace de prévention notamment contre l'ostéoporose.

1.2 Aspects physiologiques avant et à la ménopause

1.2.1 Le cycle menstruel normal

Dans l'espèce humaine, le cycle dure environ 28 jours, bien qu'il existe d'importantes variations. Ce cycle est le résultat d'une synergie entre l'hypophyse, les ovaires et les quatre hormones les plus importantes que ces glandes produisent.

1.2.1.1 L'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien [26, 88]

1.2.1.1.1 Les acteurs

Les glandes endocrines jouent un rôle très important dans la fonction des organes génitaux de la femme. On trouve : l'hypothalamus, l'hypophyse, les glandes surrénales et les ovaires.

L'hypophyse : petite glande arrondie de la taille d'un pois chiche qui se trouve à la base du cerveau, juste derrière la racine du nez. A partir de la puberté, elle produit des hormones spécifiques (gonadotrophines) qui régissent la fonction des ovaires.

L'hypothalamus : il se trouve juste au-dessus de l'hypophyse et est relié à celle-ci par la tige pituitaire. Il règle la plupart des fonctions automatiques comme la température corporelle, les sensations de faim et de soif, l'envie sexuelle, et bien entendu le cycle menstruel. L'hypophyse n'est en fait qu'un organe exécuteur des instructions de l'hypothalamus. Les ordres sont transmis par des hormones particulières produites par l'hypothalamus.

Les follicules ovariens : situés dans la zone corticale des ovaires, ils sont la source de trois types d'hormones stéroïdes : les **estrogènes**, les **progestogènes** et les **androgènes**.

1.2.1.1.2 Les hormones

L'hypothalamus sécrète une neuro-hormone : la **Gn-RH** (Gonadotrophin Releasing Hormone) ou gonadolibérine.

L'hypophyse sécrète deux types de gonadotrophines :

- La **FSH** (Folliculo Stimulating Hormone) c'est à dire l'hormone de stimulation folliculaire.
- La **LH** (Luteinizing Hormone) dont le pic de sécrétion déclenche l'ovulation.

L'**inhibine**, synthétisée par les cellules de la granulosa, a un effet inhibiteur sur la sécrétion de FSH.

1.2.1.1.3 Le mécanisme

Au début du cycle, l'hypothalamus envoie un signal (Gn-RH) à l'hypophyse qui réagit en produisant la FSH. Cette FSH atteint l'ovaire par voie sanguine et elle va stimuler la croissance des follicules ovariens. Par un phénomène complexe, un seul follicule atteindra sa maturité, les autres dégénèreront. Ce follicule sélectionné va produire de plus en plus d'estrogènes qui vont avoir une double fonction : d'une part ils stimulent la croissance de la muqueuse utérine (l'endomètre) et d'autre part cette

augmentation soudaine du taux d'estrogènes dans le sang excitera l'hypophyse qui en réponse, produira une deuxième hormone gonadotrope : la LH.

Lorsque la production de LH atteint un pic élevé, le follicule ovarien se rompt et libère l'ovule. C'est l'ovulation.

Ce qui reste du follicule va alors régresser en corps jaune qui va produire la progestérone.

En absence de fécondation, les estrogènes, la progestérone et l'inhibine vont freiner la fonction hypophysaire et provoquer la dégénérescence du corps jaune. Puis les taux d'estrogènes et de progestérone s'effondrent.

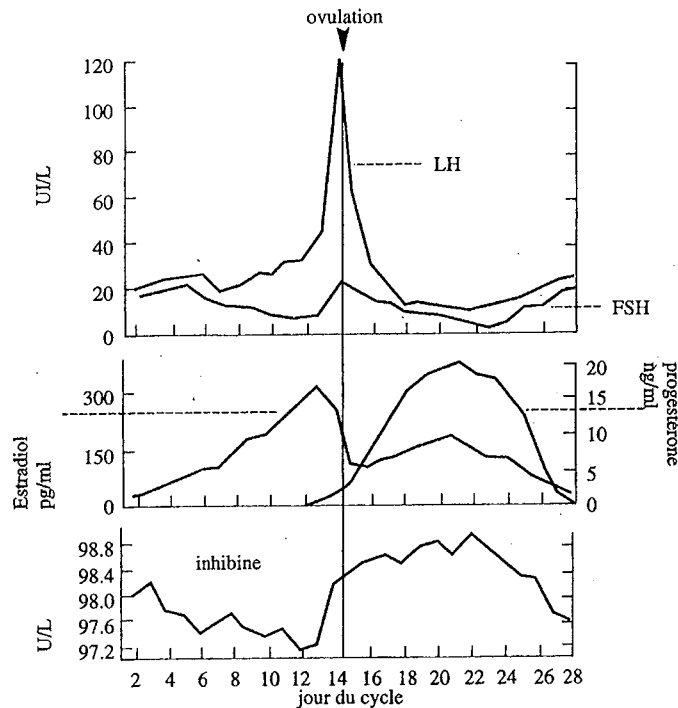


Figure 3 : Concentrations hormonales dans le sang au cours du cycle [88]

1.2.1.2 Les hormones ovariennes [88]

La progestérone et les estrogènes appartiennent à la famille des stéroïdes, qui comportent de multiples hormones à structure assez voisine. Leur squelette voisin se retrouve dans la structure du cholestérol.

1.2.1.2.1 Les estrogènes

Ils sont essentiellement produits au niveau des follicules ovariens. Ce sont tous des dérivés du noyau estrane comportant un cycle aromatique.

Il existe trois sortes d'estrogènes naturels :

- **l'estradiol :** c'est l'estrogène le plus puissant. Il est produit par les cellules de la granulosa et des thèques des follicules ovariens. Comme après la ménopause il ne reste quasiment plus de follicules ovariens, l'estradiol disparaît presque totalement du sang.
- **l'estrone :** il est beaucoup moins actif. Il est en grande partie issu de la transformation, au niveau du tissu adipeux, de l'androstène-dione, une hormone mâle.

- **l'estriol** : l'hormone la moins puissante, essentiellement produit de dégradation des deux autres estrogènes.

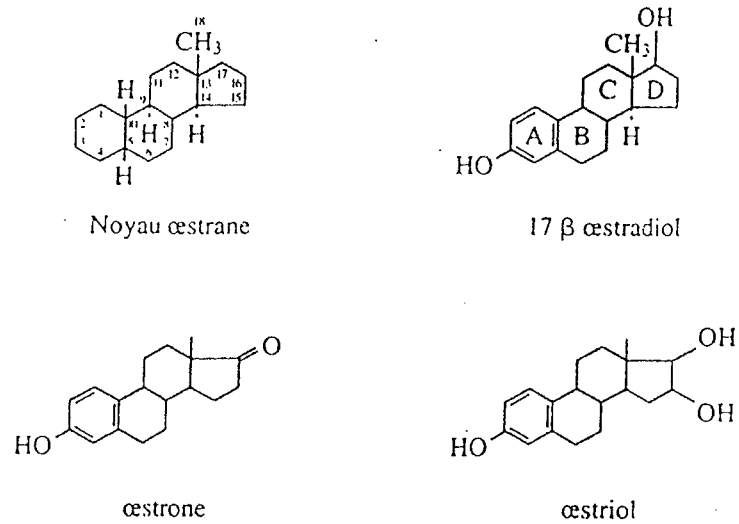


Figure 4 : Les estrogènes naturels [88]

Les estrogènes circulent dans le sang sous forme liée à une protéine de transport : la TeBG (Testostéron-estrogen Binding Globulin).

Leurs récepteurs se répartissent dans l'organisme au niveau de différents organes tels que : l'appareil génital, l'hypothalamus, l'hypophyse ou le sein.

Le catabolisme s'effectue dans le foie avec élimination dans les urines.

1.2.1.2.2 La progestérone

Elle est sécrétée en très faible quantité par les cellules thécales lors de la phase folliculaire . La source majeure de progestérone circulante est le corps jaune, durant la phase lutéale.

Il s'agit d'un stéroïde en c21

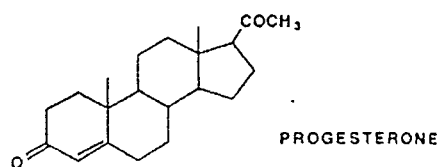


Figure 5 : La progestérone [88]

Dans le plasma, la progestérone se trouve sous forme libre ou liée à l'albumine, à une glycoprotéine ou encore à la transcortine, une protéine de transport des corticoïdes.

Le caractère lipophile de la molécule lui confère des capacités de fixation au niveau des graisses et par conséquent une possibilité de libération progressive de l'hormone à partir des tissus disséminés dans l'organisme.

La catabolisme s'effectue également dans le foie.

1.2.1.2.3 Les androgènes

Deux androgènes : le 4-androstène-dione et la testostérone, sont en fait des précurseurs lors de la synthèse des estrogènes par les ovaires. Ils peuvent également avoir une origine surrénalienne.

Ce sont des stéroïdes en C19.

1.2.1.2.4 La biosynthèse

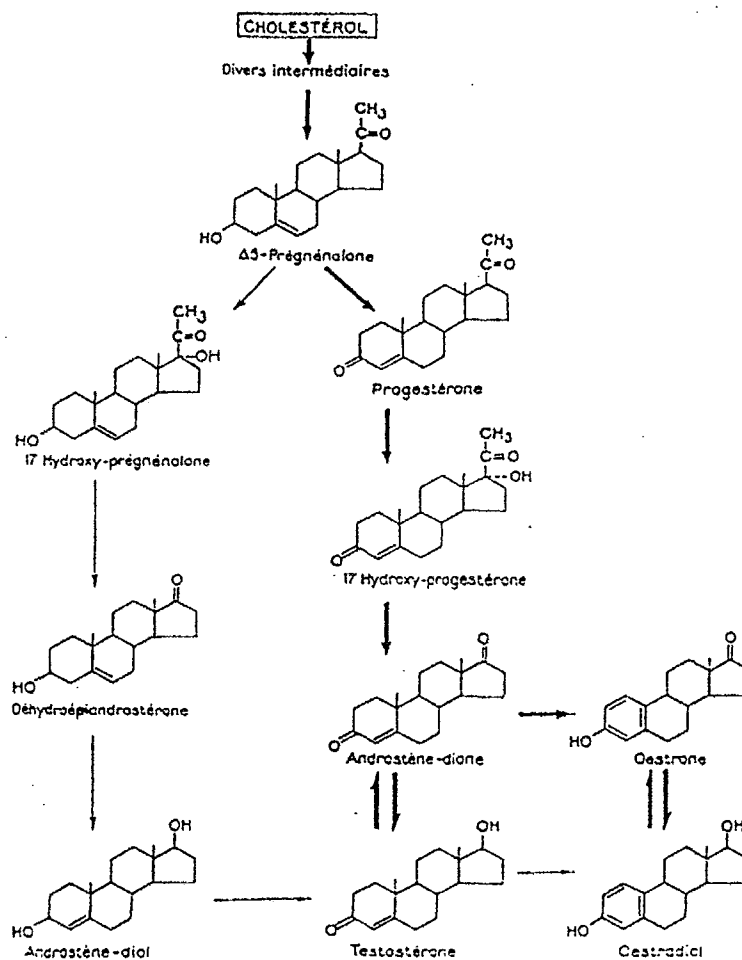


Figure 6 : Biosynthèse des hormones ovariennes [88]

1.2.1.2.5 Les effets physiologiques des hormones ovariennes

Effets physiologiques des hormones sexuelles	Estrogènes	Progestérone
Effets périphériques	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération de la muqueuse vaginale. - Prolifération de l'endomètre. - Ouverture du col utérin et stimulation de la sécrétion glandulaire. - Développement du tissu glandulaire mammaire. - Rôle trophique sur le tractus génital. - Action anti-androgène. 	<ul style="list-style-type: none"> - Action anti-estrogène sur la muqueuse vaginale (antiproliférative). - Préparation de l'endomètre à la nidation. - Inhibition de la contractilité du myomètre utérin. - Prolifération des acini mammaires sur un tissu préparé par les estrogènes (tension mammaire de fin de cycle). - Action anti-androgène.
Effets centraux	<ul style="list-style-type: none"> - Feed-back entre le taux des estrogènes circulants et la sécrétion de FSH et de LH. 	<ul style="list-style-type: none"> - Abaisse à forte concentration plasmatique la sécrétion de FSH et LH. - Activité hyperthermisante (courbe de température).
Effets métaboliques	<p>Métabolisme osseux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de la trame protéique. - Favorise l'absorption gastro-intestinale du calcium. - Facilite l'action de la calcitonine sur la diminution de la résorption ostéoclastique. - Augmentation de l'activité ostéoblastique. <p>Métabolisme lipidique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution du cholestérol total. - Augmentation du rapport HDL/LDL. - Diminution du taux de triglycérides. 	<ul style="list-style-type: none"> - Action natriurétique de type antialdostérone.

Tableau 1 : Effets physiologiques des hormones sexuelles. D'après [26, 88, 76]

1.2.2 La physiologie de la ménopause

1.2.2.1 Le vieillissement ovarien [26, 88]

Selon un processus commun d'origine génique faisant intervenir entre autre des phénomènes d'apoptose¹, le vieillissement ovarien est soumis à de nombreux facteurs individuels, de nature

¹ Mort cellulaire programmée.

génétique et/ou environnementale. On peut néanmoins décomposer le vieillissement ovarien en vieillissement ovocytaire et appauvrissement du stock folliculaire.

1.2.2.1.1 Le stock folliculaire en danger ?

Le vieillissement ovarien débute déjà chez le fœtus. Le nombre de follicules chute à partir du sixième mois de la vie intra-utérine. Le nombre maximal de follicules est alors atteint et se monte à 7 millions. Juste après la naissance, ce nombre est déjà tombé à 1 ou 2 millions et ne sera à la puberté plus que de 300 à 400 000. A quarante ans il n'en restera plus que 10 000.

Cette chute s'explique d'une part par l'ovulation à chaque cycle, mais également elle est le résultat d'une dégénérescence particulière et spécifique appelée l'atrésie folliculaire, dont le phénomène est encore mal connu. Cette atrésie est un phénomène continu qui n'est influencé ni par la grossesse, ni par la prise de contraceptifs.

1.2.2.1.2 L'altération ovocytaire

La diminution folliculaire n'est pas seule en cause dans le vieillissement ovarien, on note également une altération de la qualité ovocytaire. En effet on a observé des délétions d'ADN mitochondrial ainsi que des aléas dans l'élaboration du fuseau méiotique dans les ovocytes avec l'âge. Des anomalies fonctionnelles de la granulosa ont été également constatées.

Tous ces phénomènes concourent également à la dégénérescence folliculaire.

1.2.2.2 Au stade de la périménopause [72]

Cette période de périménopause peut être divisée en deux phases :

- Une première phase au cours de laquelle les modifications observées sont très discrètes. Les cycles y sont encore réguliers bien qu'ils se raccourcissent.
- Une deuxième phase, la périménopause proprement dite, marquée par une grande variabilité des sécrétions hormonales.

La première phase se traduit donc par des cycles réguliers. Seule la durée de ces cycles diminue peu à peu. En effet la durée moyenne du cycle menstruel est de 35 jours à 15 ans, il n'est plus que de 28 jours à 35 ans. Au delà de 45 ans, il est nettement plus court. Ce raccourcissement de cycle se fait au niveau de la période pré-ovulatoire.

Le mécanisme a été clairement établi : tout repose sur la diminution des follicules ovariens. Ces follicules deviennent insuffisants pour assumer un effet feed-back hypothalamo-hypophysaire efficace. On a donc une élévation du taux plasmatique de FSH (dès l'âge de 35 ans) ainsi qu'une élévation du taux de LH (un peu plus tard) au cours du temps. Par ailleurs on observe une diminution de la production d'inhibine perceptible à partir de 40 ans. Ces phénomènes reflètent donc une maturation folliculaire accélérée.

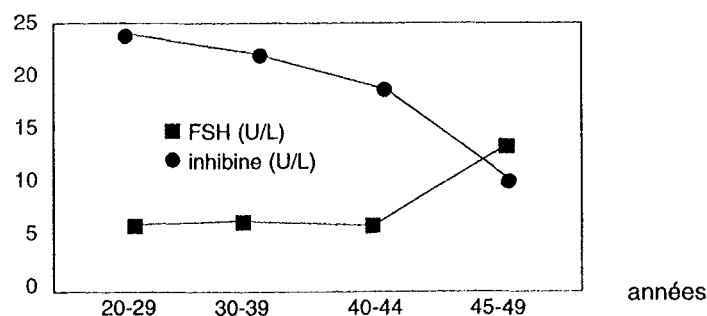


Figure 7 : Evolution des taux plasmatiques de FSH et d'inhibine avec l'âge [72]

La deuxième phase est marquée par une irrégularité des cycles. On observe une alternance de cycles ovulatoires courts mais normaux avec des cycles de plus en plus perturbés. Ces derniers se caractérisent par une nette augmentation de la FSH et de la LH et par une quasi absence de progestérone qui est tributaire de l'ovulation et de la présence de corps jaune. On désigne alors cet état d'insuffisance lutéale.

A ce stade vont donc alterner des périodes d'insuffisance lutéale, d'hyper-estrogénie correspondant à une maturation folliculaire accélérée et à une production de plus en plus importante de FSH et LH pour arriver à stimuler les ovaires de moins en moins réceptifs, et d'hypo-estrogénie correspondant aux phases durant lesquelles il ne se produit pas de maturation folliculaire.

Ces différents états hormonaux rendent cette période particulièrement difficile à gérer par le médecin.

1.2.2.3 A la ménopause [26]

La ménopause est la conséquence de l'épuisement de la réserve en follicules ovariens. Presque tous les follicules disponibles ont disparu et les rares encore présents ne réagissent plus à la stimulation hormonale hypophysaire. On a donc une disparition totale des règles.

Les principales modifications hormonales à la ménopause sont :

- Une production de FSH et LH augmentée . L'augmentation est la conséquence directe de la disparition de la production ovarienne d'estrogènes et d'inhibine due à l'épuisement folliculaire. Le rétrocontrôle des hormones ovariennes a complètement disparu.
- La production d'estrogènes est fortement diminuée : le taux d'estradiol baisse de 80 % et l'estrone de 20 %, mais l'estrone est beaucoup moins active. La partie la plus importante de l'estrone provient de la transformation de l'androstènedione produit par les surrénales, dans le tissu adipeux.
- La progestérone disparaît complètement (celle produite provient des surrénales).

La ménopause se caractérise donc par un arrêt de la fonction ovarienne avec une diminution de la production d'estrogènes. L'essentiel des hormones stéroïdiennes provient alors de la surrénale et du tissu adipeux.

1.3 Comment diagnostiquer la ménopause ?

1.3.1 La périménopause [72]

Le diagnostic à ce niveau est essentiellement clinique. Les anomalies hormonales sont tellement variables qu'un dosage hormonal n'est d'aucune utilité.

Différents signes cliniques sont observés à ce stade :

- Un raccourcissement des cycles dus à une accélération de la maturation folliculaire expliquée précédemment.
- Des signes d'hyper-estrogénie prédominant en fin de cycle avec des mastodynies, ballonnements abdomino-pelviens, nervosité, angoisse, prise de poids, rétention hydrosodée.
- L'apparition ou l'aggravation d'une mastopathie bénigne est classique, de même qu'une hyperplasie de l'endomètre avec métrorragies.
- L'anovulation entraîne une insuffisance lutéale responsable de troubles du cycle avec alternance de cycles courts et longs.
- L'hypo-estrogénie qui s'installe avec le temps se manifeste par des bouffées de chaleur à prédominance nocturne qui peuvent être responsables d'insomnies ; des troubles de l'humeur, de la « déprime ».
- Au niveau biologique, l'hypo-estrogénie s'accompagne d'une élévation du cholestérol total et du LDL cholestérol, ainsi que du fibrinogène et du facteur VII qui sont des marqueurs du risque artériel.
- Durant cette hypo-estrogénie, on constate également une perte osseuse nette.

	Fonction ovarienne normale	Hyper-estrogénie/insuffisance lutéale	Hypo-estrogénie
Taux plasmatiques d'hormones	Normaux	<u>FSH</u> : augmentée ou normale <u>Estrogènes</u> : normale ou diminués <u>Progestérone</u> : diminuée ou nulle	<u>FSH</u> : augmentée <u>Estrogènes</u> : diminués ou nuls <u>Progestérone</u> : nulle
Manifestations cliniques	Cycles réguliers Pas des symptômes	- Cycles irréguliers - Ménorragies, métrorragies - Augmentation des symptômes neuropsychiques et physiques prémenstruels - Prise de poids - Insuffisance veineuse - Symptômes d'hyperandrogénie	- Aménorrhée - Bouffées de chaleur, sueurs - Insomnies - Asthénie - Tendance dépressive - Diminution de la libido - Sécheresse vaginale - Prise de poids

Tableau 2 : Manifestations en périménopause [76]

1.3.2 La ménopause [26]

Outre la symptomatologie, la ménopause peut s'affirmer par des dosages hormonaux.

Une aménorrhée de plus de un an indique que la ménopause est installée, elle est confirmée par le dosage du taux plasmatique de FSH. Celui-ci doit être 10 à 15 fois supérieur aux valeurs normales.

En cas d'aménorrhée inférieure à un an, la ménopause peut être diagnostiquée par trois tests à la progestérone. Ces tests se pratiquent en administrant pendant 10 jours un progestatif, par exemple du 1^{er} au 10 de chaque mois. Pour confirmer la ménopause, il faut que chacun des trois tests consécutifs ne soit suivi d'aucun saignement.

<i>Spécialités</i>	<i>Principes actifs</i>	<i>Dosages</i>	<i>Posologies</i>
DERIVES DE LA PROGESTERONE			
<i>Duphaston</i>	Dydrogestérone	10 mg	2 cp
<i>Utrogestan</i>	Progestérone Micronisée	100mg	2 à 3 cp
PREGNANES. PROGESTATIFS ANTIGONADOTROPES			
<i>Colprone</i>	Médrogestérone	5 mg	2 cp
<i>Gestoral</i>	Acétate de Médroxyprogestérone	10 mg	1 cp
<i>Lutéran 5</i>	Chlormadinone acétate	5 mg	2 cp
NORPREGNANES. PROGESTATIFS ANTIGONADOTROPES			
<i>Lutényl</i>	Nomégestrol acétate	5 mg	1 cp
<i>Surgestone</i>	Promégestone	0.5 mg	1 cp
NORTESTERONE			
<i>Orgamétil</i>	Lynestrénol	5 mg	2 cp

Tableau 3 : Progestatifs utilisés dans les tests à la progestérone [26]

1.4 La ménopause : des troubles à ne pas négliger

Les désordres et maladies liés à la ménopause						
Âge (ans)	50	60	70	80	Prévalence	Mortalité
Bouffées de chaleur Insomnies						
Signes cutanés urogénitaux						
Tassement vertébral			68 ans		20-40 %	-
Fracture du col du fémur				82 ans	15-30 %	1,5-3 %
Insuffisance coronarienne			73 ans		46 %	31 %
Accident vasculaire cérébral				79 ans	20 %	8 %

Tableau 4 : Troubles principaux observés à la ménopause [67]

1.4.1 Des modifications à court terme

1.4.1.1 La prise de poids : conséquence de la modification hormonale ? [73, 49, 82, 8, 42]

De nombreuses patientes tiennent la ménopause et/ou son traitement pour responsable d'une prise de poids. La réalité est différente.

Lors de la ménopause, 60 à 70 % des femmes sont sujettes à une prise de poids, qu'elles suivent ou non un traitement hormonal. En fait la ménopause a peu d'influence sur cette prise de poids. Diverses études montrent une augmentation du poids avec l'âge sans pour autant de rupture au moment de la ménopause.

Âge	Poids	Indice de Masse Corporelle
20	55.1	20.8
30	58.9	22.2
40	62.0	23.4
50	65.7	24.8
52-58	67.3	25.4

Tableau 5 : Evolution du poids et de l'IMC en fonction de l'âge (étude européenne chez 1000 femmes)² [88]

² Enquête CERIS effectuée auprès d'un échantillon de femmes entre 52 et 58 ans interrogées sur leur modification de poids en France, Grande-Bretagne, Italie et Allemagne.

La prise de poids est le sort de tout être humain vieillissant. Elle est due à la diminution de la masse musculaire en raison d'une insuffisance d'activité physique. Toutefois c'est le cap de la cinquantaine qui marque le passage d'un poids normal à un excès pondéral chez la femme puisqu'on atteint un IMC (Indice de Masse Corporelle) supérieur à 25.

Mais si la ménopause influe peu sur le poids, la carence estrogénique a des conséquences importantes sur le morphotype : on constate chez les femmes ménopausées non traitées une augmentation de leur masse grasse abdominale. Il se produit ainsi une répartition androïde des graisses. Ces transformations sont sous le contrôle de la lipoprotéine lipase (Lp(a)).

Ce n'est donc pas la ménopause en elle-même avec ses modifications hormonales qui implique une prise de poids, mais cette période de la vie particulièrement difficile à franchir pour les femmes qui provoque un véritable bouleversement psychologique (changement de l'environnement familial et social : départ des enfants, retraite anticipée... ; modification du comportement alimentaire : grignotage, boulimie du sucré, augmentation de la ration calorique), accentué par une modification de la silhouette.

Une prise en charge est alors nécessaire afin d'atténuer la prise pondérale et ses conséquences, par des mesures diététiques, de l'exercice, un THS adapté. En effet, un excès de poids peut avoir de très graves conséquences dans deux domaines :

- Cardiovasculaire : il convient d'apporter une attention particulière aux femmes ayant des antécédents d'accident vasculaires avant 60 ans, aux femmes obèses, ainsi qu'à celles atteintes de diabète ou de dyslipidémie athérogène.
- Cancérologie : l'obésité et les cancers génitaux féminins sont corrélés. Les anomalies hormonales liées à l'obésité et au morphotype androïde pourraient contribuer à l'augmentation de certains cancers gynécologiques.

1.4.1.2 Les bouffées de chaleur [26, 88, 72, 74]

Les bouffées de chaleur constituent la principale plainte des femmes ménopausées. 75 % des femmes en périménopause y sont sujettes, 50 % s'en plaignent encore cinq ans après la cessation des règles et 25 % dix ans après. Le nombre de ces bouffées se situe entre une à deux par heure et une à deux par semaine. L'intensité est donc très variable d'une femme à l'autre mais également selon les périodes pour une même femme. Si elles sont importantes, elles peuvent survenir toutes les 54 minutes et durer jusqu'à 4 minutes.

1.4.1.2.1 Le mécanisme impliqué

L'hypothalamus joue un rôle très important dans la survenue de ces troubles : c'est notre centre de thermorégulation. La thermorégulation est assurée par des récepteurs thermiques situés dans le

cerveau et l'épiderme. Lorsque le corps a besoin de se réchauffer, il empêche la déperdition de chaleur par contraction des capillaires de la peau ce qui ralentit la circulation sanguine et provoque une couleur pâle de la peau, et augmente la production de chaleur par des tremblements ce qui augmente l'activité musculaire et donc produit de la chaleur. De même si le corps a besoin d'être refroidi, il se produit une vasodilatation, une augmentation de la transpiration, une augmentation du rythme cardiaque.

Lors de la ménopause, il y a un dérèglement au niveau de cette régulation. Ceci s'explique par le fait que le manque d'estrogènes dérègle le centre de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien de l'hypothalamus. Or, ce centre se trouve à proximité de celui de la thermorégulation qui est à son tour dérégulé. Ainsi de temps en temps la température affichée est inférieure, ce qui provoque une transpiration excessive, des battements de cœur, une rougeur de la peau.

1.4.1.2.2 Les manifestations

Les bouffées de chaleur se manifestent toujours de la même façon. Le femme éprouve d'abord une montée de chaleur intense qui commence au niveau de la tête et parcourt tout le corps pendant trente secondes à deux minutes en moyenne. Cette montée de chaleur se termine par un accès plus ou moins violent de transpiration qui est plus forte au niveau du visage, du cuir chevelu ; du cou et de la poitrine.

Les bouffées de chaleur peuvent également être à l'origine de troubles du sommeil voir d'insomnies. La femme se réveille juste avant la bouffée de chaleur. Ces insomnies peuvent aller jusqu'à des troubles de la mémoire ou des états dépressifs.

Les bouffées de chaleur, principale plainte à la ménopause, peuvent constituer un sérieux handicap social et professionnel pour certaines femmes particulièrement affectées. Il convient donc de les traiter afin d'améliorer la qualité de vie de ces femmes.

1.4.1.2.3 Comment les traiter ?

Le traitement hormonal substitutif (THS): il est un moyen de soulager les symptômes de la ménopause tels que les bouffées de chaleur, à condition qu'il soit bien dosé et bien adapté à la personne. C'est d'ailleurs le premier traitement à envisager puisqu'il est le traitement de référence de la ménopause. Les autres traitements des bouffées de chaleur constituent des alternatives possibles au THS.

Les traitements symptomatiques :

- ABUFENE® : la beta-alanine qui agit au niveau de la vasodilatation périphérique.
- CATAPRESSAN® : la clonidine, sédatif central par action noradrénergique au niveau des récepteurs centraux.

- AGREAL® : le véralipride, dérivé des benzamides, agit comme un anti-dopaminergique central et antigonadotrope.

La phytothérapie : [54 ; 2 ; 14 ; 89]

On peut utiliser des plantes tels que la sauge ou le houblon.

Les phytoestrogènes peuvent être utilisés dans le traitement des bouffées de chaleur même si leur efficacité dans les autres troubles liés à la ménopause reste à démontrer. Le soja, cimifuga et patate douce peuvent être utilisés (PHYTOSOJA®, SOYAM®, GYDRELL PHYTO®, YMEA®...). Toutefois, l'utilisation des phytoestrogènes ne doit en aucun cas remplacer un THS, ils peuvent être indiqués en complément du THS ou lorsque celui-ci est contre-indiqué. D'ailleurs l'AFSSAPS ne reconnaît en aucun cas l'effet des phytoestrogènes sur les troubles de la ménopause. Ces produits sont plus à considérer comme des produits de bien-être et non thérapeutiques.

Les règles hygiéno-diététiques :

Elles ne supprimeront pas les bouffées de chaleur mais pourront réduire leur intensité et leur fréquence .

Le principal facteur à éviter est le stress, il contribue en effet à l'intensification de ces bouffées. A cela il est bon d'éviter également toutes formes d'excitants tels que le café, le thé, mais aussi l'alcool...

Une activité physique régulière est conseillée.

1.4.1.3 La peau à la ménopause [26, 88, 8, 49]

Les modifications de la peau rencontrées à la ménopause sont dues à deux phénomènes : la carence estrogénique et le vieillissement cutané (génétiquement programmé ou lié à l'environnement, aux modes de vie). En fait ces deux états sont plus ou moins liés puisque le processus du vieillissement cutané est partiellement la conséquence du manque d'estrogènes. En effet, la peau est un organe cible pour les hormones sexuelles, estrogènes et androgènes notamment. Elle contient des récepteurs spécifiques à l'estradiol, surtout au niveau du visage qui semble la zone la plus sensible aux hormones. Les modifications hormonales de la ménopause sont essentiellement pour la peau : l'hyperandrogénie relative et l'hypoestrogénie.

Certaines de ces modifications sont réversibles ou peuvent être prévenues par un traitement hormonal substitutif.

1.4.1.3.1 Les principales modifications observées

La sécheresse cutanée constitue la principale modification constatée. Parfois s'y ajoutent des sensations de brûlures ou de tiraillement du visage et du reste du corps en particulier au niveau des membres. Ce phénomène semble lié à la carence estrogénique, mais il est difficile de faire la part entre le vieillissement génétique et celui imputable aux variations hormonales.

En dehors de cette sécheresse, la peau devient de plus en plus fine, rêche au toucher et le teint s'éclaircit. Cet amincissement touche les trois couches de la peau (épiderme, derme et hypoderme) et est lié à une diminution de la teneur du derme en collagène, sous dépendance hormonale.

La peau perd également son élasticité et sa souplesse. En effet ces propriétés sont assurées par les fibres de collagène et d'élastine. Avec l'âge, ces fibres diminuent en quantité et en qualité. La disparition des fibres de collagène est sous dépendance hormonale, alors que la perte des fibres élastiques est irréversible et n'est pas sous dépendance hormonale. Les facteurs accélérant la perte des fibres élastiques et le vieillissement cutané sont :

- L'âge.
- L'exposition solaire.
- L'exposition aux rayons UVA en cabine.
- Le tabagisme.

La conséquence de cette perte d'élasticité est l'apparition de rides

La micro-circulation dermique se raréfie. Ceci est du au rétrécissement ou à la disparition des vaisseaux capillaires, ce qui ralentit la division cellulaire. Les blessures cicatrisent donc moins vite.

Enfin les glandes sudoripares disparaissent progressivement.

Les modifications de la peau :	
Liées au vieillissement cutané et à la carence estrogénique :	Liées à l'hyperandrogénie :
Impression de sécheresse cutanée + + + Accentuation des rides + + + Amincissement de la peau Mauvaise cicatrisation	Chute des cheveux + + Hypertrichose + + Peau grasse Peau acnéique

Tableau 6 : Modifications cutanées observées à la ménopause

1.4.1.3.2 L'hyperandrogénie : un retentissement esthétique et psychologique important

L'hyperandrogénie est inconstant mais peut s'accompagner d'une sensation de perte de la féminité du fait de la chute des cheveux et de la pousse de poils sur le reste du corps.

Les changements hormonaux consistent dans un premier temps en un effondrement de la production d'estrogènes et de progestérone et une production d'androgènes qui reste inchangée. On assiste donc à une masculinisation du climat hormonal (les estrogènes et la progestérone étant des anti-androgènes naturels). La production d'androgènes diminuera dans un deuxième temps, ce qui accentuera la sécheresse de la peau puisque la production sébacée dépend de la présence d'androgènes.

Il faut savoir que le follicule pilo-sébacé représente la cible privilégiée des androgènes : ils stimulent la cellule sébacée.

De ce fait, on peut constater à la ménopause la survenue de :

- Une peau grasse qui peut faciliter l'apparition d'acné. L'acné est plus fréquemment rencontré en péri-ménopause : c'est une acné inflammatoire papulo-kystique et pustuleuse, surtout dans la partie basse du visage.
- Une alopécie qui est relativement fréquente. Elle respecte les zones temporales et la région frontale antérieure et concerne le vertex. On constate également une diminution de la pilosité de la région pubienne et des aisselles.
- Une hypertrichose, c'est à dire une accentuation de la pilosité de la face, des joues et parfois du reste du corps . Elle survient en général plus chez la femme ménopausée que celle en péri-ménopause.

1.4.1.3.3 Quel traitement ?

Le traitement hormonal substitutif :

Le processus du vieillissement cutané de la femme est donc partiellement la conséquence du manque d'estrogènes. L'épaisseur de la peau, ainsi que la teneur en collagène pourraient être maintenues par un traitement de substitution aux estrogènes, mais l'efficacité n'est pas démontrée. Les hormones sexuelles n'ont cependant aucune influence sur les autres symptômes du vieillissement, tels que la diminution du nombre de glandes sudoripares, la disparition des fibres élastiques. Il faudra à ce niveau avoir recours aux cosmétiques.

Les traitements locaux :

Des résultats ont été obtenus avec une crème contenant des estrogènes et une petite quantité d'androgènes : FADIAMONE®. Elle agit au niveau local en tant qu'hydratant et augmenterait l'épaisseur cutanée.

Egalement des spécialités à base d'acide rétinoïque ont fait leur preuve : L'acide rétinoïque relancerait la dynamique cellulaire, augmenterait la micro circulation et améliorerait la luminosité du teint.

Les cosmétiques :

Il faut au niveau de la peau :

- assurer une hydratation et nourrir la peau,
- corriger l'amincissement cutané,
- réduire les rides,
- améliorer le teint.

Pour cela, on dispose de :

- Hydratants : acide hyaluronique, lactate d'ammonium.
- Nutritifs : acides gras essentiels, céramides.
- Rétinol.
- Collagène.
- Anti-élastase.
- Anti-radicaux libres.

- Activateurs de la micro circulation : hamamélis, myrtille, marronnier d'Inde.
- Dérivés de la Dihydroépiandrostérone : SKINACTIVE®.
- Soins aux phytoflavones : NOVADIOL®.

On retrouve ces molécules dans les différentes spécialités cosmétiques.

Traitement de l'hyperandrogénie :

Le THS corrige les manifestations de l'hyperandrogénie que très inconstamment. En plus des traitements dermatologiques classiques : anti-chute, séances d'épilation, traitement anti-acnéique, les femmes concernées peuvent bénéficier de la prise d'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) comme progestatif associé à la prise d'estrogènes. Mais il s'agit d'une indication hors AMM du produit et les effets ne seront perçus qu'après six mois de traitement.

Règles hygiéno-diététiques :

De nombreux moyens permettent de ralentir ou de prévenir l'atrophie cutanée :

- Eviter le tabac.
- Eviter les exposition solaires intensives et les UV en cabine.
- Eviter la sédentarité.
- Eviter le stress.
- Supprimer l'alcool.

1.4.1.4 La sécheresse vaginale et les troubles de la sexualité [26, 88, 66, 85]

Chez la femme ménopausée, la sécheresse vaginale est un des témoins des modifications hormonales. Ce symptôme est d'autant plus difficile à vivre qu'il peut avoir des répercussions sur le plan émotionnel et psychologique. Il est indissociable des troubles de la sexualité évoqués à cette période.

En fait il est très difficile à cette période de départager les influences sociales, psychologiques et physiques.

Cette sécheresse vaginale concerne 50 % des femmes entre 50 et 60 ans et 72 % après 70 ans.

1.4.1.4.1 La sécheresse vaginale : un phénomène physiologique et psychologique

Le vagin assure de nombreuses fonctions : fonction sexuelle, fonction de résorption, fonction de défense contre les infections, zone de passage des sécrétions endométriales et du fœtus lors de la délivrance. Ces fonctions sont assurées grâce à une muqueuse résistante, souple, élastique, lubrifiée et hydratée.

Chez la femme, l'imprégnation hormonale est indispensable pour assurer une bonne lubrification de la paroi vaginale. Au niveau du col utérin, les estrogènes stimulent la sécrétion de mucus par les glandes endocervicales et l'ouverture du col, ce qui laissera s'écouler le mucus clair et transparent. A l'inverse, la progestérone referme le col et le mucus diminue. Au niveau de la muqueuse vaginale, les estrogènes augmentent l'épaisseur de l'épithélium et la progestérone, à l'inverse, la diminue. Les estrogènes

induisent aussi une relaxation des fibres musculaires lisses de la musculature (élasticité) et des vaisseaux (vasodilatation). Et enfin au niveau du secrétat, les estrogènes augmentent la transsudation vaginale qui assure une bonne lubrification de la muqueuse.

Lors de la privation hormonale, on observe une diminution des sécrétions vaginales. Cette réduction de la transsudation vaginale résulte autant d'un amincissement de la muqueuse que d'une diminution de la vasocongestion. De plus chez les jeunes femmes, dans les dix à trente secondes qui suivent une stimulation sexuelle, le tissu de la muqueuse se gonfle suite à la dilatation des capillaires sanguins qui entourent le vagin. Chez les femmes de plus de 55 ans, la lubrification vaginale n'intervient qu'au bout d'une à trois minutes. Les réactions sexuelles sont donc plus lentes.

Il faut également prendre en considération le contexte psychologique. Si la sécheresse vaginale peut s'expliquer par un déficit en estrogènes, le manque de lubrification relève également de la diminution de l'excitabilité sexuelle. L'image de soi dévalorisée, la diminution des fonctions cognitives, un état subdépressif, une perte d'énergie, la fin de la période de reproduction, cet ensemble de situations ne va pas favoriser l'excitation sexuelle et la lubrification.

1.4.1.4.2 Les autres manifestations

La sécheresse vaginale provoque de nombreux effets secondaires : douleurs coïtales, brûlures, leucorrhées. Ces phénomènes provoquent des troubles psychologiques, une baisse de la libido, qui peuvent empêcher d'atteindre l'orgasme.

On observe aussi un raccourcissement du vagin : on passe de 7 à 8 cm de long chez une femme jeune, à 4.5 à 6 cm chez une femme ménopausée. La largeur diminue également : de 1 cm environ. La dilatation vaginale au cours de la stimulation sexuelle est réduite et ralentie.

Le déficit en estrogènes conduit à une atrophie génitale et à une réduction de la taille de tous les organes, à un amincissement de la peau et à une perte d'élasticité.

Tous ces phénomènes intervenant lors de la ménopause peuvent provoquer des difficultés sexuelles et sont à l'origine des troubles de la sexualité rencontrés à cette période de la vie du couple.

1.4.1.4.3 L'intérêt du THS

Le traitement estroprogestatif est en général efficace. Mais souvent il faut plusieurs mois de traitement pour que les symptômes régressent. C'est pourquoi un traitement local complémentaire est utile, que ce soit par des estrogènes locaux, des produits bio-adhérents ou des produits lubrifiants.

Parfois il est utile d'avoir recours à des androgènes quand il existe des troubles de la libido.

Mais il ne faut pas perdre de vue qu'avec ou sans THS, la prise en charge psychologique et relationnelle des difficultés sexuelles est fortement conseillée.

1.4.1.5 Les troubles uro-génitaux à la ménopause [26]

La pathologie génito-urinaire de la ménopause peut se révéler par un nombre important de symptômes qui peuvent se résumer autour de trois grands thèmes :

- La pathologie urinaire avec des cystites et des incontinences urinaires.
- La pathologie vulvo-vaginale avec des vaginites post-ménopausiques.
- Les troubles de la statique pelvienne.

Actuellement, on considère qu'une femme sur dix présente une incontinence urinaire, tous âges confondus. Chez les femmes de plus de 65 ans, 5 à 6 % ont une incontinence permanente et 11 à 48 % une incontinence occasionnelle. Ce problème peut avoir des répercussions très graves au niveau de la vie personnelle des femmes, surtout au niveau de la culture et des loisirs.

Les cystites post-ménopausiques concernent 10 à 40 % des femmes et les vaginites, 25 % des femmes en périménopause et jusqu'à 50 % des femmes en post-ménopause.

1.4.1.5.1 La carence estrogénique toujours en cause ?

Deux facteurs interviennent dans la genèse de ces troubles :

- D'une part la carence estrogénique .
- Mais aussi le vieillissement normal du système vésico-sphinctérien.

Les altérations dues au vieillissement portent à la fois sur la structure et sur le système nerveux de contrôle de l'appareil vésico-sphinctérien.

Les modifications de la structure du détrusor³ avec prolifération du tissu conjonctif entraînent des altérations de la force de contractilité du détrusor.

La diminution des pressions de clôture urétrale est responsable de la faiblesse urétrale, facteur aggravant dans les diverses incontinences urinaires rencontrées à cet âge.

La modification du système nerveux de contrôle provoque des contractions involontaires de la vessie, que les centres mictionnels n'inhibent plus. Ce défaut d'inhibition semble en rapport avec réduction quantitative et qualitative de la population neuronale expliquant la fréquence croissante de l'instabilité vésicale avec l'âge.

La carence estrogénique a toutefois des conséquences importantes sur l'appareil génito-urinaire.

Au niveau vaginal, on trouve une bactérie saprophyte : le bacille de Döderlein qui crée une acidité permettant ainsi la lutte contre les infections. En absence d'estrogènes, les cellules se déchargent en glycogène ce qui entraîne une raréfaction du bacille. Le milieu vaginal perd alors son acidité ce qui expose aux infections vaginales récidivantes. La muqueuse vaginale s'amincit également rendant les capillaires superficiels à fleur de peau ce qui la rend très fragile. Elle peut être le siège de saignements et de micro-lésions.

Le tissu cellulaire de l'urètre et de la vessie va s'amincir et perdre de son élasticité ce qui va favoriser la survenue d'infection urinaires.

³ Couche musculaire contractile de la vessie, qui joue un rôle important dans la miction.

La carence hormonale affaiblit également le sphincter urétral. Une femme de 60 ans voit ainsi la pression de clôture du sphincter diminuer de moitié par rapport à une femme de 20 ans .

Enfin la qualité de la sangle musculaire du plancher pelvien est affectée, ce qui provoque des effets délétères sur la statique pelvienne : aggravation ou apparition du prolapsus⁴.

1.4.1.5.2 Le traitement

Tout d'abord il faut rétablir la trophicité vaginale. Pour cela on dispose de traitements locaux tels que : des estrogènes à action locale : COLPOTROPHINE®, PHYSIOGINE®, TROPHICREME® ; des produits non hormonaux : MUCOGYNE®, SAUGELLA GEL®, REPLENS®.

Ce traitement sera mis en place progressivement pour éviter des sensations de prurit voir de brûlure.

La trophicité étant acquise, une proposition de rééducation pelvipérinéale pourra être prescrite.

Le THS reste bien entendu le traitement majeur des troubles trophiques dans le cas où il est indiqué.

Une fois le traitement des troubles trophiques mis en place, un traitement chirurgical des troubles de la statique pelvienne et de l'incontinence urinaire pourra être mis en place.

1.4.1.6 Les troubles psychologiques liés à la ménopause [88, 72]

A la ménopause, la femme subit des transformations de l'apparence physique pouvant faire craindre d'être rejetée, exclue, ou de ne plus être aimée. C'est aussi une époque de grands bouleversements dans sa vie : fin de la période de reproduction, départ des enfants, sentiment d'inutilité. On note alors l'apparition de troubles psychologiques, de perturbation du sommeil, de nervosité et d'irritabilité.

A ce sujet de nombreuses enquêtes ont été effectuées et les résultats sont souvent divergents. Par exemple :

- Kaufman indique que sur 200 femmes ménopausées on trouve 38.5 % d'état dépressif, 26% d'insomnie, 18.5 % d'asthénie, 11 % de céphalées.
- L'enquête de l'International Health Fondation (2000 femmes) ajoute deux autres manifestations : nervosité et irritabilité.
- Kauffert indique que 26 % de 447 femmes âgées de 45 à 55 ans avaient vécu au moins un épisode dépressif pendant une période de trois ans, alors que d'autres auteurs ont montré que le taux de dépression pendant la période de ménopause n'est pas plus élevé qu'à une autre période.

Si on compare ces résultats à d'autres cultures, on constate que les perturbations sont amoindries car le cap de la ménopause peut s'accompagner d'une accession à des privilèges. Par exemple chez certaines femmes indiennes, aucun de ces troubles n'ont été révélés. Ceci s'explique par le fait que ces femmes ne sont plus considérées sexuées après la ménopause, elles peuvent ainsi discuter avec les hommes, ne sont plus voilées ni cachées. Ceci explique donc que ces troubles mentionnés lors de la ménopause

⁴ Chute d'un organe ou d'une partie d'organe par suite du relâchement de ses moyens de fixation.

sont liés à l'état psychologique de la femme à cette période de la vie et non pas seulement aux modifications hormonales même si celles-ci s'ajoutent au phénomène.

Toutefois la composante hormonale intervient dans les changements d'humeur. Dans le cerveau se trouvent des récepteurs spécifiques pour les estrogènes et la progestérone. Ces récepteurs se trouvent dans plusieurs parties du cerveau, aussi bien au niveau du cortex, siège des fonctions mentales supérieures, qu'à la base du cerveau où se situent les fonctions de régulation automatiques, l'hypothalamus en fait partie. Ces récepteurs influencent la production ou la dégradation de neuromédiateurs.

Les estrogènes augmentent l'irritabilité du cerveau, alors que la progestérone agit comme un sédatif et peut même être à l'origine de somnolence. On comprend donc qu'un dérèglement de l'équilibre estroprogestatif pourra créer des troubles psychiques.

On peut noter que tous ces symptômes psychiques sont plus fréquents durant la période de périménopause, là où l'instabilité hormonale est la plus grande.

	Troubles :	
	Fréquent	Occasionnel
Troubles du sommeil	20.5	38.6
Troubles de l'humeur	18.2	48.9
Irritabilité	17	48.9
Fatigue	28.4	40.9
Palpitation	10.2	31.8
Dépression	19.3	29.5
Troubles de la mémoire	14.8	39.8
Nervosité	17.2	34.5
Céphalées	17	42

Tableau 7 : Fréquence des plaintes neuro-psychiques en périménopause⁵ [72]

Là encore le traitement hormonal substitutif à son importance. On observe une amélioration significative des paramètres suivants : sommeil, énergie et émotion, sensation de bien-être, anxiété, dépression, vitalité, self-contrôle.

Mais ce traitement ne permet pas à lui seul de supprimer tous ces troubles. Un traitement plus général semble nécessaire visant à réduire les tensions sociales, psychologiques qui règnent à cette période. L'information est très importante à ce niveau. Elle vise à faire comprendre les symptômes, ce qu'est la ménopause de façon à contribuer à une adaptation positive à cette phase de la vie.

⁵ Enquête effectuée à Oslo auprès de 1686 femmes âgées de 45 à 55 ans.

1.4.2 Des modifications à long terme

1.4.2.1 Le risque cardiovasculaire [26, 73, 44, 8, 29, 13]

Les maladies cardiovasculaires représentent dans les pays occidentaux après cinquante ans la première cause de mortalité féminine.

Tous les cancers réunis	43 %
Affections cardiaques	39 %
Accidents vasculaires cérébraux	8 %
Toutes les cause vasculaires	47 %
Bronchite chronique et asthme	5.5 %
Diabète	3.5 %

Tableau 8 : Les 5 principales causes de décès chez la femme de 55 à 75 ans aux états-Unis. [88]

Les femmes sont cependant atteintes plus tard que les hommes au cours de leur vie, 7 à 8 ans en moyenne. Après 75 ans, les femmes rattrapent les hommes. C'est la perte des effets protecteurs vasculaires des sécrétions ovariennes après la cinquantaine qui explique ces résultats.

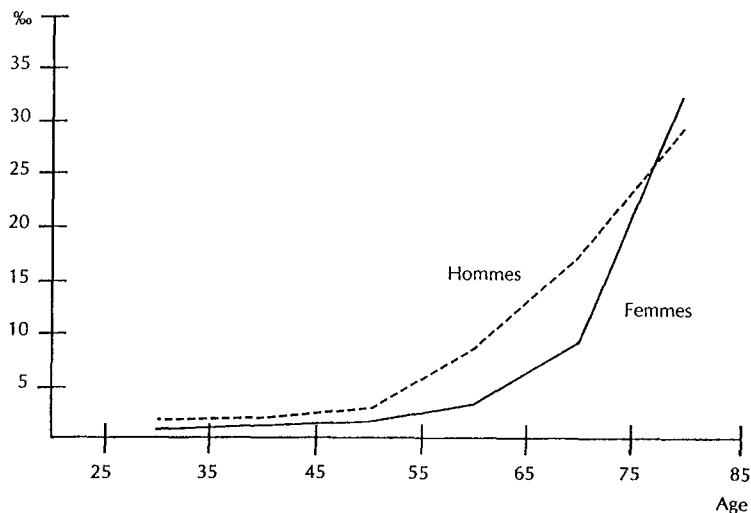


Figure 8 : Mortalité cardiovasculaire en France en 1991. [43]⁶

1.4.2.1.1 L'athérosclérose en cause [73, 88]

La paroi des artères est constituée de trois couches :

- L'intima (ou endothélium) : constitué d'une couche de cellules pavimenteuses en contact direct avec le sang.

⁶ Source : INSERM 1991

- La média : composée de tissu conjonctif, de fibres élastiques et de fibres musculaires disposées en anneau autour de l'intima.
- L'adventice : couche externe à peu près de même structure que la média, sauf que les fibres musculaires sont perpendiculaires à celles de la média. Ces fibres sont toutes de type lisse et sont donc involontaires.

L'athérosclérose touche essentiellement les artères de taille moyenne, particulièrement coronaires, carotides, cérébrales et rénales, l'aorte, notamment au niveau abdominal et les artères des membres inférieurs.

Trois conditions semblent indispensables pour constituer une plaque d'athérome :

- Atteinte de l'endothélium vasculaire.
- Prolifération cellulaire.
- Infiltration lipidique.

L'athéromatose débute par la formation de petites lésions microscopiques dans l'intima. Ces lésions sont la conséquence de petits traumatismes dus par exemple au frottement du sang contre la paroi, plus intense lorsque la tension artérielle est élevée, ou à une atteinte toxique chimique par la nicotine, ou encore à une atteinte de l'endothélium par le cholestérol. Les premières lésions peuvent déjà se former pendant l'enfance.

On a ensuite un dépôt de lipoprotéines sur les lésions de l'intima et des réactions immunitaires qui aboutissent à la formation d'une matrice fibreuse : la plaque d'athérosclérose.

Le processus final de la progression de la plaque est caractérisé par la formation d'un thrombus intramural, une hémorragie, une rupture ou une calcification et en définitive l'occlusion progressive de la lumière vasculaire.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dépôt de lipoprotéines sur les lésions de l'intima. ▪ Infiltration de monocytes sur les lésions. ▪ Activation de la différenciation des monocytes. ▪ Formation de macrophages. ▪ Oxydation des lipoprotéines. ▪ Migration et prolifération des cellules musculaires lisses. ▪ Formation d'une matrice fibreuse. ▪ Rupture de la plaque. ▪ Formation de thrombus intra-mural et dans la lumière de l'artère.

Tableau 9 : Principales étapes de l'athérosclérose. [73]

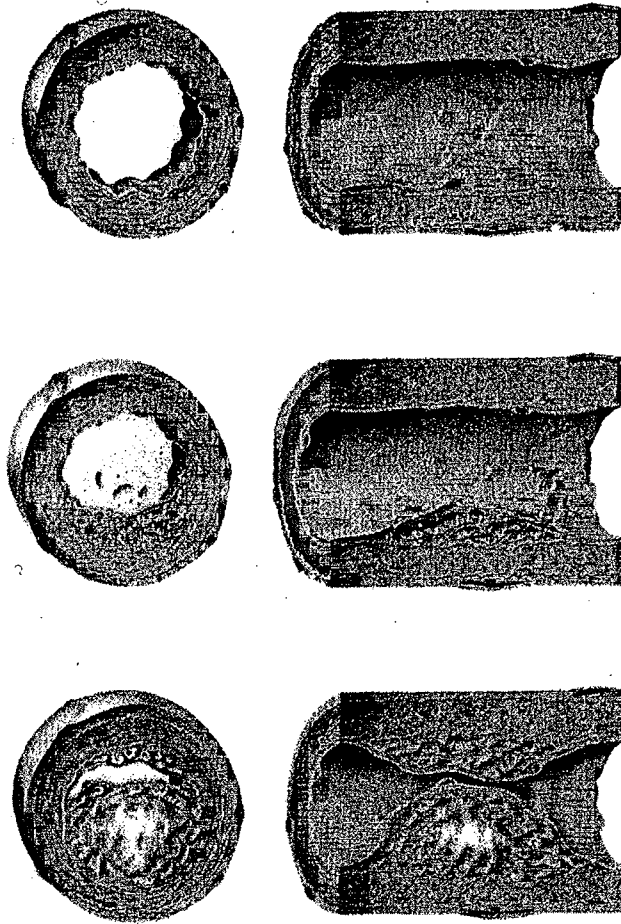


Figure 9 : Formation d'une plaque d'athérome [88]

1.4.2.1.2 Les effets de la ménopause au niveau cardiovasculaire

1.4.2.1.2.1 La perte de l'effet protecteur des estrogènes sur la paroi vasculaire [29, 73, 43]

La paroi vasculaire est un organe cible des estrogènes. A son niveau, on trouve des récepteurs aux estrogènes notamment au niveau des cellules musculaires lisses.

Leur action est multiple au niveau de cette paroi :

- Ils favorisent le processus de réparation cellulaire au niveau endothéliale.
- Ils diminuent l'accumulation des lipides et leur oxydation au niveau de la paroi.
- Ils modifient la réactivité vasculaire, diminuant l'effet des substances vasoconstrictrices et favorisant la génération de substances vasodilatatrices. Ceci par stimulation de la production de monoxyde d'azote (NO) au niveau de l'endothélium vasculaire. Le NO est un puissant vasodilatateur qui diminue l'adhérence des monocytes au niveau des cellules endothéliales et diminue l'accumulation et l'oxydation des lipides au niveau de la paroi vasculaire.
- Les estrogènes induisent une diminution de l'expression des molécules d'adhésion qui ont un rôle important lors des premières étapes du processus d'athérosclérose.

1.4.2.1.2.2 Les effets de la ménopause sur les lipides plasmatiques [13, 73, 88, 43, 26]

Les lipides sont établis comme des déterminants importants du risque cardiovasculaire. La privation estrogénique déclenche, lors de la ménopause une élévation significative du cholestérol total, des LDL. En revanche, les HDL ne semble pas affectés ou très peu. De même, des taux de triglycérides supérieurs ont été observés chez la femme ménopausée.

Rappelons que le LDL-cholestérol est le moyen de transport du cholestérol le plus important dans le sang. Ce cholestérol de basse densité joue également un rôle très important lors de la formation de plaques d'athérome, aussi le condamne-t-on en l'appelant le « mauvais » cholestérol. Au contraire, le cholestérol de haute densité (HDL-cholestérol) a un effet protecteur contre la dégénérescence vasculaire et passe donc pour le « bon » cholestérol.

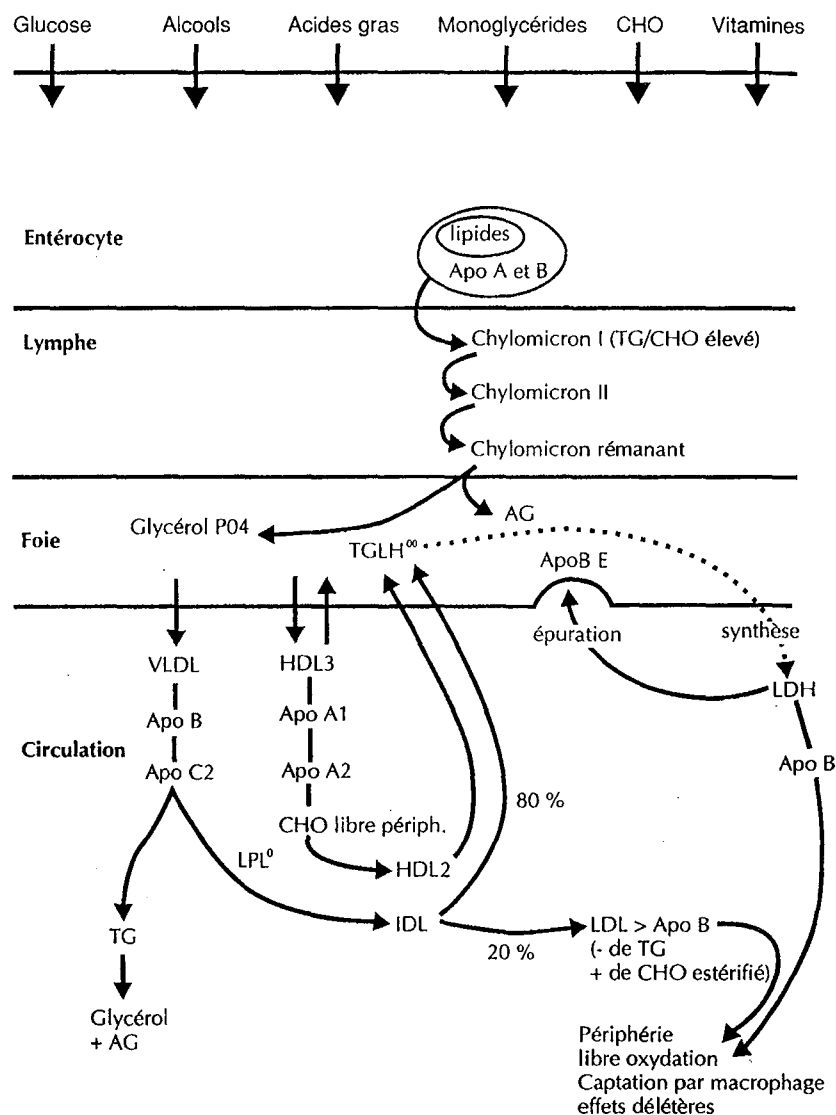


Figure 10 : Métabolisme des lipides. [43]

augmentation	diminution
Cholestérol LDL-cholestérol Petites particules denses de LDL Apolipoprotéine B Triglycérides plasmatiques Activité de la lipoprotéine lipase Lp(a)	HDL-cholestérol Particules de HDL Elimination des triglycérides

Tableau 10 : Modifications lipidiques induites par la ménopause. [73]

Il faut savoir que le risque athérogène est lié à une augmentation du cholestérol total, du LDL-cholestérol et de l'apolipoprotéine B et que au contraire, une augmentation du HDL-cholestérol serait un facteur préventif.

1.4.2.1.2.3 Les perturbations glucidiques lors de la ménopause [73, 88]

La perturbation du métabolisme des hydrates de carbone s'accroît avec l'âge. On observe une diminution progressive de la tolérance aux glucides, une augmentation de la résistance à l'insuline ainsi que de la fréquence du diabète.

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire connu . Cet état multiplie par deux ou trois le risque d'athérosclérose coronarienne et cérébrale. La baisse de tolérance aux glucides multiplie par deux le risque de décès d'origine cardiovasculaire.

A l'heure actuelle, la relation entre carence hormonale et équilibre glucidique n'est pas clarifiée : l'augmentation du diabète est-elle liée à la ménopause ou à l'âge ? Matthews, dans une étude suivant 541 femmes durant deux ans entre pré- et post-ménopause, ne montre pas de modification significative de glycémie à jeun après la ménopause. De même, la Framingham Health Study ne permet pas de mettre en évidence d'élévation de glycémie entre la pré et la post-ménopause.

1.4.2.1.2.4 Les modifications de l'hémostase à la ménopause [73, 88, 43]

Lors d'une blessure, les brèches des petits vaisseaux sanguins ouverts sont presque instantanément colmatées par des bouchons constitués de plaquettes sanguines coagulées qui arrêtent l'hémorragie. La coagulation réelle remplacera ensuite cette solution d'urgence et un véritable caillot sanguin se formera à partir d'une protéine stable, la fibrine. La formation de fibrine est le stade terminal d'une réaction en chaîne très complexe dans laquelle de nombreux facteurs de coagulation jouent un rôle spécifique et indispensable.

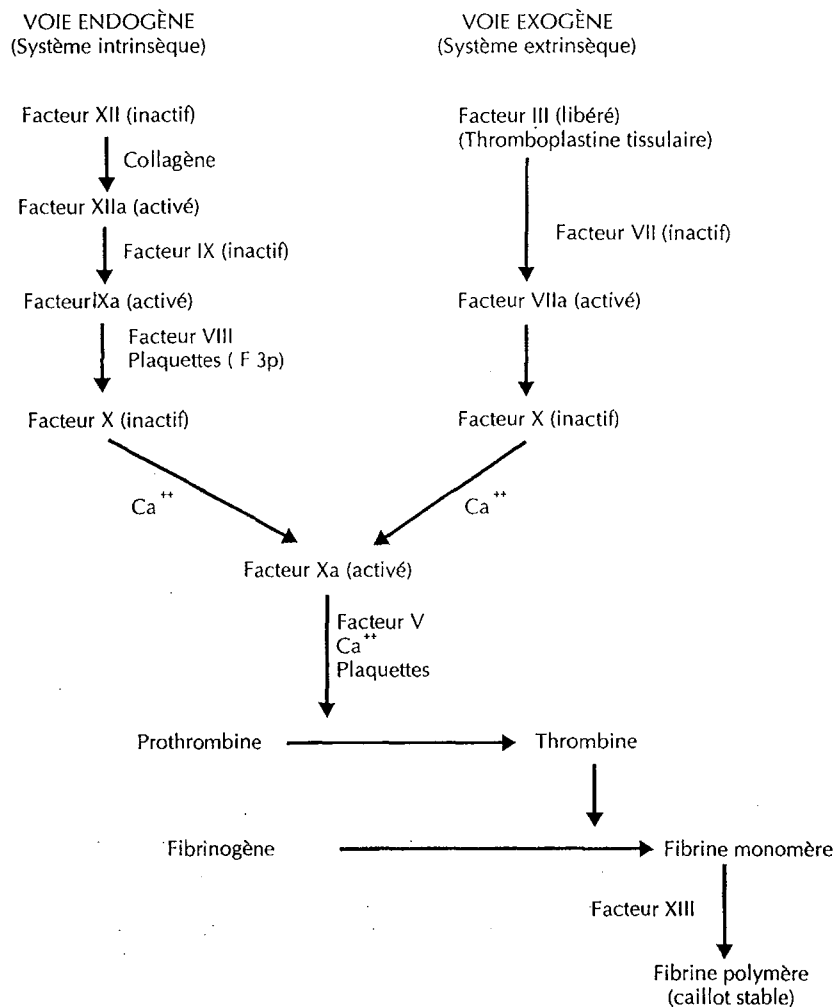


Figure 11 : Mécanisme de la coagulation. [43]

On connaît le rôle joué par la thrombogénèse dans la survenue de l'infarctus du myocarde. Des travaux ont montré que les plaquettes et les protéines de la coagulation pourraient être directement induites par le développement de lésions artérielles. Mais peu d'études s'intéressent à la relation entre hémostasie et risque cardiovasculaire. Des approches montrent que la concentration de fibrinogène plasmatique et l'activité du facteur VII sont corrélées au risque cardiovasculaire.

A la ménopause, il se produit :

- Une augmentation du fibrinogène.
- Une augmentation du facteur VII.
- Une augmentation du PAI 1.
- Une augmentation des taux d'antithrombine (mécanisme de défense contre la thrombose veineuse).

On peut noter que les études n'ont pas démontré de relation entre ménopause et accident thromboembolique (en dehors de l'augmentation des thromboses veineuses avec l'âge). La ménopause ne semble donc pas induire d'anomalies de l'hémostase favorisant la thrombose veineuse.

1.4.2.1.2.5 L'hypertension artérielle [73, 88]

La fréquence de l'hypertension artérielle augmente avec l'âge, d'où la difficulté de distinguer le rôle éventuellement joué par la ménopause.

L'hypertension multiplie le risque d'infarctus par cinq. A partir de 45 ans, l'hypertension est d'avantage responsable d'infarctus que l'augmentation des lipides sanguins. A partir de cet âge, un contrôle régulier de la tension artérielle est recommandé, autant sinon davantage que le contrôle des lipides sanguins.

Des études diverses ont donné une réponse contradictoire à la question de savoir si la tension artérielle augmente à partir de la ménopause. Aux Etats-Unis, on a relevé une augmentation du nombre d'hypertendus avec l'âge, et à partir de 55 ans, les femmes souffrant d'hypertension davantage que les hommes. De même en France, par contre en Suède, la ménopause ne semble pas influencer l'apparition d'hypertension.

1.4.2.1.3 Les autres facteurs de risque cardiovasculaire [26, 73]

D'autres facteurs de risque interviennent dans l'apparition de maladies cardiovasculaires sans pour autant être liés à la carence hormonale. On notera :

- L'obésité qui augmente fortement le risque, surtout s'il s'agit d'une obésité de type androïde.
- L'usage du tabac : l'augmentation du risque d'infarctus peut être multipliée par 4 à 8 selon le nombre de cigarettes consommées par jour.
- L'hérédité.

1.4.2.1.4 Que faire ?

Le meilleur traitement reste la prévention :

- Limiter la prise de poids et surveiller son alimentation.
- Eviter la consommation de tabac et d'alcool.
- Pratiquer une activité physique régulière.

Nous verrons dans le Chapitre II que l'intérêt du THS dans la prévention cardiovasculaire est très discuté.

1.4.2.2 L'ostéoporose postménopausique

L'augmentation de l'espérance de vie fait de l'ostéoporose un problème de santé publique qui ne cesse et ne cessera de s'aggraver si on ne parvient pas à prévenir systématiquement ses accidents. A côté de ces perspectives pessimistes, des progrès réels dans les méthodes de diagnostic, de prévention et de

traitement permettent d'être plus optimiste. Un des progrès les plus importants a été de pouvoir désormais identifier la maladie avant la survenue de la première fracture grâce à la mesure de la densité minérale osseuse. D'autres progrès plus récents portent sur des moyens pharmacologiques de prévenir la perte osseuse et la survenue de fractures.

1.4.2.2.1 Chiffres clés [55]

Le risque de fracture chez une femme de 50 ans a été évalué à 40 % pour l'ensemble de fractures ostéoporotiques. Il est de :

- 19 % pour le col du fémur ;
- 16 % pour les tassements vertébraux ;
- 16 % pour le poignet.

L'incidence annuelle des fractures de l'extrémité supérieure du col du fémur en France pour 100 000 personnes est de 170 pour les femmes et 62 pour les hommes.

1.4.2.2.2 Qu'est-ce que l'ostéoporose ? [15, 55, 73, 88]

L'ostéoporose indique un état de déminéralisation du squelette tel que celui-ci n'est plus assez solide pour jouer son rôle de soutien mécanique. Le risque de fracture augmente alors fortement.

Le tissu osseux se présente sous deux formes : l'os cortical qui est la partie dense et compacte à l'extérieur des os, dont l'exemple type est le cylindre creux des os longs (l'os cortical représente à peu près 80 % du squelette) et l'os spongieux ou trabéculaire qui représente 20 % de la masse osseuse. Le renouvellement de l'os trabéculaire se fait quatre à sept fois plus vite que celui de l'os cortical ; la perte osseuse se manifestera donc en premier lieu dans l'os spongieux. On peut alors distinguer deux sortes d'ostéoporose :

	Type I	Type II
Type d'os atteint	Os trabéculaire	Os cortical
Rapport femmes/hommes	6	2
Localisation des fractures	Vertèbres Poignet	Col du fémur
Age moyen d'apparition	62 ans	75 ans
Causes	Ménopause Manque d'estrogènes	vieillesse

Tableau 11 : Les différents types d'ostéoporose. [88]

L'ostéoporose de type I est essentiellement liée à l'arrêt de sécrétion des estrogènes à la ménopause. Celle de type II fait intervenir des mécanismes complexes : alimentation, âge, remaniement osseux, hyperthyroïdie, alcoolisme, anticonvulsivants, hormones.

La dynamique osseuse :

L'os est un tissu en constant remaniement. Il se produit en permanence des phénomènes d'anabolisme, grâce aux ostéoblastes, et un processus de catabolisme lié à l'activité des ostéoclastes.

Ces deux populations cellulaires interviennent de façon successive et coordonnée dans le temps et dans l'espace au sein d'une véritable unité de remodelage du tissu osseux. Cette unité est formée d'une zone antérieure représentée par le foyer d'ostéoclasie, ou cône de résorption, qui creuse une cavité dans l'os préexistant et d'une zone postérieure constituée par le foyer d'apposition destiné à combler la cavité préalablement créée.

Un processus d'activation de nature mal connue, conduit à l'apparition d'un foyer de résorption. Ce dernier est occupé par des ostéoclastes qui vont agir pendant 20 jours environ. La cavité ainsi creusée sera ensuite comblée par un tissu ostéoïde élaboré par les ostéoblastes : cette phase de formation dure environ 80 jours. Ces deux phases sont séparées par une phase intermédiaire dite quiescente de durée variable.

Au fur et à mesure du vieillissement, la durée de vie des ostéoblastes diminue. Ils n'arrivent plus à combler totalement les lacunes de résorption ; le bilan de chaque unité de remodelage devient ainsi déficitaire, conduisant à l'ostéoporose physiologique.

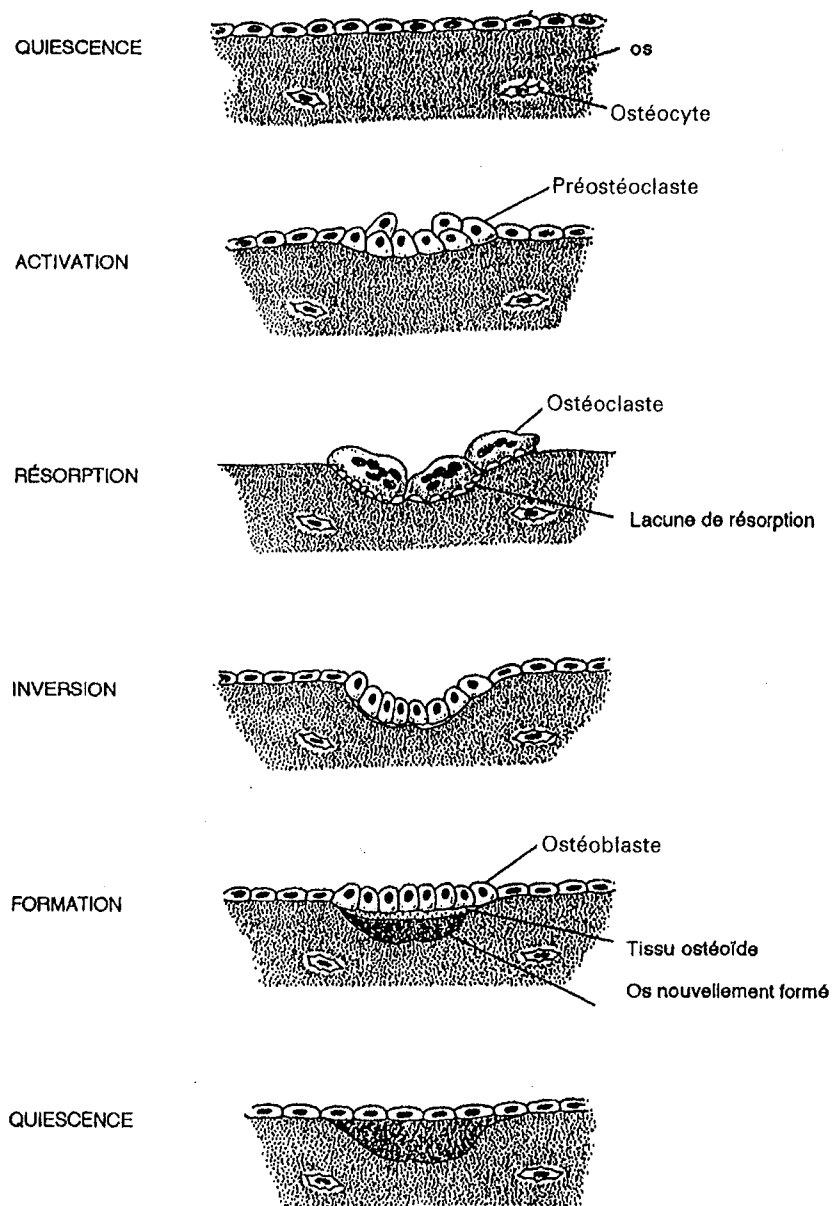


Figure 12 : Le remodelage osseux. [73]

Les effets de la ménopause sur le remodelage osseux :

L'existence au niveau des ostéoblastes de récepteurs spécifiques pour les estrogènes (ainsi que de récepteurs pour la progestérone) a été prouvée . Les hormones féminines sont donc responsables de la protection osseuse par deux mécanismes au moins : par leur activité stimulante au niveau des ostéoblastes équipés de récepteurs et en augmentant la production de calcitonine.

La carence estrogénique provoque une activation du remodelage osseux, l'activité de résorption étant prédominante, il s'ensuit une accélération de la perte osseuse. Cette perte osseuse est évaluée en moyenne à 1.5 % par an lors de deux premières années qui suivent l'arrêt des menstruations. Mais cette perte osseuse se poursuit ensuite. Si l'apparition de phénomènes dégénératifs rend difficile

l'appréciation de la perte osseuse chaque année, celle-ci a été évaluée à 0.5 à 0.8% au niveau de l'extrémité supérieure du fémur.

En réalité, la perte osseuse semble commencer en péri-ménopause, tout au moins en ce qui concerne l'os spongieux.

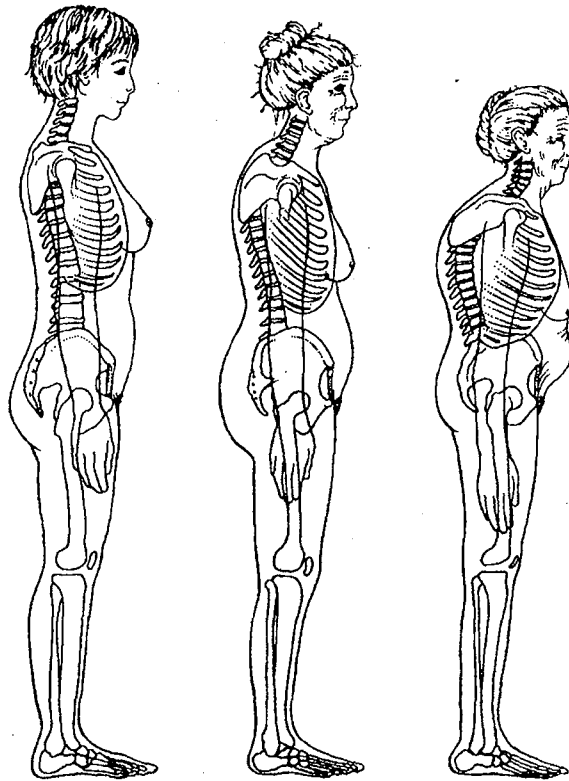


Figure 13: Diminution de la taille par l'ostéoporose et tassement vertébral [88]

Autres facteurs intervenant dans l'évolution de la masse osseuse :

- **La vitamine D** intervient dans la résorption du calcium à partir des intestins . Cette résorption diminue avec l'âge, ce qui s'explique par la diminution de l'équipement enzymatique qui transforme la vitamine D3 en vitamine D active.
- Les parathyroïdes produisent la **parathormone** qui module la teneur en calcium du sang. Cette hormone stimule la destruction osseuse par les ostéoclastes, libérant ainsi le calcium dans le sang. Elle favorise également la transformation de la vitamine D3 en sa forme active. Mais elle n'a pas d'effet sur l'ostéoporose ménopausique.
- La thyroïde qui produit la **calcitonine** d'action opposée à celle de la parathormone. La calcitonine, lorsque le taux de calcium dans le sang augmente, fait baisser le nombre d'ostéoclastes et freine ainsi la destruction osseuse. L'absence d'estrogènes ferait diminuer l'action de la calcitonine.

1.4.2.2.3 Comment évaluer le risque ? [55, 75, 73, 88]

Les facteurs de risques :

Les principaux facteurs de risque d'ostéoporose sont :

- Une ménopause précoce.
- Des facteurs génétiques comme l'hérédité qui est responsable d'environ 50 % du déterminisme d'acquisition du pic de masse osseuse maximum, l'augmentation de la longueur du col fémoral qui favorise la survenue des fractures du col du fémur.
- Une mauvaise nutrition : des apports calciques faibles (inférieur à 1 200 mg/j) pendant la période de croissance post-pubertaire, une carence en vitamine D en particulier chez les sujets âgés vivant en institution (moins de 800 UI/j), associée à un apport calcique faible.
- Liés au mode de vie et à l'environnement : une faible exposition solaire, une intoxication tabagique, éthylique, une vie sédentaire, sans effort physique en charge.
- Certains événements fracturaires : la survenue d'un premier tassement vertébral multiplie le risque d'un nouveau tassement par 5, un antécédent de fracture non vertébrale (poignet, côtes) augmente par 3 le risque de tassement vertébral.
- Certains médicaments : corticostéroïdes, hormones thyroïdiennes, héparine, agonistes de la GnRH.

La densitométrie osseuse : (DMO)

C'est l'examen de choix pour définir une ostéoporose et prévoir, en l'absence de tout symptôme, le risque de fracture ultérieure.

La technique la plus utilisée est l'absorptiométrie biphotonique à rayons X. Elle permet d'explorer n'importe quel tissu osseux, les plus utilisés étant les vertèbres lombaires L1 à L4 et l'extrémité supérieure du fémur.

Les résultats sont exprimés en g/cm^2 . Le T score est égal au nombre d'écart-type ou déviation standard (DS) de la DMO observée par rapport à la moyenne du pic de masse osseuse. Une DS représente environ 12 % de la valeur moyenne adulte jeune. Ainsi, un T score de -2.5 DS signifie une perte osseuse de 30 % par rapport à la moyenne adulte jeune.

Les définitions de l'OMS reposent sur les T scores.

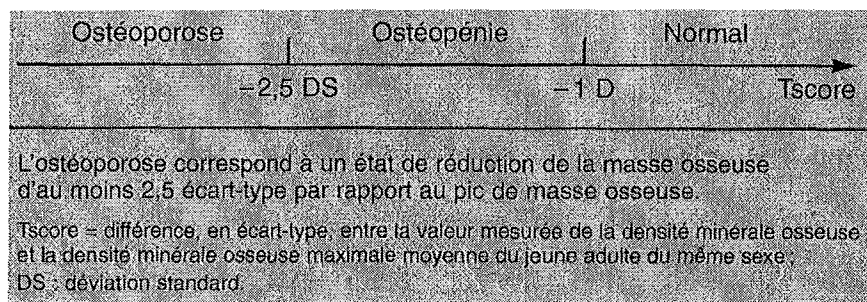


Tableau 12 : Définition de l'ostéoporose selon l'OMS. [55]

1.4.2.2.4 La prévention avant tout [15, 75]

Une bonne prévention peut éviter la survenue de l'ostéoporose à condition qu'elle débute dès la période de croissance.

Il existe deux types de prévention : la prévention primaire qui correspond à l'ensemble des facteurs à mettre en œuvre pour éviter la survenue de l'ostéoporose, et la prévention secondaire qui s'adresse aux personnes atteintes par la maladie, c'est à dire dépistage des patientes à risque ou limiter l'évolution de la maladie.

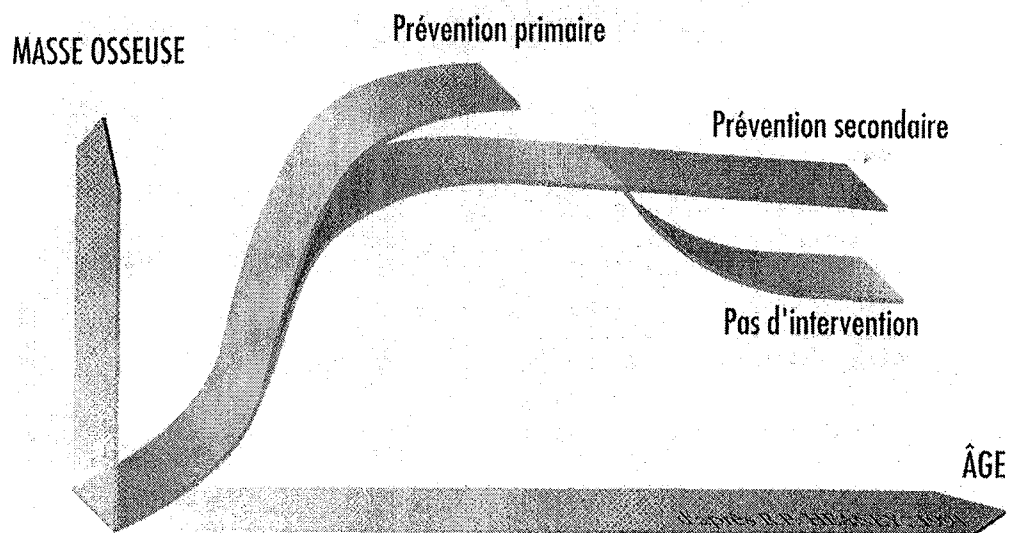


Figure 14: *Impact de la prévention sur la masse osseuse [15]*

Un apport en calcium suffisant :

Le calcium est nécessaire tout au long de la vie et en particulier en période de croissance, de grossesse et de ménopause. L'adolescence est une période clé pour le capital osseux, ainsi le calcium est particulièrement important à cette période : c'est la garantie de pouvoir continuer à mener au 3^{ème} âge une vie normale sans risque de fracture.

	<i>Apport calcique quotidien optimal (mg)</i>
<i>Femmes</i>	
25-50 ans	1 000
50-65 ans (ménopausées) sous œstrogènes	1 000
sans œstrogènes	1 500
après 65 ans	1 500
grossesse <i>et al.</i> lactement	1 200-1 500
<i>Hommes</i>	
25-65 ans	1 000
après 65 ans	1 500
<i>Adolescents/jeunes adultes</i>	1 200-1 500
<i>Enfants</i>	
6-10 ans	800-1 200
1-5 ans	800
<i>Nourrissons</i>	
6 mois-1 an	600
naissance-6 mois	400

Tableau 13 : *Apports calciques recommandés en fonction de l'âge. [26]*

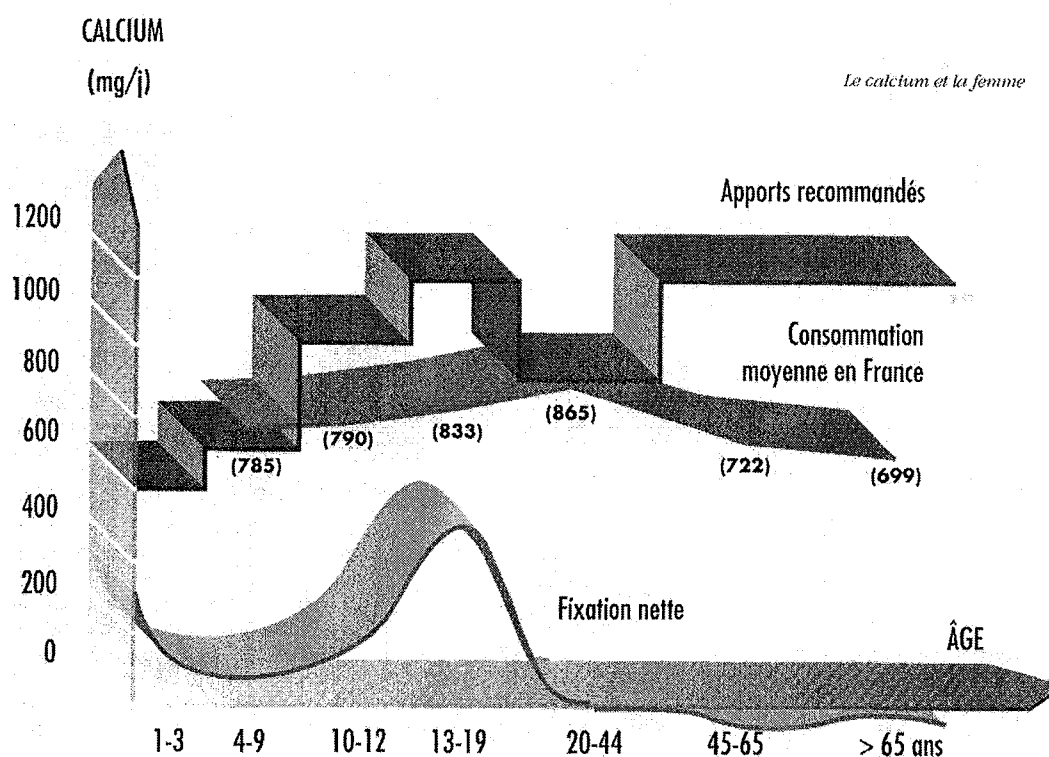


Figure 15: *Apports nutritionnels conseillés en France [15]*

En pratique la consommation de produits laitiers en quantité suffisante permet d'assurer la couverture des besoins calciques : ils représentent 60 à 80 % des apports alimentaires en calcium. Le calcium qu'ils contiennent se trouve également sous forme particulièrement bien assimilable.

Les légumes, les fruits, les céréales et les eaux de boisson complètent les apports en calcium du lait.

ALIMENT (QUANTITE CORRESPONDANT A UNE PORTION MOYENNE)	Apport en calcium (mg)
LAIT : 1 VERRE (100 ML)	120
1 YAOURT (125G)	150
FROMAGE A PATE CUITE (30G)	263
FROMAGE A PATE MOLLE (30G)	120
VIANDE ET POISSON (120G)	15
1 OEUF	28
POMMES DE TERRE (200G)	20
PATES (50G)	10
LEGUMES VERTS (200G)	94
EAU DU ROBINET (100ML)	9
EAU MINERALE (100ML) :	
Badoit	22
Contrexéville	46
Vittel/Hépar	55

Tableau 14 : Les apports calciques de l'alimentation. [75]

S'il n'est pas possible de corriger les carences calciques alimentaires, il faut alors mettre en œuvre une substitution calcique à raison de 1g par jour.

Sans oublier la vitamine D :

Il faut recommander l'exposition au soleil et la consommation de poissons gras (thons, maquereaux, harengs).

Au delà de 70 ans, la supplémentation est systématique du fait du manque d'exposition solaire aux doses de 800 UI/j en vitamine D3.

L'hygiène de vie :

On recommande une activité physique régulière, une réduction de la consommation d'alcool et de tabac, éviter les régimes amaigrissants.

1.4.2.2.5 L'instauration d'un THS dès la ménopause

Ce traitement permet de diminuer de moitié le risque fracturaire. Il reste tout de même efficace même s'il n'est prescrit qu'après 65 ans.

1.4.2.2.6 Les autres traitements [75]

Les modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes (SERMs) :

Ils sont dotés de propriétés tantôt pro-estrogènes, tantôt anti-estrogènes en fonction du tissu où ils agissent.

Le raloxifène (EVISTA®) a une action proche des estrogènes sur le tissu osseux et agit au contraire comme anti-estrogènes sur le tissu mammaire et utérin. Il est susceptible de diminuer d'environ 40 % le risque de fractures vertébrales et également de diminuer le risque de cancer du sein.

Les biphosphonates :

Ce sont des inhibiteurs de la résorption osseuse. Ils sont indiqués dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Alendronate (FOSAMAX®) à 10 mg/j diminue l'incidence de 50 % chez les patientes sans antécédents fracturaires.

Etidronate (DIDRONEL®) en traitement cyclique de 14 jours prévient les fractures vertébrales chez les patientes à antécédents.

Acide risédronique (ACTONEL®) à 5 mg/j.

Les sels de fluor :

Le fluor augmente la densité minérale osseuse mais des doutes subsistent sur la qualité de l'os formé.

Les sels de fluor ont été retirés par l'AFSSAPS en janvier 2002 en raison d'un risque de fluorose.

La tibolone (LIVIAL®) :

Première molécule à mi-chemin entre THS et SERM, est indiquée dans le traitement de la ménopause.

Les études de pharmacodynamie montrent qu'elle réduit de plus la perte osseuse postménopausique, bien que cette utilisation reste hors AMM en France.

1.4.2.3 Les cancers à la ménopause : un problème hormonal

Les hormones jouent un rôle certain dans le développement des cancers au niveau des organes cibles hormono-dépendants. Cependant les mécanismes d'action sont encore mal connus.

Le cancer résulte de la transformation maligne de cellules ayant subi une cascade de mutations. La plupart de ces mutations sont acquises accidentellement à la suite de l'exposition à des agents génotoxiques. Il existe cependant des formes héréditaires qui affectent des individus chez lesquels toutes les cellules de l'organisme portent une mutation constitutionnelle qui est donc génétiquement transmise.

On décrit quatre étapes dans le processus de la carcinogénèse :

- **L'initiation** qui correspond à la présence de mutations irréversibles.

- **La promotion** qui correspond à une phase de multiplication des cellules mutées ; jusqu'à cette dernière phase, le processus de multiplication cellulaire reste réversible et peut régresser.

- **La conversion** qui correspond à la survenue de cellules cancéreuses immortelles, phase ultime de la carcinogénèse.

- **La progression** qui aboutit au clonage des cellules immortelles.

Le cancer se définit donc comme une multiplication anarchique et non soumise aux mécanismes de régulation de cellules d'un certain tissu.

Il y a des différences notoires dans la fréquence des divers cancers, non seulement en fonction de la situation géographique et du sexe, mais aussi en fonction de l'âge et d'un éventuel comportement à risque.

[88, 43]

Chez les femmes, la fréquence des tumeurs est la suivante :

Sein	33 %
Côlon et rectum	15 %
Col de l'utérus	5 %
Ovaires	5 %
Utérus	4 %
Estomac	4 %
Poumon	4 %
Léucémie	3 %
Vessie	3 %

Tableau 15 : Les cancers les plus fréquents chez la femme. [88]

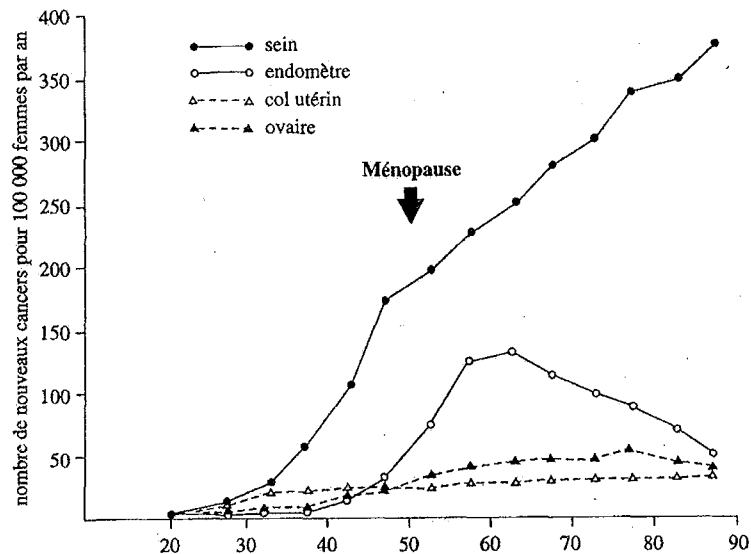


Figure 16: Evolution de la fréquence des cancers en fonction de l'âge [88]

Le risque de développer un cancer gynécologique devient maximal entre 40 et 50 ans et il perdure pendant plusieurs années. Il n'y a qu'une seule exception à cette règle : le cancer du sein dont le risque d'apparition s'accroît tout au long de la vie.

1.4.2.3.1 Le cancer du sein

Le cancer du sein sera abordé dans le chapitre II.

1.4.2.3.2 Le cancer de l'endomètre [73, 88]

Le cancer de l'endomètre est une tumeur relativement fréquente. Il s'agit d'une tumeur typiquement postménopausique : la fréquence maximale se situe entre 50 et 60 ans.

Les facteurs de risque :

- La géographie : on le trouve principalement dans les pays développés.
- L'âge.
- L'obésité : double le risque, qui augmente lorsqu'elle s'accompagne de diabète ou d'hypertension.
- Le fait de n'avoir jamais eu d'enfants multiplie le risque par 2.5.

- La ménopause tardive.
- L'excès d'estrogènes.
- Le THS par les estrogènes.
- La pilule contraceptive classique combinant des progestatifs aux estrogènes aurait un effet protecteur.

L'évolution s'étale sur plusieurs années avec en premier stade une hyperplasie de l'endomètre. Il n'y a en général qu'un seul signe suspect : des pertes de sang vaginales anormales.

Comme tous les cancers les règles sont identiques : plus tôt on le détecte, meilleures sont les chances de guérison.

Le dépistage se fait par frottis au niveau du col utérin, éventuellement une échographie endovaginale pour les cas à risque.

Un test au progestatifs peut également être préconisé pendant cinq jours à des femmes postménopausées n'ayant pas eu de THS : si la muqueuse utérine est fine et atrophique il n'y aura pas de saignements.

La prévention de ce type de cancer reste les progestatifs en administration périodique pendant le climatère⁷. Ils sont conseillés aux femmes à partir de 45 ans .

1.4.2.3.3 Le cancer du col utérin [88]

Il affecte surtout les femmes lors du climatère. Sa fréquence augmente jusque 50 ans et se stabilise après.

Les facteurs de risque sont les suivants :

- Une activité sexuelle précoce.
- Des partenaires multiples ou un partenaire ayant des partenaires multiples.
- Une infection au virus herpétique de type II.
- Le tabagisme.
- Une infection par le virus HPV⁸.
- La pilule.
- Une immunité déficiente ou les femmes atteintes du SIDA.

Comme le cancer de l'endomètre, le cancer du col n'a qu'un signal d'appel : des pertes de sang vaginales anormales, en dehors ou lors des rapports. Ce cancer attaque les organes voisins les plus proches : la vessie, l'utérus, le rectum et le vagin.

Le dépistage reste aisé grâce aux frottis. La coloscopie reste un autre moyen de dépistage puisqu'elle permet d'examiner le col de l'utérus à l'aide de loupes grossissantes.

⁷ pérимénopause

⁸ Human Papilloma Virus responsable des verrues et condylomes de la vulve.

1.4.2.3.4 Le cancer de l'ovaire [73, 88]

Le risque est limité : chaque femme court un risque de 1.4% d'avoir un jour un cancer de l'ovaire. La tumeur ne donne aucun symptôme d'appel ce qui explique pourquoi on ne le découvre que quand il est trop tard.

Les mécanismes de cancérisation sont mal connus et le dépistage difficile. Parmi les facteurs de risque il y a probablement :

- L'hérédité.
- L'âge.
- La géographie : plus de risque dans les pays industrialisés.
- La nulliparité.
- La puberté précoce et une ménopause tardive.
- L'utilisation de la pilule paraît protéger.

1.4.2.4 Les troubles cognitifs et la maladie d'Alzheimer [26, 73, 3]

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences dégénératives : 50 à 75% de toutes les démences. Globalement, on admet que 6 à 8% des sujets de plus de 60 ans sont atteints, que la prévalence de la maladie double tous les 5 ans après 60 ans et que 30% de la population âgée de 85 ans ou plus ont une maladie d'Alzheimer. D'autre part les femmes sont atteintes deux fois plus fréquemment que les hommes, cette proportion augmentant avec l'âge, peut être en partie en raison d'une espérance de vie plus longue.

Prévalence	Homme	Femme
65-74 ans	2%	2%
75-84 ans	7%	12%
Plus de 85 ans	25%	33%

Tableau 16 : La maladie d'Alzheimer en France⁹ [3]

Les principaux facteurs de risque sont l'âge et la génétique.

⁹ D'après le Comité d'Education Sanitaire et Social de la Pharmacie Française.

Facteurs éventuels de risque	Facteurs éventuels de protection
Augmentation d'âge Antécédent familial de démence Forme E4 de l'apolipoprotéine E Mutations sur les locus spécifiques des chromosomes 1, 14 et 21 Antécédent familial de trisomie 21 Sexe féminin Dépression Traumatisme crânien Dysthyroïdie Bas niveau d'éducation Solvants Aluminium	Estrogénothérapie de substitution Anti-inflammatoires Anti-oxydants Tabac

Tableau 17 : Principaux facteurs de risque ou de protection de la maladie d'Alzheimer. [73]

Cette maladie se caractérise par des plaques séniles formées de dépôts extracellulaires de substance amyloïde constituée par un peptide bêta-A4 et des dégénérescences neurofibrillaires constituées d'agrégats de protéines tau hyperphosphorylées. L'ensemble de ces lésions concerne un certain nombre de zones cérébrales, en particulier les voies cholinergiques.

Le début de la maladie est insidieux et se confond souvent avec le vieillissement normal non pathologique. Les différents signes sont :

- Des troubles de la mémoire touchant des faits récents,
- Des erreurs dans les notions de temps et d'espace,
- Des troubles du langage avec un manque de mots,
- Des erreurs dans l'habillement, dans la vie quotidienne,
- Des troubles cognitifs : mémoire, difficulté à se concentrer, perte d'initiative,
- Dépression, délire de persécution, hallucinations,
- Agitation, dérèglement du sommeil, agressivité.

Des séries d'études ont permis de mettre en évidence les nombreuses propriétés des estrogènes sur le cerveau. Ceux-ci, via des effets de type génomique et non génomique, jouent un rôle majeur dans les phénomènes de plasticité en favorisant la synaptogénèse, de croissance et de protection neuronale.

Cette amélioration concerne surtout les formes peu évoluées de la maladie.

La thérapie estrogénique de substitution est depuis peu reconnue comme un facteur protecteur possible contre le développement d'une maladie d'Alzheimer chez la femme ménopausée. Toutefois l'adjonction d'un progestatif de synthèse semble susceptible de diminuer l'effet bénéfique des estrogènes.

Le THS n'est bien entendu pas le traitement principal de la maladie d'Alzheimer, mais associé au COGNEX® (tacrine) ou à l'ARICEPT® (donépézil), on obtient des résultats supérieurs.

**2 – LE THS, SES MODALITES, SES EFFETS
SECONDAIRES ET SES CONTRE-INDICATIONS**

2.1 Rappels sur le THS

2.1.1 Définition [62, 83]

Le traitement hormonal substitutif, appelé THS, consiste à substituer des hormones à celles que les ovaires sécrétaient avant la ménopause, à savoir :

- les estrogènes tout au long du cycle,
- la progestérone ou un de ses dérivés, appelés progestatifs, normalement sécrétée depuis l'ovulation jusqu'aux règles suivantes.

Ce THS a donc pour objectif de traiter l'ensemble des conséquences de la ménopause en particulier les complications liées à la carence estrogénique :

- Les troubles vasomoteurs :
 - Bouffées de chaleur.
 - Sueurs nocturnes.
 - Maux de tête.
 - Insomnies.
 - Dépression.
- Les conséquences tissulaires et pelviennes.
- Les conséquences sur la sexualité.
- Les conséquences cardiovasculaires.
- L'ostéoporose.

Le THS est ainsi le seul traitement capable de prendre en charge les manifestations à court terme et à long terme de la ménopause, et de ce fait il permet l'amélioration de la qualité de vie des femmes traitées.

L'amélioration de la qualité de vie a d'ailleurs été rapportée au travers de nombreuses études dont celles de Wiklund et coll comparant 59 femmes ménopausées avant et après traitement à 200 femmes normalement réglées. Quel que soit le paramètre étudié, on constate une détérioration chez les femmes ménopausées et un retour sensiblement identique à l'état des femmes réglées après hormonothérapie substitutive.

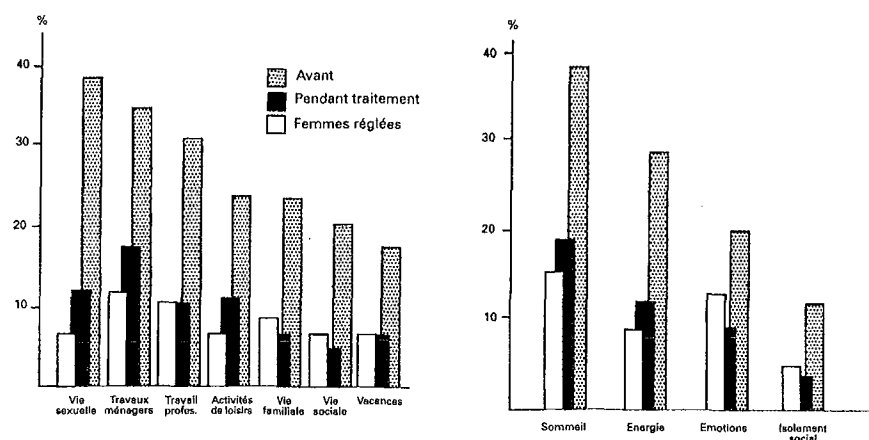


Figure 17 : Amélioration de la qualité de vie des femmes sous THS¹⁰ [73]

Un travail plus récent en France sur 351 femmes ménopausées a abouti à des résultats comparables. Deux groupes ont été étudiés : le premier en phase estrogénique (E) du traitement (divers estrogènes pris du 1^{er} au 24^{ème} jour du cycle) et le second en phase estroprogestative (EP) du traitement (5 mg d'acétate de noméggestrol du 13^{ème} au 24^{ème} jour).

	Groupe E moyenne		Groupe EP moyenne		Amélioration moyenne %
	avant	après	avant	après	
Bouffées de chaleur	43.2	4.3	48.1	7.4	>80
Difficultés endormissement	26.3	13.4	23.8	13.2	40
Nervosité	32.9	11	32.8	13.4	60
Sensation rejet	5.59	2.74	6.75	2.16	50
Dyspareunie	16.5	4.7	17.1	3.3	70
Envie sexualité	19.7	24.9	25.5	28.8	10

Tableau 18 : Amélioration de la qualité de vie selon Zartarian¹¹ [73]

2.1.2 Qui traiter ? [78 , 42]

En l'absence de contre-indication, les sujets qui devraient bénéficier de façon préférentielle d'un THS sont les femmes :

- Gênées par les troubles climatiques en particulier vasomoteurs, cette gêne pouvant être fonctionnelle, physique ou psychologique.
- Ayant eu une ménopause précoce, naturelle ou artificielle (chirurgicale le plus souvent ou par irradiation ou chimiothérapie).

¹⁰ Valeurs moyennes(%) de paramètres de qualité de vie évaluées par le « Nottingham Health Profile » chez 59 femmes ménopausées avant et sous estrogénothérapie, comparées à 200 femmes réglées, 1992.

¹¹ Evolution de l'intensité moyenne de la gêne avant et après THS, étude de Zartarian, 1997.

- Présentant un risque particulier d'ostéoporose. On notera les facteurs de risque de l'ostéoporose :
 - La maigreur.
 - La corticothérapie au long court.
 - La ménopause précoce ou chirurgicale.
 - La pathologie thyroïdienne.
 - Un fort antécédent familial d'ostéoporose.
- Informées, réclamant spontanément un traitement pour préserver leur qualité de vie, leur peau, leur sexualité, leur squelette ou encore leur appareil cardiovasculaire.

En cas de contre-indication relative, la décision de traiter est prise cas par cas, en fonction de l'intérêt de la patiente, de l'importance de la pathologie préexistante et de son évolution sous THS quand on a décidé de traiter.

2.1.3 Aspects pharmacologiques du traitement

L'impact thérapeutique du THS, comme celui de tout traitement médicamenteux, dépend de quelques éléments fondamentaux :

- Le type de molécule utilisée.
- La voie d'administration.
- La galénique choisie.
- La dose.
- La fréquence d'administration et l'intervalle entre deux prises.
- La durée du traitement.

2.1.3.1 Les molécules utilisées [73, 43, 62]

De nombreuses hormones sont proposées pour traiter les conséquences de la carence estrogénique post-ménopausique. Quel que soit le produit, quelle qu'en soit la voie d'administration, il est certain qu'il est impossible à l'heure actuelle de prétendre remplacer intégralement une sécrétion ovarienne normale.

Les sécrétions ovariennes sont permanentes, c'est à dire étalées sur 24 heures d'une journée et déversées directement dans la circulation sanguine. Les hormones utilisées en thérapeutique sont, en ce qui concerne la voie orale, administrées une fois par jour ; la durée de demi-vie plasmatique de certaines d'entre elles n'excède pas quelques heures.

Certains estrogènes pris *per os* sont immédiatement convertis en un produit différent ; l'estradiol par exemple est en grande partie converti en estrone. De même certains progestatifs de synthèse sont en réalité des pro-hormones.

De plus il existe selon les individus de grandes variations d'absorption des stéroïdes sexuels.

2.1.3.1.1 Les estrogènes

Presque tous les estrogènes utilisés sont en réalité synthétisés en usine. La distinction actuellement établie entre estrogènes naturels et estrogènes de synthèse repose essentiellement sur la formule chimique.

2.1.3.1.1.1 Classification

Les estrogènes naturels

Les estrogènes naturels sont, par définition, ceux sécrétés par l'ovaire :

Le **17 β estradiol (E2)** constitue le produit de référence. Il est produit par les cellules de la thèque interne du follicule. C'est l'estrogène physiologique principal utilisé en thérapeutique, tant sous forme native que sous forme dérivée.

Longtemps actif uniquement par voie parentérale, il peut désormais être utilisé :

- *Per os*, grâce à la micronisation des particules qui lui permet de résister à la traversée hépatique.
- Par voie percutanée, en gel.
- Par voie transcutanée, par timbre.
- Par voie nasale : spray.
- Par voie vaginale : anneaux(en expérimentation), crèmes ou ovules à tropisme essentiellement local.

L'**estrone (E1)** produite pour 50% par l'ovaire et pour le reste par la conversion de l'estradiol.

L'**estriol (E3)**, métabolite hépatique des deux précédents.

Les esters du 17 β estradiol sont des dérivés esters des molécules précédentes qui sont métabolisés dans l'organisme en dérivés naturels.

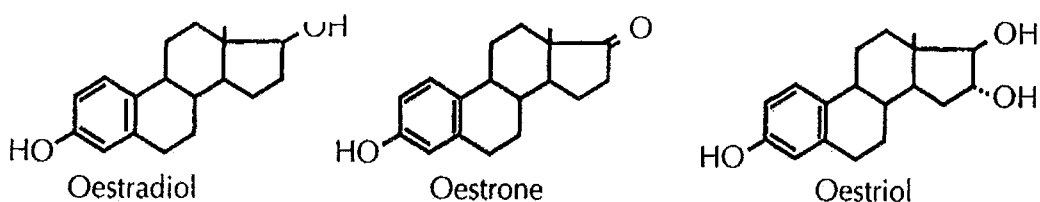


Figure 18 : Estrogènes naturels [43]

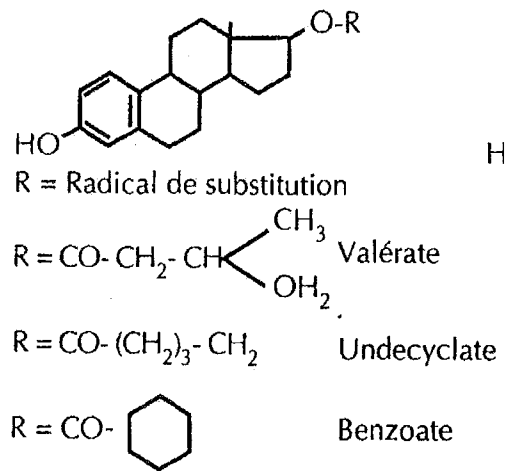


Figure 19 : Esters de l'estradiol [43]

On utilise principalement l'estradiol et le valérate d'estradiol dans les traitements hormonaux.

Les estrogènes de synthèse

Ils sont stéroïdiens (possédant un radical éthinyl en C17 qui empêche leur transformation en dérivés naturels) ou non stéroïdiens (ne possédant pas la structure d'hormones stéroïdiennes).

L'éthinyl-estradiol, le chef de file n'est plus utilisé actuellement dans le THS, mais seulement en contraception.

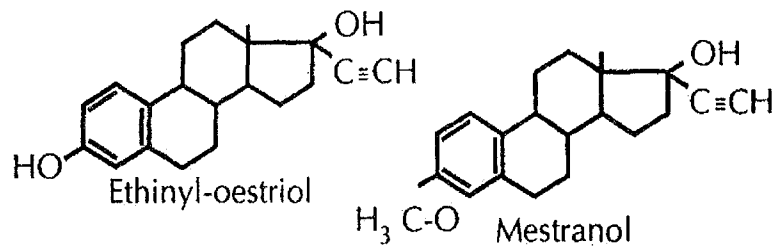


Figure 20 : Estrogènes synthétiques stéroïdiens [43]

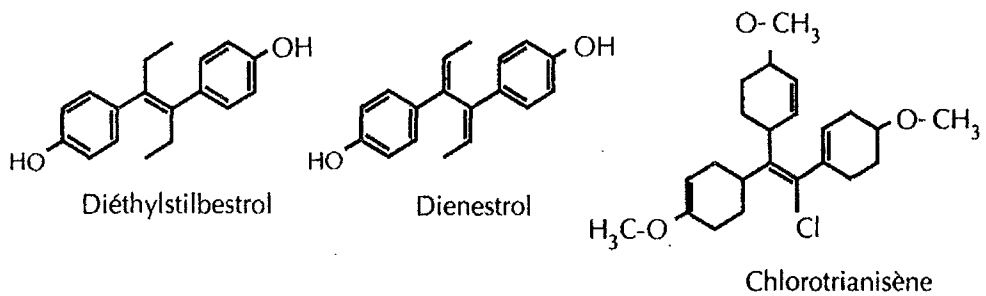


Figure 21 : Estrogènes synthétiques non stéroïdiens [43]

Les estrogènes conjugués équins

Extraits d'urine de jument gravide, ces estrogènes sont disponibles en comprimés renfermant plusieurs estrogènes essentiellement sous forme de sulfates.

2.1.3.1.1.2 Le devenir des estrogènes dans l'organisme

Circulation plasmatique

Un estrogène administré en thérapeutique circule dans le plasma sous plusieurs formes : libre, liée ou conjuguée.

- Libre : c'est, en principe, la seule forme active de l'hormone.
- Liée à une protéine : Sex Binding Protein (SBP) ou Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) essentiellement, et albumine. La liaison est non covalente et réversible. Il existe un équilibre permanent entre fraction liée et fraction libre, défini par une constante d'association. Celle-ci pourra varier sous l'influence d'autres médicaments : ainsi la synthèse hépatique de la SBP, accrue par les estrogènes, est au contraire diminuée par les androgènes ou certains progestatifs. Ces circonstances pourront donc modifier le taux de la fraction libre des stéroïdes sexuels circulants, E2 et testostérone essentiellement.
- Conjuguée : qui représente théoriquement un processus d'élimination de l'hormone.

En réalité, les fractions d'estrogènes liées aux protéines ou conjuguées peuvent redevenir actives, ces formes circulantes servant en quelque sorte de réservoir.

Taux plasmatiques physiologiques

Les taux plasmatiques de l'hormone sont dépendants :

- De sa clairance métabolique : celle-ci sera plus élevée si la proportion d'hormones libres est plus grande.
- De son volume de distribution.

Captation des estrogènes

Celle-ci varie selon la nature du tissu concerné et selon la forme sous laquelle se présente l'hormone (par exemple la forme liée à l'albumine pénètre plus facilement la barrière cellulaire, notamment au niveau de l'utérus).

Fixation sur les récepteurs

L'estrogène qui a pénétré dans la cellule traverse le cytoplasme et va se fixer sur son récepteur nucléaire. De cette rétention au niveau du noyau de la cellule dépend l'effet estrogénique de la molécule.

On distingue deux types de molécules :

- Les estrogènes forts, dont le temps de fixation au niveau du noyau est long (E2 et estrogènes de synthèse).

- Les estrogènes faibles, dont le temps de fixation est insuffisamment long pour permettre la mise en route des processus biochimiques nécessaires pour un quelconque effet métabolique.

Métabolisme des estrogènes

La métabolisation des estrogènes est complexe :

- Interconversion entre 17β estradiol et estrone,
- Conjugaison : le sulfate d'estrone est le plus abondant des estrogènes circulants, bien que moins actif que le 17β estradiol. Sa clairance métabolique est faible, ce qui laisse penser que le sulfate d'estrone constitue une forme de réserve des estrogènes, utilisable par les tissus disposant du capital enzymatique nécessaire à la scission du sulfate d'estrone pour libérer l'estrone.

De même on sait que le foie est capable de scinder les molécules de sulfate d'estradiol pour libérer l'estradiol.

Facteurs susceptibles de modifier la biodisponibilité des estrogènes

Un certain nombre de facteurs sont susceptibles de modifier la quantité d'estrogènes circulant dans l'organisme.

- Poids : les taux circulants d'estrogènes seraient plus élevés chez les femmes maigres.
- Age : la clairance métabolique de l'E2 diminue avec l'âge.
- Tabac : les taux d'E2 libres sont plus bas et ceux de sulfate d'estrone plus élevés chez les fumeuses ; ces modifications dose-dépendantes restent très modérées avec les posologies d'E2 habituellement utilisées.
- Alcool : augmentation relativement importante des taux circulants d'E2, aussi bien après prise orale qu'administration transdermique de ce dernier.
- Prise simultanée de certains médicaments : les inducteurs enzymatiques hépatiques accélèrent le métabolisme des estrogènes, c'est le cas de la rifampicine et de plusieurs anti-épileptiques : phénytoïne, phénobarbital, primidone, carbamazépine, de la griséofulvine.
- Alimentation : le jus de pamplemousse provoque une augmentation des taux plasmatiques d'E2. Un régime pauvre en graisse et riche en protéines stimule l'activité du cytochrome P450, favorisant la formation de dérivés hydroxylés en C2.

2.1.3.1.1.3 Les différentes voies d'administration des estrogènes

La voie orale

L'organisme possède un ensemble d'enzymes hépatiques et digestives pour canaliser la surcharge en hormones (notamment surcharge par apport alimentaire). De ce fait, l'absorption des hormones par voie orale est difficile. Il faut trouver des artifices pour qu'une quantité nécessaire d'hormones puisse passer la barrière digestive et hépatique afin de fournir l'effet thérapeutique attendu. Certaines

hormones ont été rendues indestructibles, c'est le cas des hormones de synthèse. Par contre le 17β estradiol tel quel est un produit peu actif par voie orale.

Même si la voie orale apporte une bonne compliance, elle est caractérisée par l'effet de premier passage hépatique qui peut provoquer certaines modifications : augmentation de la synthèse de facteurs de coagulation, augmentation de lipoprotéines plasmatiques pouvant entraîner des troubles du métabolisme avec notamment augmentation des triglycérides, augmentation de la production d'angiotensinogène.

Un des avantages de la voie orale se trouve au niveau des lipoprotéines HDL. En effet, on constate une augmentation des HDL du fait de l'effet du premier passage hépatique, ce qui pourrait constituer une voie de choix pour les femmes souffrant d'hypercholestérolémie isolée. Par contre elle est à rejeter chez celles souffrant d'hypertension, présentant une hypertriglycéridémie ou encore ayant un risque thrombo-embolique. Il faut donc recourir dans certains cas à d'autres voies pour éviter cet effet de premier passage hépatique.

La voie percutanée

Elle consiste en l'administration de 17β estradiol incorporé à un gel hydroalcoolique permettant une pénétration de l'hormone dans la couche cornée de l'épiderme en quelques minutes, puis sa diffusion dans le derme et ses plexus capillaires en quelques heures. Les taux plasmatiques s'élèvent en quelques heures pour atteindre un niveau d'équilibre en 3 à 5 jours.

On estime à 10% de la dose administrée celle atteignant la circulation générale.

L'absorption de l'E2 dépend de la surface d'application cutanée, des constituants de la forme galénique, mais aussi des caractéristiques biologiques de la peau. Il faut donc faire attention aux facteurs pouvant influencer l'absorption cutanée :

- La température.
- Les lésions ou maladies de peau.
- L'âge.
- L'hydratation.
- Le site d'application.
- L'individu.

La voie cutanée évite l'effet de premier passage hépatique. La dose quotidienne administrée est ainsi plus faible.

Ces gels sont présentés sous forme de flacon avec pompe doseuse ou de tube équipé d'une réglette applicatrice.

Les systèmes transdermiques ou patches

Par rapport aux formes gels, les systèmes transdermiques ou TTS (Transdermal Therapeutic System) offrent l'avantage d'une grande précision dans la dose administrée, la surface de contact et la durée du contact.

Les systèmes transdermiques sont définis par leur surface, leur concentration initiale en principe actif et la vitesse de libération.

On caractérise enfin le TTS par la quantité de médicament délivrée par jour. Cette quantité est toujours nettement inférieure à la dose introduite dans le dispositif afin de maintenir un gradient de concentration par rapport au derme.

Il existe actuellement plusieurs types de timbres :

- Les systèmes délivrant l'E2 à taux constants pendant 3 à 4 jours : les systèmes à réservoir dans lesquels une solution alcoolique assure la pénétration dermique de l'E2, et les systèmes dits matriciels. Ces derniers sont constitués d'une matrice faite d'un mélange polymérique autoadhésif contenant l'estradiol. La face adhérente est recouverte d'un film protecteur siliconé.

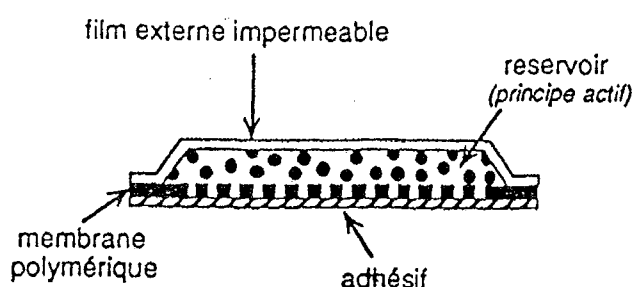


Figure 22 : Coupe d'un système transdermique de type réservoir

Sont libérées, selon la surface cutanée couverte par le patch (5, 10 ou 20 cm²), des doses de 0.025, 0.050 ou 0.1mg/j de 17 β estradiol. Les taux plasmatiques ainsi obtenus sont, en moyenne, respectivement de 25, 50 et 75 pg/ml. Un patch à 0.05mg (4mg de E2) donne des taux plasmatiques équivalents à une dose de 1.5mg de gel alcoolique.

Un pic plasmatique se dessine en 4 à 6 heures, suivi du taux plasmatique relativement constant pendant 72 heures environ. Ceux-ci fonction de la superficie du timbre sont de l'ordre de 40 à 100 pg/ml.

- Les systèmes délivrant l'E2 à taux constants pendant 7 jours.

Dans tous les cas, et comme pour les gels, il n'y a pas de premier passage hépatique.

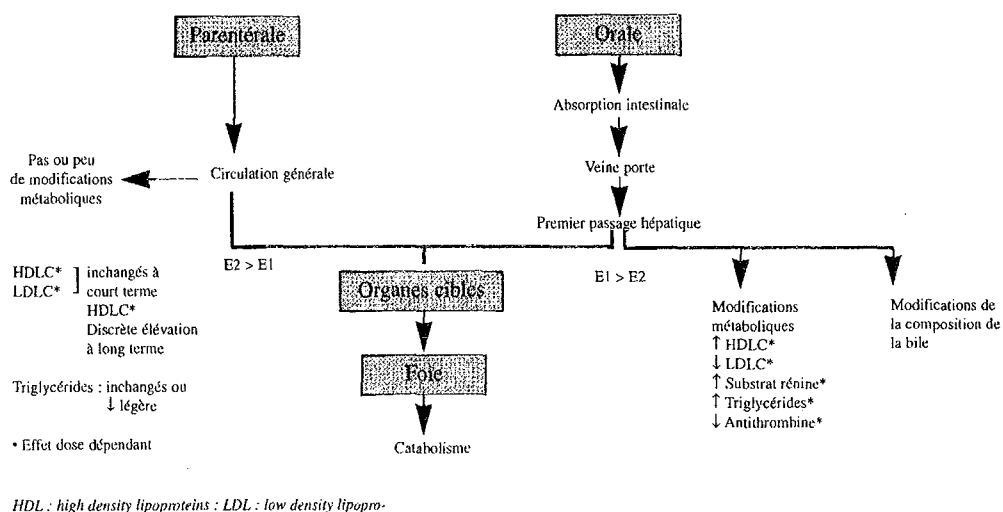


Figure 23 : Avantages/ inconvénients des différentes voies d'administration des estrogènes [73]

La voie vaginale

Les estrogènes franchissent aisément la muqueuse vaginale, mais la quantité d'hormones absorbée fluctue selon l'état de la muqueuse. Le passage est plus rapide en cas de muqueuse atrophique, ce qui peut nécessiter un ajustement thérapeutique un fois la trophicité normale restaurée.

Dans l'ensemble, le passage est rapide.

Mais cette voie d'administration est rarement utilisée, sauf à des fins thérapeutiques purement locales (troubles trophiques), car le passage plasmatique varie pendant la journée ou d'un jour à l'autre (vascularisation vaginale très variable).

La voie nasale [39]

Toute nouvelle voie d'administration, une seule forme est commercialisée en France : AERODIOL®

La muqueuse nasale présente de nombreuses particularités. Elle est fine et offre une large surface d'absorption (environ 150 cm²). Sa vascularisation très riche permet une absorption importante et rapide des substances. Malgré son équipement enzymatique complexe, il n'y a pas de métabolisme significatif de l'estradiol. Administré par cette voie, l'estradiol va donc se retrouver sous forme inchangée dans le sang.

Nous verrons plus en détail les effets pharmacologiques de AERODIOL® dans le chapitre IV.

2.1.3.1.1.4 Les spécialités disponibles

Estrogènes naturels :

<i>Spécialité</i>	<i>Nature</i>	<i>Présentation</i>	<i>SS</i>
ESTROFEM®	E2 micro	Cp à 2 mg Cp à 1 mg	NR
ESTREVA®	E2	Cp à 1.5 mg	R
PROGYNOVA®	E2 valérate	Cp à 2 mg Cp à 1 mg	NR
OROMONE®	E2 micro	Cp à 2 mg Cp à 1 mg	R
PROVAMES®	E2 micro	Cp à 2 mg Cp à 1 mg	R
PHYSIOGINE®	E2	Cp à 1 mg	R
OESTROGEL®	E2	Gel percutané 1 mesure 1.5 mg/j	R
OESTRODOSE®	E2	Gel 2 pressions=1.5 mg	R
Flacon doseur ESTREVA®	E2	Gel 3 pressions=1.5mg	R
DELIDOSE®	E2	Gel sachet 0.5 mg/0.5g 1 mg/1g	R
ESTRADERM®	E2	Patch 25, 50, 100 mcg/j	R
SYSTEM®	E2	Patch 50 mcg/j	NR
OESCLIM®/MENOEST®	E2	Patch 25, 37.5, 50, 75 mcg/j	R
DERMESTRIL®	E2	Patch 25, 50, 100 mcg/j	R
THAIS®	E2	Patch 25, 50, 100 mcg/j	R
CLIMARA®	E2	Patch hebdomadaire 50 mcg/j	R
ESTRAPATCH®	E2	Patch hebdomadaire 40, 60 mcg/j	R
FEMSEPT®	E2	Patch hebdomadaire 50, 75, 100 mcg/j	R
DERMESTRIL SEPTEM®	E2	Patch hebdomadaire 25, 50, 75 mcg/j	R
THAIS SEPT®	E2	Patch hebdomadaire 25, 50, 75 mcg/j	R

Estrogènes conjugués équins :

PREMARIN®	<u>EQUINS</u>	Cp à 0.625 mg Cp à 1.25 mg	<u>NR</u>
-----------	---------------	-------------------------------	-----------

Tableau 19 : Estrogènes utilisés en THS [d'après Dorosz 2002]¹²

¹² Liste non exhaustive.

2.1.3.1.2 Les progestatifs utilisés [73, 43]

De nombreux progestatifs sont proposés en France pour compléter l'estrogénothérapie des femmes ménopausées.

Les progestatifs exercent au niveau de la muqueuse utérine un effet anti-estrogénique et sont utilisés dans le THS pour contrebalancer les effets mitotiques des estrogènes sur l'endomètre.

A ce niveau, la progestérone et les progestatifs s'opposent à l'action du 17 β estradiol par :

- Inhibition de la synthèse des récepteurs du 17 β estradiol,
- Activation de la 17 β deshydrogénase (enzyme qui transforme le 17 β estradiol en estrone moins active).

Ces progestatifs se révèlent être un complément nécessaire aux estrogènes dans le THS pour prévenir le cancer de l'endomètre.

La plupart des progestatifs dérivent de la progestérone ou de l'hydroxyprogestérone.

2.1.3.1.2.1 Dérivés de la progestérone

La progestérone et son isomère :

La progestérone est utilisable *per os* grâce à des procédés de micronisation permettant à la molécule de résister à la traversée hépatique.

La dydrogestérone, son isomère, est également largement utilisée en thérapeutique.

Ces progestatifs de synthèse sont totalement dénués de propriétés androgéniques. Aux doses utilisées en thérapeutique, ils n'inhibent pas l'ovulation.

La dydrogestérone, contrairement aux autres progestatifs de synthèse n'élève pas la température centrale.

Le groupe prégnane (dérivés de la 17 hydroxyprogestérone) :

Ce groupe se compose de plusieurs progestatifs de synthèse :

- Acétate de chlormadinone ;
- Acétate de cyprotérone ; ce progestatif de synthèse possède une propriété particulière : il est également anti-androgénique ;
- Acétate de médroxyprogestérone (MPA) ;
- Médrogestone.

Les 19 norprégnanes :

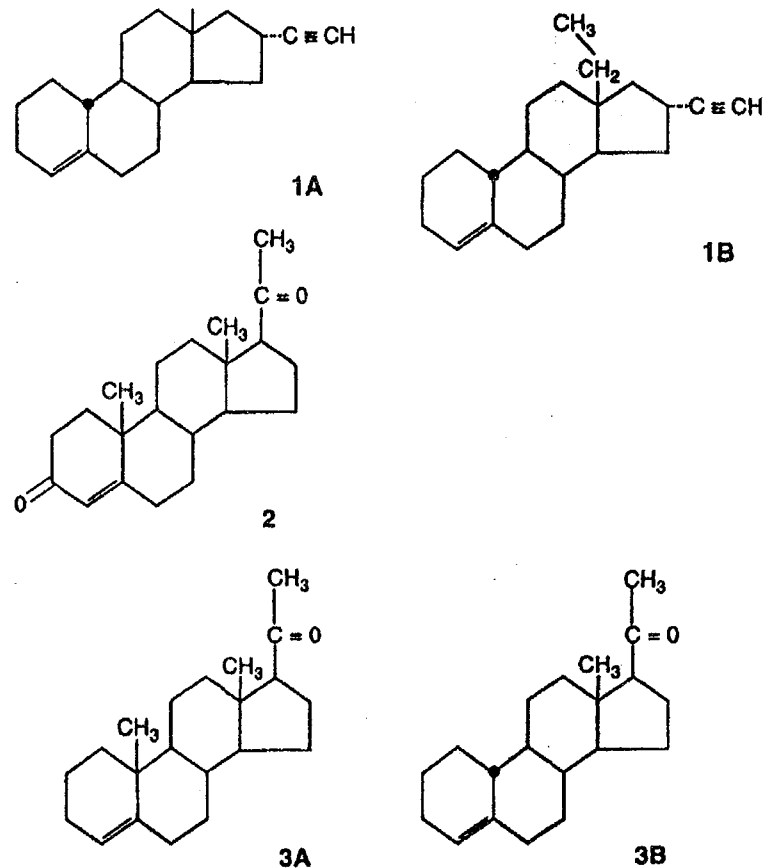
La déméthylation du carbone 19 de la progestérone a permis la mise au point de progestatifs de synthèse puissants, doués d'une forte affinité pour le récepteur de la progestérone et pratiquement dénués d'affinité pour le récepteur de la testostérone.

Celle-ci est en effet plus faible que celle de la progestérone elle-même.

Ce sont, par ordre d'ancienneté :

- La démégestone.

- La promégestone.
- L'acétate de nomégestrol.



- 1 Structure commune des dérivés de la 19-nortestérone.
 A. Groupe : ces progestatifs de synthèses se caractérisent par l'absence de radical méthyl en 10, une double liaison Δ -4-5, la présence d'un radical éthynyl en 17- α (cas de tous les progestatifs de synthèse de première génération).
 B. Groupe gonane : ces progestatifs, de deuxième et troisième générations, se caractérisent par l'absence de radical méthyl en 10, une double liaison Δ -4-5, la présence d'un radical éthynyl en 17- α , la présence d'un radical éthyl en 13.
- 2 Formule chimique de la progestérone.
- 3 Structure commune des progestatifs de synthèse prégnane et norprégnane.
 A. Prégnanes : ces progestatifs se caractérisent par la présence d'un radical méthyl en 10, une double liaison Δ -4-5, la présence de la chaîne terminale CO-CH₃ de la progestérone.
 B. Norprégnanes : ces progestatifs se caractérisent par l'absence de radical méthyl en 10, une double liaison Δ -4-5, la présence de la chaîne terminale CO-CH₃ de la progestérone.

Figure 24 : Classification chimique des progestatifs de synthèse [73]

2.1.3.1.2.2 Dérivés de la 19 nortestostérone (noyau estrane ou norandrostane)

Ces progestatifs de synthèse sont souvent appelés à tort « 19 norstéroïdes ». Ce terme est en réalité imprécis car il signifie littéralement absence de radical méthyl en 19, ce qui est également le cas des 19 norprégnanes.

On les divise en 3 groupes :

19 nortestostérone de première génération

L'acétate de noréthindrone est le seul progestatif de ce groupe actuellement utilisé en THS. Ce progestatif de synthèse est doué d'une nette affinité pour le récepteur de la progestérone, mais celle pour le récepteur des androgènes n'est pas négligeable.

19 nortestostérone de deuxième génération

Le norgestrel est actuellement utilisé dans certains pays en THS. Ce progestatif de synthèse possède, vis à vis du récepteur de la progestérone, une affinité plus importante que le précédent. Toutefois, l'affinité pour le récepteur des androgènes est également nettement plus forte.

19 nortestostérone de troisième génération

Le désogestrel est utilisé en THS dans certains pays. Le norgestimite est actuellement en cours d'expérimentation.

Ces progestatifs de synthèse, beaucoup plus puissants que les précédents se caractérisent par une très forte affinité pour le récepteur de la progestérone, celle pour le récepteur de la testostérone étant plus réduite.

2.1.3.1.2.3 Spécialités disponibles

<u>Progestérone :</u>			
<i>Spécialité</i>	<i>Nature</i>	<i>Présentation</i>	<i>SS</i>
UTROGESTAN®	Progestérone naturelle	1 caps=100 mg	R
<u>Isomère :</u>			
DUPHASTON®	DYDROGESTERONE	Cp à 10 mg	R
<u>Prégnanes :</u>			
LUTERAN®	Chlormadinone	Cp à 5 mg Cp à 10 mg	R
COLPRONE®	Médrogestone	Cp à 5 mg	R
GESTORAL®	Médroxyprogestérone	Cp à 10 mg	R
<u>Norprégnanes :</u>			
SURGESTONE®	Promégestone	Cp à 0.125 mg Cp à 0.250 mg Cp à 0.500 mg	R
LUTENYL®	Nomégestrol	Cp à 5 mg	R
<u>Norandrostanes :</u>			
ORGAMETRIL®	Lynestrérol	Cp à 0.5 mg	R
PRIMOLUT-NOR®	Noréthistérone	Cp à 10 mg	R

Tableau 20 : Les progestatifs utilisés en THS [d'après Dorosz 2002]¹³

¹³ Liste non exhaustive.

2.1.3.2 Les différents schémas thérapeutiques

2.1.3.2.1 La périménopause [72]

La périménopause se traduit d'abord par des perturbations hormonales discrètes, sans retentissement apparent sur le cycle menstruel, tout au plus une tendance au raccourcissement de la durée de la phase folliculaire. Chez certaines femmes, la ménopause surviendra sans altération préalable du cycle menstruel. Aucun traitement ne s'impose chez ces femmes asymptomatiques.

En revanche, un certain nombre de femmes se plaindront de perturbations du cycle menstruel : cycles irréguliers, alternance de cycles courts et de cycles longs, modifications d'abondance des règles, oligoménorrhée, etc.

La variabilité des sécrétions hormonales de la périménopause explique le polymorphisme des manifestations cliniques de cette période.

Un traitement sera utile :

- Pour régulariser le cycle menstruel.
- Pour atténuer ou faire disparaître les signes fonctionnels susceptible d'apparaître ou de se majorer pendant cette période : syndrome prémenstruel, mastodynie.
- Pour compenser des manifestations d'hypoestrogénie, au premier rang desquelles les troubles vaso-moteurs.
- Pour prévenir les conséquences des perturbations hormonales de la périménopause : constitution à bas bruit d'une hyperplasie de l'endomètre, décompensation de fibromes jusque là bien tolérés ou totalement latents, perte osseuse en cas d'oligoménorrhée.

La périménopause est souvent plus difficile à traiter que la ménopause elle-même. Il est, en effet, généralement aisé de déterminer la posologie d'estrogènes et de progestatifs susceptible d'équilibrer une femme en état de carence estrogénique plus ou moins complète, ce qui est le cas de la période post-ménopausique. En revanche, il ne sera pas toujours facile de traiter une femme chez qui alternent des périodes d'hypo et d'hyperestrogénie.

Si la prise cyclique d'un progestatif suffit le plus souvent pour régulariser le cycle menstruel, ce traitement s'avèrera insuffisant en présence de troubles vaso-moteurs et/ou d'oligoménorrhée.

Aussi divers schémas thérapeutiques ont-ils été proposés pour traiter les troubles de la périménopause. :

- Progestatifs seuls en cures cycliques.
- Schéma dit de « freinage-substitution.
- Cycles artificiels.

2.1.3.2.1.1 Les progestatifs seuls

La prescription d'un progestatif seul en deuxième partie de cycle constitue le schéma thérapeutique le plus souvent utilisé en France.

Prescription 10 jours par cycle :

En général le progestatif est prescrit du 16^{ème} au 25^{ème} jour du cycle pour un cycle de 28 jour.

Ce traitement suffit le plus souvent pour régulariser le cycle menstruel.

Il pourra selon les cas être modulé : prise plus précoce si le cycle spontané est plus court, plus tardive au contraire s'il est plus long.

Ce traitement suffit à régulariser le cycle tant que persiste une sécrétion endogénique d'estrogènes. En cas d'absence de règles, il importe de recommander à la patiente de recommencer la cure thérapeutique un mois plus tard, en calculant les jours de prise comme si les règles étaient normalement survenues. Dans la majorité des cas, les règles réapparaîtront au cycle suivant, l'absence momentanée de règles traduisant simplement un état d'hypoestrogénie transitoire.

Schémas de traitement progestatif plus long :

Dans certains cas, surtout en cas de pathologie organique associée, un schéma de prescription plus long permettra d'obtenir un meilleur résultat. Le progestatif pourra être pris dès le 14^{ème} jour du cycle, voir plus tôt parfois.

Ces schémas seront utiles si on souhaite inhiber au moins partiellement les sécrétions estrogéniques ovariennes.

Prescription d'un progestatif 20 jours par cycles :

Il offre l'avantage de réduire, mais sans supprimer totalement les sécrétions estrogéniques ovariennes. Ce traitement peut être utile en cas de mastopathie sévère par exemple. Mais il ne permet pas d'assurer un cycle menstruel régulier. Selon l'importance de l'atrophie endométriale induite par le progestatif, il peut se produire une absence d'hémorragie de privation ou la survenue de légers saignements.

Le schéma dit de « freinage-substitution » :

Ce schéma a été imaginé pour remédier aux irrégularités des sécrétions estrogéniques ovariennes de la période périménopausique. La prise 20 jours par cycle d'un progestatif inhibe les sécrétions hypophysaires et réduit les sécrétions estrogéniques ovariennes.

Toutes les manifestations liées aux états hyperestrogéniques disparaissent. En revanche, des signes d'hypoestrogénie peuvent apparaître. On rajoute alors, « à la demande », un estrogène naturel soit en comprimé, soit par voie cutanée. Cet estrogène est, dans un premier temps, ajouté aux dix derniers jours de prise du progestatif. Si besoin, la séquence estrogénique peut être progressivement allongée.

2.1.3.2.1.2 L'hormonothérapie substitutive estro-progestative

Une hormonothérapie substitutive traditionnelle est parfois proposée d'emblée aux femmes en périménopause, surtout si celles-ci sont en oligoménorrhée ou si apparaissent des troubles vasomoteurs.

Les avantages d'un tel traitement sont, en principe d'assurer un cycle artificiel régulier et de faire disparaître les troubles vasomoteurs.

Les inconvénients sont liés à la persistance possible d'une activité ovarienne. En cas de reprise complète du cycle ovarien, celui-ci ne coïncidera pas forcément dans le temps avec la séquence thérapeutique. Des règles pourront ainsi survenir en cours de traitement, souvent difficiles à distinguer d'une métrorragie per-thérapeutique.

D'autre part, toute reprise de sécrétions estrogéniques ovariennes fera apparaître des signes de surcharge estrogénique : gonflement mammaire et/ou abdominal, mastodynie, prise de poids.

Aussi l'indication d'un tel traitement doit-elle être soigneusement évaluée : généralement après 2 ou 3 mois d'absence d'hémorragie de privation malgré la prise 10 jours par mois d'un progestatif, et en commençant par une posologie estrogénique modérée :

- 1 mg d'estradiol per os ;
- timbres délivrant une dose quotidienne de 25 à 37.5 mcg d'estradiol par jour ;
- 1.5 mg d'estradiol en gel percutané.

Si les estrogènes et les progestatifs sont prescrits séparément, on peut facilement expliquer à la patiente comment moduler son traitement, c'est à dire, diminuer la posologie d'estrogènes en cas de manifestations d'hyperestrogénie, ou au contraire l'augmenter en cas de signes d'hypoestrogénie.

Hyperestrogénie	Hypoestrogénie
Mastodynies Gonflement Prise de poids Règles trop abondantes Jambes lourdes	Bouffées de chaleur Sudations nocturnes Asthénie Insomnie Sécheresse vaginale Sécheresse cutanée Aménorrhée

Tableau 21 : Symptômes d'hyper et d'hypoestrogénie [72]

2.1.3.2.2 La ménopause [73, 62, 83]

Les schémas thérapeutiques utilisables sont actuellement nombreux.

2.1.3.2.2.1 Les protocoles séquentiels avec règles

Avec fenêtre thérapeutique :

L'estrogène est prescrit le plus souvent pendant 25 jours (ou 24). Par souci de simplicité, on calque le protocole sur le mois calendaire et l'on débute le premier du mois jusqu'au 25^{ème} jour du mois.

Le progestatif, pour faire la classique prophylaxie de l'hyperplasie endométriale, doit être prescrit 10 jours au minimum mais beaucoup proposent 12, voire 14 jours, la longueur dépendant en fait de celle de la séquence estrogénique. Il est administré pendant les 10 à 14 derniers jours de la séquence estrogénique soit du 16^{ème} au 25^{ème} jour du mois selon que l'on a donné 10 ou 14 jours de progestatifs. Les règles surviendront le plus souvent en fin de mois.

La fenêtre thérapeutique peut être raccourcie si des troubles de type bouffées de chaleur réapparaissent dans les derniers jours du mois ou allongée si des mastodynies surviennent dès le 22^{ème} ou 23^{ème} jour. Certains praticiens font des traitements 21 jours sur 28, soit 3 semaines sur 4 comme avec la pilule, c'est moins maniable pour la séquence progestative qui ne dépassera pas alors 10 jours.

Sans fenêtre thérapeutique :

L'administration de l'estrogène en continu 30 jours sur 30 est préconisée par *l'American college of physicians*. Elle est logique, facile à utiliser (bonne observance) ; elle assure la prévention des troubles vaso-moteurs en fin de mois et une excellente protection osseuse. Elle doit même être recommandée aux migraineuses dont les crises sont parfois déclenchées par les variations d'estradiol. Il est alors logique de donner 14 à 15 jours de progestatif pour tempérer la dose d'estrogènes, la séquence pouvant se situer indifféremment du 1^{er} au 15 ou du 16 au 30 de chaque mois. Dans le premier cas, les règles de privation surviendront en début de la deuxième quinzaine et dans l'autre cas en début de mois.

Avec règles espacée :

Plusieurs protocoles séquentiels n'utilisent qu'une séquence progestative de 14 jours tous les 2 à 3 mois. Le traitement estrogénique est continu mais le contrôle endométrial est obtenu par la courte séquence progestative. Les règles surviennent de ce fait, à la satisfaction des femmes, tous les 3 mois, mais il faut toutefois signaler la possibilité de spotting en fin de traitement et l'existence de règles parfois fortes à l'arrêt du progestatif.

Ces protocoles ne sont pas à recommander en début de ménopause ni pour les femmes porteuses de fibrome ou d'endométriose ou encore chez celles ayant des règles fortes. Ils sont par contre très intéressants quand le progestatif est moyennement toléré (jambes lourdes, syndrome prémenstruel).

Il faut toutefois se méfier avec ce schéma d'une mauvaise observance (par oubli) de la séquence progestative qui risquerait sur de grands nombres de femmes d'augmenter la fréquence pathologies endométriales.

2.1.3.2.2 Les protocoles combinés continus sans règles

Le but est de provoquer une aménorrhée, souhait émis par la plupart des femmes au-delà de la ménopause.

Le principe est d'utiliser l'estrogène et le progestatif en continu en ayant pris la précaution de diminuer par deux la dose de progestatif.

Une variante est de n'utiliser l'estrogène et le progestatif en continu que du 1^{er} au 25^{ème} jour ; c'est souvent mieux toléré par les femmes (moins de signes d'hyperestrogénie) et l'atrophie engendrée autorise souvent l'installation d'une aménorrhée ou de saignements de privation particulièrement réduit.

Les incidents de ces protocoles sont des spotting et saignements non contrôlés qui surviennent dans 20 à 30% des observations au cours de la première année d'administration ; par contre on estime qu'en

moyenne 90% des patientes qui ont persisté dans le traitement sont en aménorrhée après 12 mois de traitement. Pour diminuer la fréquence des spotting, il est nécessaire de ne pas proposer ces traitements en début de ménopause où l'atrophie est plus longue à obtenir. Il est également possible de diminuer ces saignements en choisissant un progestatif plus atrophiant.

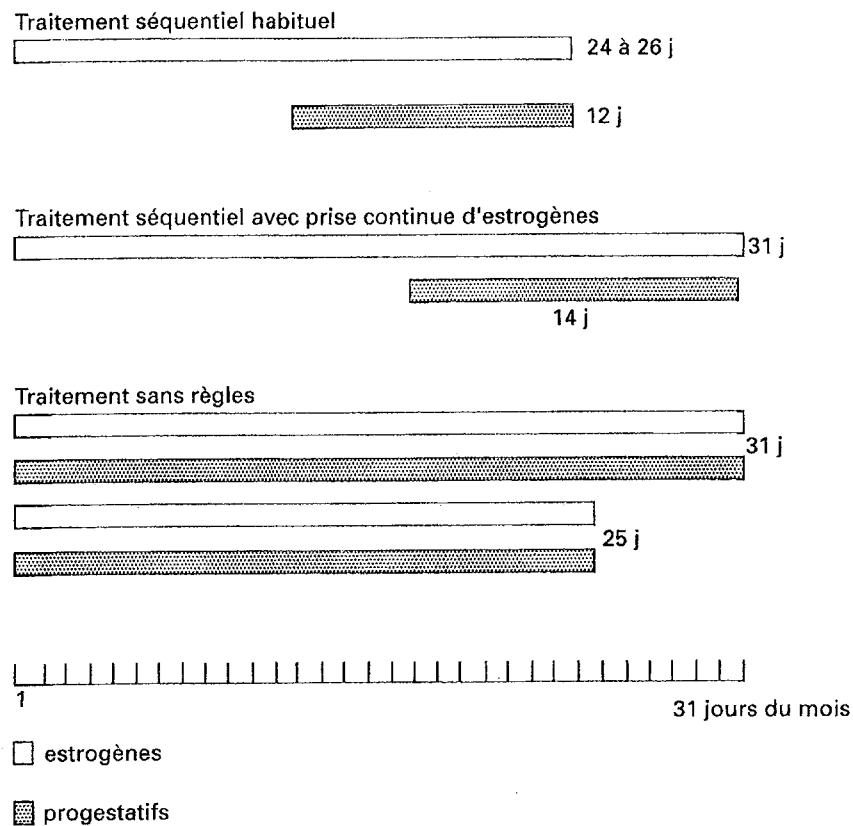


Figure 25 ; Schémas de traitements [73]

2.1.3.2.2.3 Les protocoles avec préparations estroprogestatives fixes

En traitement avec règles, il existe différentes préparations :

- En plaquettes à prendre 21 jours sur 28 comme une pilule : par exemple : CLIMENE®, DIVINA®.
- En plaquette de 28 jours, chaque plaquette s'enchaînant sans phase d'arrêt : TRISEQUENS®, CLIMASTON®.

En traitement sans règles, on retrouve des plaquettes de 28 jours à prendre sans interruption : KLIOGEST®.

Les avantages de ces protocoles sont une bonne observance du fait d'un schéma simple et de la voie orale en un seul comprimé, mais ces protocoles n'ont aucune souplesse posologique : ce sont des prescriptions « prêt à l'emploi » non adaptées aux cas individuels.

<i>Spécialités</i>	<i>Présentation - dosage</i>	<i>SS</i>	<i>Remarques</i>
--------------------	------------------------------	-----------	------------------

Traitement séquentiel avec règles :

CLIMASTON 1/10® CLIMASTON 2/10®	28 cp d'E2 à 1 ou 2 mg + dydrogestérone 10mg les 14 derniers jours	R	Séquentiel Sans arrêt entre les plaquettes
AVADENE®	28 cp d'E2 à 1 ou 2 mg + gestodène 0.025 ou 0.05 mg les 12 derniers jours	R	Sans arrêt
NOVOFEMME®	28 cp d'E2 à 1 mg + acétate de norethistérone 1 mg les 12 derniers jours	R	Sans arrêt
SUCCESSIA®	28 cp d'E2 à 1 ou 2 mg + gestodène 0.025 ou 0.05 mg les 12 derniers jours	R	Sans arrêt
CLIMENE®	21 cp de valérate d'E2 à 2 mg + cyprotérone 1 mg les 10 derniers jours	R	7 jours d'arrêt
DIVINA®	21 cp de valérate d'E2 à 2 mg + médroxyprogestérone 10 mg les 10 derniers jours	R	7 jours d'arrêt
NAEMIS®	24 cp d'E2 à 1.5 mg + nomégestrol 3.75 mg les 14 derniers jours	R	4 jours d'arrêt
TRISEQUENS®	12 cp d'E2 à 2 mg puis 10 cp d'E2 2 mg + acétate de noréthidrone 1 mg puis 6 cp d'E2 à 1 mg	R	Séquentiel Sans arrêt entre les plaquettes
DIVISEQ®	28 cp : 9 cp à 2 mg d'E2, 12 cp à 2 mg E2 + 10 mg nomégestrol, 7 cp à 1 mg d'E2	R	Sans arrêt

Traitement continu sans règles :

	28 cp d'E2 à 2 mg + acétate de noréthidrone 1 mg	R	Pas d'arrêt
KLIOGEST®	28 cp d'E2 à 1 mg + acétate de noréthistérone 0.5 mg	R	Pas d'arrêt
ACTIVELLE®	28 cp d'E2 à 1 mg + dydrogestérone 5 mg	R	Pas d'arrêt
CLIMASTON 1/5®	28 cp d'E2 à 2 mg + dienogest 2 mg	R	Pas d'arrêt
CLIMODIENE®			

Tableau 22 : Spécialités "prêtes à l'emploi" utilisables en THS [25]¹⁴

2.1.3.3 Comment choisir la bonne posologie d'un THS ? [73, 81,62 ,78, 77]

Une bonne observance sera la conséquence d'une bonne tolérance et d'une bonne efficacité. Pour cela il faut optimiser au mieux la posologie estrogénique du traitement pour minimiser les effets secondaires.

¹⁴ Liste non exhaustive.

2.1.3.3.1 La bonne dose estrogénique

Dans l'étude d'Archer, entreprise initialement sur 128 femmes ménopausées, une relation avec la dose d'estrogènes fut observée en ce qui concerne les effets secondaires : fréquence de moitié plus élevée avec les posologies habituelles qu'avec les doses modérées, aussi bien pour l'E2 que pour les estrogènes conjugués et équivalente pour ces dernières à celle observée dans le groupe placebo.

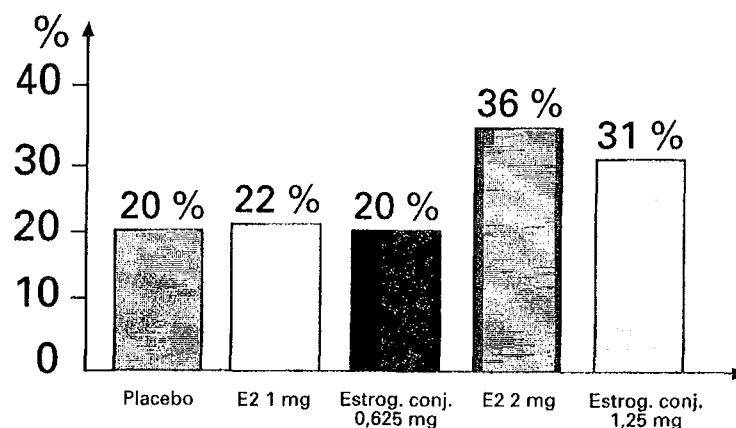


Figure 26: Incidence des effets secondaires en fonction de la dose d'estrogènes [73]

La biodisponibilité des estrogènes naturels varie sensiblement d'une femme à l'autre. D'autre part, la réceptivité des traitements est différente aussi d'une utilisatrice à l'autre et suivant les organes cibles, ce qui peut expliquer les variations interindividuelles de tolérance et d'efficacité. Enfin pour une patiente considérée, efficacité et manifestations d'intolérance sont dose-dépendantes. Le THS doit donc être personnalisé en fonction de chaque patiente de façon à obtenir la meilleure observance possible en minimisant au maximum les effets secondaires.

Pour choisir la posologie estrogénique d'un THS, deux attitudes sont possibles.

La première consiste à instaurer le THS en prescrivant la posologie estrogénique quotidienne habituellement préconisée :

- 2 mg par voie orale ;
- 50 mcg pour les patchs ;
- 1.5 mg pour les gels.

Si des signes de surdosage apparaissent, il suffit de diminuer la posologie.

Mais cette attitude expose à l'apparition d'effets secondaires, toujours mal vécus par la patiente et pouvant conduire à un abandon précoce et parfois définitif du traitement.

La seconde consiste à instaurer le THS à posologie estrogénique modérée, c'est à dire :

- 1 mg par voie orale ;
- 25 mcg pour les patchs ;
- 0.75 mg pour les gels.

Si cette posologie apparaît suffisante pour restaurer la qualité de vie en particulier faire disparaître les bouffées de chaleur, on peut maintenir le traitement à la posologie modérée, surtout s'il n'y a pas de risque osseux.

Si les symptômes climatiques persistent, on pourra toujours augmenter la posologie estrogénique, mais en pratique cela ne sera pas fréquent.

La première prescription d'un THS n'est faite que pour 3 mois et on peut se laisser ces 3 cycles d'observation, tout en prévenant la patiente de l'opportunité fréquente d'adapter le traitement en fonction de son efficacité et de sa tolérance.

Dans ces conditions, il semble plus logique d'instaurer un traitement à posologie modérée, puis d'en augmenter la posologie 3 mois plus tard si on le juge opportun (symptômes climatiques persistants, femmes à risque particulier), à condition que l'observance soit bonne, plutôt que de s'exposer à la survenue d'effets secondaires congestifs (mastodynies, oedèmes) de surdosage en proposant des posologies plus importantes à toutes les femmes.

En ce qui concerne le risque osseux, il a été démontré que l'on peut obtenir une inhibition de la perte osseuse avec des posologies modérées. Une préparation estrogénique fixe dosée à 1 mg/jour d'estradiol en continu a obtenu l'AMM pour la prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée. Plusieurs études témoignent d'une inhibition de l'ostéopénie chez une majorité de femmes avec les posologies estrogéniques modérées par voie orale et transcutanée.

Les indications des posologies estrogéniques modérées sont :

- Instauration du THS en général (pour juger de sa tolérance et de son efficacité).
- THS instauré tôt en fin de périménopause.
- THS tardif (instauré tardivement ou poursuivi tardivement).
- Intolérance aux posologies habituellement préconisées.
- Absence de risque osseux (intérêt de l'ostéodensitométrie).
- Pathologie gynécologique estrogénosensible : fibrome, endométriose, mastopathie bénigne.

Comment ajuster la posologie estrogénique ?

On se base essentiellement sur la clinique pour ajuster la posologie estrogénique.

<i>Signes de sur-dosages estrogénique</i>	<i>Signes de sous-dosage estrogénique</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mastodynie ▪ Sensation de gonflement ▪ Oedèmes ▪ Anxiété, nervosité, irritabilité 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bouffées de chaleur ▪ Sécheresse vaginale ▪ Asthénie ▪ Tendance dépressive

Tableau 23: Signes de sur-dosage et de sous-dosage estrogénique

Les symptômes de surdosage s'apparentent à ceux du syndrome prémenstruel.

Pour remédier à ces signes, il suffit soit d'augmenter ou de réduire la dose en estrogènes.

Les dosages hormonaux plasmatiques d'estradiol n'ont pas d'intérêt dans l'ajustement de la posologie estrogénique : c'est la clinique qui prime.

2.1.3.3.2 Combien de temps traiter ?

Sur le plan théorique, la persistance des récepteurs hormonaux dans les tissus cibles permet de prévoir un effet quasi permanent du traitement. En pratique, l'expérience prouve que, après 10 ou 15 ans de traitement, celui-ci reste tout aussi efficace. Cependant, l'AFSSAPS ne recommande pas plus de 5 ans de traitement en raison du risque mammaire (voir 2322. *Cancer du sein*).

Un certain nombre de femmes interrompent le THS après quelques années, et ne le reprennent pas si elles n'ont plus de bouffées de chaleur. En revanche, chez d'autres, les bouffées de chaleur persistent longtemps : plus de 10 ans pour 25% d'entre elles. Il convient toutefois d'expliquer aux patientes que la prévention des bouffées ne consiste pas l'unique objectif du THS. Celui-ci retarde le vieillissement cutané et entretient les muqueuses. Il constitue surtout une prévention efficace de l'ostéoporose post-ménopausique à condition d'être poursuivi 7 à 10 ans, voire plus si on souhaite éviter les fractures du col du fémur dont la survenue est tardive. C'est pour cela qu'il est fortement conseillé aux femmes ménopausées à risque de poursuivre leur THS le plus longtemps possible, en général jusqu'à la mort. Le problème réel reste celui d'un éventuel risque de cancer du sein en cas de traitement prolongé. De toute façon, un dialogue avec la patiente est indispensable. Il importe de lui expliquer les avantages possibles d'un THS prolongé vis à vis du risque d'ostéoporose et de la prévention de la maladie d'Alzheimer semble-t-il.

2.1.3.3.3 Quand débiter ?

Il est inutile de commencer trop tôt un THS. Si la patiente secrète encore des estrogènes, ceci conduirait à un surdosage en estrogènes et la patiente risquerait d'arrêter le traitement pour cause d'intolérance. Tant qu'il y a des règles, on conseille le traitement périménopausique.

Il faut laisser passer quelques mois d'aménorrhée avant de débiter le THS. Le fil conducteur du traitement est la symptomatologie de la patiente, c'est elle qui donnera le caractère d'urgence à ce traitement.

Il ne faut pas le débiter trop tard non plus, la perte osseuse étant maximale dans les 3 à 5 ans qui suivent la ménopause.

2.1.4 Les objectifs du THS

2.1.4.1 Traiter à court terme

2.1.4.1.1 La prise de poids [73]

C'est en améliorant la qualité de vie que le THS va permettre de limiter la prise de poids. La prise de poids au moment de la ménopause n'est pas en relation directe avec un dérèglement estrogénique. C'est la composante psychologique de la ménopause qui favorise cette prise de poids.

Toutefois un THS mal dosé peut entraîner des troubles tels que des mastodynies, de la rétention hydrosodée que les femmes associent souvent à une prise de poids. C'est un réajustement de leur traitement qui mettra fin à ces effets et non son arrêt.

2.1.4.1.2 Les bouffées de chaleur[43, 66]

L'action thérapeutique des estrogènes sur les bouffées de chaleur est liée à leur effet antidopaminergique sur l'hypothalamus.

Des doses optimales d'estrogènes pour une réduction rapide et prolongée des bouffées de chaleur sont parfois nécessaires. Certains préconisent dans ces cas, l'utilisation d'estrogènes à dose suffisante pour prévenir les complications de la ménopause, en association avec une molécule non hormonale agissant sur les neurotransmetteurs.

2.1.4.1.3 La peau et les muqueuses [43]

Les modifications cutanées au cours des différentes périodes de la vie génitale féminine sont en faveur d'une hormonodépendance cutanée. La peau contenant des récepteurs hormonaux, il semble qu'un apport en estrogènes puisse avoir les effets de ces hormones. L'estradiol à dose optimale permettrait la restauration du contenu en collagène dermique chez les femmes ménopausées, mais l'hydratation cutanée de l'épiderme semble peu modifiée.

Le THS semble donc réduire l'accélération de la sénescence cutanée. Une prévention de l'atrophie cutanée par les estrogènes est sans doute possible, mais elle est complémentaire des autres moyens de prévention tels que :

- Eviter le tabac.
- Eviter les expositions solaires intensives.
- Eviter la sédentarité.
- Eviter le stress.
- Eviter l'alcool.

La carence estrogénique provoque au niveau du vagin un amincissement de la paroi, une perte de souplesse, les sécrétions s'amointrissent et une augmentation du pH intravaginale est constaté.

Le THS est en général efficace sur la sécheresse vaginale. Mais souvent il faut plusieurs mois de traitement par voie générale pour que les symptômes régressent, c'est pourquoi un traitement local complémentaire est souvent utile que ce soit par des estrogènes locaux ou autres produits comme des lubrifiants.

2.1.4.1.4 Les troubles uro-génitaux [43]

La carence hormonale joue un rôle de révélation et d'aggravation des troubles génito-urinaires. Pour la majorité des auteurs, le THS est le premier traitement à utiliser. Il permet la correction des troubles trophiques.

Les bienfaits du THS semblent reconnus sur la prévention et la réversibilité de l'atrophie des voies génito-urinaires. Ils semblent possibles sur l'amélioration de l'incontinence urinaire.

2.1.4.2 Traiter à long terme

2.1.4.2.1 Les troubles cardiovasculaires [13, 87, 29, 32, 8]

La pathologie cardiovasculaire représente une des principales causes de la morbidité et de la mortalité féminine après la ménopause.

Les relations entre le traitement hormonal substitutif et la maladie coronarienne restent encore discutées. De nombreuses données témoignent d'un effet bénéfique du traitement estrogénique sur son incidence et sa mortalité. Ceci est dû à une meilleure connaissance des mécanismes de l'action athéroprotectrice des estrogènes, tant sur certains des facteurs métaboliques du risque cardiovasculaire, que directement sur la paroi artérielle.

Toutefois les effets de l'hormonothérapie substitutive sur le risque d'athérosclérose dépendent de la voie d'administration. Ces effets sont résumés dans le tableau suivant :

	Cholestérol			Triglycérides	Apolipoprotéines	
	total	LDL	HDL		A1	B
Estrogènes par voie orale	↓	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	↓↓
Estrogènes par voie percutanée	↓ ou =	↓	↑	=	↑	↓
Estrogènes + progestatifs	↓	↓	↑	↑	↑	↓

Tableau 24 : Effets des estrogènes naturels, des progestatifs et de leur association sur le métabolisme lipidique. [29]

Les voies orale et percutanée ne semblent pas induire de modification significative des chiffres tensionnels. Aucune variation de la pression artérielle n'a été trouvée dans le cas d'une association estrogènes-progestatifs.

A côté de ces effets bénéfiques sur les facteurs de risque d'athérosclérose, les estrogènes semblent avoir un effet bénéfique direct après la ménopause sur la paroi vasculaire. Plusieurs études ont montré que l'administration aiguë d'estradiol à des femmes ménopausées favorisait la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine.

Les estrogènes auraient, d'après ces résultats un effet bénéfique au niveau des troubles cardiovasculaires, cependant il n'en est pas de même pour les progestatifs. Plusieurs données suggèrent que ceux-ci pourraient antagoniser l'effet bénéfique des estrogènes.

Ainsi l'étude PEPI a montré que l'addition continue ou séquentielle d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) inhibait l'augmentation du HDL cholestérol induite par les estrogènes. De plus à côté de ces effets métaboliques, le MPA aurait un effet négatif sur la paroi artérielle. Il inhiberait l'effet

vasorelaxant induit par les estrogènes et l'amélioration de la tolérance à l'effort observée avec les estrogènes seuls chez les sujets coronariens.

De nouvelles données sont venues ces derniers mois remettre en cause les effets bénéfiques du THS sur les troubles cardiovasculaires. Les résultats de deux études américaines : HERS (Heart and Estrogen/progestin Repalcement Study) et la WHI (Women's Health Initiative) qui a d'ailleurs été arrêtée prématurément fin 2002 suite à des résultats accablants notamment au sujet du risque de cancer du sein, montrent un risque cardiovasculaire significatif avec la prise de THS. Ces deux études ont été réalisées avec une association d'estrogènes conjugués équinés (ECE) et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA).

L'étude HERS évaluait la possibilité d'une prévention cardiovasculaire par THS chez 2 763 femmes ménopausées ayant des antécédents cardiovasculaires sur une durée moyenne de suivi de quatre ans. Les résultats n'ont pas été ceux espérés : l'association ECE/MPA a favorisé une surmortalité significative au cours de la première année de suivi (RR : 1.52), ainsi qu'une augmentation du risque thrombo-embolique veineux.

Il en est de même pour l'étude WHI réalisée chez 16 608 femmes ménopausées sans antécédents cardiovasculaires pendant 5.2 années en moyenne. Les résultats vont dans le même sens en terme de risque cardiovasculaire : RR : 1.29 pour le risque coronarien et 1.49 pour celui d'accidents vasculaires cérébraux.

Toutefois les résultats de ces études américaines sont difficilement transposables à la France : la population étudiée est en moyenne plus âgée que la population féminine traitée en France, ces femmes ont plus souvent un surpoids (IMC : 28.5 kg/m²), et elles ont été traitées en continue par voie orale avec une association ECE/MPA très peu utilisée en France. Néanmoins aucune autre association n'ayant fait l'objet d'études de cette envergure, il n'existe pas de données permettant d'établir qu'elles constitueraient un meilleur choix.

2.1.4.2.2 L'ostéoporose[73, 43, 64, 86]

Le traitement hormonal substitutif est utilisé dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique depuis la fin des années 1940.

Les estrogènes ont prouvé leur efficacité dans deux situations qui sont les bases actuelles de leur utilisation :

- Les estrogènes, administrés dès le début de la ménopause préviennent l'apparition des tassements vertébraux ;
- Chez les femmes ayant déjà une ostéoporose vertébrale, les estrogènes en ralentissent l'évolution.

2.1.4.2.2.1 Mode d'action des estrogènes

Les estrogènes inhibent la résorption osseuse en freinant les processus de remodelage osseux. Mais le mode d'action des estrogènes n'est pas encore totalement élucidé. Ceux-ci agissent vraisemblablement

par des mécanismes indirects et par un effet direct sur l'os, des récepteurs aux estrogènes ayant été découverts dans les ostéoblastes et les ostéoclastes.

Les estrogènes diminuent l'activité des interleukines 1 et 6, activateurs puissants de la résorption osseuse. Ils diminuent également l'activité du Tumor Necrosis Factor (TNF), du Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) dont les taux augmentent chez les sujets ostéoporosiques. Ils stimulent également la production d'IGF-I, facteur d'anabolisme osseux.

L'inhibition de la résorption ostéoclastique pourrait résulter d'un effet direct des estrogènes impliquant la modulation des gènes lysosomiaux.

En résumé, le ralentissement des phénomènes de résorption osseuse semble constituer l'effet essentiel des estrogènes. Ceux-ci induisent un découplage entre résorption et formation : la diminution des phénomènes de résorption se produisant plus rapidement que celle de la formation permet d'annuler la perte osseuse et d'obtenir au contraire un gain osseux.

Les effets des estrogènes sur la densité minérale osseuse (DO) sont étudiés depuis plus de trente ans (1^{ère} publication par Lindsay et coll 1976).

L'étude PEPI en 1996, effectuée en double insu sur 875 femmes suivies pendant 3 ans, a permis de confirmer l'efficacité des divers modalités de THS :

- Au niveau des vertèbres :
 - Perte de 1.4% à 12 mois et 1.8% à 36 mois sous placebo.
 - Gain de 3 à 3.6% à 12 mois et 3.5 à 5% à 36 mois sous THS.
- Au niveau de la hanche :
 - Perte de 1.7% à 36 mois sous placebo.
 - Gain de 1.7% à 36 mois sous THS.

Il semble toutefois que les effets des estrogènes soient plus marqués au niveau des vertèbres qu'au niveau du col fémoral.

Quant à l'effet du THS en fonction de l'âge des femmes traitées, les données actuelles sont peu concluantes. On admet qu'un minimum de 7 à 10 années de THS est nécessaire pour espérer un effet préventif sur les complications tardives de l'ostéoporose post-ménopausique.

La réapparition éventuelle d'une faible perte osseuse après quelques années de THS a été évoquée par certains auteurs. En fait peu de travaux ont été effectués sur une longue durée de traitement

Selon la voie d'administration, l'effet des estrogènes semble identique. Par contre on observe un effet dose.

Les posologies actuellement considérées comme efficace sont : [8]

- 1 à 2mg/j pour l'estradiol ou le valérate d'estradiol.
- 0.625mg/j pour les estrogènes conjugués.
- 25 à 50mcg/j pour l'estradiol transdermique.
- 1.5mg/j pour l'estradiol percutané.

Mais il est important de tenir compte des variations individuelles.

Au niveau du risque de fracture, les estrogènes ont un effet protecteur. Cet effet est constaté :

- Quelque soit l'âge auquel le traitement est commencé ;
- Quelque soit le site observé ;
- Il est plus marqué chez les utilisatrices actuelles que chez les anciennes utilisatrices ;
- Il s'accroît avec la durée d'utilisation des estrogènes, mais s'estompe quelques années après leur interruption.

2.1.4.2.2 Qu'en est-il de l'adjonction d'un progestatif ?

Sur le plan osseux, l'addition de progestérone naturelle ou d'un progestatif de synthèse ne modifie pas la réponse osseuse aux estrogènes. Certains travaux effectués sur l'animal ont permis de mettre en évidence un effet d'inhibition de la résorption osseuse et une augmentation de la formation osseuse.

2.1.4.2.3 Les SERMs, traitement hormonal du XXIème siècle ?

Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) sont une nouvelle classe de molécules à action tissulaire spécifique possédant à la fois une action agoniste et antagoniste des estrogènes selon les tissus, par différents mécanismes dont le principal est une liaison compétitive sur le récepteur des estrogènes. Ces molécules étaient désignées sous le terme d'anti-estrogènes du fait de leur capacité à inhiber la croissance tumorale mammaire.

Leur chef de file, le tamoxifène, constitue toujours le composé de référence dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Toutefois son utilisation au long cours est limitée par un effet de type estrogénique sur la muqueuse utérine avec un risque d'anomalies utérines. Cet effet délétère a ainsi conduit à la recherche et au développement de nouvelles molécules qui conserveraient l'action anti-tumorale mammaire, l'effet agoniste de celui des estrogènes sur le tissu osseux et le métabolisme des lipoprotéines, mais sans effet sur l'utérus.

Parmi ces composés, le raloxifène a obtenu l'AMM (EVISTA®). Chez la femme ménopausée, à la posologie de 30 à 150mg/j, le raloxifène ralentit les processus de remodelage osseux.

	Anti-estrogène pur (ICI - 164 384)	Tamoxifène	Raloxifène	Estrogènes
Os	antagoniste	agoniste	agoniste	agoniste
Métabolisme du cholestérol	?	agoniste ?	agoniste	agoniste
Utérus	antagoniste	agoniste partiel	antagoniste	agoniste
Seins	antagoniste	antagoniste	antagoniste	agoniste

Tableau 25 : Classification des agents actifs sur les récepteurs estrogéniques [73]

Il n'en demeure pas moins que de nombreuses questions restent encore non résolues concernant leur efficacité sur le plan cardiovasculaire, dans la prévention de la fracture du col du fémur mais

également sur le plan cérébral et vis à vis du risque de maladie d'Alzheimer. Ce n'est que lorsqu'on disposera des réponses à toutes ces questions que les SERMs représenteront la vraie alternative au traitement estrogénique.

2.1.4.2.3 THS et cancer de l'endomètre [43]

Il est actuellement admis que l'hyperplasie endométriale est favorisée par une imprégnation estrogénique isolée et persistante, que celle-ci soit endogène ou exogène. Concernant le THS, un certain nombre de travaux ont permis de montrer que l'adjonction d'un progestatif empêche la prolifération intempestive de la muqueuse utérine et diminue le risque d'hyperplasie. Cet effet protecteur est assuré par certains progestatifs et une durée de la séquence progestative suffisante par rapport à la séquence estrogénique.

Paterson et al. montrent une relation entre le risque d'hyperplasie endométriale et la durée de la séquence progestative :

Séquence progestative	Risque d'hyperplasie endométriale
Estrogènes seuls	55%
Séquence progestative de 7 jours	12.5%
Séquence progestative de 10 jours	3%
Séquence progestative supérieure à 10 jours	0%

Tableau 26 : Résultats de l'étude de Paterson et al. [43]

De nombreuses enquêtes ont eu lieu pour la plupart aux Etats-Unis concernant le cancer de l'endomètre. Les conclusions concernant ces enquêtes sont les suivantes :

- L'estrogénothérapie utilisée seule augmente significativement le risque de cancer de l'endomètre.
- Le risque augmente avec la dose d'estrogènes et la durée d'utilisation, et l'augmentation du risque persiste après l'arrêt du traitement.
- L'adjonction d'un progestatif annule l'effet défavorable des estrogènes utilisés seuls sur le risque de cancer de l'endomètre.

Le risque de cancer de l'endomètre n'est donc pas augmenté par le THS si celui-ci comprend à la fois un estrogène et un progestatif administré au moins 10 jours par cycle.

Norgestrel dl	0.15mg/j
Norethistérone-oral	1mg/j
Norethistérone-transdermique	0.25mg/j
Acétate de médroxyprogestérone	5mg/j
Dydrogestérone	10mg/j
Progestérone-oral	300mg/j
Trimogestone	0.25mg/j

Tableau 27 : Doses minimales de progestatifs pour la protection endométriale [8]

2.1.4.2.4 Le THS bénéfique dans la maladie d'Alzheimer ? [68]

Les estrogènes améliorent les fonctions cognitives. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, plusieurs études portant sur un petit nombre de femmes ont abouti à des résultats contradictoires : effet préventif pour les unes, pas d'effet pour les autres.

La publication récente de trois importantes études a permis de clarifier la situation :

- L'étude prospective de Tang et coll.(1996) a porté sur 1 124 femmes âgées en moyenne de 74.2 ans appartenant à une communauté de Manhattan. Ces femmes, toutes indemnes au départ, ont été suivies pendant 1 à 5 ans. 167 cas de maladies d'Alzheimer sont apparus pendant la période d'observation, soit 14.9% de la population totale, se répartissant de la façon suivante :
 - 16.3% chez les femmes non traitées.
 - 5.8% chez celles recevant des estrogènes.
- Le risque relatif chez les femmes traitées fut de 0.4, l'effet protecteur étant proportionnel à la durée du traitement.
- L'étude cas-témoins de Paganini-Hill et Henderson (1996) : effectuée sur une cohorte de 8877 femmes appartenant à une communauté de retraités, cette étude a permis de constater 248 décès attribués à une maladie d'Alzheimer. La prise d'estrogènes, ici encore s'accompagna d'un effet protecteur : RR=0.56 (Risque Relatif). Cet effet protecteur apparut proportionnel à la dose et à la durée du traitement, quels que soient les estrogènes utilisés et leur voie d'administration.
- L'étude prospective de Kawas et coll. ayant porté sur 472 femmes ménopausées suivies pendant 16 ans : 34 cas de maladie d'Alzheimer apparurent dans cette cohorte, dont 9 chez des femmes sous estrogènes. Le risque relatif ajusté en fonction de l'éducation fut de 0.46.

Il apparaît donc au total que la prise d'estrogènes pourrait faire diminuer la fréquence de la maladie ou en tout cas en retarder l'apparition.

Il reste cependant à déterminer si tous les estrogènes possèdent ces propriétés et si l'adjonction d'un progestatif ne diminue pas l'effet des estrogènes.

2.1.5 La surveillance du THS [73, 62, 78]

	Avant traitement	Sous traitement hormonal substitutif	
		3 ^e mois	Puis tous les 6 mois
Examen clinique	+	3 ^e mois	Puis tous les 6 mois
Frottis cervicaux	+	Puis tous les 24 à 36 mois	
Bilan biologique . Glycémie } . Cholestérol } . Triglycérides }	+		Selon RMO
Mammographie	+		Puis tous les 2 ans
Densitométrie osseuse	+		+ Tous les 2 à 5 ans
Dosages hormonaux	0		Inutiles sauf cas particuliers

Tableau 28 : Examens de surveillance [73]

2.1.5.1 Priorité à la clinique

L'examen clinique est la plaque tournante de la surveillance et presque le seul examen utile.

Revoir la patiente à 3 mois est une nécessité tant pour apprécier le résultat sur la symptomatologie qui souvent a amené la femme à demander le traitement, que pour vérifier la tolérance qui conditionne en bonne partie l'observance ultérieure et donc l'impact sur les grands objectifs de santé publique : os, cœur, cerveau.

On pourrait penser qu'une visite à un an serait suffisante, mais il paraît logique de revoir la patiente tous les 6 mois, ne serait-ce que pour l'encourager dans la poursuite du traitement en lui rappelant les bienfaits à long terme. De plus l'ordonnance n'est renouvelable que pour 6 mois.

2.1.5.1.1 L'examen initial :

Il a pour but de déceler une éventuelle contre-indication ou des facteurs de risque particuliers.

La première consultation requiert du temps, car c'est lors de celle-ci que doit s'instaurer une bonne relation médecin-patient, basée sur la confiance et le dialogue, indispensables pour une bonne observance. En outre, le bilan de départ sert de référence pour la surveillance ultérieure et joue un rôle de dépistage à un âge où la pathologie bénigne et maligne gynécologique et mammaire devient plus fréquente.

L'interrogatoire recherche des antécédents familiaux et personnels susceptibles de souligner la nécessité du THS ou d'indiquer des précautions à prendre : maladies cardio-vasculaires, dyslipidémies, diabète, ostéoporose, pathologie gynécologique et mammaire, etc. Il recherche également les traitements hormonaux déjà suivis avec leur tolérance et leur efficacité.

Il précisera le mode de vie de la patiente : exercice physique, habitudes alimentaires, tabagisme, etc.

Il recense et évalue les plaintes et les symptômes : troubles vaso-moteurs, troubles de l'humeur, sécheresse vaginale.

Il faudra aussi tenir compte de l'opinion, des réticences et des *desiderata* de la patiente vis à vis du THS et de ses modalités : préférence d'un protocole avec ou sans règles, préférence d'une voie d'administration.

L'examen clinique en lui-même note le poids, la taille, la tension artérielle, l'état veineux, l'état gynécologique et mammaire.

2.1.5.1.2 Les examens ultérieurs :

Un examen clinique est souhaitable tous les 6 mois.

Ils ont essentiellement pour objectif :

- De vérifier que le traitement est bien compris et que son observance est bonne.
- De s'assurer que la posologie est adéquate.
- Qu'il n'existe pas ou qu'il n'apparaît pas de contre-indication à l'hormonothérapie.
- De pouvoir répondre aux questions que les femmes se posent souvent vis à vis du THS.

2.1.5.1.3 Les examens complémentaires

2.1.5.1.3.1 Les dosages hormonaux :

Ils sont inutiles tant au départ que lors du suivi du THS.

Ils peuvent seulement s'avérer utile en cas :

- D'hystérectomie.
- De ménopause précoce.

2.1.5.1.3.2 Le bilan sanguin :

Il comporte le dosage :

- Du cholestérol.
- Des triglycérides.
- De la glycémie à jeun.

En absence de facteurs de risque, il est conseillé de répéter cet examen tous les 5 ans environ.

2.1.5.1.3.3 Les frottis cervico-vaginaux de dépistage :

Un frottis sera réalisé lors de l'examen initial puis tous les 2 ou 3 ans.

2.1.5.1.3.4 La mammographie :

Un THS ne sera débuté qu'en cas d'une mammographie récente (moins de 2 ans).

S'il n'existe ni facteurs de risque, ni mastose, cet examen sera renouvelé tous les 2 ans .

2.1.5.1.3.5 La densitométrie osseuse :

Cet examen, peu irradiant si on utilise les techniques d'absorptiométries biphotonique, non invasif, devrait être pratiqué chez toutes les femmes de la cinquantaine étant donné l'absence de corrélation

entre les données cliniques et le capital osseux. Malheureusement, cet examen n'est toujours pas remboursé par la sécurité sociale.

2.2 Le problème d'ajustement thérapeutique

Certains incidents qui peuvent survenir pendant le traitement hormonal ne sont pas de véritables effets secondaires. Ils sont maîtrisables et disparaissent bien souvent par un simple ajustement thérapeutique. Malheureusement, par manque d'information, trop de femmes interrompent leur traitement en évoquant pour cause ces incidents. Alors qu'une simple visite chez leur médecin avec une réadaptation de leur traitement suffirait à les faire disparaître.

2.2.1 Ce qu'il faut savoir

Une période d'ajustement, d'adaptation du THS est souvent nécessaire, en général lors des deux ou trois premiers cycles. D'autre part, des incidents peuvent survenir avec toutes les formules thérapeutiques.

Une certaine prévention des incidents du THS est possible. Ainsi il convient :

- Au moment de l'instauration du THS, de donner des explications claires sur les modalités du THS et de s'assurer qu'elles ont été comprises. On pourra, en particulier, faire un schéma du protocole, précisant les durées de prise de chaque produit et la période de survenue de règles. La lecture de brochures ou de documents peut utilement étayer le discours du praticien mais ne saurait exonérer celui-ci de sa mission d'information.
- De rester disponible au téléphone
- Lors du suivi du THS et en cas d'incident, de toujours s'assurer de la bonne observance du traitement
- De prévenir la patiente de la survenue possible d'incidents et de la fréquente nécessité d'adapter son traitement, surtout pendant les premiers cycles.
- De commencer par une posologie estrogénique modérée.
- De ne pas commencer le THS trop tôt.

2.2.2 Les incidents les plus fréquents

2.2.2.1 La persistance des bouffées de chaleur [73, 81, 62, 78]

Une des doléances les plus fréquentes est la persistance des bouffées de chaleur.

2.2.2.1.1 Chronologie de la prise du THS

Tout d'abord il faut s'assurer :

- De la bonne observance du THS.
- Qu'un conflit psychologique sous jacent n'est pas en cause : c'est souvent le cas.

- Que l'horaire de prise est en rapport avec la chronologie des troubles les plus gênants : prise le soir au coucher si les bouffées de chaleur sont surtout nocturnes, prise de l'estrogène le matin pour les femmes asthéniques et/ou à tendance dépressive.

2.2.2.1.2 Les bouffées de chaleur : que faire ?

Si les bouffées de chaleur persistent tout au long du cycle :

- On peut augmenter la posologie estrogénique, mais cela n'est pas toujours possible car on est souvent limité par la tolérance mammaire.
- Parfois, passer d'une voie cutanée à une voie orale suffit.
- On peut diviser l'administration de l'estrogène en 2 prises (une le matin et une le soir) afin d'assurer une meilleure couverture du nyctémère.
- Employer un protocole combiné discontinu peut suffire (le freinage des troubles vasomoteurs peut être alors assuré en partie par le progestatif).
- Si l'augmentation des doses n'est pas possible ou si les mesures prises restent sans succès, il est légitime d'associer des traitements non hormonaux en continu.

Si les bouffées de chaleur réapparaissent pendant la fenêtre thérapeutique :

- On peut réduire la durée de la fenêtre thérapeutique, voire la supprimer, la prescription d'estrogènes devenant alors continue. Mais cela peut entraîner des signes congestifs de surdosage estrogénique et n'est donc pas toujours possible. Pendant la fenêtre thérapeutique, une posologie limitée d'estrogène peut être suffisante pour empêcher la réapparition des troubles.
- On peut associer un traitement non hormonal symptomatique continu ou 15 jours par mois, encadrant la fenêtre thérapeutique en « sandwich », (par exemple pour un THS prescrit du 1^{er} au 24 du mois, le traitement symptomatique sera pris du 20 du mois au 5 du mois suivant).

2.2.2.1.3 Les traitements non hormonaux symptomatiques

Les plus efficaces agissent au niveau des neurotransmetteurs :

- AGREAL® par une action antidopaminergique centrale : 1 cp/jour en continu.
- CATAPRESSAN® par son action antinoradrénergique à dose plus faible que dans l'hypertension artérielle : ¼ à ½ cp/jour.

D'autres traitements peuvent être efficaces :

- ABUFENE® : 2 cp/jour
- Certains toniques veineux (ce qui pour la patiente paraît très logique puisqu'on s'occupe de la circulation de son sang).

Les médecines douces ont une certaine réussite qu'il s'agisse d'acupuncture, d'homéopathie ou de phytothérapie qui est très en vogue avec le soja :

- PHYTOSOYA® : 2 gélules par jour

- SOJYAM® : 3 gélules par jour
- EVESTREL® : 2 comprimés par jour

2.2.2.2 La sécheresse vaginale [81]

En cas de sécheresse vaginale persistante sous THS, on peut distinguer deux situations :

- Il existe une sécheresse vaginale vraie permanente et objectivée à l'examen gynécologique : ajouter au THS un traitement estrogénique local qui peut associer au mieux une crème pour l'orifice vaginal et des ovules pour la cavité vaginale. Le traitement d'attaque, si nécessaire, durera de 10 à 20 jours puis le traitement d'entretien sera prescrit 2 ou 3 jours par semaine en fonction de l'état local. L'emploi d'un lubrifiant lors des relations sexuelles peut être utile.
- Le vagin est trophique à l'examen gynécologique et il s'agit plutôt d'un défaut de lubrification pendant les relations sexuelles : rechercher une cause psychologique sous-jacente (problème ou conflit personnel ou de couple, désintérêt pour la sexualité). Il faut rassurer et informer sur la sexualité après la ménopause, donner des conseils visant à ranimer la communication au sein du couple, et employer un lubrifiant lors des relations sexuelles. On peut toujours essayer d'améliorer l'imprégnation estrogénique vaginale par un traitement local comme dans le cas précédent mais le résultat est alors très aléatoire.

2.2.2.3 La prise de poids : un faux problème [62, 78]

La prise de poids représente une doléance très fréquente des femmes sous THS.

Une prise de poids avec modification de la répartition des graisses (augmentation de la graisse abdominale) concerne une grande majorité des femmes à la cinquantaine. Chez celles traitées par THS, il semble que la prise de poids soit un peu moins importante et fréquente que chez les autres. Dans la très grande majorité des cas, la prise de poids a commencé avant l'administration du THS et s'inscrit dans une certaine continuité. Il y a entre prise de poids et THS coïncidence dans le temps, sans relation de cause à effet.

Un THS bien dosé n'induit pas de prise de poids.

Toutefois, en cas de prise de poids précoce dans les premiers mois suivant l'instauration du THS, il faut suspecter un surdosage en estrogènes avec rétention hydrosodée en non pas augmentation de la masse grasseuse.

Le médecin doit faire le point avec la patiente sur tous les facteurs déclenchants possibles :

- Crise existentielle où le sentiment de perte peut être fréquent (parents malades, enfants devenus adultes, difficultés au sein du couple). Ces facteurs peuvent également avoir une influence sur le comportement alimentaire.
- Des dépenses énergétiques réduites du fait d'une activité physique diminuée qui contribue aussi à raréfier la masse musculaire.

- La cause peut aussi être le progestatif bien que l'industrie pharmaceutique s'en défende ; il est possible alors de diminuer la dose totale en progestatif, de recourir préférentiellement à la progestérone naturelle ou de préférer des schémas discontinus avec règles espacées tous les 2 à 3 mois.

Quoi qu'il en soit, la prescription d'un THS n'exonère pas le praticien des conseils d'hygiène de vie et alimentaires destinés à lutter contre le surpoids et la sédentarité.

2.2.2.4 Les mastodynies [73, 81]

2.2.2.4.1 Définition

Les mastodynies représentent des tensions douloureuses au niveau des seins, généralement rencontrées en période prémenstruelle.

2.2.2.4.2 Physiopathologie

La pathogénie de la mastodynie avec tension mammaire est essentiellement vasculaire.

Hormono-induits par les estrogènes, ces phénomènes congestifs locaux (augmentation de la perméabilité capillaire qui conduit à un œdème bilatéral) dépendent aussi de la réceptivité du récepteur mammaire qui peut connaître une importante variabilité interindividuelle.

L'apparition d'une mastodynie sous THS doit conduire à réduire l'imprégnation en estrogènes, posologie et/ou durée d'administration.

La mastodynie s'accompagne volontiers d'autres symptômes en faveur d'un surdosage estrogénique : oedèmes, gonflements, prise de poids, irritabilité. Ces signes s'apparentent à ceux du syndrome prémenstruel.

Dans un pourcentage de cas modéré, certains progestatifs peuvent induire des mastodynies paradoxales.

2.2.2.4.3 En pratique

Si la mastodynie apparaît rapidement dès les premiers jours : réduire la posologie de l'estrogène.

Si la mastodynie apparaît chaque mois, seulement en fin de protocole (par exemple entre le 20 et le 25 de chaque mois) :

- Réduire la posologie de l'estrogène en fin de protocole.
- Ou réduire la posologie de l'estrogène tout au long du protocole.
- Ou allonger la fenêtre thérapeutique jusqu'à 10 jours (en particulier si le capital osseux est bon et si les troubles vasomoteurs ne réapparaissent pas pendant la fenêtre thérapeutique).

Si la mastodynie est différée et apparaît après 2 ou plusieurs cycles de THS :

- Suspendre le traitement en général de une semaine à un mois jusqu'à disparition totale de la douleur et de la tension des seins ; puis reprendre en réduisant l'imprégnation estrogénique : posologie et/ou durée d'administration.

- S'il s'agit d'un protocole séquentiel avec œstrogène administré en continu, on peut revenir à un protocole avec fenêtre thérapeutique.

Chez les patientes ayant un long passé mastodynique et/ou présentant une mastopathie :

- Ne pas instaurer le THS trop tôt (ne commencer qu'à distance, si possible à plusieurs mois, du dernier épisode mastodynique).
- Commencer le THS, à posologie œstrogénique modérée afin de juger la tolérance mammaire, puis augmenter si nécessaire. Rester toujours à une posologie bien tolérée.

Si la mastodynie apparaît chaque mois dès le début de la prise du progestatif : changer de progestatif.

Si la mastodynie est unilatérale, localisée, avec nodule à l'examen : faire pratiquer une mammographie avec, si nécessaire, une échographie des seins (chez une femme ayant une mastopathie, la survenue, souvent très rapide, d'un kyste du sein est toujours possible, avec ou sans THS, surtout si l'on est proche de la ménopause).

2.2.2.5 Les saignements [73, 81, 62, 78]

2.2.2.5.1 Les ménorragies

Ce sont des hémorragies de privation trop abondantes et/ou trop longues.

Les ménorragies sous traitement séquentiel incitent à allonger la séquence progestative et à choisir un progestatif plus antiœstrogénique jusqu'à parfois préconiser un traitement en continu qui, l'atrophie engendrée devrait régler le problème.

La persistance malgré l'ajustement thérapeutique, justifie une échographie endométriale et éventuellement une hystérocopie à la recherche d'une pathologie endocavitaire : fibrome intracavitaire, polype, cancer).

2.2.2.5.2 Absence d'hémorragies de privation

Ce phénomène traduit le plus souvent l'atrophie de la muqueuse utérine et s'observe assez souvent si la dose d'œstrogènes est modérée. Il importe d'expliquer simplement aux patientes que le but du traitement n'est pas de faire réapparaître des règles, mais de supprimer les bouffées de chaleur ou les autres effets secondaires de la ménopause.

Toutefois le praticien devra se méfier de deux éventualités :

- Une grossesse tardive inopinée, phénomène rarissime.
- Un endomètre ne desquamant pas par insuffisance du progestatif utilisé.

2.2.2.5.3 Règles survenant avant la fin du traitement

Cet incident traduit le plus souvent une insuffisance du progestatif.

S'il persiste malgré une augmentation de la posologie de ce dernier, se méfier d'une éventuelle affection organique.

2.2.2.5.4 Les métrorragies

2.2.2.5.4.1 Définition

On appelle métrorragies toutes les formes de saignements survenant en dehors des saignements de privation, quelles que soient l'abondance, la durée et la fréquence.

Les causes des métrorragies sous THS sont nombreuses et peuvent s'associer.

Les métrorragies sont plus fréquentes pendant les premiers cycles du THS.

2.2.2.5.4.2 Les métrorragies sous THS

Les métrorragies sont plus fréquentes quand le THS est instauré tôt en fin de périménopause. A cette période, il peut persister des sécrétions estrogéniques résiduelles, irrégulières et non synchrones du THS, venant interférer et se télescoper avec le THS.

<i>Causes des métrorragies sous THS</i>
Causes en rapport avec le THS : Mauvaise observance THS débuté trop tôt (quand persistance des sécrétions estrogéniques) Protocole estroprogestatif inadéquat
Causes utérines endométriales : Atrophie endométriale Hyperplasie endométriale Polypes Fibrome sous-muqueux Adénomyose Cancer de l'endomètre
Autres causes : Troubles de l'hémostase Prise d'anticoagulants Prise d'anti-inflammatoires

Tableau 29 : *Causes des métrorragies sous THS [81]*

Avec les protocoles estroprogestatifs combinés continus, destinés à obtenir un traitement sans règles, des métrorragies sont très fréquentes au début : dans 20 à 75% des cas selon les études lors des 3 premiers cycles. A 12 mois, cette fréquence diminue nettement, de 0 à 30%, mais il convient de préciser qu'entre temps, jusqu'à 35% des patientes incluses ont abandonné le traitement, principalement pour cause de saignement.

La fréquence des métrorragies sous protocole estroprogestatif combiné continu est moins importante à distance de la ménopause. Les métrorragies sous THS combinés continus sont souvent des spotting peu abondants. Bien qu'irréguliers et imprévisibles, ces spotting peuvent être jugés acceptables par un certain nombre de femmes mais intolérables pour beaucoup d'autres.

A distance de la ménopause (quelques mois voire quelques années après), une reprise transitoire de l'activité ovarienne avec sécrétion d'estrogènes peut parfois se voir et entraîner des métrorragies.

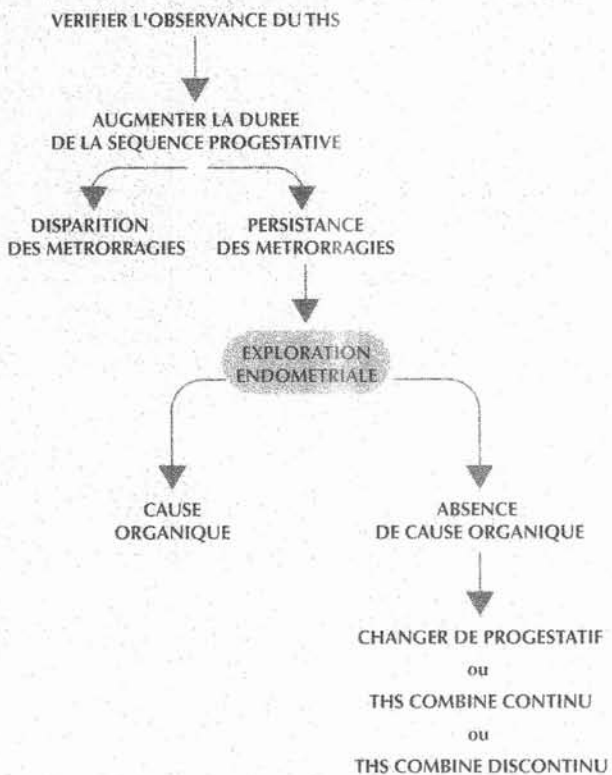
Celles-ci s'accompagnent alors souvent de manifestations d'hyperestrogénie : mastodynie, sensation de gonflement, congestion pelvienne douloureuse, irritabilité.

2.2.2.5.4.3 En pratique

Les schémas suivants résument la démarche que doit adopter le médecin en cas de survenue de métrorragies.

Métrorragies sous THS séquentiel :

• Métrorragies à l'instauration du THS (lors des 3 premiers cycles)



• Métrorragies lors du suivi d'un THS

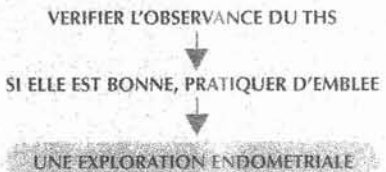
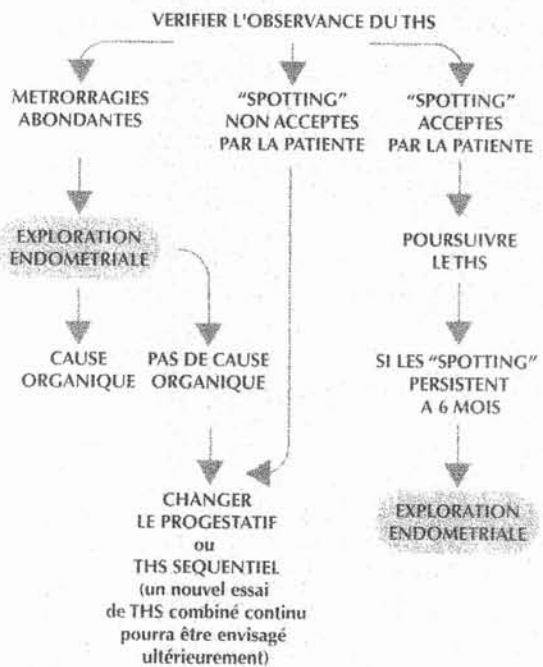


Figure 27 : Métrorragies sous traitement séquentiel [81]

Métrorragies sous THS combiné continu :

• Métrorragies à l'instauration du THS (lors des 3 premiers cycles)



• Métrorragies lors du suivi d'un THS

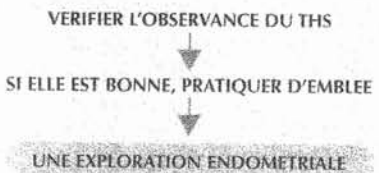


Figure 28 : Métrorragies sous traitement combiné continu [81]

Dans les deux cas, s'il n'y a pas de causes organiques, le médecin doit modifier le THS pour mettre fin aux métrorragies.

2.2.3 Les autres incidents [73, 62]

2.2.3.1 Les migraines

Il s'agit le plus souvent de réapparition de migraines menstruelles anciennes.

Chez les migraineuses, mieux vaut prescrire d'emblée un schéma avec prise continue d'estrogènes.

Ce schéma sera également appliqué s'il apparaît une migraine pendant l'intervalle d'arrêt d'un THS.

Bien entendu, la prescription d'anti-migraineux peut être associée à un THS.

2.2.3.2 Les dysménorrhées

Ce sont des règles irrégulières et douloureuses.

Incident rare, il traduit souvent la présence d'une endométriose ou d'une adénomyose, en général responsable d'une dysménorrhée déjà observée lors des cycles menstruels spontanés.

On pourra tenter d'augmenter la posologie et la durée de la séquence progestative.

2.2.3.3 Les nausées et autres troubles digestifs

Ils sont exceptionnels si la dose d'estrogènes utilisée est faible et traduisent souvent une anxiété plus ou moins inconsciente vis à vis des hormones et de leur danger.

Cet effet disparaîtra de toute façon en recommandant la prise des comprimés avant le repas du soir, ou en passant à la voie cutanée.

2.2.4 Conclusion

Un THS judicieusement dosé est en principe bien toléré, surtout si le médecin a pris le soin et le temps de bien expliquer à la patiente les modalités du traitement.

Certains effets secondaires peuvent traduire un surdosage ou un sous-dosage et peuvent donc être corrigés par un simple réajustement du traitement. C'est ce que doit expliquer le médecin pour éviter l'arrêt précoce du traitement par des femmes mal informées. C'est ainsi que sera améliorée l'observance du THS.

Le médecin doit donc accorder une grande importance à la première consultation, c'est en effet celle-ci qui sera déterminante pour le suivi du traitement et sa parfaite adhérence.

2.3 Les effets secondaires du THS : nécessité d'arrêter le traitement ?

On appelle effet secondaire, un effet non recherché provoqué par une substance active qui peut survenir au cours de son administration en dehors de l'effet principal. Cet effet survient de façon aléatoire. Cet effet, lorsqu'il survient peut nécessiter l'arrêt du traitement.

Contrairement aux incidents qui peuvent survenir pendant le traitement hormonal et qui sont maîtrisables, les effets secondaires du THS nécessitent parfois l'arrêt du traitement et conduisent à des contre-indications formelles.

2.3.1 Le risque thrombo-embolique [51, 45, 44, 84]

L'utilisation d'estrogènes est considérée depuis de nombreuses années comme susceptible de favoriser la survenue d'une thrombose veineuse profonde.

Utilisés en contraception orale, les estrogènes augmentent le risque de survenue d'une thrombose veineuse profonde. Cet effet est dose-dépendant, presque immédiat et persiste 3 à 4 semaines après l'interruption du traitement. La survenue de ces accidents vasculaires, tant veineux qu'artériels a conduit à réduire les posologies d'estrogènes et de progestatifs en contraception.

Qu'en est-il des traitements de la ménopause ?

Bien que comportant un estrogène et un progestatif, l'hormonothérapie utilisée lors du traitement de la ménopause est totalement différente. En effet les composés et surtout les posologies utilisées sont bien distincts de ceux utilisés en contraception.

2.3.1.1 Influence du THS sur les paramètres de l'hémostase

La plupart des études ont été réalisées avec des estrogènes conjugués administrés par voie orale à des doses variant entre 0.3 et 1.25 mg/jour. On observe globalement les mêmes résultats dans les différentes études :

- Effet procoagulant : baisse de l'AT III (Anti-Thrombine III), augmentation du facteur VII et VIII, et du fibrinopeptide A.
- Effet anticoagulant : baisse du fibrinogène.
- Effet fibrinolytique

Il existe cependant quelques études réalisées avec l'E2 administré par voie orale (2mg/24h) : l'E2 semble induire des modifications analogues à celles des estrogènes conjugués.

Avec la voie percutanée, qui court-circuite le premier passage hépatique, les effets sur l'hémostase paraissent bien moindre au moins à court terme. Il pourrait cependant y avoir quelques modifications après un an d'utilisation.

Les progestatifs paraissent neutres aux doses utilisées dans le THS.

Il y a donc sur les facteurs de la coagulation une tendance à l'hypercoagulabilité, mais aussi à une augmentation de la fibrinolyse sous l'effet des estrogènes administrés par voie orale, qu'il s'agisse d'estrogènes conjugués ou de l'estradiol.

La voie transdermique modifie sensiblement moins les principaux paramètres de l'hémostase.

Il faut également tenir compte dans ces résultats que la vasodilatation veineuse provoquée par les estrogènes favorise la stase qui est un élément important de risque thrombotique.

2.3.1.2 Conclusion

Les estrogènes ont donc un effet prothrombotique. Les progestatifs utilisés en THS ont peu d'effet sur la coagulation mais pourraient favoriser la stase veineuse en augmentant la distensibilité veineuse.

Bien que le risque de thrombose veineuse sous traitement soit augmenté de trois par rapport aux non-utilisatrices, il reste très faible (un cas sur 5000 utilisatrices par an). Le risque d'embolie pulmonaire serait augmenté de 2. Le risque est augmenté avec des préparations plus fortement dosées en estrogènes et en cas de résistance à la protéine C.

Une telle résistance ou un déficit en protéine C ou AT III sont des contre-indications à un THS. En cas d'antécédent thrombotique d'origine mécanique, on préférera une préparation peu dosée et si possible utilisable en application transdermique.

On recommande de stopper le THS 1 mois avant une opération.

2.3.2 Les cancers hormonodépendants

2.3.2.1 Développer un cancer de l'utérus [51]

Une femme a 2.6% de risque d'avoir un cancer utérin et 0.3% d'en mourir. Ce risque est augmenté de huit fois lors de THS par les estrogènes seuls (sans adjonction de progestatifs).

Comme nous l'avons vu, l'adjonction d'un progestatif au moins 12 jours par mois est recommandé et permet de diminuer le risque de cancer dû à l'estrogénothérapie seule.

2.3.2.2 Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans la plupart des pays occidentaux. L'incidence de ce cancer en France est 3 à 4 fois plus élevée chez la femme âgée que chez la femme jeune.

Chez les femmes de plus de 50 ans, la mortalité par cancer du sein augmente de près de 1% par an depuis 1968.

De nombreux arguments mettent en évidence l'hormono-dépendance du cancer du sein.

2.3.2.2.1 Rôle des estrogènes dans le risque de cancer du sein [43, 73, 88, 52, 58]

Les mécanismes par lesquels les estrogènes interviennent dans le développement du cancer mammaire restent discutés. Les estrogènes ne sont pas des agents mutagènes, et ne peuvent donc pas intervenir directement dans le processus d'initiation. Certains auteurs pensent cependant, qu'en favorisant la multiplication de cellules peu différenciées, à un stade précoce du développement de la glande mammaire, les estrogènes pourraient faciliter l'action d'autres agents carcinogènes, qui, eux, augmenteraient le risque de mutations irréversibles. Les estrogènes peuvent surtout avoir un rôle promoteur, en accélérant la multiplication des cellules mutées, sans avoir d'action directe sur la transformation maligne de ces cellules.

Enfin, après la survenue du premier clone malin, les estrogènes pourraient accélérer la multiplication cellulaire et conduire plus rapidement à la survenue d'une tumeur détectable, et à une diffusion métastatique, comme cela a été démontré chez l'animal. Cette action pourrait cependant être très différente selon le tissu cible (endomètre ou sein).

Les estrogènes endogènes sont eux aussi en cause dans la survenue de cancer du sein : la puberté précoce, l'âge au premier enfant viable, la ménopause tardive, l'effet protecteur de l'ovariectomie bilatérale, le nombre d'enfants, le poids.

Des concentrations d'estrogènes persistant de façon élevées chez la femme ménopausée favorisent le développement du cancer du sein et des concentrations élevées après le diagnostic de cancer du sein aggraveraient le pronostic. Des études récentes ont montré que la concentration sanguine d'estrogènes était significativement plus élevée chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein que chez celles n'en ayant pas. La concentration élevée d'androgènes après la ménopause serait un facteur de risque de cancer du sein.

Il est difficile aujourd'hui de savoir quelle fraction hormonale est la plus en cause dans le développement du cancer du sein et à quelle concentration le risque de cancer devient important.

2.3.2.2.2 Les autres facteurs de risque [52, 58, 16, 22]

Les hormones ne sont pas les seules en cause dans le risque d'apparition d'un cancer du sein. Il existe d'autres facteurs susceptibles d'interférer avec les effets des hormones.

Ces facteurs de risque sont les suivants :

- **L'âge** qui augmente le risque comme nous l'avons déjà expliqué.
- **L'âge des premières règles** : selon les auteurs il existerait une corrélation inversement proportionnelle entre l'âge des premières règles et le risque de cancer du sein.
- **L'âge de la ménopause** : une relation de proportionnalité existe entre l'âge de survenue de la ménopause et le risque de cancer du sein.
- **Les différences géographiques et l'environnement**. Il faut discerner trois facteurs : un facteur génétique, un facteur culturel et un facteur lié à l'environnement. Par exemple des

études ont démontré que le DDT, un insecticide bien connu, augmente le risque de cancer du sein par l'un de ses produits de dégradation, le DDE qui possède une activité œstrogénique.

- **L'âge de la première grossesse et la parité** : si une grossesse avant 30 ans semble faire diminuer le risque de cancer du sein, une première grossesse après 35 ans ou, quelque soit le nombre d'enfants préalables, une grossesse après 38 ans augmenterait au contraire ce risque.
- **L'hérédité** : la patiente dont un membre direct de la famille a un cancer du sein, a deux fois plus de chance de contracter la maladie. On a d'ailleurs identifié plusieurs gènes qui ont un rôle dans le déclenchement de cette forme de cancer du sein.
- **L'alcool et l'alimentation** : l'alcool augmente sans conteste le risque de cancer du sein. L'excès pondéral constitue un facteur de risque modéré (les femmes obèses ayant davantage d'œstrogènes suite à la conversion périphérique dans les tissus adipeux), par contre une trop forte consommation de graisse dans l'alimentation multiplie le risque par 1.6.
- **L'utilisation de contraceptifs oraux** : la pilule n'a probablement qu'une incidence limitée sur le déclenchement du cancer du sein, sauf peut être en cas de prise prolongée avant une première grossesse.
- **Le traitement hormonal substitutif** : grand débat à l'heure actuelle sur l'incidence de l'administration d'œstrogènes et de progestatifs. Cette question très controversée n'est pas encore résolue. D'après les dernières données, il semble toutefois que le risque est présent.

Quand peut-on parler d'un risque élevé ?

- Lorsque l'histoire familiale indique un cancer du sein chez une parente au premier degré, la mère, une sœur ou une fille.
- Chez les femmes à maternité tardive.
- En cas d'image mammographique atypique.
- Lorsqu'on a découvert lors d'une biopsie antérieure, des lésions à rythme de croissance élevée.

2.3.2.2.3 Le dépistage [73, 88]

Le moyen le plus efficace de dépistage précoce du cancer du sein est la mammographie. Mais l'autoexamen par la femme elle-même permet une détection parfois très efficace à condition que la femme soit motivée et disciplinée.

On estime qu'une tumeur du sein double de volume en moyenne en 100 jours. En pratique cela signifie qu'un intervalle de 10 ans est nécessaire avant qu'il y ait une tumeur d'1 cm de diamètre à partir d'une seule cellule cancéreuse.

A peu près 80% des tumeurs sont découvertes par la femme elle-même, mais la tumeur fait déjà plus de 2.5cm et les ganglions axillaires sont atteints dans 50% des cas.

La mammographie permet de déceler une tumeur de quelques millimètres de diamètre ce qui fait gagner 2 à 3 ans d'évolution.

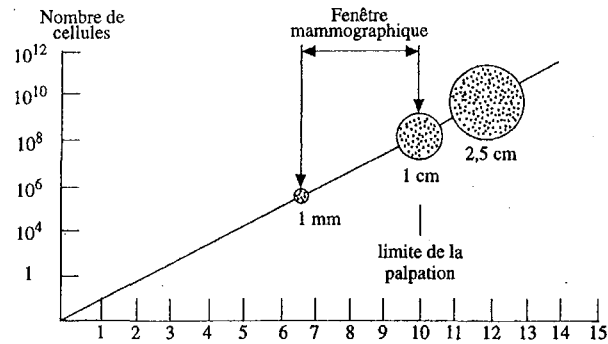


Figure 29 : Schéma de la croissance du cancer du sein. [88]

Toutefois la mammographie n'est pas fiable à 100% et donne dans 8 à 10% des cas un résultat faussement négatif.

Jusqu'à ce que les possibilités de traitement s'améliorent, le dépistage systématique et précoce reste le seul moyen de sauver des vies. Chaque femme à partir de 25 ans devrait s'examiner les seins une fois par mois. A partir de 35 ans un examen annuel par un médecin est recommandé. A partir de 40 ans une mammographie est conseillée tous les deux ans et à partir de 50 ans un examen et une mammographie sont impératifs tous les ans.

Aujourd'hui une mammographie faite tous les deux ans est remboursée par la sécurité sociale ce qui permet d'augmenter le dépistage des cancers et donc de sauver des vies.

2.3.2.2.4 Le THS augmente - t - il le risque de cancer du sein ? [33, 35, 28, 9, 58, 71, 16, 68, 80]

Les estrogènes utilisés comme traitement substitutif de la ménopause ont été l'objet de nombreuses études épidémiologiques pour évaluer les risques de leur utilisation.

Plusieurs publications ont été alarmistes quant aux risques de cancer du sein sous THS.

L'analyse des études suivantes montre des résultats très divergents, les uns ne constatant pas d'augmentation de risque, les autres une augmentation de risque après 10 ans de traitement et pour certains, un effet protecteur du THS chez des femmes ayant des antécédents de cancer du sein.

Dernière étude en date : l'étude WHI arrêtée précipitamment fin 2002 en raison d'une augmentation du risque de survenue de cancer du sein, corrélée à la durée du traitement. Cette étude concernait 16 608 américaines ménopausées traitées par une association ECE/MPA pendant une moyenne de 5.2 années. Chez les femmes traitées par cette association estro-progestative pendant 5 ans, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein a été de 8 par an pour 10 000 femmes traitées, ce qui représente environ 1 600 cas en France, si l'on estime à deux millions le nombre de femmes sous THS. Il faut toutefois rester prudent quant à transposer ces résultats à la France puisque comme nous l'avons vu dans la partie 21421. *Les troubles cardiovasculaires*, les associations estro-progestatives utilisées en France ne sont pas les mêmes ainsi que les facteurs de risque notamment pour l'obésité.

ARMSTRONG (1988) DUPONT (1991) STEINBERG (1991)	Pas d'augmentation du risque
COLDITZ (1993)	Pas d'augmentation du risque les 5 premières années de traitement Augmentation du risque : 30% à plus de 15 ans
META-ANALYSE	Pas d'augmentation du risque (RR : 1.02) Sauf pour patientes traitées plus de 10 ans (RR : 1.23) « Collaborative group on hormonal factors in breast cancer » 1997-51 études Petite augmentation du risque RR : 1.14 Ce risque augmente avec la durée d'utilisation
GRODSTEIN (1997)	RR : 1.35 pour une durée médiane de 11 ans Effet protecteur du THS chez des femmes ayant des antécédents de cancer du sein (RR : 0.65)
Etude JAMA (2000)	Petite augmentation pour les traitements estrogéniques (RR : 1.1) et estroprogestatifs (RR : 1.3)
Etude WHI (2002)	Augmentation du risque de cancer du sein.

Tableau 30 : THS et cancer du sein : données bibliographiques [35, 33]

2.3.2.2.4.1 Posologie des estrogènes [58 ; 73]

Peu d'auteurs observent un effet dose en ce qui concerne les estrogènes.

En 1976, Hoover et al. estimaient qu'une prise quotidienne d'estrogènes supérieure à 0.625mg/j pendant plus de 10 ans augmentait le risque de cancer de façon significative par rapport à l'absence de THS. Colditz et al. ont retrouvé une augmentation du risque quelle que soit la dose quotidienne. Et Mills et al. n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein en fonction de la dose d'estrogènes.

Dans 7 autres études cas-témoins, aucune relation entre la dose et l'augmentation du risque de cancer du sein n'a été mise en évidence. Trois métaanalyses n'ont pas retrouvé d'augmentation de risque en fonction de la dose étudiée (0.625 ou 1.25 mg).

Auteurs (année de publication)		Doses, RR [IC 95 %]	
<i>Études de cohortes</i>			
Mills (1989) [43] ^a		doses < 1 mg/j 0,5	doses > 1 mg/j 0,81
Colditz (1990) [83]	doses 0,3 mg/j 1,55 [1,0-2,5] [*]	doses ≤ 0,625 mg/j 1,42 [1,0-1,9] [*]	doses > 1,25 mg/j 1,48 [1,0-2,2] [*]
<i>Études cas-témoins</i>			
Hoover (1981) [58]		doses ≤ 1,25 mg 1,4	doses > 1,25 mg 1,8
Hulka (1982) [59]		doses ≤ 0,625 mg/j 1,8	doses > 1,25 mg/j 0,8
Hiatt (1984) [23] ^b		doses ≤ 0,625 mg/j 1,3	doses > 1,25 mg/j 1,2
Kaufman (1984) [48]		doses ≤ 1,25 mg 1,2 [0,5-2,5]	doses > 1,25 mg 0,7 [0,3-1,5]
Kaufman (1991) [60]		doses ≤ 1,25 mg 0,8 [0,4-1,5]	doses > 1,25 mg 1,2 [0,7-2,0]
Brinton (1986) [52] ^{c, d}	doses 0,3 mg/j 0,71 [0,5-0,9] [*]	0,625 mg/j 1,94	doses 1,25 mg 1,13
Stanford (1995) [74]		doses ≤ 0,625 mg/j 0,8 [0,6-1,2]	doses > 0,625 mg/j 0,9 [0,6-1,4]
<i>métaanalyses</i>			
Dupont et Page (1991) [71]		doses ≤ 0,625 mg/j 1,08 [0,96-1,2]	
Sillero-Arenas (1992) [72]		doses ≤ 0,625 mg/j 1,05 [0,88-1,26]	
Colditz (1993) [70]		doses ≤ 0,625 mg/j 1,05 [0,75-1,47]	doses > 1,25 mg/j 0,94 [0,57-1,57]
Collaborative Group (1997) [11]		doses ≤ 1,25 mg/j THS < 5 ans 0,77 [± 0,13] ^e THS ≥ 5 ans 1,64 [± 0,25]	doses > 1,25 mg/j THS < 5 ans 0,94 [± 0,17] THS ≥ 5 ans 1,42 [± 0,16]

Tableau 31 : Risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées sous THS en fonction de la dose d'estrogènes [58]

Les études décrites ne semblent pas montrer une augmentation du risque de cancer du sein en fonction de la dose d'estrogènes. Cependant une dose inférieure ou égale à 0.625mg/j semble suffisante pour obtenir une substitution efficace. Il est donc raisonnable d'admettre que de faibles doses quotidiennes d'estrogènes n'augmentent pas le risque de tumeur du sein, mais du fait des différentes molécules utilisées, il est difficile de comparer les doses utilisées.

2.3.2.2.4.2 Effet de la durée du THS [73, 58]

Selon les auteurs, l'augmentation significative du risque de cancer du sein apparaît après une durée de traitement de 5 à 9 ans.

1 ^{er} auteur, année	Durée du THS (années)	R.R.	I.C. - 95 %
Etudes cas-témoins			
Hulka, 1982	≥ 10	1,8	0,6 - 4,9
Kaufman, 1984	≥ 10	0,5	0,3 - 0,8
Brinton, 1986	≥ 20	1,5	0,9 - 2,3
Wingo, 1987	≥ 20	1,8	0,6 - 5,8
Ewertz, 1988	> 12	1,6	0,1 - 2,4
Kaufman, 1991	10 - 14	0,9	0,4 - 2,1
Palmer, 1991	≥ 15	1,5	0,6 - 3,8
Schairer, 1994	≥ 20	1,2	0,8 - 1,5
Stanford, 1995	> 20	1,0	0,5 - 2,0
Tavani, 1997 (100)	≥ 5	1,3	0,8 - 2
Persson, 1997 (72)	> 10	2,1	1,1 - 4
Etudes de cohortes			
Bergkvist, 1989	≥ 9	1,8	1,0 - 3,1
Mills, 1989	> 10	1,5	0,9 - 2,5
Colditz, 1995	≥ 10	1,5	1,2 - 1,8
Meta-analyses			
Grady, 1996	≥ 9	1,3	1,2 - 1,5
Coll. Gr. Horm. Fact., 1997	> 5	1,35	1,21- 1,49

Tableau 32 : Risque de cancer du sein en fonction de la durée du THS[73]

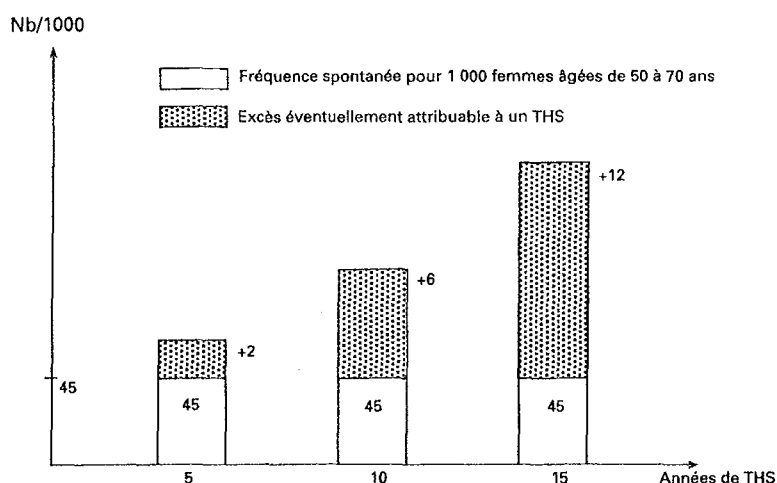


Figure 30 : Nombre de cancer du sein pour 1000 femmes en fonction de la prise d'un THS à partir de 50 ans (métaanalyse Coll. Gr. Horm. Fact., 1997) [73]

Selon les auteurs de la méta-analyse, l'augmentation du risque de cancer reste très modéré : en prenant comme base de calcul la survenue spontanée de 45 cancers du sein pour 1000 femmes entre 50 et 70 ans, l'excès éventuellement attribuable à un THS prolongé serait de 2 cas pour 5 années de traitement, 6 pour 10 années et 12 pour 15 ans.

Par contre les résultats de l'étude WHI nous montrent un risque significativement élevé pour 5 années de traitement.

2.3.2.2.4.3 Fréquence de cancer du sein après arrêt du THS [73, 58]

Il persiste une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées après l'arrêt du THS ; en effet, la diminution du risque n'est pas linéaire dans le temps, on peut supposer que l'augmentation persiste jusqu'à 5 ans après l'arrêt de tout THS. Cette conclusion est corroborée par les constatations de la méta analyse du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer qui a évalué le risque de cancer du sein en fonction de la durée du THS et du délai entre la dernière prise et le diagnostic de cancer du sein (5 ans). Si la durée d'interruption était inférieure à 5 ans, le risque de cancer augmentait linéairement de 2.3% par année de THS antérieur. Au contraire, si la dernière prise datait de plus de 5 ans, il n'y avait plus d'augmentation du risque en fonction de la durée du THS. La diminution rapide du risque après l'arrêt du THS pourrait être due à un défaut de surveillance après l'interruption du traitement ; ce point est rarement précisé dans les études.

2.3.2.2.4.4 Traitement lors d'antécédents de cancer du sein [51, 35, 16]

Chez des femmes qui ont eu un cancer du sein, on sait que l'hypoestrogénisme (secondaire à la chimiothérapie ou à la castration) a une action thérapeutique en particulier dans les cas de cancer avec des récepteurs positifs pour les estrogènes.

Le tamoxifène est fréquemment utilisé pour diminuer le risque de récurrence de cancer et il a un effet bénéfique sur l'ostéoporose et le profil lipidique mais il n'améliore pas les bouffées de chaleur et augmente le risque de cancer utérin.

Contrairement au tamoxifène, le raloxifène (EVISTA®), qui diminuerait de 50% le risque de récurrence de cancer du sein, n'a pas d'effet délétère sur l'endomètre utérin mais il n'a pas démontré d'effet protecteur au niveau cardio-vasculaire et il est inefficace sur les bouffées de chaleur. Dans ce cas il faut adjoindre d'autres traitements non hormonaux.

Enfin, il faut relever qu'en cas de cancer du sein de stade I ou II, précoce, une revue de 9 études totalisant plus de 600 patientes a montré une diminution du risque de récurrence du cancer et de la mortalité due au cancer de 16 à 33% selon les études, lors de traitement estroprogestatifs prolongés, par rapport aux femmes non traitées. Le progestatif utilisé était en général l'acétate de mégestrol. Toutefois il s'agit d'études non randomisées où un biais de sélection peut fausser les résultats.

Après discussion des risques et des bénéfices, on peut donc proposer dans certains cas un traitement hormonal substitutif chez des femmes qui ont eu un traitement curatif de leur cancer et qui ne supporteraient pas un traitement de raloxifène.

2.3.2.2.4.5 Rôle des progestatifs [73, 43, 58]

Le rôle des progestatifs dans l'augmentation du risque de cancer du sein est controversé. L'ajout d'un progestatif a pour but de diminuer le risque de cancer de l'endomètre et donc par analogie l'incidence du cancer du sein, mais les résultats de la littérature sont très contradictoires.

Dans la plupart des expériences sur des cultures de tissus normaux ou cancéreux, les progestatifs se comportent comme des anti-estrogènes en inhibant la prolifération cellulaire induite par les estrogènes. Quelques auteurs ont cependant montré que la progestérone pouvait stimuler la prolifération cellulaire et certains trouvent un risque augmenté lorsqu'un progestatif est associé à un estrogène.

2.3.2.2.4.6 Conclusion [71]

On note une légère augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes sous THS. Mais il faut tenir compte d'autres éléments notamment de l'augmentation des dépistages ces dernières années par des mammographies mieux remboursées par la sécurité sociale, le suivi médical régulier des femmes traitées et un effet stimulant possible des hormones sur des cancers pré-existants qui atteignent ainsi plus tôt le seuil de dépistage.

Il faut en effet 6 à 10 ans d'évolution pour qu'un cancer du sein puisse être dépisté avec les moyens actuels. Il est important de souligner que l'augmentation du risque disparaît en 3 à 5 ans après l'arrêt du traitement, ce qui vient confirmer l'hypothèse précédente : si les hormones pouvaient créer de toute pièce un nouveau cancer, l'augmentation du risque persisterait au moins pendant 10 ans après l'arrêt du traitement, ce qui n'est pas le cas.

Les nouvelles recommandations de l'AFSSAPS :

Suite aux résultats de l'étude WHI ainsi que de l'étude HERS (au niveau du risque cardiovasculaire), et compte tenu de l'efficacité du THS sur les troubles fonctionnels climatiques et sur l'ostéoporose, l'AFSSAPS a rédigé de nouvelles recommandations, comprenant une mise au point sur le rapport bénéfice/risque du THS et un rappel du bon usage de ce traitement. Ces recommandations peuvent se résumer ainsi :

- En présence des troubles fonctionnels liés à la carence estrogénique ; un THS peut être instauré si la patiente le souhaite (et en l'absence de contre-indication), à dose minimale efficace, et ce tant que durent les symptômes, mais **pas plus de 5 ans**.

- Même en l'absence de troubles climatiques, le THS garde son intérêt pour la prévention de l'ostéoporose dans la mesure où il existe des facteurs de risque. Le THS doit alors être prescrit le plus précocement possible et pour une durée de 5 ans. Au-delà, il faut tenir compte du risque de survenue d'effets secondaires, en particulier du risque de cancer du sein.

- Quelle que soit l'indication, le THS ne doit pas être prescrit de manière systématique. Il doit être discuté au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque établi pour chaque femme et réévalué au moins une fois par an.

L'AFEM (Association Française pour l'Etude de la Ménopause) s'étonne de ces recommandations et surtout de la date butoir des 5 ans de traitement. Cette limite semble en effet discutable aux regards des résultats de l'étude WHI, en particulier vis à vis du cancer du sein. Selon l'AFEM, après 5 ans de traitement, les médecins devraient poursuivre la prescription en fonction de la persistance ou non des

troubles fonctionnels et/ou de la perte osseuse, en accord avec une patiente parfaitement informée et attentivement surveillée. Il ne faut pas oublier qu'il faut au moins 10 années de traitement pour voir un bénéfice osseux.

2.3.3 Le diabète [51]

2.3.3.1 Attention à la prise de poids

Nous avons vu que la prise de poids n'était pas liée au traitement hormonal mais plutôt à l'état de ménopause et tous les bouleversements psychologiques qui l'accompagnent.

En effet, les estrogènes semblent avoir une action lipolytique au niveau de la graisse abdominale lorsqu'ils sont bien dosés. De plus les estrogènes favorisent l'oxydation des lipides.

En revanche les progestatifs dérivés des androgènes peuvent faire grossir par leur action anabolisante. Il faut donc faire attention à cette prise de poids qui peut aboutir au développement d'un diabète de type II si elle n'est pas maîtrisée.

2.3.3.2 La résistance à l'insuline

Bien que la ménopause naturelle ne semble pas affecter les taux de glucose et d'insuline, on peut observer chez la personne âgée une augmentation de la résistance à l'insuline, chez l'homme comme chez la femme.

Chez la femme ménopausée, l'adjonction transdermique d'estrogènes ne modifie pas la sensibilité à l'insuline, pas plus que l'administration orale de noréthistérone et de dydrogestérone. En revanche, le médéroxprogesterone et le lévonorgestrel pourraient diminuer la sécrétion d'insuline et avoir un effet diabétogène modéré.

Cependant chez des femmes ayant un diabète de type II, des traitements associant des estrogènes conjugués ou l'E2 ont montré une amélioration du profil lipidique et du contrôle glycémique.

2.3.4 Des effets moins fréquents

2.3.4.1 Les effets hépatobiliaires [34]

Les effets hépatobiliaires des traitements estrogéniques (contraception orale et traitement substitutif) sont bien connus, mais relativement peu fréquents. Il surviennent surtout chez des femmes prédisposées, présentant soit des anomalies génétiques, soit des anomalies anatomiques congénitales du foie, ou une pathologie biliaire associée.

Il est intéressant d'apprécier l'effet-dose ou l'effet-durée, dans la perspective d'une prévention de ces accidents.

2.3.4.1.1 Au niveau de la cholestase

La cholestase se définit comme la diminution ou l'interruption de la sécrétion de bile. Les conséquences de la cholestase sont la rétention d'acides biliaires, responsable de prurit ; la rétention de bilirubine responsable d'ictère.

Les estrogènes, surtout à fortes doses comme celles employées en contraception sont responsables d'une diminution constante de la sécrétion biliaire.

Le mécanisme physiopathologique de cette cholestase due aux estrogènes serait une modification de la composition lipidique de la membrane des canicules biliaires, modifiant leur fluidité et leur perméabilité. Cette modification s'accompagne d'une diminution de l'activité enzymatique du système de transport de la bile.

La substance la plus cholestasique est l'éthinylestradiol, utilisé en contraception. Cependant il existe des cholestases aggravées ou révélées par les estrogènes, dont l'exemple le plus courant est celui de la cirrhose biliaire primitive : ce type de cholestase se fait souvent pendant la période de périménopause, coïncidant avec d'importants remaniements hormonaux. Occasionnellement, un THS peut révéler cette cholestase.

En général, cette cholestase induite par les estrogènes est dose-dépendante. L'expérience montre que lorsqu'une femme est prédisposée à la cholestase due aux estrogènes, même les estroprogestatifs faiblement dosés peuvent entraîner des troubles.

Un autre élément est à considérer à côté de l'effet-dose : c'est le facteur génétique.

2.3.4.1.2 Au niveau de la régénération hépatique et des tumeurs

Il existe des récepteurs hormonaux au niveau du foie : récepteurs d'estrogènes, d'androgènes et de progestérone. Ces récepteurs sont analogues à ceux des organes cibles : utérus, sein, etc. On a découvert qu'il semblerait exister une interaction estrogène-ADN au niveau de la cellule hépatique pour l'initiation du processus de régénération. Ce rôle des estrogènes expliquerait peut-être leur rôle dans la tumorigénèse hépatique.

A l'heure actuelle, la responsabilité des estrogènes dans la genèse des tumeurs bénignes est parfaitement établie. Il existe une liaison certaine entre estrogènes et adénome hépatique. Cette survenue est encore une fois liée à un effet-dose, ainsi qu'à un effet-durée. Le risque de développer une tumeur maligne hépatique est cependant plutôt lié à l'utilisation des estrogènes en contraception avec l'effet-dose et l'effet-durée.

2.3.4.1.3 Conclusion

L'action des estrogènes semble démontrée au niveau de la cholestase et du développement des carcinomes hépatiques. Cependant, ceci concernerait plus les estrogènes utilisés en contraception plutôt que ceux en THS, du fait de l'effet-dose et durée. En effet en contraception, les estrogènes utilisés (éthinylestradiol) sont à des doses beaucoup plus importantes que dans les traitements hormonaux substitutifs ainsi que les durées d'utilisation peuvent être beaucoup plus importantes.

Il faut toutefois rester prudent dans l'utilisation des estrogènes en traitement pour la ménopause.

2.3.4.2 Les dermatoses aux estrogènes et à la progestérone [18, 27]

La constatation d'éruptions cutanées polymorphes rythmées par le cycle menstruel est un fait ancien. L'influence du cycle menstruel sur certaines dermatoses autoimmunes cutanées et sur la réactivité cutanée au prick-tests est bien documentée.

Les dermatoses autoimmunes aux estrogènes et à la progestérone sont deux pathologies liées à une sensibilisation aux stéroïdes sexuels aussi bien endogènes qu'exogènes. Leurs manifestations cliniques et histologiques sont variées et non spécifiques.

Le diagnostic repose sur la positivité de l'IDR (intra-dermo réaction) réalisée avec des solutions aqueuses d'hormones et des tests épicutanés. La recherche d'anticorps sériques anti-stéroïdes sexuels peut conforter le diagnostic. Le diagnostic définitif doit s'appuyer sur l'association obligatoire de données cliniques, évolutives, allergologiques et biologiques.

On pourrait croire le problème de ces dermatoses résolu par la ménopause. Mais l'utilisation croissante des systèmes transdermiques de substitution hormonale va probablement les rendre plus fréquentes. Il s'en suivra probablement une augmentation des eczémas de contact aux estrogènes. Le risque de réaction générale, lors de l'utilisation orale d'estrogènes, impose une approche diagnostique argumentée, comme pour les toxidermies médicamenteuses.

En cas de survenue de ces dermatoses, il convient d'arrêter le THS et de passer à des traitements non hormonaux.

2.4 Les contre-indications au traitement hormonal substitutif

Depuis ces trente dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement hormonal substitutif : les mécanismes d'action des stéroïdes sexuels sont de mieux en mieux connus, les progrès de la pharmacologie permettent de proposer des traitements véritablement substitutifs, les études épidémiologiques ont permis d'évaluer plus objectivement les effets réels du traitement tant en terme d'espérance de vie que de variation du risque relatif de certaines pathologies.

Toutes ces acquisitions ont permis de réduire considérablement les contre-indications véritables au traitement.

Il persiste cependant un certain nombre de situations cliniques que le médecin doit connaître où le traitement ne doit pas être recommandé.

Le terme de contre-indication au traitement doit cependant être précisé :

- Les contre-indications absolues sont des situations où le traitement est susceptible d'avoir des effets délétères sur la santé de la femme ménopausée et ne doit pas être prescrit. Ces véritables contre-indications sont rares et en général facilement identifiables.
- Les contre-indications relatives sont des situations où la décision de traitement résulte d'une évaluation soigneuse entre les risques potentiels et les bénéfices réels qu'il est susceptible de procurer. Il s'agit d'une situation clinique plus fréquente et souvent plus délicate à apprécier. Cette évaluation bénéfice-risque doit bien sûr prendre en compte l'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment pour la prévention de l'ostéoporose, tels que les biphosphonates et les SERMs.

Il est important de souligner que cette notion de contre-indication est le reflet des connaissances acquises à un moment donné qui demandent à être périodiquement réévaluées en fonction de l'évolution des données scientifiques.

2.4.1 Les pathologies gynécologiques [73, 8, 17, 63]

Contre-indications absolues
Cancer du sein
Mastose proliférante avec atypies
Nodule mammaire non évalué
Cancer de l'endomètre
Tumeur endométrioïde de l'ovaire
Contre-indications relatives
Antécédent familial de cancer du sein
Mastopathie évolutive, microcalcifications groupées
Endométriose
Fibrome symptomatique

Tableau 33 : *Contre-indications gynécologiques au THS*

2.4.1.1 Le cancer du sein

Un antécédent personnel ou l'existence d'un cancer du sein constitue une contre-indication absolue. Toutefois cette notion est en cours de réévaluation compte tenu du caractère multifactoriel du cancer du sein.

2.4.1.2 Les mastopathies¹⁵

Il s'agit de la situation clinique la plus délicate en pratique à gérer du fait de sa fréquence et de l'hétérogénéité des lésions regroupées sous le terme peu spécifique de mastose, allant de la simple irrégularité à la palpation mammaire aux placards mastosiques bilatéraux et douloureux avec ou sans microcalcification.

Il est en fait difficile d'apprécier sur des arguments cliniques ou radiologiques, le risque induit par une mastopathie. En cas de doute, la confirmation ne pourra être apportée que par étude histologique.

En général, une mastopathie bénigne ne constitue pas une contre-indication au THS.

En cas de mastopathie évolutive, un traitement hormonal peut être envisagé sous réserve d'une surveillance clinique, de mammographies rapprochées et d'un contrôle histologique.

2.4.1.3 Le nodule mammaire

Tout nodule mammaire nécessite, avant l'instauration de tout traitement hormonal, une évaluation spécifique de type mammographie, échographie et éventuellement un contrôle histologique.

2.4.1.4 Le cancer de l'endomètre

Un cancer de l'endomètre doit être considéré *a priori* comme une contre-indication absolue au THS.

En réalité, cette attitude a récemment été remise en question, un certain nombre d'études épidémiologiques n'ayant pas montré de différence, en matière de récurrence, entre femmes ayant eu un cancer de l'endomètre puis sous THS et femmes non traitées.

Toutefois en France un antécédent de cancer de l'endomètre demeure, sur le plan médico-légal, une contre-indication absolue.

2.4.1.5 L'endométriose¹⁶ et les fibromes¹⁷ utérins

Ces deux pathologies estrogéniques ne sont pas une contre-indication absolue sauf en cas d'endométriose sévère. La conduite à tenir dépend de l'importance des lésions, de leur caractère symptomatique en péri-ménopause et de leur tendance évolutive sous traitement.

¹⁵ Mastopathie : terme générique désignant toute affection mammaire.

¹⁶ Endométriose : présence ectopique (en dehors de la cavité utérine, en particulier dans la muqueuse tubaire des trompes) d'une muqueuse endométriale douée ou non de réceptivité fonctionnelle, c'est à dire susceptible de suivre une évolution cyclique hormono-dépendante.

¹⁷ Fibrome : tumeur bénigne formée au niveau du tissu fibreux (faisceaux de tissu conjonctif).

Un THS pourra être envisagé à condition d'utiliser une posologie réduite en estrogènes et une séquence progestative longue.

En cas d'antécédent d'endométriose sévère, on pourra éventuellement prescrire un estrogène, toujours à doses modérées, et un progestatif en prise continue.

2.4.1.6 Le cancer du col de l'utérus

Il ne constitue pas une contre-indication, qu'il s'agisse d'un épithélioma malpighien ou d'un adénocarcinome, d'autant plus qu'il s'agit souvent de femmes jeunes dont le traitement complémentaire peut parfois provoquer une ménopause.

2.4.1.7 Les cancers de l'ovaire

Un antécédent de cancer de l'ovaire n'est pas considéré comme une contre-indication au THS à l'exception des formes endométrioïdes pour lesquelles l'attitude à tenir est encore très controversée. Toutefois, selon une étude épidémiologique récente, même cette forme ne constituerait pas une contre-indication.

2.4.2 Les pathologies thrombo-emboliques [73, 17, 63]

Contre-indications absolues
Thrombose veineuse profonde
Thrombose veineuse spontanée
Embolie pulmonaire
Infarctus du myocarde en phase aigüe
Accident vasculaire cérébral
Cardiopathie thrombogène
Contre-indications relatives
Alitement, immobilisation
Pathologie vasculaire oculaire

Tableau 34 : Pathologies cardiovasculaires et contre-indications au THS.

2.4.2.1 Les pathologies veineuses

Tout antécédent personnel de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire documentée et récente (inférieure à 5 ans) doit être considéré comme une contre-indication au THS.

Un antécédent familial isolé ou un antécédent personnel isolé, ancien et non spontané (grossesse, immobilisation, plâtre) de phlébite n'est pas une contre-indication.

En dehors de ces situations bien précises, l'évaluation du risque thrombo-embolique est souvent délicate du fait de la difficulté à explorer l'hémostase et de l'absence de paramètres spécifiques. L'interrogatoire, élément clé de cette évaluation, doit rechercher la notion d'antécédents personnels et familiaux d'accidents thrombo-emboliques particulièrement suspects s'ils sont spontanés.

Un certain nombre de pathologies veineuses fréquentes, telles les varices ou les paraphlébites ne doit pas faire récuser de principe le THS. Elles peuvent éventuellement justifier une sanction chirurgicale avant traitement.

Enfin, le THS sera arrêté un mois avant toute intervention chirurgicale programmée qui nécessite un alitement.

2.4.2.2 Les pathologies artérielles

2.4.2.2.1 Les cardiopathies emboligènes

Les cardiopathies qui présentent un risque thrombotique artériel, qu'il s'agisse des maladies de l'oreillette, des pathologies valvulaires (notamment mitrale), des antécédents de remplacement valvulaire ou des cardiopathies avec troubles du rythme supraventriculaire sont des contre-indications au traitement hormonal substitutif.

Dans certains cas, lorsque la cardiopathie est stable et non évolutive, la mise en route de l'hormonothérapie peut se discuter après avis spécialisé et en associant éventuellement un traitement anticoagulant par voie orale.

2.4.2.2.2 L'infarctus du myocarde

Le THS doit être interrompu et est contre-indiqué dans la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, c'est à dire dans les 6 mois qui suivent l'épisode ischémique du fait de la majoration du risque thrombotique.

Si le traitement était déjà en cours depuis plus de 12 mois avant l'infarctus, il n'existe actuellement aucun argument qui pourrait contre-indiquer sa reprise à distance de l'épisode aigu.

Peut-on entreprendre un traitement hormonal substitutif chez une femme ménopausée ayant un antécédent d'infarctus ? Jusqu'à présent, la majorité des données disponibles tant au plan expérimental qu'épidémiologique témoignait d'un effet bénéfique des estrogènes dans ce cadre de prévention secondaire. Dans l'attente de nouvelles données, l'initiation d'une hormonothérapie après un antécédent d'infarctus du myocarde nécessite un avis spécialisé et de toute façon l'utilisation du schéma le plus « naturel » possible, associant estradiol par voie non orale et progestérone naturelle.

2.4.2.2.3 L'hypertension artérielle

Les estrogènes per os induisent une augmentation de la synthèse hépatique de l'angiotensinogène. Mais cette augmentation, nettement plus modérée que celle induite par l'éthinylestradiol des contraceptifs oraux, ne prêle pas à conséquence dans la majorité des cas : si des HTA peuvent parfois apparaître sous contraceptifs oraux, elles sont en revanche exceptionnelles sous THS. En pratique, une HTA modérée ne contre-indique pas un THS, quelque soit la voie d'administration des estrogènes et à condition de surveiller régulièrement les chiffres de la tension artérielle. Une HTA sévère ou associée à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire fera préférer les estrogènes par voie cutanée.

2.4.2.3 L'accident vasculaire cérébral

Les relations entre le traitement hormonal substitutif et la pathologie vasculaire cérébrale restent encore peu claires. Sur la base des études épidémiologiques, notamment les dernières (HERS et WHI), le risque est présent. Tout antécédent d'accident vasculaire cérébral, quelle que soit sa nature (ischémique ou hémorragique), doit faire contre-indiquer le THS.

2.4.3 Les autres pathologies [73, 17, 63]

Contre-indications absolues
Macroadénome à prolactine
Méningiome
Lupus érythémateux aigu disséminé
Hépatite en phase aiguë
Adénome hépatique et hyperplasie nodulaire focale
Porphyries
Contre-indications relatives
Hépatopathies chroniques
otospongiose

Tableau 35 : Autres pathologies et contre-indications au THS

2.4.3.1 Les tumeurs hypophysaires

Le macroadénome à prolactine (taille supérieure à 1 cm) dont la croissance est en partie estrogéno-dépendante doit faire recuser le THS.

Par contre les microadénomes, habituellement bien contrôlés par les agonistes dopaminergiques, sont compatibles avec le THS, de même que les autres adénomes hypophysaires.

2.4.3.2 Le méningiome

Du fait de leur forte teneur en récepteurs aux stéroïdes sexuels, ces tumeurs sont susceptibles de poussées évolutives lors d'un traitement hormonal. Leur existence contre-indique le THS.

Ce n'est que dans des cas très particuliers (petite tumeur non évolutive) qu'un traitement peut être envisagé après avis spécialisé et exploration neuro-radiologique.

2.4.3.3 Les connectivites

Il s'agit d'un terme très vague regroupant un certain nombre d'affections chroniques du tissu conjonctif ou du collagène. Certaines d'entre elles, comme le lupus érythémateux aigu disséminé, sont sous-tendus par un conflit immunologique d'évolutivité imprévisible et un tropisme vasculaire. Quelle que soit sa présentation clinique, le lupus érythémateux aigu disséminé est une contre-indication absolue au THS, contrairement à la sclérodermie par exemple.

2.4.3.4 Les pathologies hépatiques

Si une hépatite aiguë évolutive est une contre-indication au THS quelles qu'en soient les modalités, toute pathologie hépatique chronique doit a priori être considérée comme une contre-indication à un traitement par voie orale du fait des effets du premier passage des stéroïdes administrés par voie digestive.

Une cirrhose biliaire primitive ou une hépatite chronique stabilisée, c'est à dire sans cytolyse et/ou cholestase majeure, sans insuffisance hépatocellulaire sévère et sans thrombose des veines sus-hépatiques autorise l'administration d'estradiol par voie non orale. L'avis du spécialiste, une surveillance régulière du bilan hépatique (1^{er} examen 2 mois après le début du traitement) permettent d'adapter la conduite à tenir.

Parmi les tumeurs hépatiques, seuls l'adénome et l'hyperplasie nodulaire focale sont des contre-indications au THS.

2.4.3.5 L'otospongiose

Les estrogènes seraient susceptibles, à concentration supraphysiologiques, d'activer la production d'enzymes protéolytiques capables d'aggraver les lésions d'otospongiose. Il s'agit avant tout d'un effet dose-dépendant qui intéresse surtout les estrogènes synthétiques tels que l'éthinyl estradiol qui est contre-indiqué dans cette situation.

Le THS peut être envisagé en cas d'otospongiose après avis du spécialiste et contrôle de l'audiométrie (1^{er} examen 4 mois après le début du traitement).

2.4.4 Les contre-indications discutables du THS [73, 63]

Elles résultent souvent d'une confusion encore trop souvent rencontrée entre estrogènes de synthèse des contraceptifs oraux et estrogènes naturels utilisés en THS.

2.4.4.1 L'hypercholestérolémie

Cette affection devrait au contraire constituer une indication à la prescription du 17 β estradiol, un tel traitement tendant à faire diminuer le cholestérol total et à augmenter le HDL cholestérol. La voie orale possède à cet égard, un effet plus marqué que les voies cutanées.

2.4.4.2 L'obésité

Elle constitue un facteur de risque cardio-vasculaire ou de cancer de l'endomètre. Ce n'est nullement une contre-indication au THS.

Mais l'obésité constituant un facteur de risque de thrombose veineuse, on donnera la préférence à la voie cutanée, surtout s'il existe d'autres facteurs prédisposants.

2.4.4.3 Le diabète

Si l'effet des estrogènes conjugués sur le métabolisme des glucides reste controversé, il est actuellement admis que l'estradiol, quelle que soit sa voie d'administration, améliore la tolérance au glucose. Il convient toutefois d'éviter l'administration de progestatifs androgéniques susceptibles d'induire des perturbations du métabolisme glucidique.

La voie cutanée sera préférée en ce qui concerne les estrogènes s'il existe par ailleurs une hypertriglycéridémie ou des facteurs de risque de thrombose.

2.4.4.4 Le tabac

Le tabac ne constitue pas une contre-indication, ce serait plutôt une indication puisque les fumeuses ont une ménopause plus précoce (2 ans en moyenne) et ont un risque accru de maladie cardiovasculaire et d'ostéopénie.

Toutefois le tabac modifie le métabolisme des estrogènes au niveau du foie. Il a été montré que les estrogènes par voie orale perdaient de leur efficacité chez les fumeuses. Si la patiente ne peut arrêter de fumer, il reste donc la voie cutanée.

Les progrès pharmacologiques ont considérablement amélioré la tolérance de ce traitement qui n'a pratiquement plus de contre-indications métaboliques. Cependant il persiste des contre-indications véritables qu'il convient de respecter, c'est à dire les cancers gynécologiques estrogéno-dépendants et la pathologie thromboembolique. Dans tous les cas, la décision de mise en route d'un traitement hormonal sera précédée d'une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque au plan individuel.

3 - L'observance des traitements de la ménopause

3.1 Qu'est-ce que l'observance ?

3.1.1 Définition

3.1.1.1 L'observance

L'observance se définit comme l'adhésion d'un malade aux instructions d'un prescripteur. L'observance fait donc référence au suivi des prescriptions médicales.

Un patient observant est un patient qui exécute les examens demandés, prend l'intégralité de sa thérapeutique et se présente aux éventuelles consultations prévues à la période adéquate.

3.1.1.2 Quelques précisions

En anglais, observance se dit « compliance ». Ce terme est quelquefois repris en français .

Le terme d'adhérence est un terme synonyme souvent employé.

L'inobservance (non-observance) correspond à l'abandon ou à la modification d'un des éléments d'une prescription médicale par le patient de son propre chef. L'inobservance regroupe l'absence totale d'observance. La mauvaise observance représente quant à elle un mauvais suivi de la thérapeutique.

3.1.1.3 L'observance idéale

Il est admis qu'une prise médicamenteuse supérieure ou égale à 75% de la prise totale idéale témoigne d'une bonne observance.

3.1.2 L'importance du problème

La prise en charge du patient se décompose en quatre étapes successives :

- 1- le dépistage de l'affection et le diagnostic
- 2- l'accès à une structure soignante
- 3- le choix de la thérapeutique
- 4- l'observance du traitement

Cette dernière étape est cruciale car elle arrive en bout de la chaîne des soins : il ne sert à rien d'augmenter la qualité du dépistage et de l'accès aux soins si le suivi n'est pas assuré correctement.

Il est donc inutile d'améliorer une seule des étapes. C'est l'ensemble de la prise en charge qu'il convient d'optimiser. Et si, de part leur formation, les médecins se sentent surtout valorisés par la justesse de leur diagnostic ou le meilleur choix possible du médicament, ils ne doivent pas sous estimer l'étape clef de toute prise en charge thérapeutique : **l'observance**.

3.1.3 Comment évaluer l'observance ? [19]

Il existe deux types de méthodes pour évaluer le degré d'observance : tout d'abord des méthodes directes qui permettent l'identification du médicament chez le patient étudié, et des méthodes indirectes qui évaluent la prise médicamenteuse.

3.1.3.1 Les méthodes directes

Elles sont obligatoires quand des concentrations sériques précises sont indispensables à l'obtention d'un effet thérapeutique.

C'est le cas par exemple du lithium dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive, ou encore du valproate de sodium dans le traitement de l'épilepsie.

Le dosage sanguin renseigne sur les doses à administrer au patient sans risque de dépasser un stade toxique ou dangereux.

Dans l'évaluation de l'observance, cette méthode peut se révéler intéressante quand le taux sérique et la dose intégrée sont étroitement corrélés. Mais c'est une méthode coûteuse et invasive qui peut faussement augmenter l'observance, le patient se sentant surveillé.

Il existe d'autres types de méthodes comme la détermination des taux urinaires, ou encore l'analyse de la sueur ou des cheveux dans certains cas.

Dans le cas de l'observance des traitements de la ménopause, ces méthodes directes ne sont pas utilisées.

Les dosages sanguins ne sont pas effectués pour vérifier l'observance du traitement mais pour vérifier la bonne absorption du médicament chez certaines patientes.

3.1.3.2 Les méthodes indirectes

On les rencontrera plus souvent dans les traitements de la ménopause.

3.1.3.2.1 L'interrogatoire

C'est le principal moyen pour les professionnels de santé d'évaluer la bonne observance des traitements de la ménopause.

C'est de plus la méthode la plus simple et la moins coûteuse pour estimer l'adhérence au traitement.

Mais cette méthode est soumise à deux critiques :

- Il y a risque de destruction de la relation médecin-patient par introduction d'une relation de suspicion.
- Il y a risque de surestimation de l'observance.

Comme on le voit, l'interrogatoire ne devra être ni policier, ni trop dirigé afin de ne pas influencer la réponse du malade.

3.1.3.2 Les autres méthodes

Elles n'ont ici aucune place.

Il s'agit par exemple du décompte des unités rendues par le patient qu'on compare à celles remises. Cette méthode est surtout utilisée dans les hôpitaux.

On trouve également la recherche d'un marqueur clinique : par exemple le ralentissement du rythme cardiaque témoigne d'une prise correcte des β bloquants ou encore l'apparition d'une toux sèche signe la prise excessive d'un IEC.

La mesure de l'effet biologique peut être utilisée ici : en effet le THS prévient la dégradation osseuse, c'est donc au travers de densitométrie osseuse que l'on peut vérifier à long terme la bonne observance du traitement.

3.1.3.3 Conclusion

La meilleure mesure doit être :

- Discrète.
- Objective, donc reproductible.
- Pratique, c'est à dire répétitive et peu coûteuse.

Aucune méthode présentée ne répond à ces trois critères.

De nombreux auteurs ont tenté de les comparer afin de déterminer la moins mauvaise d'entre elles. Le passage en revue des différentes méthodes de mesure de l'observance prouve les difficultés auxquelles nous devons faire face en l'absence de méthode de référence.

La méthode la plus efficace est sans doute de convaincre les praticiens que la prise en charge de l'observance est une étape fondamentale de la prescription. Si elle n'est pas réalisée, elle limite considérablement l'efficacité du traitement préconisé.

3.1.4 Les conséquences d'une mauvaise observance [53]

3.1.4.1 Au niveau individuel

Le patient suit les recommandations du médecin car il en espère un bénéfice : éradication d'une maladie, limitation des symptômes gênants, allongement de la survie.

Mais une bonne observance ne vise pas toujours au confort des malades : par exemple l'intérêt d'une chimiothérapie est d'allonger la survie, au détriment du confort des malades. Le bénéfice attendu ne peut être obtenu que si le patient est observant.

Les conséquences de l'inobservance sont nombreuses :

- **A court terme** : Les patients qui n'observent pas leur traitement s'exposent à des problèmes médicaux d'autant plus graves que la thérapie est efficace et que son interruption est brutale.

Ainsi deux types de syndromes peuvent survenir :

- L'arrêt soudain d'un médicament fait ressurgir les symptômes de la maladie traitée et ce de façon souvent exacerbée, amplifiée et aggravée. C'est le cas lors de l'interruption d'un traitement par corticoïdes ou β bloquants.
- A la suite de la suppression de certaines molécules, le patient peut ressentir un malaise dû à un état de manque.
- **A moyen terme** : la non-observance provoquera par exemple la rechute d'un patient tuberculeux, l'apparition d'un rhumatisme articulaire aigu chez un patient atteint d'une angine à streptocoque A qui n'a pas respecté la durée de son traitement antibiotique.
- **A long terme** : une mauvaise observance peut se traduire par l'apparition plus rapide de complications. C'est cette conséquence qui nous intéresse surtout ici.

Au niveau des traitements de la ménopause, les conséquences d'une mauvaise observance à court et moyen terme ne sont pas graves, elles provoquent seulement une détérioration du confort de la patiente (reprise des bouffées de chaleur, irritabilité, sécheresse cutanée)

Par contre, les conséquences peuvent être beaucoup plus graves à long terme : apparition d'ostéoporose.

3.1.4.2 Au niveau médical

L'aggravation d'une pathologie, ses éventuelles rechutes, ses complications peuvent être une conséquence de l'inobservance.

Face à un patient inobservant, le praticien est désarmé : il remet en cause la thérapeutique entamée, démarre une seconde qui ne donne pas plus de résultats, multiplie les examens complémentaires pour en fin de compte ne pas voir d'améliorations. Le cas du patient empire à longueur d'années. La non-observance permet ainsi d'expliquer un bon nombre d'échecs en dépit des progrès médicaux.

Dans le domaine de la santé publique, les conséquences ne sont pas négligeables. Aussi une mauvaise utilisation de l'antibiothérapie a conduit à l'émergence de nombreuses souches résistantes obligeant la recherche pharmaceutique à régulièrement mettre au point de nouvelles molécules.

Dans le cadre de la prévention, on sait également que le non respect des règles élémentaires de vaccination peut avoir des conséquences dramatiques : ainsi chaque année en France, une dizaine de personnes décèdent du tétanos.

Faute de savoir traiter certaines pathologies incurables ; il faut pouvoir se protéger : les vaccinations, le respect des conditions d'hygiène et des recommandations sanitaires sont les seuls moyens mis à notre disposition par le corps médical dans certains domaines sensibles (SIDA, Hépatite B). L'inobservance dans ces cas précis peut conduire à une issue fatale.

3.1.5 Les agents en cause

3.1.5.1 Le malade

3.1.5.1.1 Caractéristiques socio-économiques du malade non-adhérent [6]

Les travaux sur l'observance ont toujours tenté de mettre en évidence les caractéristiques socio-économiques du patient non-observant.

Les études ont souvent étudié les cinq paramètres suivant :

- L'âge.
- Le sexe.
- La profession.
- Le niveau d'instruction.
- La situation de famille.

En fait il semble évident que ces données se conditionnent entre elles, en impliquent d'autres. Ainsi le niveau d'études n'est pas sans conséquences sur le niveau de compréhension et sur la profession qui elle-même détermine le niveau de vie, les conditions d'habitat.

Tout de même dans un peu moins d'un tiers de ces études, il apparaît que les personnes qui ont tendance à ne pas bien suivre leurs prescriptions médicales sont les suivantes :

- Les femmes.
- Les personnes âgées.
- Les personnes aux faibles revenus.
- Les personnes au niveau d'instruction bas.

Néanmoins, ces associations relèvent plutôt d'impressions. Dans tous les cas, il n'existe aucune relation statistiquement significative entre une ou plusieurs variables socio-économiques et le comportement de non-observance.

On ne peut en aucun cas identifier un portrait-type du malade non-adhérent.

3.1.5.1.2 Caractéristiques psychologiques du patient non-observant [6, 10, 60]

Les psychologues ont eu deux démarches pour déterminer les caractéristiques psychologiques du patient non-observant :

- La première a consisté à se baser sur des tests psychométriques afin de dégager les types de personnalités plus ou moins prédisposées à ne pas adhérer aux prescriptions. Aucune association entre un profil particulier et le degré d'adhésion au traitement n'a pu être établie.
- La seconde démarche a été plus fructueuse. La non-adhésion est considérée comme une réaction psychologique que l'on cherche à interpréter et par là même à prévenir. Afin d'analyser au mieux ce comportement, il faut bien connaître le contexte psychologique particulier dans lequel évolue le malade. La maladie est une situation existentielle qui n'engage pas seulement l'organe ou la fonction malade, mais l'homme tout entier.

On détermine deux étapes qui conditionnent le comportement futur du patient :

- La révélation de la maladie entraîne un double sentiment d'insécurité et de frustration : le malade se sent frustré et inquiet. Cette situation peut être nuisible si le patient, découragé, décide de se laisser glisser et de tout abandonner.
- Face à une maladie révélée, le patient peut avoir deux attitudes : soit il refuse ouvertement et systématiquement, la non observance est alors la non-acceptation conscient ou non de la maladie. Ou alors il accepte la maladie et décide de se battre ou non.

Parfois la maladie représente un refuge, une voie de garage, loin des soucis de la vie quotidienne. On comprend alors que dans ces conditions le malade tient à garder son statut et refuse son traitement.

3.1.5.1.3 La notion d'objection thérapeutique [59]

L'objecteur thérapeutique est en général un patient jeune qui présente un refus actif et argumenté d'une thérapeutique jugée indispensable par le médecin.

Il existe plusieurs formes d'objection thérapeutique :

- L'objection absolue : c'est le cas extrême. Le malade est en général un schizophrène délirant, méfiant et persécuté et il refuse tout contact avec le milieu médical. Ce cas relève de la psychiatrie.
- L'objection partielle : ce sont les plus fréquentes et les plus significatives. La relation avec le médecin n'est pas forcément refusée, mais les conséquences thérapeutiques sont totalement refusées.
- L'objection dissimulée : on la rencontre généralement chez l'adulte et le sujet âgé. La coopération avec le médecin est bonne, mais les traitements font l'objet d'une tricherie continue.

3.1.5.2 La maladie

Certaines pathologies sont plus ou moins susceptibles d'entraîner un malade dans le non respect de ses prescriptions.

Dans le cadre de la pathologie aigüe, on serait tenté de penser que le patient est observant. Plusieurs éléments semblent plaider en faveur de cette hypothèse :

- Les symptômes cliniques sont francs.
- Ils sont souvent douloureux.
- Le but du traitement est clair et sans équivoque.
- La durée du traitement est généralement courte.
- Le patient veut guérir vite.

Cependant de nombreuses études viennent contredire ce qui a longtemps semblé évident pour tous, surtout dans le domaine de l'infectiologie.

Dans le cadre de la pathologie chronique, la prise en charge d'un patient passera toujours par l'évaluation de la composante psychologique sous-jacente et indissociable. Le thérapeute doit savoir qu'elle se modifie au cours du temps et qu'il doit adapter son discours au comportement du patient. Dans le cas de la ménopause, on se trouve face au problème de traiter un état physiologique pour prévenir des pathologies.

3.1.5.3 Le médecin [5]

Il apparaît nécessaire de sensibiliser le corps médical au problème de l'observance médicamenteuse. Aribaud dit ; *« il faudrait que les médecins comprennent que, chaque fois qu'un malade modifie une ordonnance, c'est en fait le médecin et sa fonction qu'il met en cause. »*. Ainsi, la relation qui s'établit entre le médecin et le malade conditionne en partie le comportement d'observance.

3.1.5.3.1 Le médecin face au problème d'inobservance [53]

3.1.5.3.1.1 Le manque de formation

Autant la formation médicale approfondit les connaissances diagnostiques et thérapeutiques, autant l'observance en est le parent pauvre. Pourtant elle est essentielle, entre autre dans les maladies où l'on veut retarder au maximum l'émergence de complications irréversibles.

3.1.5.3.1.2 Le manque de sensibilisation au problème

Peu informés, mal sensibilisés, nombreux sont les médecins qui, faute d'y avoir pensé lors de la prescription et d'avoir insisté, s'aperçoivent à la consultation suivante que le mal est fait. Faute d'être sensibilisés au problème, les médecins ne s'intéressent pas à le résoudre.

3.1.5.3.1.3 Une sous-estimation de l'observance

Mal sensibilisés, les médecins ont très souvent une mauvaise estimation de l'observance de leur traitement. Ils surestiment bien souvent l'observance de leur traitement par le malade.

3.1.5.3.1.4 Conclusion

Il est donc important que le médecin s'investisse plus et se sente impliqué dans l'observance. Il faut qu'il prenne conscience que la non-observance est en relation directe avec son statut de médecin. C'est son intérêt personnel de défendre, de justifier, de valoriser son rôle auprès du malade. Il ne pourra être mobilisé que lorsqu'il verra un intérêt personnel à lutter contre la non-observance.

3.1.5.3.2 La relation médecin/malade

C'est au moment de la rencontre, de l'entretien et de la prescription que se joue la qualité de l'observance.

La rencontre malade/médecin est la rencontre de deux personnes en situation particulière : c'est une confiance qui rencontre une conscience. L'un deux, le malade est amené à livrer entièrement sa vie physique, psychique et sociale à l'autre. Il vient toujours vers le médecin avec des symptômes.

Le patient a presque toujours peur et il demande une aide. Il veut être rassuré, réconforté, soulagé, que ses symptômes soient en relation avec une maladie organique, fonctionnelle ou névrotique. Face au médecin supposé tout puissant, il est en situation d'infériorité.

Il est à peu près impossible de décrire une relation type malade-médecin car les situations sont complexes et différentes. Ainsi une affection traumatique simple ne crée pas les mêmes relations entre les deux partenaires qu'une affection chronique.

3.1.5.3.2.1 Le personnage du médecin [36]

Le médecin est un personnage ambigu à la fois attirant et inquiétant.

Il a du prestige, il possède la faculté de guérir. Même lorsqu'on le fréquente en dehors de toute préoccupation professionnelle, on le distingue dès que l'on s'adresse à lui.

On ne lui dit pas Monsieur ou Madame mais Docteur.

Le médecin viendra à l'aide du malade pour écarter la mort et les problèmes. Il représente une véritable assurance.

Sécurisant, il est aussi inquiétant. C'est un individu chargé de secrets et par la même, il suscite une certaine agressivité.

En un mot, le médecin est loin d'être un personnage d'une seule pièce.

Le médecin incarne à la fois une image paternelle : comme le petit garçon qui prête toute puissance à son père et attend tout de lui. Il incarne également une image maternelle et surtout il constitue un médicament. Sa seule présence est un gage de guérison. On voit des douleurs s'atténuer à la seule idée que « *le docteur va arriver* ».

3.1.5.3.2.2 Le médecin face au malade

La position du médecin est délicate : il doit s'occuper du malade en tant qu'objet sur le plan technique, et il doit s'occuper de l'Homme.

De ce fait il en découle une situation paradoxale : il doit rester neutre et il ne peut pas rester neutre.

Puisque n'importe qui peut être malade, n'importe qui doit être soigné. Le médecin doit traiter tous ses patients d'une manière égale. La neutralité affective lui interdit d'éprouver des sentiments personnels pour son malade quelle que soit la sympathie qu'il lui inspire.

Comme dans toute relation humaine se crée une relation affective. Elle s'établit selon des facteurs propres au malade d'une part et selon des facteurs personnels au médecin : sa situation familiale, son entourage, son surmenage. Il en découle des rapports de sympathie ou d'antipathie comme dans une quelconque relation humaine.

On voit donc que le médecin ne peut pas rester neutre dans sa relation avec le malade, même si cela va à l'encontre de l'idéal médical. Un bon nombre d'erreurs de diagnostic et de traitements inefficaces sont liés à une relation d'antipathie que le praticien n'a pas su ou voulu reconnaître. Le médecin en tant que meneur de la relation doit analyser la situation et s'y adapter.

3.1.5.4 Le médicament

3.1.5.4.1 La relation malade/médicament [21]

Pour certains malades, le médicament est l'objet d'une croyance quasi magique : le bon médicament est celui qui rétablit l'ordre dans une vie bouleversée par la maladie : c'est le remède qui guérit tout.

D'autres malades éprouvent de l'appréhension envers le médicament. La peur de l'empoisonnement, de la dépendance explique pour une part la réticence aux médicaments. Il existe dès lors un rapport de contrainte. Le médecin ordonne et le patient se soumet.

La prise d'un médicament n'est jamais un geste neutre. Concrètement, c'est d'abord incorporer un objet inconnu dans son corps malade. S'il est vrai que dans l'effet thérapeutique il est souvent difficile de distinguer la part de la suggestion et celle qui revient aux propriétés pharmacologiques, il apparaît indispensable de prendre en compte les effets de la perception affective du médicament.

3.1.5.4.2 L'effet placebo

Toute thérapeutique en plus de son effet propre pharmacodynamique, a un effet psychologique certain. Le thérapeute et sa conviction, voire son enthousiasme pour un médicament, influencent plus ou moins les effets de la médication qu'il administre.

C'est ce qu'on appelle l'*effet placebo*.

3.1.5.4.3 Le traitement médicamenteux prescrit

3.1.5.4.3.1 La prescription

Plus l'ordonnance est lisible, claire, précise, commentée et expliquée au malade, plus l'observance est favorisée.

L'inobservance est induite par des prescriptions illisibles ou surchargées. Le manque de lisibilité décourage le suivi.

L'ordonnance, seule trace écrite de la rencontre entre le malade et le médecin, doit permettre au patient de s'y référer en cas de doute. Elle doit être saine et inspirer confiance.

Plus l'ordonnance s'allonge, plus le patient éprouve des difficultés à la comprendre, à la mémoriser et on peut le penser à la respecter.

3.1.5.4.3.2 La prise médicamenteuse

La fréquence et les horaires de prises ne sont pas non plus sans conséquence sur l'adhésion du patient à sa prescription. Le taux d'observance décroît au fur et à mesure que le nombre de prises quotidiennes augmentent.

D'autre part, la prise médicamenteuse ne doit pas faire obstacle au rythme de la vie. Les repas semblent être le moment le plus favorable pour la prise du médicament et le domicile le lieu le plus approprié.

Si le petit déjeuner et le dîner sont des créneaux satisfaisants, puisque fixes et intimes, une prise au repas de midi semble être moins facilement acceptée.

En conséquence une médication hors du domicile et en dehors des repas présente des risques d'inobservance encore plus grands dus à l'oubli, à la gêne de prendre un médicament devant ses collègues.

3.1.5.4.3.3 La contrainte

Plus le traitement est contraignant, moins il a de chance d'être appliqué. C'est le cas par exemple quand on demande à un patient de suivre en plus de sa thérapeutique des recommandations diététiques.

3.1.5.4.3.4 La durée du traitement

La durée du traitement fait l'objet d'opinions contradictoires.

Certains auteurs considèrent que les traitements de courte durée sont mieux suivis, d'autres estiment par contre que les traitements au long court entraînent mieux l'adhésion du malade grâce aux habitudes acquises et à la meilleure compréhension du traitement et de la maladie.

En réalité, la non-observance existe dans les deux cas.

3.1.5.4.3.5 Les effets indésirables

C'est l'un des principaux agents en cause dans la non-observance des traitements de la ménopause.

La peur d'apparition d'effets indésirables semble même l'emporter sur la curiosité des patients de connaître le mode d'action de leur médicament.

L'inquiétude est telle qu'une prescription de médicaments pouvant entraîner des troubles de la mémoire, une perte de cheveux, des vertiges ou une anxiété provoquerait une demande de changement de molécule dans 50 à 60% des cas.

3.1.5.4.3.6 Le coût du traitement

L'influence du coût du traitement ne paraît pas décisive. Les travaux montrent l'existence de la non-adhésion parmi toutes les classes sociales et dans les infrastructures sanitaires diverses.

On remarque que les médicaments « bon marché » sont pris de façon beaucoup moins régulière que les médicaments très chers parce que le malade est sceptique quant à leur efficacité : un médicament

peu onéreux ne « vaut rien ». Pour le malade, les choses ont d'autant plus de valeur qu'elles coûtent chères.

C'est pourquoi le système de tiers-payant permettant aux assurés bénéficiaires de ne pas faire l'avance des frais remboursés est perfide :

- D'une part il dispense le malade de payer pour se faire rembourser par la suite. C'est une simplification.
- Mais d'autre part, il a généré la dispensation de l'acte de paiement qui comme nous venons de le voir investissait le médicament d'une dimension supplémentaire.

De plus il faut souligner que cette pratique a banalisé l'acte de dispensation en le rendant gratuit. C'est un dû pour de nombreuses personnes.

Autre conséquence : le système de tiers-payant a créé une nouvelle catégorie de médicaments : les produits non-remboursés. Ces produits sont à la charge immédiate du malade qui se demande aussitôt s'il est bien efficace puisque non-remboursé par les autorités sociales. Ainsi de nombreux médicaments efficaces ayant perdu la « confiance » des autorités sociales sont fréquemment refusés par les patients.

3.1.5.4.3.7 La forme galénique

Le choix de la forme galénique par le praticien ne lui apparaît pas toujours comme primordiale. Et pourtant, dans la pratique officinale, on voit souvent s'exprimer le rejet de tel ou tel médicament par le patient uniquement en fonction de la forme qui lui a été prescrite.

Ce cas est très souvent rencontré dans les traitements de longue durée comme ceux de la ménopause. Pour optimiser au maximum l'observance, il faut des formes faciles à utiliser, non contraignantes. Les formes à administrer tous les jours, contraignantes, font de plus en plus place à des formes hebdomadaires.

La prescription de formes galéniques mal adaptées peut induire une mauvaise observance. Ainsi, s'il est mal accepté le médicament sera supprimé. Par exemple le suppositoire est refusé par de nombreux adultes.

D'autre part il peut y avoir une mauvaise utilisation de la forme galénique prescrite : sous ou surdosage consécutifs au mauvais emploi d'un compte-gouttes notamment chez la personne âgée, mauvaise technique d'emploi d'aérosols doseurs ou de distributeurs de poudre pour inhalation.

La difficulté de déglutition chez la personne âgée ou chez l'enfant peut conduire à une réduction spontanée des doses voire à une modification du procédé d'administration : ouverture d'une gélule, écrasement d'un comprimé pelliculé.

3.2 Données actuelles sur l'observance du THS

3.2.1 L'état des lieux [81, 79]

3.2.1.1 La ménopause

Il y a en France 10 millions de femmes ménopausées dont 5 millions ont plus de 65 ans.

Chaque année, 400 000 nouvelles françaises se trouvent dans cette situation.

L'espérance de vie d'une femme de 50 ans est actuellement de 33 ans, soit presque autant que la période d'activité ovarienne.

Une française de 50 ans sur quatre atteindra 90 ans. Cette augmentation régulière de la longévité représente la principale cause de l'élévation de l'incidence de certaines pathologies, en particulier l'ostéoporose, liées à la carence estrogénique.

3.2.1.2 Le THS

En 2001, près de 2 millions de françaises bénéficiaient déjà d'un traitement hormonal substitutif ; elles représentaient donc 20% de l'ensemble des femmes ménopausées, ou plutôt deux femmes sur cinq entre 50 et 65 ans car le nombre de femmes traitées après 65 ans restait faible : seules 2% des femmes de plus de 65 ans suivaient un THS.

En 2003, on arrive à près de 40% de femmes ménopausées **de moins de 65 ans** traitées.

Le nombre de femmes traitées augmente chaque année et elles sont ainsi sept fois plus nombreuses qu'il y a 20 ans.

3.2.1.3 L'observance

Si l'essor des THS semble irréversible, car allant dans le sens d'une amélioration de la qualité de vie, ceux-ci sont relativement mal suivis et pendant peu de temps : c'est le problème de l'observance.

L'observance représente le véritable talon d'Achille du THS puisqu'on estime qu'une femme sur deux abandonne son traitement avant la fin de la seconde année alors qu'il faut au moins 7 à 10 ans de traitement pour conserver un bénéfice osseux significatif jusqu'à la fin de sa vie et probablement plus ou beaucoup plus longtemps pour les femmes qui auront une grande longévité.

Dans une étude du Massachusetts Women's Health Survey portant sur 2 500 femmes ménopausées de 45 à 55 ans, Veronica Ravnikar rapporte que sur 100 femmes à qui l'on a prescrit un THS, 20 arrêtent le traitement avant 9 mois, 10 le prennent de façon irrégulière et de 20 à 30 ne le commencent même pas !

Parmi leurs patientes anglaises, J. Coope et J. Marsh constatent que seules 15% poursuivent un THS pendant plus de 5 ans.

D'autres enquêtes confirment les carences de l'observance de l'hormonothérapie substitutive : environ la moitié des utilisatrices ne poursuivent pas le THS au-delà de 12 à 18 mois.

Année	Auteurs	n	%
1986	Mac Kinlay	2500	40-50
1992	Coopé	260	68
1994	Lobo	-	50
1998	Faulkner	28718	46
1999	Vihtamäki	884	54

Tableau 36 : THS : Observance à 1 an [81]

3.2.2 Profil des femmes adhérant au traitement [11, 81]

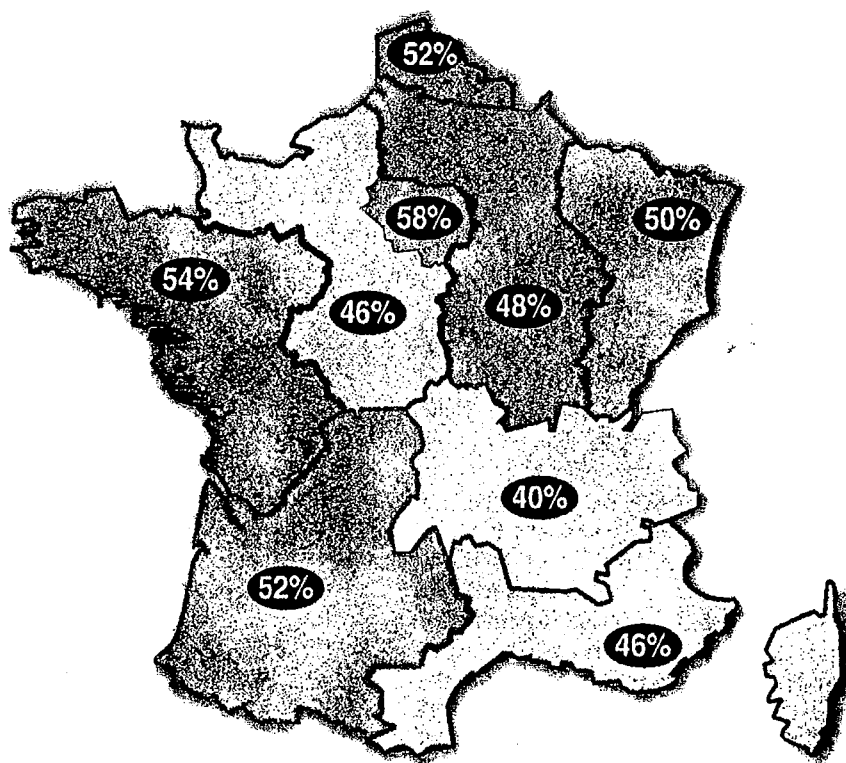


Figure 31 : Proportion de femmes de moins de 58 ans ménopausées traitées en France. [11]

Une enquête menée en juillet 1997 permet d'identifier les femmes traitées. Cette enquête a été réalisée dans la France entière, auprès d'un échantillon national représentatif de 2540 femmes âgées de 48 à 58 ans.

L'analyse des profils sociodémographiques a placé l'Île de France en première place des régions françaises. Ainsi, alors que la moyenne nationale était de 47% pour les femmes de 48 à 52 ans et de 51% pour celles de 53 à 58 ans, on dénombrait 58% des franciliennes ménopausées traitées par THS.

On trouve également des taux supérieurs à la moyenne nationale dans l'ouest (54%), le sud-ouest et le nord (52%). A l'est (de la Meuse au Jura), la proportion des femmes concernées par le THS se révèle identique à la moyenne nationale. Tandis que le reste de la France se situe dans des proportions inférieures de l'ordre de 40 à 48%.

D'après le Dr Henri Rozenbaum, les femmes sous hormonothérapie substitutive ont plutôt un profil urbain.

L'utilisation de THS croît en effet parallèlement à la taille de l'agglomération où vit la patiente. De 47% de femmes traitées dans les agglomérations de 2 000 à 20 000 habitants, on passe ainsi à 48% dans les villes de 20 000 à 100 000 habitants puis à 50% dans les villes de plus de 100 000 habitants, pour culminer à 58% dans l'agglomération parisienne.

L'analyse des catégories socioprofessionnelles complète le portrait de la femme ménopausée traitée. Il s'agit plus d'un cadre supérieur (58%) ou d'une femme ayant une profession intermédiaire (56%) que d'une commerçante ou d'une ouvrière. Son niveau de revenu mensuel croît parallèlement aux prescriptions de THS (61% de femmes traitées chez celles qui ont un revenu mensuel net supérieur à 3 810 Euros contre 33% chez celles qui gagnent moins de 610 Euros par mois).

Et son niveau d'étude est à l'évidence élevé : 61% des femmes traitées sont celles qui ont fait des études supérieures du 2nd cycle contre 46% pour celles qui en sont restées aux études primaires.

La situation familiale joue également sur l'attitude vis à vis du THS : seules 36% des célibataires adoptent le traitement, contre 51% chez les femmes mariées (ou en couple). Le nombre d'enfants n'est en revanche pas discriminant.

D'autres enquêtes effectuées dans quatre pays européens font également apparaître que le premier facteur de prise de traitement hormonal est le niveau d'éducation.

Les femmes médecins font confiance au THS : dans une étude suédoise, Mattson rapporte que si 35% des suédoises de 55 ans utilisent un THS, ce pourcentage monte à 68% chez les conjointes de généralistes, 72% chez les femmes médecins généralistes, 86% chez les conjointes de gynécologues et même 88% chez les femmes gynécologues.

Issacs rapporte que les femmes médecins britanniques qui se traitent suivent le traitement plus longtemps : 71% plus de 5 ans et 58% plus de 10 ans.

Le pourcentage important de femmes traitées dans les populations médicales et paramédicales traduit une bonne information et un accès facilité aux soins. A la fois usagères et prescriptrices de traitements hormonaux, ces femmes médecins constituent un exemple encourageant et rassurant pour l'ensemble de la population féminine.

3.2.3 Qui prescrit le THS ?

Dans ce contexte de mauvaise observance, la relation avec le médecin se révèle essentielle.

Or il existe toutefois encore une certaine réticence du corps médical quant au THS. En effet encore un quart des médecins ne serait pas convaincu de l'innocuité de ce traitement. Pourtant un quart des

patientes qui ne se traitent pas l'aurait fait si leur médecin le leur avait proposé (enquête AFEM/Sofrès médical). Il faut aussi reconnaître que les patientes sont également préoccupées par le risque de cancer induit par le THS.

Cependant le nombre de prescripteurs du THS, en particulier de médecins généralistes s'élève très régulièrement. En 2001, la quasi totalité des gynécologues et près de la moitié des généralistes prescrivent des traitements substitutifs de la ménopause.

Environ 52% des prescriptions sont faites par les gynécologues, 46% par les généralistes et 2% par toutes les autres spécialités.

Il existe un intérêt grandissant de la communauté médicale pour la ménopause et son traitement. Les médecins sont de mieux en mieux formés et plus aptes à des prescriptions personnalisées, donc plus efficaces et mieux tolérées, ce qui laisse présager une meilleure observance.

3.2.4 Les types de traitements suivis [82]

Une enquête réalisée en 1998 par AFEM permet de dégager les types de traitements les plus utilisés par les femmes ménopausées. A la question « quel traitement préférez-vous ? », 42% des femmes ménopausées interrogées répondent un traitement sans règles. 21% préfèrent un traitement avec règles. On notera que la préférence pour les traitements sans règles augmente avec l'âge.

A 60 ans, 6 à 7 femmes sur 10 veulent un traitement sans règles, 26% veulent un traitement sans hormones et 11% aucun traitement.

3.2.5 Quels sont les motifs d'arrêt du THS ?

Différentes études ont recensé, avec des résultats relativement semblables, les réticences des femmes vis à vis du THS ainsi que les motifs d'abandon.

Une enquête récente de 1998 réalisée par l'AFEM (Association Française pour l'Etude de la Ménopause) et « TOP SANTE » [79] auprès de 2 500 femmes ménopausées a retrouvé par ordre de fréquence les réponses suivantes :

Pour quelles raisons ne prendriez-vous ou ne prenez-vous pas un traitement hormonal de la ménopause ?

1. J'ai peur de prendre du poids.
2. Parce que mon médecin ne me l'a pas proposé.
3. Par peur du cancer.
4. Parce que la ménopause est naturelle.
5. Parce que je ne veux pas prendre de médicaments tous les jours.

Pourquoi avez-vous arrêté votre traitement hormonal de la ménopause ?

1. Parce qu'il me fait prendre du poids.
2. Parce qu'il ne me réussissait pas.
3. Parce que mon médecin me l'a conseillé.
4. Parce que j'avais peur du cancer.
5. Parce que je ne voulais plus de règles.

On constate ici que la prise de poids, qui est rarement le fait du traitement, lui est le plus souvent attribuée et représente la principale préoccupation des femmes.

On retrouve cette peur de prendre du poids dans beaucoup d'autres enquêtes.

En 1996, 2000 questionnaires ont été envoyés à un échantillon représentatif de la population française des femmes âgées de 45 à 65 ans (base de sondage permanente de la SOFRES, composée de 20 000 foyers représentant 53 000 individus). 1179 femmes y ont répondu [23].

Les femmes qui ont pris un THS et l'ont arrêté mettent en avant différentes raisons. D'abord la prise de poids, puis un ensemble d'autres éléments comme l'avis du médecin, une raison médicale, l'intolérance au traitement. Un autre ensemble de motifs d'arrêt, moins important, s'inscrit dans le caractère minime de la perte du capital santé (la disparition des symptômes) à laquelle s'ajoute une faible croyance dans l'efficacité du traitement (inutilité du traitement à mon âge). La persistance des règles n'est pas une cause d'arrêt du THS importante.

Ensemble des femmes ménopausées qui ont arrêté leur traitement	% (150 = 100%)
En raison :	
De la prise de poids	23
De l'avis du médecin	21
De l'intolérance au traitement	20
D'une raison médicale	19
De la disparition des symptômes	18
De l'inutilité du traitement « à mon âge »	12
Du traitement trop contraignant	10
De la persistance des règles	7
De l'abondance des règles ou des saignements	7
De la gêne provoquée par les saignements	7
Du traitement inefficace	5
Du traitement trop cher	5
De la peur du cancer	4
D'une autre raison	3

Tableau 37 : Les motifs d'arrêt du THS. [23]

En 1998, la SOFRES Médical a effectué une enquête auprès de deux groupes de 1 000 femmes âgées respectivement de 48 à 52 ans et de 60 à 64 ans [70]. Les résultats sont les suivants :

Pourquoi n'avez-vous pas pris ou n'envisagez-vous pas de prendre un THS ?		
	48-52 ans	60-64 ans
	669 = 100%	755 = 100%
Sur la base des femmes qui n'ont pas l'intention de prendre ou de continuer le THS.		
Ce n'est pas naturel	29%	25%
La prise de poids	19%	10%
La peur des hormones	18%	11%
La contrainte quotidienne	7%	6%
La peur du cancer	15%	11%
Une contre-indication médicale	30%	28%
Les convictions religieuses		1%
Pas besoin/pas de troubles	8%	12%
Manque d'information	1%	2%

Tableau 38 : Freins au THS. [70]

Pour une femme sur trois, il s'agit d'une contre-indication médicale. Pour une femmes sur quatre, il n'est pas naturel de suivre un THS.

Ce point de vue est à rapprocher des réponses obtenues sur l'ensemble des deux groupes : à la question « Selon vous, quelles sont les trois principales raisons pour lesquelles une femme ne prend pas de THS ? », 42% des femmes du groupe I et 50% du groupe II considéraient la ménopause comme naturelle.

La crainte de prendre du poids a freiné 19% des femmes non traitées du groupe I et 10% du groupe II ; si la peur des hormones concernait pratiquement le même nombre de femmes, la peur du cancer arrivait après celle du poids.

On retrouve donc presque tout le temps en tête la peur de prendre du poids avec un THS. L'idée que les hormones font grossir est encore solidement répandue dans notre population. La prise de poids à l'âge de la ménopause est considérée comme très fréquente : c'est une réalité mal vécue. Les auteurs sont cependant unanimes pour considérer que cette prise de poids n'a rien à voir avec la ménopause proprement dite et donc avec la carence estrogénique qui en est la conséquence.

Selon les enquêtes, la peur du cancer est également souvent citée. Ceci est bien souvent la conséquence de la dramatisation par les médias du problème. En 2003, cette peur du cancer passe même avant celle de prendre du poids.

Les saignements réguliers ou non sont aussi évoqués comme motif d'abandon. Lorsque la femme ne désire plus saigner, il existe des adaptations du traitement qui permettent de répondre à son souhait.

Sur une autre étude réalisée en 1995 sur 331 femmes entre 1 et 5 ans dans une clinique de la ménopause [65], les raisons invoquées pour ne pas commencer ou ne pas continuer la prise d'hormones étaient les suivantes :

- Les pertes de sang régulières ou non.
- Le gain de poids.
- la tension mammaire.

- Le gonflement abdominal.
- Un syndrome prémenstruel.
- Des nausées.
- Des céphalées.

Les principaux motifs d'arrêt du THS ou sa non prise sont donc des effets secondaires. Or ces effets peuvent bien souvent être supprimés par un réajustement thérapeutique. Ceci relance le problème de l'information et du dialogue.

3.3 Comprendre l'inobservance des traitements hormonaux

3.3.1 Les acteurs et les facteurs de l'observance

L'observance représente la façon dont un sujet considéré respecte les prescriptions thérapeutiques. Elle revêt un caractère particulièrement important quand il s'agit d'un traitement au long cours qui doit être poursuivi pendant de nombreuses années, comme dans le cas de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause.

Patiente, praticien et pharmacien, et traitement forment le trépied de l'observance auquel il faut ajouter les influences de facteurs extérieurs.

3.3.1.1 La patiente [81, 79, 57 ; 46 ; 56]

Dans la ménopause, une des premières ambiguïtés à lever est que ce n'est pas une maladie et pourtant il y a un traitement. La fluctuation du degré d'observance dépendra donc de l'adhésion à l'idée de traitement préventif, tant chez la patiente que chez le médecin.

3.3.1.1.1 La disparition des troubles climatériques

Avec ses troubles, bruyants ou discrets, ses préjugés, voire ses convictions vis à vis des traitements hormonaux et de sa ménopause, sa personnalité, son milieu socioculturel, son aptitude ou non à suivre correctement un traitement de longue durée, la patiente constitue la principale actrice de l'observance. La motivation et l'observance des patientes sont souvent proportionnelles à la gêne occasionnée par les troubles climatériques, surtout vasomoteurs. A distance de la période troublée, quand les bouffées de chaleur ont disparu, les patientes perçoivent moins l'intérêt du traitement et davantage ses contraintes. Leur motivation s'émousse avec la disparition des symptômes vasomoteurs.

Les femmes ayant peu ou pas de troubles apparents sont spontanément peu motivées. Chez les femmes gênées, arrêt ou oubli du traitement entraînent une réapparition rapide des troubles constituant un rappel à l'observance.

Certaines femmes doivent aller jusqu'au bout de leur gêne et de leur mal-être avant d'accepter d'être soignées. D'autres ont une telle intensité d'anxiété véhiculée par cet état que cela peut provoquer un déni de cet état, l'absence du traitement ou son oubli permettront de faire comme si la ménopause n'existait pas. Quelquefois, un certain degré d'anxiété peut au contraire favoriser l'adhésion au traitement.

3.3.1.1.2 La génération pilule

L'arrivée à l'âge de la ménopause des « générations pilules », nées dans les années quarante cinq et cinquante, laisse espérer une meilleure observance chez des femmes habituées à un suivi gynécologique et à la prise quotidienne de la contraception orale. Beaucoup mieux informées et

exerçant plus souvent un métier que leurs aînées, elles souhaitent, arrivées à l'âge de la ménopause, rester en forme, sexuellement actives et continuer à assumer leurs activités socioprofessionnelles. Les traitements de la ménopause les aident à préserver leur féminité et leurs performances dans une société occidentale et un monde du travail peu indulgents envers elles.

3.3.1.1.3 Ménopause = libération ?

Autre facteur modifiant l'observance, ce sont les bénéfices secondaires de la ménopause. Pour peu qu'une femme considère sa ménopause comme un moyen d'avoir la paix sur le plan sexuel par exemple, elle sera peu motivée pour supprimer cet état. Il en est de même pour celles qui vivaient mal leurs menstruations du fait des ménorragies, de dysménorrhée, de syndrome prémenstruel, de migraines. Certaines disent d'ailleurs qu'elles n'ont jamais été aussi bien depuis qu'elles sont ménopausées ; dans ce contexte, elles peuvent craindre qu'un traitement de la ménopause induise un retour à l'état antérieur redouté.

Dans ce même état d'esprit, certaines femmes qui ont vécu toute leur vie génitale dans la hantise de la grossesse peuvent craindre un retour de leur fertilité post traitement ménopausique.

3.3.1.1.4 Autres facteurs liés au vécu de la patiente

La peur du cancer et la survenue de symptômes viennent au premier plan des causes de mauvaise observance chez les femmes.

3.3.1.1.4.1 La peur du cancer

Même si les bénéfices du THS sont très souvent bien supérieurs aux risques, l'inquiétude et l'anxiété des femmes sont bien réelles ; les patientes doivent être justement éclairées afin de faire leur choix en toute connaissance de cause.

L'information est ici primordiale. Les femmes sont bien souvent mal informées, surtout de la part des médias qui font un véritable battage sur les risques de cancer liés à l'utilisation du THS.

3.3.1.1.4.2 Les règles

Si le traitement avec règles ne pose guère de problèmes chez les femmes ménopausées relativement jeunes, il n'en est pas de même chez les femmes plus âgées.

Pour les ménopauses très récentes, il vaut mieux préférer le traitement avec règles, et expliquer pourquoi (risque de spotting important à cet âge).

Pour les ménopauses bien installées, le traitement sans règles est possible et préférable.

En ce qui concerne les métrorragies, elles sont considérées par les femmes comme un élément très négatif et qui nuit donc à la bonne adhérence au traitement.

3.3.1.1.4.3 Les mastodynies et le syndrome prémenstruel

La mastodynie est assez fréquente en début de traitement ou chez une femme connue pour être porteuse d'une mastose.

La mastodynie n'est pas synonyme de cancer, elle peut correspondre à un surdosage, ou à une reviviscence dans le cas d'une ménopause qui n'est pas complètement installée.

Bien souvent une simple réadaptation du traitement fera disparaître ces incidents, faut-il encore que la patiente soit informée que ce type d'effet peut survenir et que l'on peut y remédier.

3.3.1.1.4.4 Les céphalées

Les migraineuses voient souvent réapparaître leur migraine à la mise en route du traitement. Là aussi, il faut les prévenir du risque et préférer le traitement continu.

3.3.1.1.4.5 La persistance des bouffées de chaleur

C'est encore là un problème de dosage.

Lorsque les bouffées de chaleur persistent, les femmes l'interprètent bien souvent comme une inefficacité du traitement, ce qui aboutit bien souvent à son abandon.

3.3.1.1.4.6 Le problème de la prise de poids

Pour beaucoup de femmes, l'idée d'un traitement hormonal est inéluctablement lié au risque de prise de poids, surtout chez celles qui ont toute leur vie durant, lutté contre les kilos en trop, ou à la crainte d'en prendre.

Comme nous l'avons vu précédemment (chapitre I), au moment de la périménopause et de la ménopause surviennent habituellement une prise de poids et une modification de la silhouette (prise de poids abdominale) qui préoccupent toujours et perturbent souvent la plupart des femmes.

Par manque d'information, par des idées reçues, les femmes associent cette prise de poids à tort avec le traitement hormonal. Elles confondent également prise de poids et rétention hydrosodée qui est un effet indésirable du traitement.

C'est en luttant contre cette mauvaise information qu'on améliorera l'observance du traitement.

Le praticien se doit d'y être attentif.

3.3.1.2 Le praticien

3.3.1.2.1 La personnalité du médecin

De par son attitude face à la ménopause et ses propres convictions vis à vis de l'hormonothérapie substitutive, le praticien joue un rôle déterminant dans l'observance de ses patientes.

S'il est convaincu de l'intérêt et des bénéfices du THS, sa prescription sera franche et perçue avec confiance par ses patientes. S'il s'interroge, hésite, le praticien transmettra, consciemment ou non, ses doutes et ses hésitations à sa patiente, parfois déjà réticente *a priori* vis à vis des traitements hormonaux.

Ce cas est souvent rencontré par exemple quand le médecin est une femme ménopausée, ou un homme dont la femme est ménopausée et qui refuse tout traitement pour lui-même ou pour ses patientes.

L'inverse est vrai aussi bien, quand les médecins sont très favorables au traitement et qu'ils projettent sur leurs patientes leur croyance intime.

3.3.1.2.2 La relation médecin-patiente

On ne peut espérer une bonne observance de longue durée sans une bonne relation médecin-patiente fondée sur le dialogue. Pour instaurer cette bonne relation, le praticien doit rester à l'écoute et disponible. Cela prend du temps.

La relation médecin-patiente a beaucoup évolué et continuera encore à évoluer. Avant, c'était surtout, voire exclusivement le médecin qui parlait ; aujourd'hui, celui-ci écoute et communique. Avant, la consultation était centrée sur le traitement. Aujourd'hui, la prescription s'intègre dans un ensemble de conseils d'hygiène de vie, de prévention. Une partie importante de la consultation, en particulier de la première, est consacrée à l'information sur la ménopause et ses conséquences, aux explications sur l'intérêt, les modalités du traitement.

Certaines études citées par REYNAUD et COUDERT [57] ont montré que 50% des sujets qui sortent d'une consultation n'ont pas compris leur traitement. Ces résultats sont accablants.

Le médecin oublie souvent que son désir de traitement ne correspond pas toujours au désir de sa patiente et qu'un dialogue de sourd s'installe vite entre eux deux. Quand le médecin en fait trop, il ne laisse aucun choix à sa patiente : soit elle suit et un certain effet suggestif l'aidera à l'observance du traitement (mais si la femme n'y adhère pas, cet effet suggestif n'agira pas à court terme) ; soit elle refuse et risque d'abandonner le traitement et le médecin.

Il est donc important que la femme ne soit pas passive face à son traitement, qu'elle le comprenne, qu'elle y adhère et qu'elle participe à sa gestion.

3.3.1.2.3 L'insuffisance d'information

Les médias sont le moyen d'information le plus important et le plus facile sur les problèmes de ménopause. Mais l'information qu'ils transmettent n'est pas toujours exacte, souvent elle fait peur, notamment en ce qui concerne le cancer du sein.

C'est au médecin à rectifier ces informations et à guider les patientes de façon à donner le choix, expliciter et laisser choisir.

L'observance est indéniablement liée à la qualité de l'information que va fournir le médecin. S'il prend le soin d'expliquer à sa patiente le but du traitement, les incidents qui peuvent survenir au cours du THS et comment y remédier, il améliorera l'observance.

Encore trop de femmes se plaignent d'un manque d'information, que le médecin ne prend pas suffisamment de temps pour bien leur expliquer le traitement. Beaucoup de femmes, en sortant du cabinet médical n'ont pas bien compris l'intérêt du traitement à long terme.

3.3.1.3 L'environnement de la patiente et du praticien

Si l'entourage (conjoint, enfants, petits-enfants) est plutôt opposé aux médicaments et favorable à la médecine alternative, la résistance au traitement risque d'être accrue. Tout l'écosystème familial influe sur la relation de la personne à son traitement.

Par exemple les femmes qui ont des compagnons plus jeunes, les femmes qui exercent une activité professionnelle en relation avec le public ou qui travaillent avec des collègues plus jeunes sont souvent des volontaires spontanées et des adeptes disciplinées de l'hormonothérapie substitutive.

Il faut aussi invoquer la responsabilité des courants idéologiques. Ainsi certaines femmes ont exprimé leurs inquiétudes relatives à la médicalisation de la ménopause, partant de l'impression que le THS serait recommandé sans discernement à toutes les femmes ménopausées. Leurs arguments sont malheureusement plutôt axés sur les risques liés au traitement que sur ses avantages, ce qui favorise la mauvaise observance.

L'expérience et le vécu des autres femmes qui évoluent dans la sphère familiale et socioprofessionnelle de chaque patiente peut également nuire à une bonne observance. Ils constituent pour cette dernière des exemples et des références. Une femme satisfaite, soulagée de ses troubles, positive et dynamique, sera la meilleure avocate du traitement pour lequel elle fera volontiers de la publicité.

Le praticien évolue aussi au sein d'une communauté médicale. Dans l'intérêt des patientes, il est souhaitable que l'ensemble de praticiens de toutes les spécialités puisse instaurer un dialogue constructif. Il est aussi souhaitable que les autres acteurs de santé (infirmières, conseillères conjugales, partenaires sociaux) perçoivent mieux l'intérêt des traitements de la ménopause. Ils pourront ainsi relayer l'action du praticien, susciter ou alimenter la motivation des patientes.

Dans les années qui viennent, nous verrons probablement apparaître, comme aux Etats-Unis, des associations de consommatrices de santé qui connaîtront bien les réseaux médicaux et certains domaines spécifiques de la médecine. Elles conseilleront les femmes. La récente association « Femmes pour toujours » en est un exemple.

Il ne faut pas oublier l'état d'esprit de la société dans laquelle nous vivons. De nos jours, dans notre société de consommation, les femmes veulent tout, tout de suite, plus aucune contrainte n'est acceptée. Et cela ne va qu'en s'accroissant. C'est pourquoi les industriels cherchent constamment de nouvelles formes galéniques, plus simples à utiliser.

3.3.1.4 Le traitement

3.3.1.4.1 La valeur symbolique du médicament

Le médicament est un des symboles de la médecine. Il est le médiateur indispensable du médecin, le témoin de son efficacité et de sa force, la preuve que la médecine peut apporter une réponse aux souffrances vécues par l'individu.

La femme s'est confiée aux mains du médecin qui a authentifié socialement sa ménopause. Elle attend de lui un traitement, et elle en attend tout : l'amélioration de ses troubles (sans envisager la notion de quelconque danger lié à la médication), la sécurité retrouvée tout autant que la métabolisation dans le corps du produit actif. Ce produit, actif sur sa fragilité et sa mortalité possible, donne ainsi à la patiente l'illusion qu'elle peut, par son intermédiaire agir elle-même et diminuer sa faiblesse et son mal-être, voire retarder l'heure de sa mort.

L'efficacité du traitement est jugée à la rapidité de son action : le médicament est le médiateur des désirs communs du médecin et de la patiente d'une guérison rapide. En sachant que la patiente jugera surtout l'efficacité sur les signes fonctionnels apparents (bouffées de chaleur, sécheresse de la peau, sécheresse vaginale). Le soulagement et le bien-être ressentis par la patiente grâce au médicament prescrit conditionnent l'image de la compétence du médecin et la relation avec celui-ci.

La médecine conditionne donc l'image du médicament, mais en retour le médicament conforte l'image du médecin et de la médecine. Le médicament symbolise la médecine, on conçoit aisément que toutes nos attitudes envers celui-ci correspondront à nos attitudes envers la médecine : son image se confondra avec elle ; on projettera sur lui ce qu'on attend d'elle ; et le désir qu'elle soit bonne, généreuse et toute puissante rendra parfois, l'analyse critique difficile. Aussi, toute réflexion sur les inconvénients ou les dangers des médicaments risque d'être interprétée ou utilisée comme un procès d'intention contre la médecine.

Certaines patientes ont confiance dans le traitement et attendent un soulagement et une suppression de l'état de ménopause, l'idée d'eau de jouvence n'est pas loin. Ces patientes croient aux médicaments que médecins et pharmaciens proposent, et elles attendent beaucoup des recherches qui sont entreprises.

Mais toutes les patientes ne réagissent pas ainsi. Il existe des variations selon les groupes sociologiques, dépendantes de l'image du médicament et de l'image de la ménopause au sein de ce groupe.

3.3.1.4.2 Les effets secondaires du traitement

Comme nous l'avons vu précédemment, les effets secondaires plus ou moins bien tolérés peuvent être des facteurs de mauvaise observance :

- Hémorragies de privation, métrorragies ou spottings.
- Mastodynies ou gonflements des seins.
- Syndrome prémenstruel.
- Céphalées.
- « prise de poids ».

3.3.1.4.3 La prise en charge du traitement

Le non-remboursement des traitements intervient dans la non-observance du traitement pour raisons économiques. En effet les femmes ont déjà du mal à adhérer à ce traitement, alors si en plus il n'est pas remboursé.

3.3.1.4.4 La galénique en cause [20]

En ce qui concerne les femmes aujourd'hui sous traitement, le choix de la forme galénique s'effectue dans la majorité des cas à l'initiative du prescripteur (64%) d'après une enquête réalisée en 1998 auprès de 394 femmes [82]. Dans 26% des cas, la concertation a prévalu ; une femme sur dix déclare enfin avoir demandé elle-même un type de traitement à son médecin.

A la question : qu'elle est la principale amélioration qu'on pourrait apporter au THS, pour aller vers le traitement idéal, 55% des femmes interrogées citent un même produit combinant estrogènes et progestatifs. Vient ensuite un plus grand espacement entre les prises.

Ce sont par conséquent deux éléments pratiques qui devancent une amélioration d'ordre médical, la diminution des effets secondaires.

La simplification du calendrier est mentionnée par 20% et la simplification du maniement des produits par 15%. Le patch hebdomadaire représente donc une amélioration importante.

A peu près une utilisatrice sur deux de patch et 34% des femmes traitées par d'autres formes voient dans le patch hebdomadaire un avantage en terme d'observance, jugeant qu'on risque moins de l'oublier en le changeant un jour fixe et qu'il serait donc moins contraignant.

87% des femmes utilisatrices de patch et 73% des femmes utilisant d'autres formes de THS sont d'accord avec le fait qu'il est plus facile de se souvenir du jour de changement du patch et que cette fréquence d'utilisation correspond mieux au rythme de vie. 84% des utilisatrices se déclarent prêtes à adopter le patch hebdomadaire. Toutefois les femmes ont tendance à se plaindre d'une mauvaise adhésivité et du risque de décollement, d'irritation et de problèmes de démangeaisons.

Chaque étape vers une simplification du traitement hormonal aide à alléger les contraintes et permet une meilleure observance : tenter d'oublier la ménopause sans pour autant oublier le traitement.

3.3.1.5 Le pharmacien

Le rôle du pharmacien sera vu dans le chapitre IV.

Le pharmacien a un rôle incontournable dans l'observance des traitements quels qu'ils soient. C'est par la qualité des conseils qu'il fournira à la patiente qu'il maximisera l'observance.

3.3.2 Les conséquences d'une mauvaise observance

Le THS de la ménopause insuffisant ne permet pas de protéger les femmes ménopausées des risques à long terme inhérents à l'insuffisance ovarienne (cf chapitre I), surtout si la durée de traitement est inférieure à 7-10 ans.

En effet si la présence de bouffées de chaleur est souvent le garant d'une bonne observance du traitement, la durée de traitement n'excède pas en moyenne 3 ans.

La femme risque donc à l'arrêt du traitement de voire diminuer son capital osseux, ce qui peut exposer au risque fracturaire.

Les femmes qui ne suivent pas le TSH ont plus de risques que les femmes qui le suivent régulièrement.

3.4 Enquêtes THS / observance

Afin de mieux comprendre les motifs qui poussent une femme à interrompre ou à ne pas suivre une hormonothérapie substitutive, nous avons réalisé une étude auprès de femmes ménopausées distinguant les femmes suivant actuellement un traitement hormonal, les femmes ayant arrêté leur traitement et enfin les femmes n'ayant jamais suivi de traitement.

Une deuxième étude a été réalisée auprès de médecins gynécologues de façon à connaître leur point de vue. Ainsi nous pourrons confronter les deux opinions afin d'en dégager les améliorations qui pourraient être faites pour maximiser l'observance.

3.4.1 Etude réalisée auprès des femmes ménopausées

3.4.1.1 Modalités de l'enquête (voir annexes)

Il semble évident, pour mieux comprendre l'observance, d'interroger les femmes elles-même.

Au travers de cette enquête, nous avons cherché à distinguer trois catégories de femmes ménopausées :

- Les femmes ayant suivi un traitement hormonal substitutif de la ménopause mais l'ayant arrêté.
- Les femmes n'ayant jamais suivi de traitement hormonal substitutif de la ménopause.
- Les femmes suivant un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Cette distinction nous permettra de mieux comprendre pourquoi tant de femmes abandonnent leur traitement, quels en sont les motifs, qui sont exactement ces femmes.

Nous pourrons faire une comparaison par rapport à ces autres femmes qui pour l'instant adhèrent au traitement, comprendre pourquoi certaines femmes décident de suivre le traitement alors que d'autres y renoncent.

3.4.1.2 Population étudiée

Cette enquête a été réalisée auprès de 192 femmes ménopausées dans les départements de Meurthe et Moselle, Moselle, Vosges et Territoire de Belfort.

Le questionnaire a été distribué au travers des pharmacies d'officine de ces différents départements sur une période de six mois de janvier 2002 à juin 2002.

Sur 250 questionnaires distribués, 192 femmes y ont répondu, soit un taux de réponse de 76.8%.

La répartition des âges des femmes ayant répondu au questionnaire est la suivante :

De 45 à 49 ans	3%
De 50 à 54 ans	26%
De 55 à 59 ans	32%
De 60 à 65 ans	23%
Plus de 65 ans	16%

En ce qui concerne les catégories socio-professionnelles des femmes interrogées, on a une nette sur-représentation des employés et fonctionnaires.

Pour les personnes retraitées, nous avons pris en compte l'activité qu'elles exerçaient et non leur statut de retraité.

Agriculteurs	2%
Artisans	4%
Commerçants	6%
Professions libérales, cadres supérieurs	7%
Employés	33%
Fonctionnaires	26%
Ouvriers	7%
Inactifs	15%

Quant au lieu d'habitation, le milieu semi-rural est représenté en excès par rapport aux grandes villes et aux campagnes qui sont à peu près réparties de façon homogène.

Villes	29%
Semi-rural	50%
Rural	21%

Le milieu semi-rural a été défini pour des catégories d'habitation se situant entre 3 000 et 20 000 habitants ou des villages de moins de 3 000 habitants mais situés à moins de 15 km d'une grande ville. Le milieu urbain est représenté par des localités de plus de 20 000 habitants, et le milieu rural pour celles de moins de 3 000 habitants.

Cette dominance du milieu semi-rural n'est pas représentatif de la répartition dans la population générale puisqu'une majorité de questionnaires a été distribué au travers de pharmacies semi-rurales. Il faudra donc en tenir compte dans l'interprétation des résultats de façon à ne pas conclure trop vite quant aux répartitions des résultats selon les catégories socio-professionnelles ou les lieux d'habitation.

Quant à la répartition des femmes ayant arrêté leur traitement, les femmes n'en suivant aucun et celle y adhérant, elle est la suivante :

- Femmes ayant arrêté le traitement : 25 réponses soit 13% de la population étudiée.
- Femmes ne suivant aucun traitement : 45 réponses, soit 23.5% de la population étudiée.
- Femmes suivant un traitement : 122 réponses, soit 63.5% de la population étudiée.

3.4.1.3 Dépouillement des questionnaires recueillis

La totalité des questionnaires ont été dépouillés par informatique de façon à créer une base de données, de manière à pouvoir exploiter les réponses en faisant varier différents paramètres, et à mettre en évidence des liens entre ces différents paramètres.

Les questionnaires ont été anonymisés définitivement.

3.4.1.4 Résultats concernant les femmes ayant arrêté leur traitement hormonal substitutif

Il paraît logique, pour comprendre l'inobservance de commencer par interpréter les résultats des questionnaires concernant les femmes ayant arrêté leur traitement. 25 femmes ont été interrogées.

Quel est le profil des femmes ménopausées ayant arrêté leur traitement hormonal ?

67.5% d'entre elles ont entre 55 et 65 ans.

Elles sont en générale employées dans le privé ou le public (54%), mais ces résultats ne sont pas significatifs étant donné de la non représentation socio-professionnelle de la population générale. Tout comme leur lieu d'habitation puisque la majorité des questionnaires proviennent des femmes vivant en milieu semi-rural. Il apparaît ici que la moitié des femmes ayant arrêté leur traitement vivent en ville et l'autre moitié en milieu semi-rural. Les personnes vivant à la campagne seraient-elles épargnées par les problèmes de mauvaise observance ?

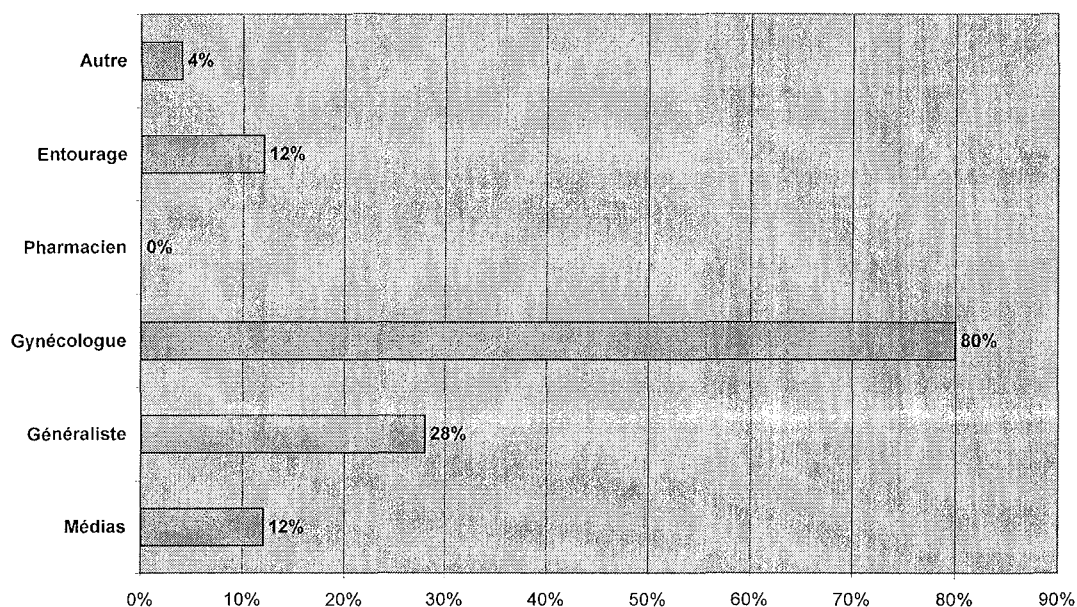
Prise de contraceptif avant la ménopause

Oui	16%
Non	80%
Pas régulièrement	4%

80% des femmes interrogées ne prenaient pas de contraceptif avant leur ménopause, ce qui veut dire qu'elles ne semblent pas avoir été habituées à prendre un médicament tous les jours.

Instigateur du traitement

Par qui aviez-vous entendu parlé du THS ?

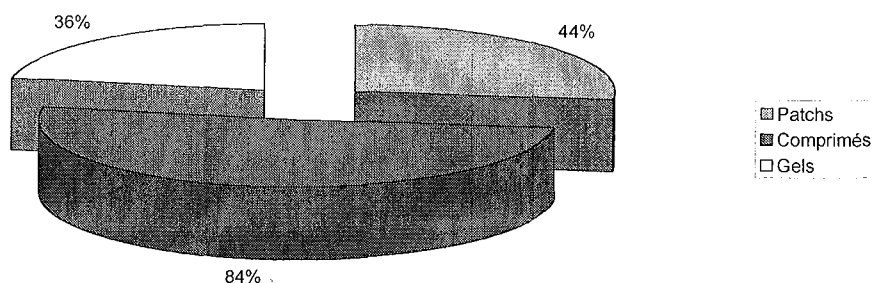


Dans 80% des cas c'est le gynécologue qui a abordé le problème de traitement hormonal et dans 28% le généraliste. On note toutefois que la part des médias et de l'entourage n'est pas négligeable. A eux deux ils représentent 24%, ce qui peut jouer fortement sur l'observance future du traitement puisqu'on ne sait pas quelles informations ont été données exactement. La « voisine » qui a mal vécu son traitement peut être un ennemi redoutable de la bonne adhérence, ainsi qu'une information « catastrophe » de la part des médias quant aux risques du THS.

Type de traitement suivi

Ces femmes semblent avoir plutôt utilisé les traitements sans règles (52%). 20% ont tout de même essayé les deux types de traitement : avec et sans règles.

Le traitement sans règles expose au risque de voir survenir à tout moment des saignements. Ceci est un facteur non négligeable contribuant à l'arrêt du traitement.

Formes utilisées.

Dans leur cas, ce sont les comprimés les plus appréciés, éventuellement en association avec un gel. Les autres formes sont moins ancrées dans les mœurs.

72% des femmes interrogées trouvent la forme utilisée facile d'emploi, alors pourquoi avoir arrêté le traitement ? La forme ne semble pas avoir une grande importance dans l'observance chez ces femmes. Parmi les 24% non satisfaites de la forme galénique, 82% utilisaient soit des patchs, soit un gel. Les motifs évoqués sont les suivants :

- Les patchs collent mal.
- Les patchs provoquent des allergies.
- Il faut changer de patch deux fois par semaine et certaines oublient.
- Les gels ne sont pas pratique à appliquer, les femmes ont du mal à établir la bonne dose avec les systèmes de réglette.

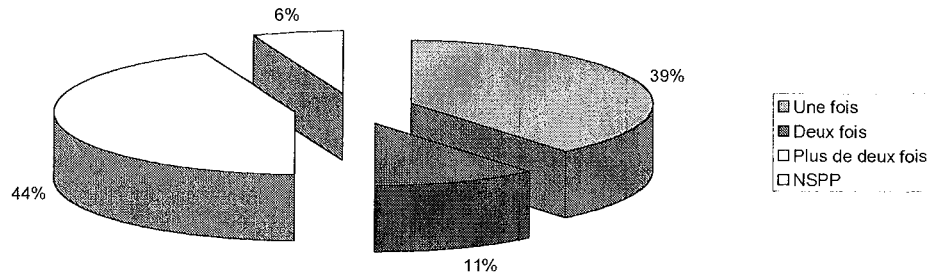
Tout ces problèmes relèvent de la forme galénique, pourtant de nombreux progrès ont été faits dans ce domaine comme l'arrivée de patchs hebdomadaires.

Réadaptation du traitement

72% des femmes avaient été revoir le médecin pour réadapter le traitement et 44% d'entre elles l'ont revu plus de deux fois. Toutefois 39% n'ont été le revoir qu'une fois, ce qui veut dire qu'elles ont abandonné le traitement avant d'avoir trouvé le bon dosage.

¹⁸ Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

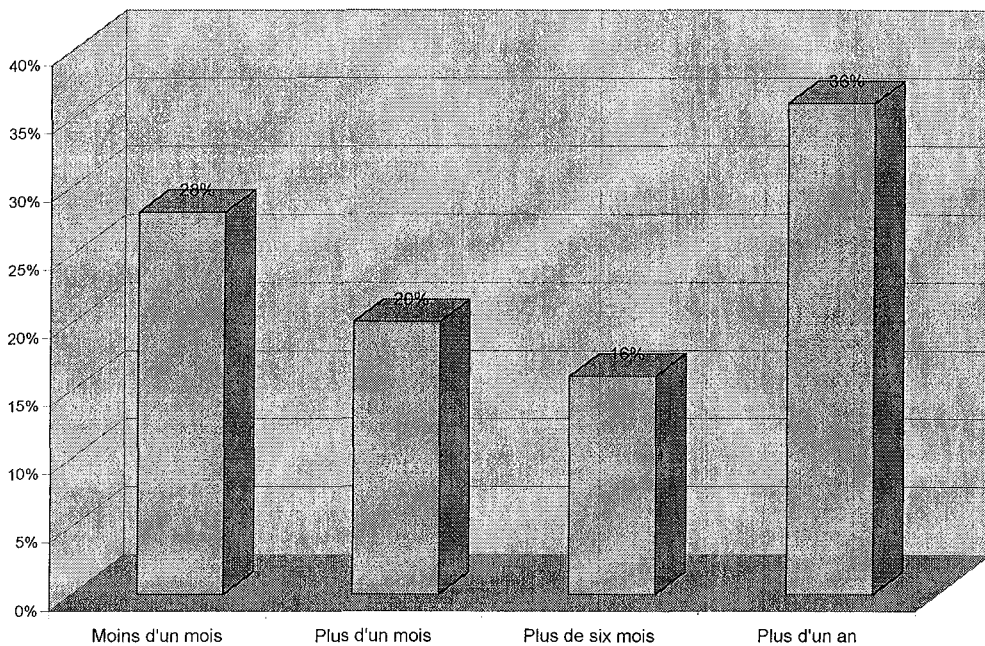
Nombre de fois où le médecin a été revu pour réadapter le traitement.



Nous savons que pour trouver le bon dosage du traitement, c'est à dire celui qui minimise les incidents thérapeutiques, il faut passer par une période d'adaptation qui peut nécessiter plusieurs réajustements du traitement. Les femmes devraient en être normalement informées par leur médecin.

Temps écoulé entre la ménopause et le début du traitement

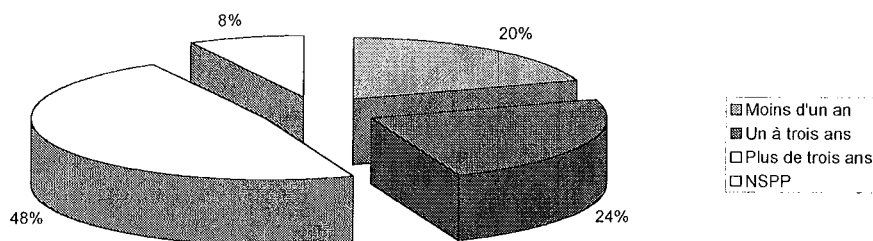
Depuis combien de temps étiez-vous ménopausée quand le traitement a été débuté?



En grande partie, ces femmes étaient ménopausées depuis plus d'un an quand elles ont débuté leur traitement

Suivi du traitement hormonal

Temps de suivi du traitement.



Pour ressentir les effets à long terme du traitement hormonal, comme nous l'avons vu précédemment (chapitre II), il faut suivre ce traitement au moins une dizaine d'années.

Chez ces femmes arrêtant prématurément leur traitement, nous pouvons constater que 44% d'entre elles l'ont suivi moins de trois ans, ce qui est énorme.

Mais pourquoi ce traitement ne leur convenait-il pas ?

Nombreuses sont les femmes reprochant à leur traitement une prise de poids non contrôlable, ainsi que des douleurs mammaires associées à un gonflement. Or nous avons vu que la prise de poids n'est pas forcément liée au traitement hormonal (Chapitre II) et que le gonflement est très souvent la conséquence d'un surdosage.

D'autres évoquent la non disparition des symptômes de la ménopause, notamment des bouffées de chaleur, des phénomènes d'irritabilité, de nervosité. La persistance de ces différents signes relève d'un sous-dosage en estrogène.

Ces principales raisons pourraient être supprimées par un simple réajustement du traitement. Ces femmes en ont-elles été bien informées, est-ce par lassitude de ne pas trouver le bon dosage qu'elles ont abandonné ?

D'autres raisons plus spécifiques sont évoquées comme des problèmes circulatoires, la formation de varices.

Certaines évoquent leurs craintes par rapport au cancer du sein, mais contrairement à ce que nous aurions pu penser, ceci ne représente qu'une petite minorité (trois réponses).

Trois personnes font part du problème d'utilisation des patchs qui se décollent.

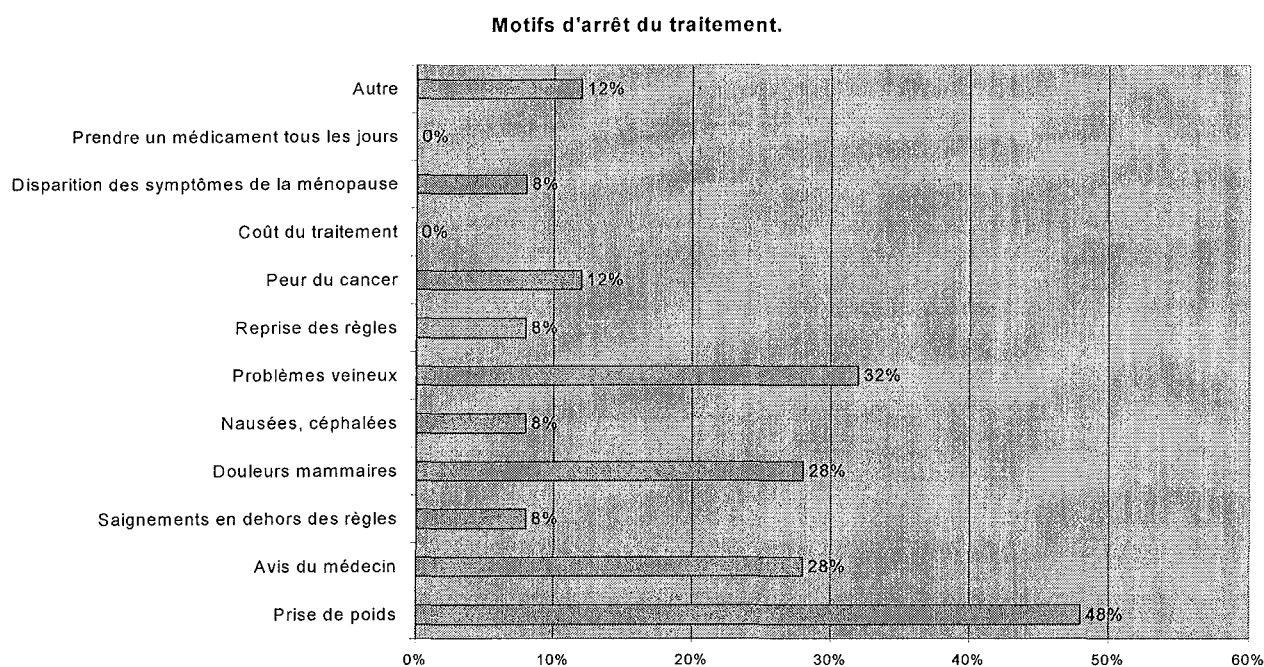
Une personne a mentionné le problème du remboursement.

Ces femmes ayant arrêté leur traitement en sont déçues face à leurs attentes. En effet, toutes recherchaient un bien être, une amélioration de leur qualité de vie avec la disparition des bouffées de chaleur, un meilleur moral, plus de tonus. Au lieu de cela elles se retrouvent face à une prise de poids et une disparition insuffisante des symptômes. On peut donc comprendre leur mécontentement.

Seules deux personnes, issues du milieu médical recherchaient un confort sur du long terme avec une prévention contre l'ostéoporose, une protection cardiovasculaire et un bénéfice sur le vieillissement cutané.

On peut donc se demander si toutes ces personnes sont conscientes des bénéfices à long terme que peut leur apporter le traitement hormonal, et pas seulement la disparition de certains symptômes qui de toute façon s'estomperont avec le temps.

Motifs d'arrêt du traitement¹⁹



La prise de poids est encore nettement évoquée (48%).

D'autres symptômes tels que les problèmes veineux et les douleurs mammaires sont souvent indiqués.

L'avis du médecin a aussi freiné ces femmes dans 28% des cas. Les contre-indications réelles aux hormones naturelles utilisées sont en fait peu nombreuses pour traiter la ménopause.

La peur du cancer représente tout de même 12% des cas.

¹⁹ Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

Risque du traitement

Oui	44%
Non	44%
Ne se prononce pas	12%

44% des femmes interrogées ont entendu parler d'un risque pour ce traitement. En général elles craignent un cancer du sein.

Une femme évoque les problèmes de coagulation et une autre un risque de diabète, c'est pour cela qu'elles préfèrent se soigner à l'homéopathie !

Parmi les 44% des femmes qui disent avoir entendu parlé d'un risque de cancer, 69% d'entre elles avaient arrêté leur traitement par peur de cancer.

Le risque de cancer, souvent mal interprété par les médias reste une des craintes majeures chez les femmes.

On note d'ailleurs que 55% des femmes en ont entendu parler par les médias. Ce qui confirme donc que les médias jouent un grand rôle dans l'information sur les traitements auprès des femmes et qu'il serait bon que les informations qu'ils divulguent soient fondées et contrôlées.

L'information sur les traitements

48% des femmes interrogées jugent ne pas avoir été assez informées sur les traitements de la ménopause.

48% des femmes interrogées indiquent que l'information donnée par leur médecin était insuffisante.

Et enfin 48% des femmes aimeraient recevoir plus de conseil de la part du pharmacien sur les traitements de la ménopause.

Ces chiffres parlent d'eux-mêmes : l'information donnée est jugée insuffisante.

Elle semble être dramatisante de la part des médias, incomplète de la part des médecins.

Il est regrettable de voir que 36% des interrogées ne désirent pas de conseils de la part du pharmacien, elles semblent satisfaites des explications de leur médecin et n'ont pas besoin de celles du pharmacien.

Toutefois 39% de ces femmes jugent l'information de leur médecin insuffisante !

3.4.1.5 Résultats concernant les femmes n'ayant jamais suivi de traitement hormonal de la ménopause

Après avoir recueilli l'opinion des femmes ayant arrêté leur traitement hormonal, nous nous sommes intéressés à celles n'ayant jamais suivi de traitement. 45 femmes ont été interrogées.

La répartition des âges de ces femmes est très hétérogène : elles se situent entre 50 et plus de 65 ans, ce qui paraît logique étant donné que pour les femmes âgées de plus de 75 ans, le traitement hormonal était peu d'actualité à l'âge de leur ménopause.

Ces femmes sont ou étaient pour la plupart employées (41%), les autres catégories professionnelles étant réparties de façon homogène. On notera tout de même que 15% d'entre elles n'exercent ou n'exerçaient aucune activité professionnelle.

Enfin 71% d'entre elles vivent en milieu semi-rural, contre 15% en ville.

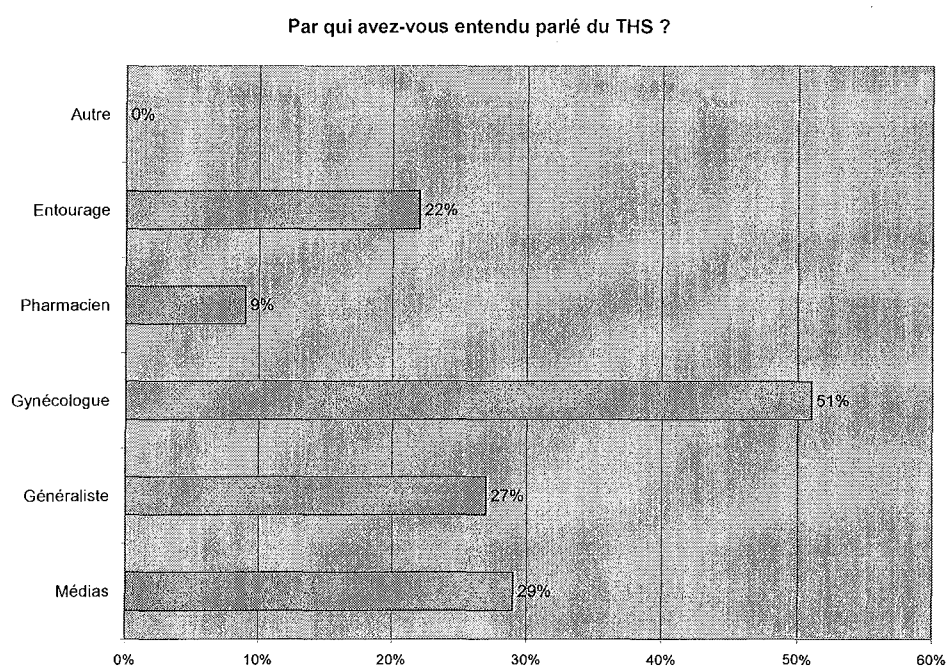
Ces femmes interrogées sont en moyenne ménopausées depuis 10 ans.

Nous avons écarté les réponses des femmes ménopausées depuis moins d'un an et qui avaient l'intention de débiter un traitement (3 questionnaires).

Connaissance du traitement hormonal substitutif

93.4% des femmes interrogées ont déjà entendu parler du traitement hormonal de la ménopause.

En ce qui concerne l'information sur le traitement : ²⁰



51% d'entre elles en ont parlé avec leur gynécologue. On peut donc supposer que l'information qu'elles en ont reçue est valide et a permis de les aiguiller dans leur choix en toute connaissance de cause.

On notera que 22% ont été influencées par leur entourage et que 29% sont basées sur les faits mentionnés par les médias. On peut ici se poser la question quant à la valeur de l'information reçue.

Pourquoi ne veulent-elles pas suivre du traitement hormonal ?

Mis à part les huit cas d'antécédent de cancer du sein, les raisons évoquées de non suivi de ce traitement sont très diversifiées.

²⁰ Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

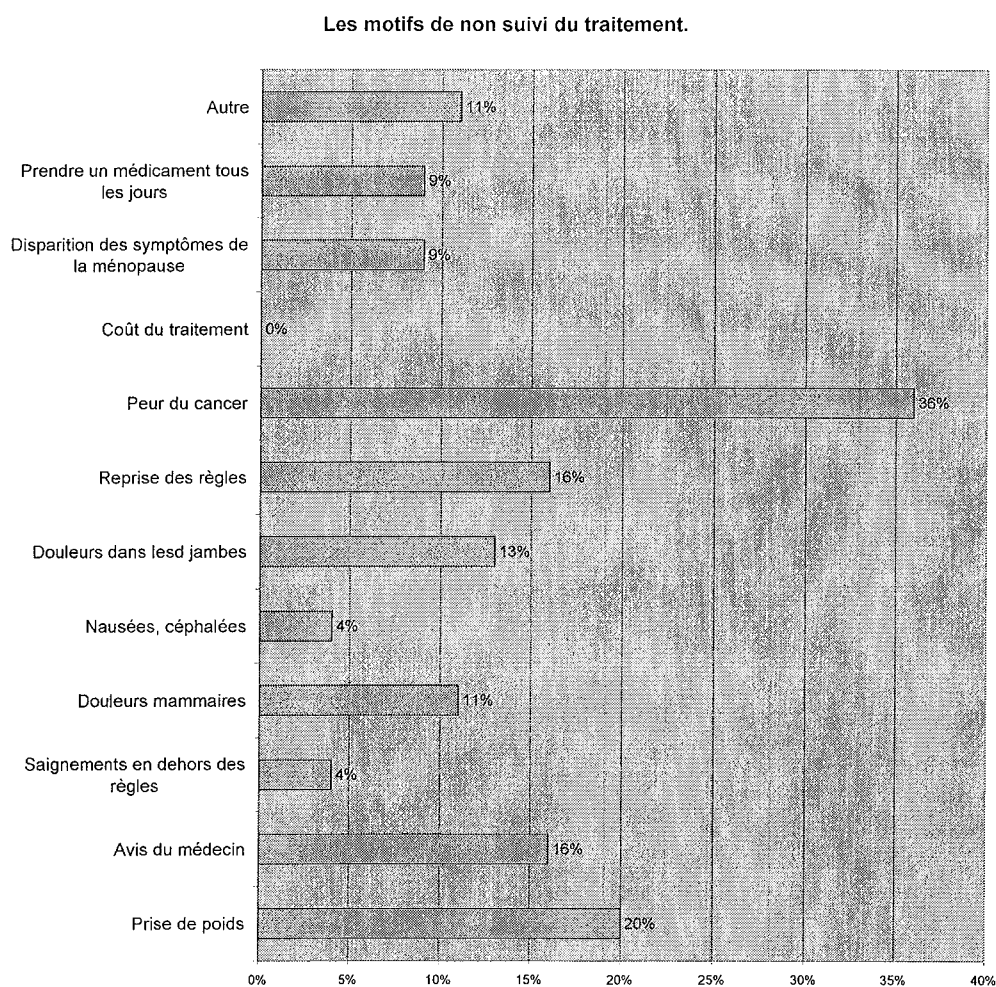
Certaines n'éprouvent pas le besoin de suivre un traitement puisqu'elles ne ressentent aucun trouble lié à la ménopause, ou alors ceux-ci sont minimes.

D'autres se soignent par homéopathie ou phytothérapie à base de soja et en sont parfaitement satisfaites.

Dans la plupart des cas, c'est la crainte des effets secondaires et celle du cancer du sein qui les repoussent.

D'autres préfèrent laisser faire la nature et une personne sous pilule depuis 20 ans ne veut pas continuer à prendre un médicament tous les jours.

Motifs de non traitement²¹



Les motifs évoqués précédemment se retrouvent ici.

Contrairement aux femmes ayant arrêté leur traitement, le cancer du sein tient une place très importante dans le refus du traitement hormonal (36%).

La crainte de prendre du poids freine 20% d'entre elles.

²¹ Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

La reprise des règles est également mentionnée (16%).

Nous avons vu que ces femmes étaient beaucoup influencées par les médias et l'entourage, il n'est donc pas surprenant de voir que le motif le plus souvent évoqué soit le risque de cancer.

L'information sur les traitements

Ces femmes jugent-elles l'information donnée sur le traitement suffisante ?

Oui	44%
Non	38%
Ne se prononce pas	18%

Seulement 44% des ces femmes semblent satisfaites des informations qu'elles ont reçues sur les traitements hormonaux.

Parmi les 38% non satisfaites : ²²

- 94% jugent l'information donnée par les médecins insuffisante.
- 41% jugent l'information donnée par les pharmaciens insuffisante.
- 35% jugent l'information donnée par la presse écrite insuffisante.
- 54% jugent l'information donnée par la TV et radio insuffisante.

La place des médias est bien représentée : 35% pour la presse et 54% pour la télévision et la radio.

3.4.1.6 Résultats concernant les femmes suivant actuellement un traitement hormonal substitutif

122 femmes ont été interrogées.

84% des ces femmes sont âgées de 50 à 65 ans.

Elles sont ou étaient le plus souvent employées ou fonctionnaires, et issues d'un milieu semi-rural pour 43%. 30% d'entre elles habitent en ville et 27% à la campagne.

Prise d'un contraceptif avant la ménopause

Oui	18%
Non	78%
Pas régulièrement	4%

On retrouve ici à peu de choses près les mêmes résultats que pour les femmes ayant arrêté leur traitement hormonal, à savoir que quatre cinquième des femmes suivant un traitement n'ont pas pris de contraceptifs oraux avant leur ménopause.

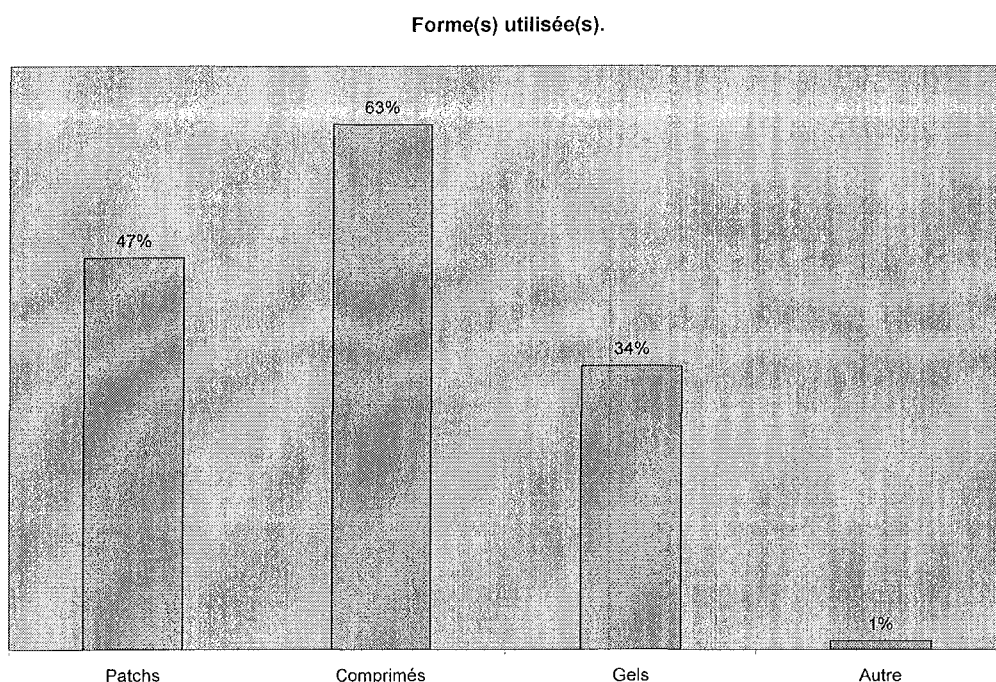
²² Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

Type de traitement suivi

72% des femmes interrogées suivent un traitement sans règles.

Pourtant ce type de traitement est à l'origine de la survenue de spotting et de saignements non contrôlés. Ceux-ci ne semblent pas influencer sur l'observance, d'ailleurs aucune femme ne les mentionne lorsqu'on leur demande si leur traitement leur pose certains problèmes.

Forme utilisée²³



Les comprimés sont les plus utilisés par 63% des femmes étudiées. Viennent ensuite les patchs et les gels. Ces résultats sont semblables à ceux des femmes ayant interrompu leur traitement.

Il n'y a pas de discordance entre les femmes suivant un traitement et celles l'ayant arrêté.

On ne peut donc pas conclure sur le fait qu'une forme en particulier peut améliorer l'adhérence au traitement.

Par contre 97% d'entre elles sont satisfaites de la forme utilisée, alors que seulement 72% l'étaient pour les femmes ne suivant plus aucun traitement. C'est donc que les femmes semblent sensibles à la forme utilisée et surtout à sa facilité d'emploi.

D'ailleurs parmi les 3% se plaignant du manque de facilité d'emploi, la plupart se plaignent de :

- Des patchs qui se décollent.
- Des oublis de date à laquelle il faut changer le patch ou prendre les comprimés.
- De la difficulté à établir la bonne dose pour les gels.
- Des irritations cutanées au niveau des patchs.

²³ Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

Dosage des traitements

Connaissez-vous le dosage de votre traitement ?

Oui	54%
Non	45%
Ne se prononce pas	1%

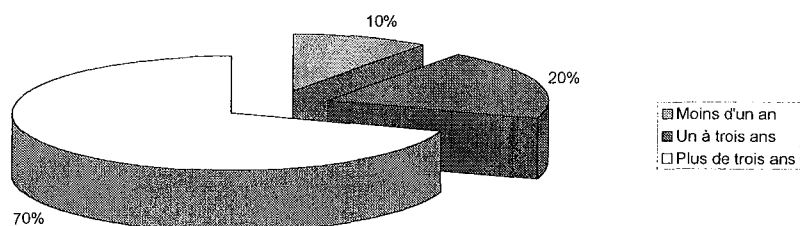
Ces résultats prouvent que les femmes ne sont pas sensibilisées au problème de dosage, même chez celles suivant leur traitement.

D'ailleurs si on élimine les réponses où les femmes ne font que citer le nom du produit avec le dosage figurant sur la boîte, on obtient un résultat de 75% de Non.

La notion de dosage est très importante dans l'observance, puisque c'est seulement lorsque le bon dosage est trouvé que la femme ne ressentira plus aucun trouble indésirable et gênant la bonne prise du traitement.

Suivi du traitement

Depuis combien de temps suivez-vous ce traitement ?



70% des femmes interrogées ici suivent leur traitement depuis plus de 3 ans.

C'est en général dans les premières années qu'un femme met fin à son traitement, nous pouvons espérer ici que ces femmes ont franchi le cap et qu'elles poursuivront leur traitement.

Il serait intéressant de voir, parmi les 30% suivant leur traitement depuis moins de trois ans, combien d'entre elles le suivront encore d'ici deux ou trois ans.

Réadaptation du traitement

51% des femmes suivant un traitement hormonal ont été revoir leur médecin pour qu'il réadapte leur traitement.

Il est rassurant de voir que 48% d'entre elles n'ont jamais eu à réadapter leur traitement. D'ailleurs parmi ces 48%, 59% le suivent depuis plus de trois ans. Les 41% restants ne suivent le traitement que depuis moins de trois ans et n'ont peut être pas encore toutes eu l'occasion de le réadapter.

Cela veut donc dire que de nombreuses femmes semblent d'emblée satisfaites de leur traitement, sans passer par une phase de réadaptation qui est cruciale pour l'observance.

Ces femmes sont peut être moins exigeantes et plus persévérantes, mais elles nous prouvent que le bon dosage peut être atteint dès la première instauration.

Parmi les femmes ayant dû réadapter leur traitement :

- 34% ont revu leur médecin une fois ;
- 24% deux fois ;
- 39% plus de deux fois.

Dans le cas où le traitement ne convient pas la première fois, le médecin semble trouver le bon dosage dans les deux visites suivantes pour 58% des femmes. Toutefois chez 39% d'entre elles, cela est un peu plus long et c'est là que la motivation et l'information de la femme seront décisives.

Nous avons demandé aux femmes ayant du réadapter leur traitement de nous évoquer les raisons pour lesquelles le traitement ne leur convenait pas. Les réponses peuvent se regrouper autour de :

- La prise de poids, gonflements et douleurs mammaires dans une très large majorité des cas. Ce qui traduit un surdosage en estrogènes.
- Une persistance des bouffées de chaleur, lié à un sous-dosage.
- Des problèmes de saignements, des douleurs dans les jambes, des migraines.
- Certaines se plaignent de la forme utilisée comme les patchs qui collent mal et créent des allergies. Les comprimés semblent poser des problèmes d'oubli.

Au travers de ces différentes réponses, nous voyons donc que c'est un problème de dosage qui pousse les femmes à retourner voir leur médecin.

Le traitement hormonal²⁴

Quel est le médecin qui vous suit pour ce traitement hormonal ?

Gynécologue	84%
Généraliste	22%
Autre	1%

Combien de fois par an allez-vous le revoir pour le suivi de votre traitement ?

Une fois	25%
Deux fois	58%
Plus de deux fois	17%

²⁴ Plusieurs réponses étaient possibles pour ces questions.

Pour quel motif allez-vous le revoir ?

Renouvellement de l'ordonnance	64%
Réajustement du traitement	8%
Visite et examens	70%
Autre	2%

Quels examens faites-vous régulièrement ?

Mammographie	93%
Frottis	79%
Dosage sanguin	43%
Densitométrie osseuse	19%

D'après ces résultats, nous pouvons constater que les femmes suivant un traitement hormonal sont suivies le plus par un gynécologue, en moyenne deux fois par an, ce qui semble logique étant donné que les ordonnances renouvelables ne sont remboursables que six mois.

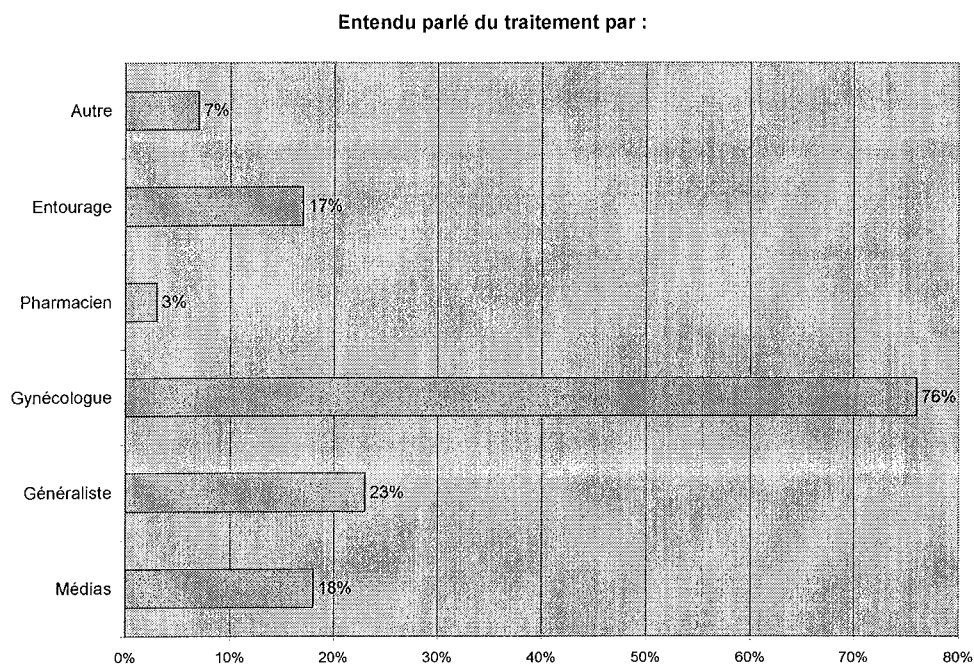
Toutefois, 25% ne vont revoir leur médecin qu'une fois par an et 79% d'entre elles uniquement pour le renouvellement de l'ordonnance. On peut donc se poser la question si ces femmes suivent bien leur traitement et non pas en pointillé.

Il est très fréquent de voir des femmes interrompre et reprendre leur traitement, ou même de modifier la posologie sans en parler à leur médecin.

En général, les femmes prennent rendez-vous avec leur médecin pour le renouvellement de l'ordonnance et une visite de contrôle avec les examens habituels. Les 8% de femmes interrogées qui viennent réajuster leur traitement sont principalement des femmes qui suivent le traitement depuis moins d'un an.

Pour la régularité des examens, on note une sous-représentation des densitométries osseuses. En effet, celles-ci ne sont toujours pas remboursées par la sécurité sociale. Une augmentation de cet examen permettrait de déceler plus rapidement les personnes à risque et ainsi de mettre en place une meilleure prévention de l'ostéoporose.

Prise de contact avec le traitement hormonal

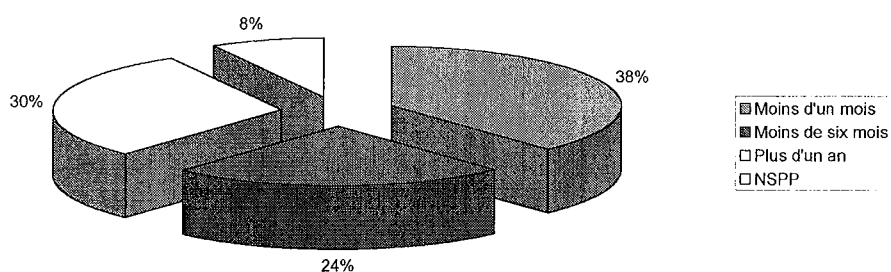


76% ont abordé le problème du traitement avec leur gynécologue.

Comme pour les femmes ayant arrêté leur traitement, les médias et l'entourage tiennent un place très importante : 35% des cas. Mais apparemment, l'information reçue ici a semblé être plutôt positive.

Le pharmacien ne représente malheureusement que 3% de réponses alors que c'est un acteur de santé incontournable.

Temps écoulé entre le moment où vous avez entendu parler du traitement et celui où vous l'avez commencé :



L'information reçue par ces femmes a semblé satisfaire leurs attentes puisque 62% d'entre elles ont débuté le traitement dans les six mois.

Attentes vis à vis du traitement.

Comme dans le premier questionnaire, ces femmes attendent en général un bien être, une amélioration de la qualité de vie, un confort physique et moral.

Nous pouvons remarquer que près de la moitié d'entre elles recherchent également une meilleure condition osseuse et une prévention de l'ostéoporose, ce qu'on ne retrouvait pas toujours chez les femmes ayant arrêté le traitement. Sans doute l'information sur le traitement hormonal dans la prévention de l'ostéoporose est mieux passée chez ces femmes.

Problèmes liés au traitement

81% ne ressentent aucun problème par rapport à leur traitement.

Les 19% de femmes se plaignant de leur traitement sont plutôt des femmes l'ayant débuté récemment. En général elles évoquent des troubles liés à un problème de dosage comme une sensation de gonflement, de prise de poids, des douleurs mammaires. Sont évoqués aussi des problèmes de jambes lourdes, des maux de tête.

Une personne mentionne le problème de la régularité des prises et des oublis et quatre femmes craignent un cancer du sein.

D'après ces résultats, nous pouvons dire que les femmes persistant dans le traitement en sont satisfaites.

Risques du traitement

Tout de même 53% de femmes ont déjà entendu parlé du risque de cancer pour ce traitement.

Avec qui en avez-vous parlé ?²⁵

Médecin	69%
Pharmacien	9%
Médias	11%
Entourage	10%

En général, c'est par leur médecin qu'elles en ont été informées (69%). Toujours 21% l'ont appris par les médias et l'entourage.

Mais ici cette information ne semble pas influencer sur leur choix de poursuivre le traitement.

L'information sur les traitements

Seulement 24% des femmes interrogées jugent ne pas avoir été assez informées sur les traitements hormonaux.

26% des femmes questionnées trouvent que l'information donnée par leur médecin est insuffisante.

²⁵ Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

Et seulement 38% des femmes interrogées aimeraient plus de conseils de la part de leur pharmacien. Les femmes suivant un traitement sont satisfaites de l'information reçue. Leur traitement ne leur posant aucun problème, il ne leur semble pas nécessaire de recevoir plus d'informations de la part d'autres professionnels de santé. Elles ont confiance en leur médecin qui répond à toutes leurs questions et leurs attentes.

3.4.2 Etude réalisée auprès des médecins gynécologues

« *Ce qu'un médecin prescrit le plus au cours de son existence professionnelle, c'est lui-même* », Balint. De part son attitude face à la ménopause et ses propres convictions vis à vis du traitement hormonal substitutif, le praticien joue un rôle déterminant dans l'observance de ses patientes. S'il est convaincu de l'intérêt et des bénéfices du THS, sa prescription sera franche et perçue avec confiance par cette dernière. S'il s'interroge, hésite, le praticien transmettra, consciemment ou non, ses doutes et ses hésitations à sa patiente, parfois déjà réticente *a priori* vis à vis des traitements hormonaux.

On ne peut espérer une bonne observance de longue durée sans une bonne relation médecin-patiente fondée sur le dialogue et la confiance. Pour instaurer cette bonne relation, le médecin doit rester à l'écoute, disponible. Cela prend du temps.

La relation médecin-patiente a beaucoup évolué et continuera encore à évoluer. Avant, c'était surtout, voir exclusivement le médecin qui parlait ; aujourd'hui, celui-ci écoute et il communique. Avant la consultation était centrée sur le traitement. Aujourd'hui elle intègre un ensemble de conseils d'hygiène de vie et de prévention. Une partie importante de la consultation, en particulier de la première, est consacrée à l'information sur la ménopause et ses conséquences, aux explications sur l'intérêt, les modalités de traitement. Compréhension et adhésion de la patiente représentent les préalables indispensables à une observance de longue durée.

Une deuxième enquête a donc été réalisée auprès de médecins gynécologues pour essayer de comprendre, d'un point de vue plus professionnel, pourquoi tant de femmes n'adhèrent pas à ce traitement, d'où viennent les problèmes et que faire pour améliorer l'observance.

3.4.2.1 Population ciblée lors de l'enquête

Cette enquête a été réalisée auprès de médecins gynécologues et obstétriciens sélectionnés dans la région Est de la France, plus particulièrement dans les départements de Meurthe et Moselle, de la Meuse, des Vosges et du Territoire de Belfort.

Au total 110 questionnaires anonymisés ont été postés avec pour chacun d'eux une lettre d'introduction leur expliquant les raisons du questionnaire et une enveloppe retour. (voir annexes)

Sur ces 110 personnes contactées en Novembre 2001, 71 ont retourné leur questionnaire.

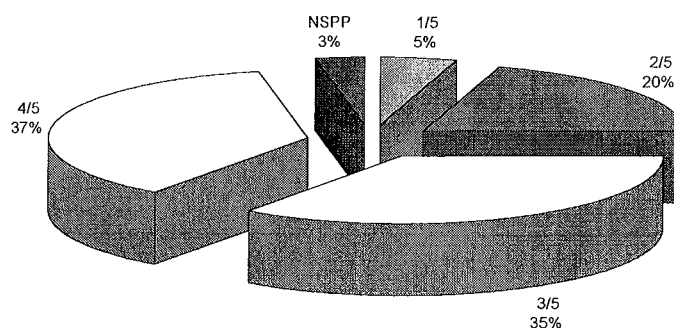
Sur ces 71 réponses, 6 ont été mises de côté pour les raisons suivantes :

- Une personne a déclaré ne pas apprécier son activité de façon statistique et donc ne pouvoir être en mesure de répondre à ce questionnaire.
- Une autre personne a refusé de répondre au questionnaire, mentionnant le fait que chaque patiente est unique et qu'il lui était donc impossible de répondre à des questions fermées.
- Quatre personnes ont rendu des questionnaires impossibles à exploiter.

Le taux de réponse a donc été de 65% avec 65 questionnaires utilisables, soit 59%.

Parmi les réponses exploitables, la répartition de la clientèle citadine des médecins gynécologues était la suivante :

répartition de la clientèle citadine.

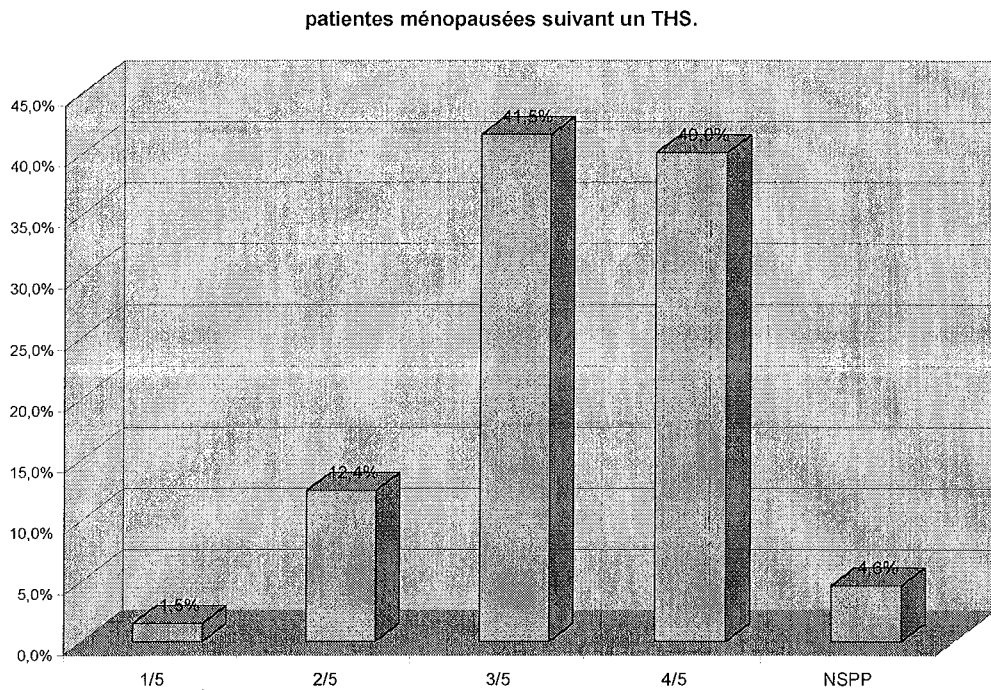


La clientèle des médecins gynécologues ayant répondu à ce questionnaire est plutôt citadine. Ceci s'explique par le fait que les cabinets sont implantés en majorité dans des grandes villes.

De ce fait, il faudra tenir compte pour les questions suivantes que les réponses sont basées en grande partie sur une clientèle de ville.

3.4.2.2 Résultats de l'enquête

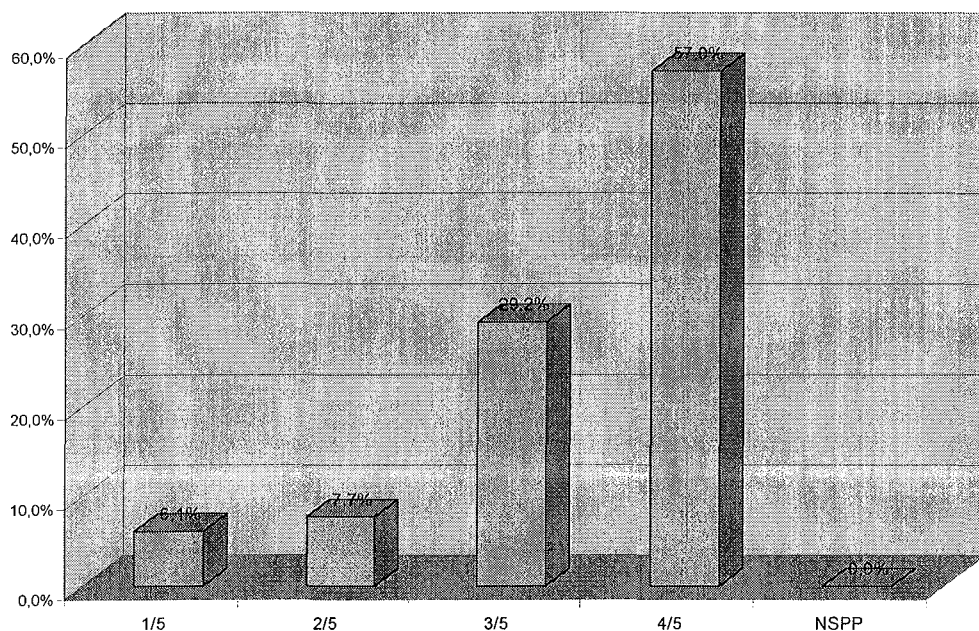
Suivi d'un THS : (fractions de la clientèle suivant un THS)



A peu près 40% des patientes des gynécologues interrogés suivent un traitement hormonal. Il faut tout de même noter que 41.5% d'entre eux répondent que seulement 3/5ème de leurs patientes suivent un traitement, ce qui confirme le manque d'adhérence à ce traitement puisqu'on sait qu'actuellement en France à peine 20% des femmes ménopausées suivent un THS.

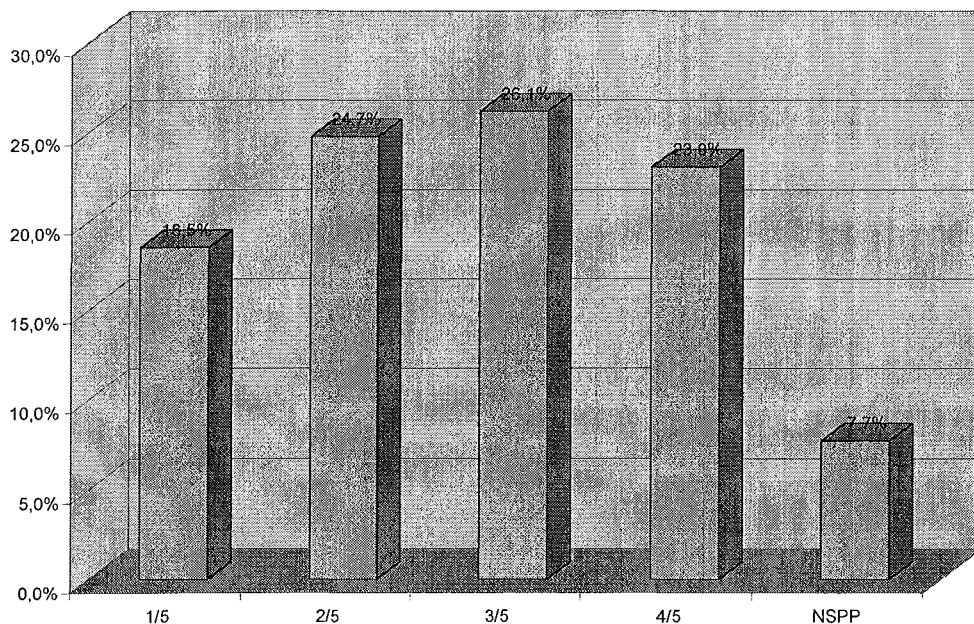
Par contre il est intéressant de comparer le suivi du traitement chez les femmes citadines par rapport aux femmes issus d'un milieu rural.

patientes citadines ménopausées suivant un THS.



D'après ces résultats, la majorité des patientes vivant en ville suivent un THS.

patientes rurales ménopausées suivant un THS.



Par contre les résultats pour les patientes issues d'un milieu rural sont plus confus. On ne peut pas conclure si ces femmes adhèrent ou non au traitement.

La clientèle des médecins gynécologues interrogés étant plutôt citadine, peut-être leur est-il difficile d'évaluer la part de leurs patientes rurales suivant un THS.

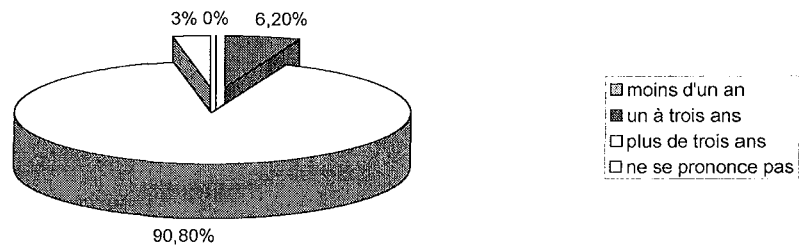
Il est plus judicieux d'évaluer le taux de suivi du THS parmi les patientes des médecins gynécologues ayant une clientèle plutôt citadine et ceux ayant une clientèle plutôt rurale.

En faisant ce lien, nous nous apercevons que 73% des gynécologues étudiés ayant une clientèle citadine répondent que les 4/5^{ème} de leurs patientes suivent un THS, alors que 32% des gynécologues dont la clientèle est plutôt rurale répondent que 4/5^{ème} de leurs patientes suivent un THS.

Ces résultats nous prouvent que le milieu et les conditions de vie ont une influence sur les traitements, même si les femmes issues des villes ont plus facilement accès aux consultations.

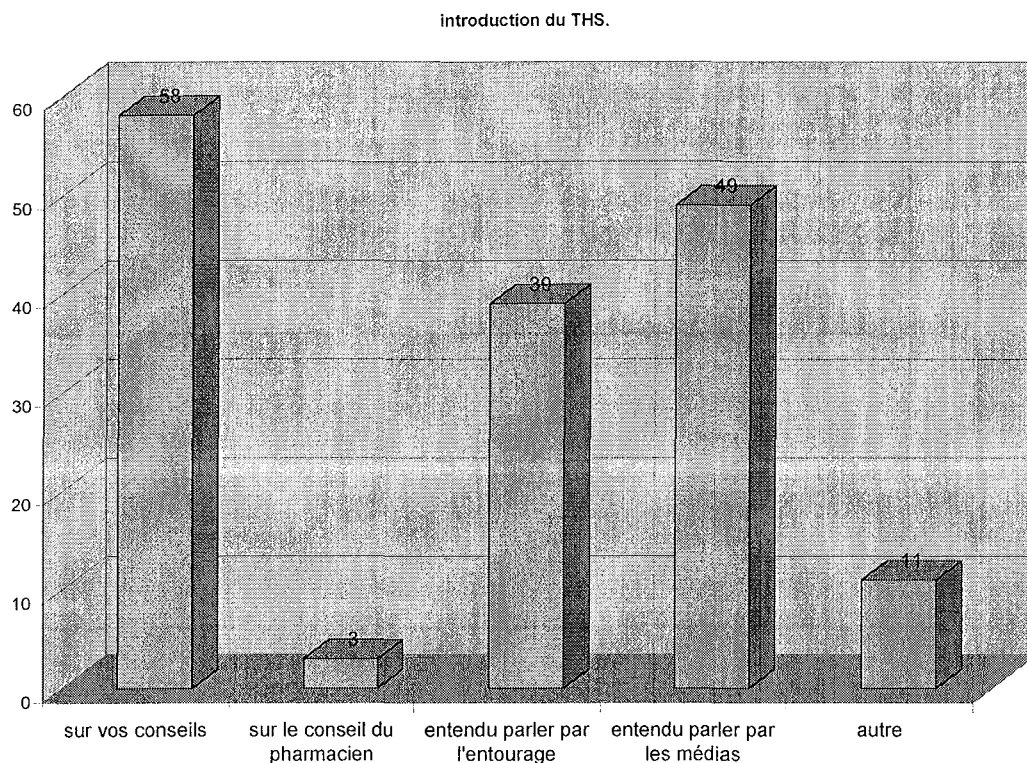
Temps moyen de suivi d'un THS

temps moyen de suivi d'un THS.



La clientèle des médecins gynécologues interrogés suit en moyenne plus de trois ans le traitement. Mais ces chiffres sont basés sur leurs patientes fidèles, beaucoup ont noté qu'ils n'étaient pas en mesure de répondre à cette question pour les femmes qu'ils ne voyaient plus.

Ces résultats sont plutôt optimistes par rapport aux données actuelles qui placent la durée moyenne des traitements à moins de trois ans.



Naturellement une grande partie des femmes débutant un THS le font après en avoir discuté avec leur gynécologue. Le pharmacien a très peu d'influence sur cette décision.

Par contre les médias jouent un rôle très important (49%).

L'entourage tient également une place très importante (39%). Les femmes discutent beaucoup entre elles, et les problèmes rencontrés par l'une peuvent influencer sur la décision de l'autre.

Parmi les autres réponses citées, on trouve d'autres médecins qui poussent les femmes à suivre un THS, comme les généralistes, ou bien les médecins rhumatologues pour les problèmes d'ostéoporose car il ne faut pas oublier que le THS est un des éléments essentiels dans la prévention de l'ostéoporose. Certaines femmes viennent tout simplement voir leurs gynécologues sur les conseils de leur propre corps après avoir ressenti les premiers signes de la ménopause.

Satisfaction du traitement

A l'introduction du THS, vos patientes sont-elles d'emblée satisfaites du traitement ?

Non	41.5%
Oui	58.5%

²⁶ Plusieurs réponses étaient possibles.

Selon les médecins, les patientes semblent satisfaites à 58.5% du traitement dès son introduction. Il reste tout de même 41.5% des femmes qui ne le sont pas.

Ces résultats sont contradictoires avec ceux relatés dans les questionnaires distribués aux femmes. Les médecins gynécologues semblent beaucoup plus optimistes quant à la satisfaction des traitements par les femmes. Il y a un grand décalage de jugement à ce niveau. Les médecins ne semblent pas voir la réalité et sont peut-être un peu trop sûr d'eux.

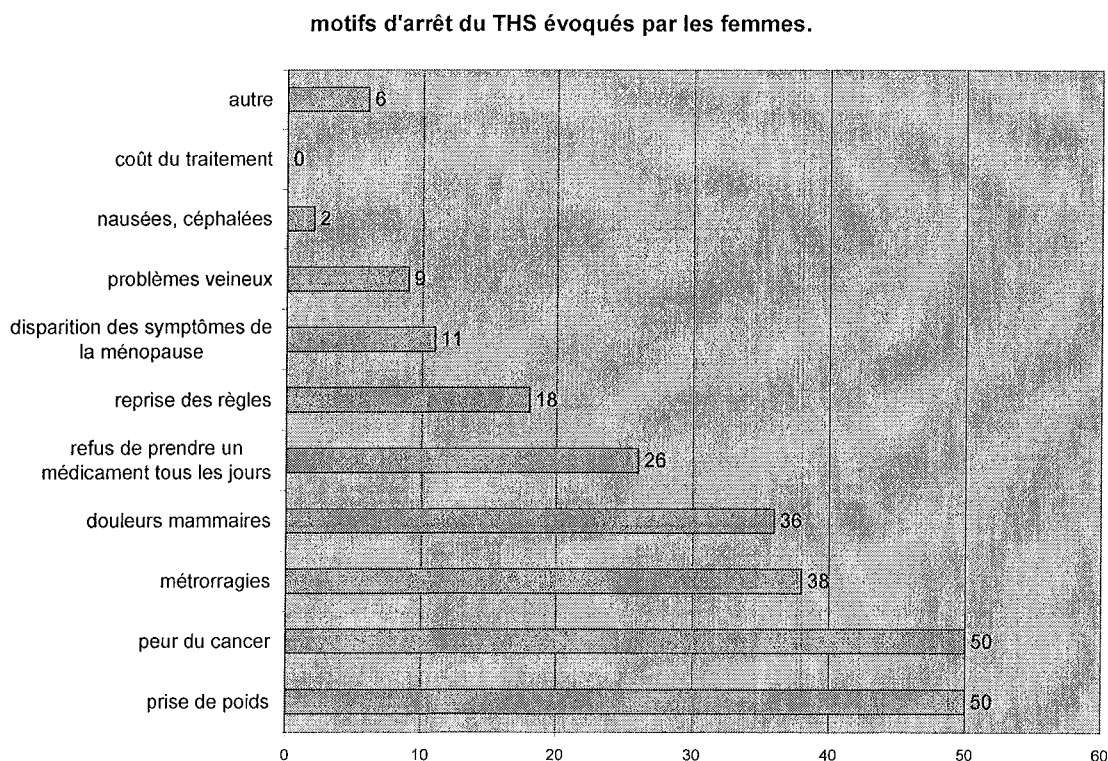
Viennent-elles vous revoir pour réajuster le traitement ?

Oui	89.2%
Non	10.8%

A la question : viennent-elles vous revoir pour réajuster le traitement, 89.2% d'entre eux répondent que oui. Ces résultats prouvent que les femmes ne sont pas entièrement satisfaites de leur traitement puisque les médecins gynécologues répondent qu'en moyenne ils réajustent le traitement 2 à 4 fois avant que celui-ci ne convienne à leur patiente.

Sans doute voulaient-ils dire dans la question précédente que le principe du traitement satisfait les femmes et non pas sa tolérance.

Motifs d'arrêt du traitement évoqués par les femmes²⁷



²⁷ Plusieurs réponses étaient possibles.

Les deux grands motifs évoqués par les médecins gynécologues sont la prise de poids et le risque de cancer. Les femmes attribuent ces effets au traitement alors que scientifiquement il a été démontré que la prise de poids n'est pas due au traitement hormonal mais aux bouleversements psychologiques que subit le femme à cette époque de la vie. De même pour le risque du cancer qui fait l'objet d'un véritable battage médiatique aujourd'hui. De nombreuses études sont en cours pour tenter de répondre à cette question.

Par contre on retrouve les métrorragies, les douleurs mammaires, la reprise des règles, les problèmes veineux qui eux sont induits par un traitement surdosé ou sous-dosé. C'est donc ici un problème de dosage qui provoque ces signes.

Le refus de prendre un médicament tous les jours est souvent évoqué. Il est vrai qu'il est contraignant de prendre un médicament tous les jours pour traiter une maladie qui n'en est pas une, mais plutôt un état physiologique, ainsi que prévenir des pathologies qui peuvent ne jamais se produire dans 10 ou 15 ans. Par contre si l'on compare les questionnaires des femmes, la prise quotidienne d'un médicament ne semble pas leur poser de problème.

Enfin d'après les médecins gynécologues certaines femmes pensent que la ménopause est un cap de la vie à passer et qu'il faut laisser faire les choses naturellement.

A la question : à votre avis sont-ils les véritables motifs d'arrêt, 70.8% pensent que oui. Toutefois 29.2% attribuent cet arrêt à d'autres choses comme la peur des hormones ou le refus de prendre des hormones comme les « veaux et les poulets traités aux hormones dans les années 60 ». Certains pensent que les patientes ne sont pas convaincues de l'intérêt du traitement, d'autres évoquent la lassitude des femmes. Les consultations gynécologiques régulières peuvent parfois dissuader les femmes, ainsi que se rendre tous les mois chez le pharmacien.

Nuisance à l'observance

D'après les médecins gynécologues, la mauvaise observance est liée en partie aux difficultés d'équilibrer le traitement pendant la période charnière. Un mauvais dosage induit des effets secondaires difficilement supportables pour la patiente. Nombreux sont ceux qui jugent qu'il y a trop d'effets secondaires pour ce traitement. De plus nous vivons à l'heure actuelle dans une société de consommation qui veut tout, tout de suite sans supporter aucune contrainte : le « préventif contraignant » est intolérable !

Le THS est un traitement qui doit se prendre tous les jours pour traiter une « non maladie ».

Le manque d'information concernant les intérêts ou les risques du traitement ainsi que les fausses informations reviennent très souvent ; la peur donnée par les médias concernant la prise de poids et le risque de cancer du sein ; le manque d'information sur la prévention de pathologies comme l'ostéoporose ; les idées pré-reçues de l'entourage.

Les campagnes commerciales par rapport aux phytoestrogènes viennent court-circuiter le bon suivi des THS. Selon L'AFSSAPS, les phytoestrogènes ne peuvent être considérés que comme complément alimentaire.

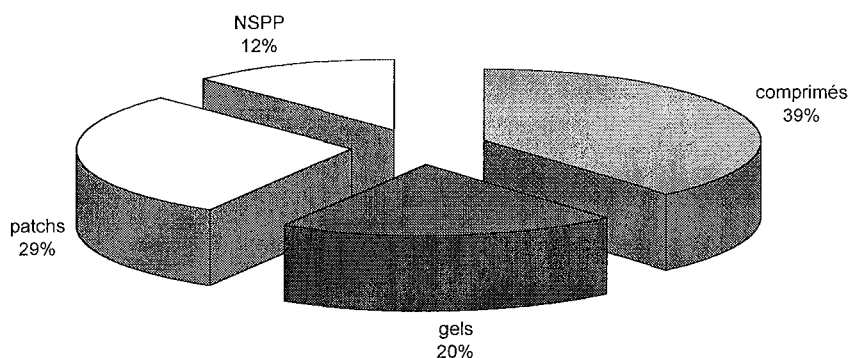
Ce traitement implique un suivi médical régulier : visites deux fois par an chez le gynécologue et une fois par mois chez le pharmacien.

Les schémas thérapeutiques compliqués et les formes galéniques inconfortables sont souvent mentionnés. Il faut souvent prendre deux médicaments en parallèle.

Certains traitements sont débutés par des généralistes qui ne prennent pas le temps d'expliquer aux patientes les intérêts, les risques et les effets secondaires du traitement. Les médecins gynécologues n'accordent peut-être pas assez de temps, eux aussi, à la première consultation de mise en route.

Formes galéniques

formes préférées par les femmes ménopausées.



En général les médecins gynécologues placent les comprimés en tête des formes préférées par les femmes, viennent ensuite les patchs puis les gels. Mais ces résultats sont peu significatifs du fait que chaque femme est différente et qu'il est difficile de distinguer une forme plus qu'une autre. Il semble juste que les comprimés soient préférés au niveau facilité d'emploi aux autres formes, ce qui est confirmé dans l'étude concernant les femmes ménopausées.

A votre avis l'existence d'autres formes pourrait-elle améliorer l'observance ?

Oui	60%
Non	40%

60% des interrogés pensent que d'autres formes galéniques amélioreraient l'observance du traitement notamment des formes combinées. En effet ce traitement nécessite en général la prise de deux molécules (un estrogène et un progestatif). Les formes combinées simplifient les choses à condition de trouver le bon équilibre estroprogestatif.

Différentes formes sont évoquées :

- Patchs hebdomadaires combinés.
- Aérosols.
- Formes sublinguales.
- Implants.
- Injections intramusculaires mensuelles ou trimestrielles.
- Formes LP retard.
- Gels combinés.

Le packaging des médicaments pourrait être revu pour quelques gynécologues.

Vient de sortir sur le marché un traitement par voie nasale, pensez vous que cette forme aie de l'avenir?

Non	47.7%
Oui	52.3%

Bien entendu, les gynécologues confirme que l'existence d'une forme par voie nasale (AERODIOL®) pourrait apporter un plus dans l'amélioration de l'observance.

Les médecins répondant Non jugent que ce médicament n'a pas d'avenir à cause de son non remboursement et non pas pour sa forme innovante.

Quelques uns n'y croient pas du fait de la même contrainte quotidienne et de l'intolérance nasale qu'il peut induire.

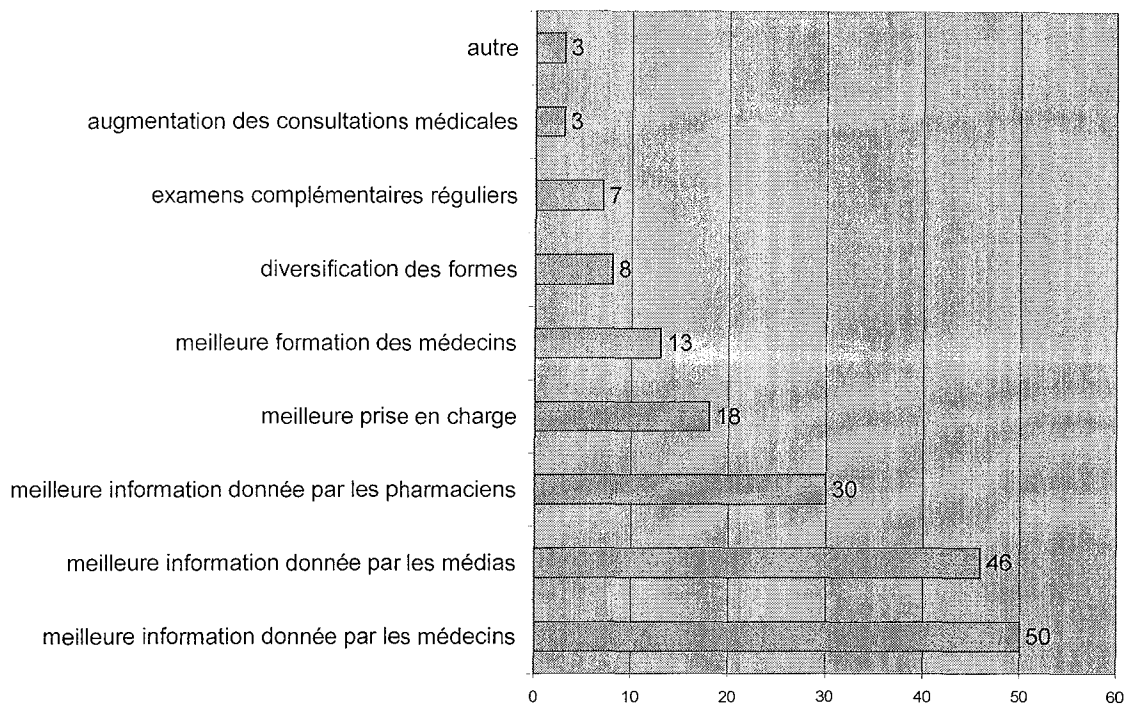
La peur du cancer

La peur du cancer joue-t-elle un grand rôle sur l'arrêt du traitement?

Oui	81.5%
Non	18.5%

Les médecins gynécologues confirment à 81.5% que la peur du cancer tient une place très importante dans l'arrêt du traitement.

l'amélioration de l'observance du THS passerait par :



Selon les médecins interrogés, le manque d'observance des traitements viendrait d'une information insuffisante donnée par les médecins en première ligne et les médias. Ces médecins jugent-ils donc que l'information qu'ils donnent est incomplète ? Ceci se rapproche des réponses de la question 9 sur les éléments qui peuvent nuire à l'observance : le manque d'information sur les intérêts et les risques du traitement, une première consultation de mise en route parfois trop rapide.

Un certain nombre pense que le pharmacien a sa place dans l'amélioration du suivi des traitements.

Un petit nombre de praticiens pense qu'une meilleure prise en charge améliorerait l'observance des traitements, non seulement des médicaments mais également des examens pratiqués à côté. Il est vrai que les densitométries osseuses ne sont pas remboursées, seulement une mammographie tous les 2 ans l'est. De plus la nouvelle forme AERODIOL® qui arrive sur le marché n'est pas remboursée ce qui limite sa prescription, même si celle-ci augmenterait l'observance.

A noter que 13 médecins ont coché la réponse meilleure formation des médecins ce qui implique que les médecins doivent certes insister plus sur l'information donnée à la patiente, mais peut-être faut-il qu'ils soient eux-même mieux formés pour donner l'information la plus juste possible. Quelques uns

²⁸ Plusieurs réponses étaient possibles.

ont toutefois précisé qu'il s'agissait d'une meilleure formation des médecins généralistes qui instaurent parfois un THS sans trop d'information et uniquement à la demande de la patiente.

On retrouve enfin en minorité une diversification des formes alors que 60% des médecins interrogés sont d'accord avec le fait que l'existence d'autres formes améliorerait l'observance (question 11), des examens complémentaires réguliers et une augmentation des consultations médicales qui permettraient aux gynécologues d'avoir un meilleur suivi des femmes et de pouvoir le cas échéant modifier le traitement et limiter les effets secondaires plus rapidement.

Les bénéfices du traitement

Les femmes sous THS sont-elles conscientes des bénéfices à long terme de ce traitement?

Oui	98.5%
Non	1.5%

Oui catégorique à 98.5%. C'est donc que les médecins gynécologues pensent que l'information sur les bénéfices à long terme est passée. Alors pourquoi d'après les données actuelles une femme suit-elle son THS 3 ans en moyenne alors que pour une bonne prévention de l'ostéoporose il faut au moins 10 ans d'adhérence au traitement ? Pourquoi, lorsqu'on leur pose la question sur leurs attentes du traitement, très peu de femmes mentionnent un prévention à long terme ? Les praticiens fournissent l'information mais sont-ils sûrs que celle-ci est bien comprise par la patiente ? Bien sûr ce traitement est long, contraignant, avec trop d'effets secondaires au départ, ce qui pousse beaucoup de femmes à l'abandonner par lassitude. Mais le bénéfice à long terme ne devrait-il pas les encourager à poursuivre ce traitement ?

L'information

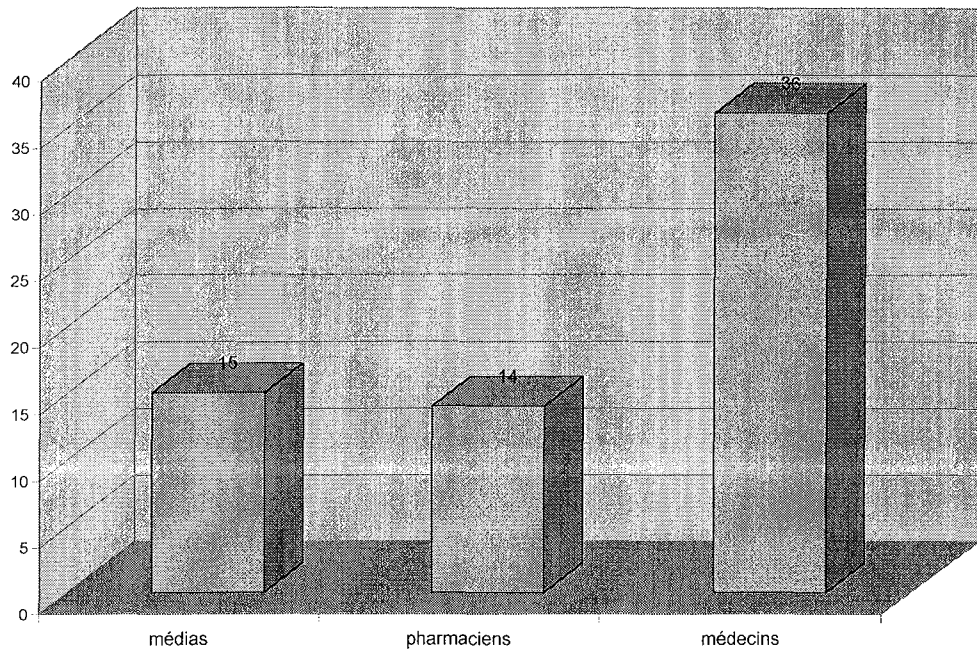
L'information est-elle primordiale pour le suivi du traitement?

Oui	98.5%
Non	1.5%

L'information est encore une fois jugée capitale pour l'adhérence au traitement.

Par contre il est intéressant de voir de la part de qui est-elle jugée insuffisante.

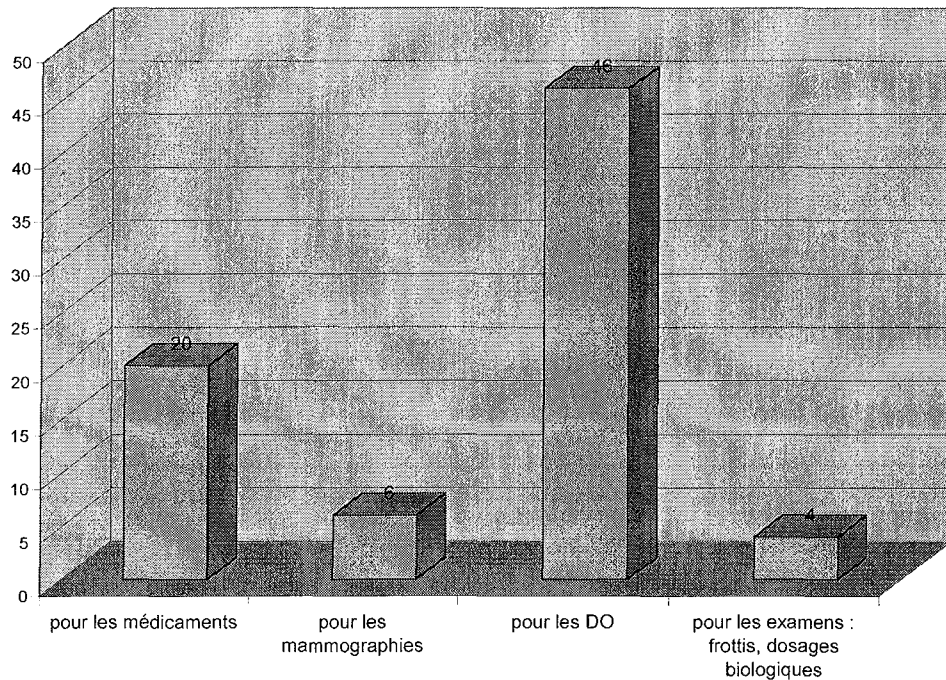
l'information est jugée suffisante de la part de :



L'information donnée par les médecins est jugée suffisante pour seulement 36 des médecins interrogés. (65 médecins interrogés au total), soit 55.4%. On retrouve les résultats de la question 14 où une meilleure information donnée par les médecins améliorerait l'observance.

La prise en charge

la prise en charge est jugée insuffisante :



La prise en charge est jugée en grande partie insuffisante pour les densitométries osseuses (DO). Il faut savoir que celles-ci ne sont absolument pas remboursées par la sécurité sociale.

La prise en charge des médicaments est également jugée insuffisante pour 30.8% des praticiens interrogés.

Seulement 6 médecins trouvent que les mammographies son mal prises en charge alors qu'elles sont remboursées pour une tous les deux ans.

Collaboration médecins/pharmaciens ?

81.5% des médecins pensent qu'une collaboration entre les deux professions pourrait être bénéfique dans le suivi des traitements. En effet cela permettrait d'harmoniser le discours et ainsi de renforcer l'information donnée à chaque femme. Certains pensent que les patientes sont sensibles aux réflexions du pharmacien à la délivrance des médicaments, il faut donc qu'il soit bien informé sur le sujet de façon à donner la meilleure information possible et non contradictoire avec celle donnée par le médecin.

Un médecin trouve que le pharmacien projète ses propres craintes en discutant avec les femmes et ainsi fausse l'information délivrée, cette collaboration permettrait de donner une information « universelle ».

Tout de même 18.5% ne trouvent aucun intérêt dans cette collaboration. Selon eux c'est au médecin à informer les patientes, « *chacun son boulot!* », les traitements sont trop compliqués et mieux vaut s'adresser au prescripteur.

3.4.3 Interprétation après comparaison des deux études

3.4.3.1 Le traitement

3.4.3.1.1 La durée du traitement : importance de la première année

44% des femmes ayant arrêté leur traitement n'ont pas passé le cap des trois années de suivi. Ces résultats concordent avec ceux de nombreuses enquêtes (voir 3.2 Données actuelles sur l'observance du THS) qui fixent le taux d'observance du THS en moyenne à 50% à un an.

C'est la période charnière dans l'adhérence du traitement. En fait c'est la première année qui est très importante : c'est le temps de l'adaptation thérapeutique. Plus vite sera trouvé le bon dosage, plus vite la femme sera satisfaite de son traitement et meilleure sera l'observance.

Les gynécologues sont beaucoup plus optimistes quant à la durée de suivi du traitement. Selon 90.8% d'entre eux; une femme suit son traitement plus de trois ans. Mais attention, ces chiffres sont plutôt basés sur leur clientèle, c'est à dire des femmes suivies régulièrement pour leur traitement et non sur l'ensemble de femmes ménopausées.

Face à ces résultats, nous voyons donc l'importance qu'il faut accorder aux premières consultations et surtout à l'information qui pourra être donnée à ces femmes lors de ces consultations.

3.4.3.1.2 La satisfaction du traitement

Pour les deux catégories de femmes interrogées : suivant et ayant arrêté le traitement, plus de la moitié d'entre elles ont été revoir leur médecin pour réadapter leur traitement et pour une grande partie plus de deux fois. Ces résultats prouvent encore que le « bon traitement », celui qui n'induit plus de petits troubles désagréables, n'est pas trouvé d'emblée. Il faut obligatoirement passer par une période d'adaptation thérapeutique qui sera déterminante pour l'observance.

Mais lorsqu'on pose la question aux médecins gynécologues, 58.5% d'entre eux répondent que les femmes sont d'emblée satisfaites de leur traitement lorsque celui-ci est introduit. Ceci nous prouve encore qu'il existe un décalage entre les patientes et les médecins. Les médecins semblent beaucoup trop sûrs d'eux face à la bonne observance des traitements par leurs patientes.

Ce décalage représente un des gros facteurs de l'inobservance. Le dialogue semble mal passer entre le médecin et sa patiente. L'information qu'ils donnent à leurs patientes leur semble peut-être suffisante, mais apparemment elle ne l'est pas pour les femmes.

3.4.3.1.3 Les différents types de traitement et les formes utilisées

Naturellement les femmes suivant leur traitement sont satisfaites de la forme utilisée. En les comparant à celles ne suivant plus de traitement (97% contre 72%), il en découle que la forme utilisée joue un rôle déterminant dans l'observance des traitements et c'est en améliorant l'utilisation de ces formes que des progrès seront faits dans le domaine de la compliance.

En général, les femmes utilisent plus un traitement sans règles (on retrouve les mêmes résultats que dans les enquêtes nationales : voir 3.2 Données actuelles sur le THS) et préfèrent les comprimés aux patchs et surtout aux gels.

C'est ce que confirment les médecins gynécologues.

Par contre un certain nombre de femmes (surtout chez celles ayant arrêté le traitement) ne semblent pas satisfaites de la forme qu'elles utilisent. Ceci est surtout vrai pour les patchs. En effet nombreuses se plaignent d'une mauvaise fixation, d'oublis, de problèmes d'allergies. Les gels ne semblent également guère pratique à utiliser. Il y aurait donc encore des progrès à faire en ce qui concerne les formes galéniques.

Les médecins gynécologues confirment que l'existence d'autres formes améliorerait l'observance. Ils pensent d'ailleurs à des formes comme des implants ou des injections mensuelles, ce qui pallierait au phénomène de contrainte et d'oubli de prise, à la lassitude de se rendre chez le pharmacien tous les mois. Mais ce type de traitement ne serait possible qu'après avoir trouvé le bon équilibre hormonal, or nous savons que c'est pendant cette phase d'ajustement que les chiffres en matière d'observance sont les plus mauvais.

Au sujet de formes par voie nasale, les médecins gynécologues ne semblent pas tous convaincus de sa répercussion dans l'amélioration de l'observance.

Des progrès ont déjà été faits pour les patchs puisqu'il existe maintenant des patchs combinés hebdomadaires, mais cette forme ne semble pas satisfaire l'ensemble des femmes utilisatrices.

L'avenir serait sans doute pour des formes de type injection ou implant. Mais cela ne résoudrait pas le problème de la période d'adaptation thérapeutique.

Quelques résultats d'études sur l'observance d'un traitement par AERODIOL® sont déjà disponibles : [48-31]

- L'étude de LOPES prouve que 66% des femmes choisissent de poursuivre le traitement par AERODIOL® versus 34% pour le patch.
- L'étude de GOMPEL montre que 85% des femmes souhaitent poursuivre leur traitement par AERODIOL® après un an de traitement.

3.4.3.2 Vers l'arrêt du traitement

3.4.3.2.1 Les attentes

La majorité des femmes ménopausées attendent de leur traitement une amélioration de leur qualité de vie, un bien être aussi bien physique que moral à une période charnière de leur vie.

Seulement quelques une mentionnent une prévention pour l'ostéoporose, ou une certaine protection vis à vis de la maladie d'Alzheimer. On peut donc se demander si elles sont conscientes des bénéfices à long terme qui constituent en fait le véritable but de ce traitement.

La question a été posée aux médecins gynécologues : 98.5% d'entre eux répondent que les femmes sont conscientes de ces bénéfices !

D'après ces résultats, on constate un décalage entre les médecins et leurs patientes. Les médecins ont certes informé les femmes sur les bénéfices du traitement à long terme, mais se sont-ils assuré de la bonne compréhension de la part de leur patiente ? Apparemment les femmes ne voient à travers leur traitement qu'une amélioration des troubles qui surviennent en début de ménopause et ne sont que passagers. C'est au médecin à leur faire prendre conscience de la gravité des troubles qui peuvent survenir d'ici plusieurs années si elles ne suivent aucun traitement.

3.4.3.2.2 Les incidents : un problème de dosage

La prise de poids est le motif d'arrêt le plus souvent évoqué, aussi bien de la part des femmes que des médecins gynécologues.

Les femmes mentionnent ensuite des problème lié à un mauvais dosage : douleurs mammaires, gonflements, problèmes veineux.

50% des médecins évoquent quant à eux une peur du cancer du sein, alors que celle-ci n'est évoquée que par 12% des femmes ayant arrêté leur traitement. Les problèmes d'adaptation de dosage restent très souvent évoqués par ceux-ci.

Une femme stoppant son traitement se retrouve très souvent simplement face à un problème d'ajustement de dosage et non à un traitement qui ne lui convient pas. C'est ici un problème d'information et de persévérance.

Les femmes suivant leur traitement ont bien réussi à franchir le cap difficile de la période d'ajustement thérapeutique, alors pourquoi d'autres ne le supportent pas ? Il est vrai que pour certaines femmes cette période a été relativement courte, mais ça ne veut pas dire que pour d'autres aucun dosage n'est adapté, il faut seulement un peu plus de temps et c'est là que le médecin doit être très vigilant et le plus à l'écoute de sa patiente. L'information et le dialogue sont primordiaux à ce niveau.

3.4.3.2.3 Le cancer du sein

81.5% des médecins gynécologues pensent que la peur du cancer du sein joue un grand rôle dans l'arrêt des traitements, alors que seulement 12% des femmes ayant abandonné le traitement l'évoque comme motif d'arrêt.

Par contre :

- 53% des femmes suivant un traitement ont déjà entendu parler de ce risque.
- la moitié des femmes ne suivant plus de traitement en ont conscience.
- et 36% des femmes non traitées ne suivront pas de traitement par peur du cancer.

Ces chiffres confirment donc la grande importance de la peur du cancer du sein dans le suivi des traitements. C'est le premier motif évoqué par les femmes ne désirant pas suivre le traitement.

En général les femmes sous traitement ont discuté de ce risque avec leur médecin pour 69% d'entre elles, on peut donc penser que l'information donnée était valide. Ce n'est pas le cas pour les femmes ayant arrêté le traitement : seulement 27% d'entre elles en ont parlé avec leur médecin, la majorité des autres en ont entendu parler par les médias ou leur entourage.

On comprend ici l'importance d'une information fondée. C'est au médecin à vérifier la qualité de l'information reçue et à rétablir la vérité le cas échéant.

Trop de femmes s'arrêtent aux informations données par les médias qui ne sont, il faut le reconnaître, pas toujours correctes et peuvent provoquer de la peur.

3.4.3.2.4 Autres motifs d'arrêt

En dehors des problèmes d'ajustement thérapeutique, d'autres motifs sont évoqués que ce soit par les femmes ou les gynécologues.

On retrouve parmi ceux-ci la disparition des symptômes de la ménopause et la reprise des règles. En effet certaines femmes considèrent la période de la ménopause comme une partie intégrante de la vie et veulent laisser faire la nature.

On peut donc se demander si ces femmes ont conscience des troubles à long terme que peut engendrer la ménopause.

C'est encore là un problème d'information.

Le coût du traitement ne semble poser de problèmes à aucune femme. Seuls les médecins évoquent le non remboursement d'AERODIOL®.

Le fait de prendre un médicament tous les jours est considéré comme un obstacle à la bonne observance par les médecins gynécologues (26%), mais aucune femme ayant arrêté le traitement n'évoque ce problème. Seulement 9% des femmes ne suivant aucun traitement en parlent.

D'après tous ces résultats, nous pouvons dire que les principaux motifs liés à l'arrêt ou la non prise du traitement sont liés au dosage et peuvent être facilement supprimés ainsi que la prise de poids qui encore une fois n'est pas liée directement au traitement. Au contraire un traitement bien adapté devrait voire celui-ci se stabiliser. La peur du cancer freine également terriblement la bonne observance du traitement. Dans la plus grande majorité des cas ce ne sont donc pas des contre-indications formelles qui diminuent l'observance.

Une meilleure information, une plus grande importance accordée aux premières consultations et aux visites pour réajuster les traitements devraient améliorer significativement cette observance.

3.4.3.2.5 Comparaison des différentes études existantes

Par rapport aux différentes études existant actuellement sur les motifs d'arrêt du THS, nous pouvons constater une évolution au cours des années.

En effet, d'après les études effectuées entre 1995 et 1998, le principal motif d'arrêt évoqué était la prise de poids (voir 3.2 Données actuelles sur le THS). La peur du cancer, quand elle était évoquée ne se retrouvait qu'en quatrième ou cinquième position, derrière des motifs comme la contrainte quotidienne, l'avis du médecin, ou l'aspect naturel de la ménopause.

En 2003, nous constatons que la peur du cancer tient une place nettement plus importante dans l'arrêt du traitement : 36% des femmes ne suivant pas de traitement citent la peur du cancer alors que seulement 20% d'entre elles craignent une prise de poids. D'après les médecins gynécologues, la peur de cancer et la prise de poids se partagent la première place dans les causes d'arrêt.

Cette évolution en faveur de la peur du cancer du sein s'explique par le battage médiatique qui en est fait. Nous reviendrons sur la place primordiale de l'information pour l'observance du THS dans le paragraphe 3.4.3.3.

3.4.3.3 L'information

3.4.3.3.1 Place de l'information dans l'instauration des traitements

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est rarement accepté physiologiquement d'emblée par les femmes. En effet chaque femme étant différente, le médecin doit trouver le bon dosage de façon à ce que les effets secondaires soient les minimales. C'est dans cette période que les femmes se découragent et beaucoup d'entre elles abandonnent le traitement.

C'est pour cela qu'il faut établir de façon claire et non contestée les intérêts du traitement même s'il faut passer par une période d'ajustement parfois difficile. On revient toujours à la notion primordiale de l'information.

L'information, et nous l'avons vu de nombreuses fois est primordiale au début du traitement. En général tout ce joue les deux première années. Si une information complète est donnée lors de la première consultation, l'observance devrait être nettement améliorée.

L'information est jugée insuffisante par :

- 24% des femmes traitées
- 48% des femmes ayant arrêté le traitement
- 38% des femmes non traitées.

Il faut noter que 98.5% des médecins gynécologues jugent l'information primordiale pour le suivi du traitement.

Nous voyons au travers de ces chiffres qu'une grande partie des femmes se sent insuffisamment informée sur les traitements.

Le médecin doit accorder un très grande importance à la première consultation, c'est là que tout se décidera pour la femme en fonction de l'information qu'elle recevra. Le médecin doit s'assurer de l'information préalablement reçue, éventuellement la corriger, insister sur les bienfaits à long terme du traitement et pas seulement sur l'amélioration de la qualité de vie actuelle. Il devra également insister sur le fait qu'il faut passer par une période d'ajustement et expliquer à la femme tous les troubles pouvant survenir liés à un surdosage ou à un sous-dosage.

Ce n'est qu'une fois que tout cela sera fait qu'une nette amélioration de l'observance sera visible.

L'information « idéale » n'est pas une utopie puisque peu de femmes traitées se plaignent d'un manque d'information. Elle existe donc, mais il faudrait la rendre universelle.

3.4.3.3.2 La place des professionnels de santé

26% des femmes traitées jugent l'information reçue par leur médecin insuffisante.

48% des femmes ayant arrêté le traitement sont mécontentes de l'information de leur médecin.

Et 94% de femmes ne suivant aucun traitement ne sont pas satisfaites de l'information donnée par les médecins.

On notera également que 36% des médecins gynécologues jugent l'information des médecins insuffisante !

Les femmes ayant abandonné leur traitement sont sans doute plus difficiles à satisfaire que les autres. Elles ont beaucoup plus de préjugés aux départ. Il faut donc être plus attentif avec ces femmes, consacrer plus de temps à l'information et rétablir si nécessaire les contre-vérités, comme celle de la prise de poids qui est probablement la plus tenace, ainsi que celle du cancer du sein.

Les femmes suivant un traitement sont satisfaites de l'information reçue. Leur traitement ne leur posant aucun problème, il ne leur semble pas nécessaire de recevoir plus d'informations de la part

d'autres professionnels de santé. Elles ont confiance en leur médecin qui répond à toutes leurs questions et leurs attentes.

Les femmes ne suivant aucun traitement jugent l'information donnée par les médecins largement insuffisante. Elles regrettent également que le pharmacien ne donne pas plus d'informations sur les traitements. Si un progrès était fait dans ce domaine, sans doute arriverions-nous à augmenter le taux d'instauration et de suivi du traitement.

Il est clair que de gros progrès sont encore à faire dans le domaine de l'information. Nous ne reviendrons pas sur l'importance de la première consultation, mais le travail d'information ne doit pas s'arrêter là, il doit se poursuivre au cours des autres visites notamment quand il y a réajustement thérapeutique, et surtout impliquer tous les professionnels de santé !

Nous constatons que :

- 38% des femmes suivant un traitement aimeraient plus de conseils du pharmacien.
- 48% des femmes ayant arrêté souhaitent voir s'impliquer plus le pharmacien dans l'information.
- et 41% des femmes non traitées jugent que l'information donnée par le pharmacien est insuffisante.

Il ne faut pas oublier que le pharmacien est lui aussi un acteur de santé incontournable. Dernière personne consultée avant la prise du traitement, il peut influencer énormément sur l'observance avec ses conseils. Il ne faut pas oublier non plus que les personnes se confient parfois plus facilement à leur pharmacien qu'à leur médecin.

D'ailleurs 81.5% des médecins gynécologues interrogés sont d'accord dans le fait qu'une meilleure collaboration médecin/pharmacien améliorerait le suivi des traitements. Cette collaboration permettrait d'harmoniser les discours et ainsi l'information donnée aussi bien par le médecin que par le pharmacien serait universelle. Il n'y aurait plus aucune ambiguïté pour les femmes.

Il est rassurant de voir que 38% des femmes traitées aimeraient plus d'information de la part de leur pharmacien, alors que l'information reçue par leur médecin semblait leur convenir. Cela veut dire que le pharmacien est considéré comme personnage de conseil et non comme un simple dispensateur de médicament.

De plus nous savons que le pharmacien est souvent la première personne vers qui on s'oriente avant d'aller voir le médecin. Les femmes se plaignent le plus souvent d'abord auprès de leur pharmacien lorsqu'un traitement ne leur convient pas. C'est le pharmacien qui se retrouve à l'écoute des patientes. Son information peut être alors déterminante dans ce cas. S'il donne une mauvaise information à ce moment, il peut pousser indirectement et involontairement la femme à abandonner son traitement.

Il est étonnant de voir que dans tous les cas très peu de femmes ont entendu parler du traitement par le pharmacien. Il y a ici aussi d'énormes progrès à faire : le pharmacien se doit en tant que pilier de l'observance, de mieux conseiller et informer les femmes sur leur traitement.

C'est ainsi qu'il établira une relation de confiance avec ses clientes ménopausées et pourra influencer sur le bon suivi du traitement.

Il reste toutefois une condition, c'est qu'il soit lui-même bien informé sur ces différents traitements notamment par un suivi régulier des formations continues appropriées. Comme le médecin, il est avant tout un homme et il ne faut pas qu'il projette ses propres craintes.

3.4.3.3 La place des médias et de l'entourage

De nombreuses femmes ont entendu parler des traitements par les médias ou leur entourage (35% pour les femmes traitées, 24% pour les femmes ayant arrêté le traitement et 51% pour les femmes non traitées).

Ces données prouvent que les médias ont une énorme influence quant au suivi du traitement.

Les femmes sont très sensibles à l'information qu'elles reçoivent sur ces traitements. Il faut donc que celle-ci soit complète et de bonne qualité. Malheureusement le battage médiatique vient trop souvent perturber l'opinion des femmes par de mauvaises informations.

Les médias représentent pour les personnes un moyen simple et rapide de s'informer. Il n'est donc pas étonnant de voir que les femmes souhaiteraient être mieux informées par ceux-ci. Encore faut-il contrôler l'information qu'ils transmettent.

Or nous savons que l'information qu'ils divulguent n'est pas toujours exacte, elle est trop souvent déformée ou amplifiée de façon à faire un « scoop ». C'est notamment le cas pour le risque de cancer de sein..

D'ailleurs même les médecins confirment que l'information donnée par les médias est incomplète et pas toujours exacte.

Ces médecins seraient d'accord pour une meilleure information donnée par les médias à condition qu'elle soit au préalable contrôlée par le milieu médical (seulement 15% jugent l'information donnée par les médias suffisante).

L'entourage ne favorise pas non plus l'observance du traitement. En effet une femme qui entend dire que le traitement favorise la prise de poids, provoque des gonflements n'est pas forcément enthousiaste pour suivre un tel traitement.

Les femmes ne suivant aucun traitement semblent avoir beaucoup plus été influencées par des facteurs externes au milieu professionnel médical par rapport aux femmes traitées mais ayant arrêté.

Ce qui prouve ici la grande influence des médias et des ouïes-dire dans l'initiation d'un traitement.

Il est intéressant de noter ici la grande place tenue par les traitements naturels à base de soja. En effet de très nombreuses femmes en sont satisfaites, convaincues qu'ils agissent sur les bouffées de chaleur ainsi que sur les autres petits désagréments liés à la ménopause. Mais sont-elles conscientes que ces produits de « confort » n'ont aucun effet sur les troubles à long terme type ostéoporose. Le traitement de la ménopause ne sert pas seulement à limiter les petits troubles quotidiens qui surviennent principalement au début, mais à une action préventive sur des pathologies qui peuvent survenir 10 à 15 ans après.

La presse, la télévision sont des moyens très accessibles d'information pour tout le monde. C'est d'ailleurs au travers de ces médias que les informations passent le mieux et le plus vite. C'est par un contrôle de l'information qu'ils divulguent qu'un grand pas sera fait dans le domaine d'observance.

3.4.3.3.4 Les conséquences sur l'observance

Nous venons de voir que les médecins, les pharmaciens et les médias sont les principaux acteurs dans le problème d'inobservance des traitements hormonaux. C'est par l'information qu'il divulguent que les femmes adhéreront ou non au traitement.

Les femmes arrivent chez le médecin avec des préjugés envers le traitement, souvent suite à ce qu'elles ont pu lire ou entendre dans les médias ou encore dans leur entourage. C'est alors au médecin à corriger les angoisses et rétablir la vérité. Le pharmacien est également là pour conseiller une femme qui ressent les premiers troubles de la ménopause et l'orienter vers son gynécologue. Il est également là pour rassurer une femme face à son traitement qui ne semble pas lui convenir et l'informer des problèmes de dosage. Une réadaptation peut suffire.

C'est donc par une meilleure information que les problèmes d'observance se résoudre petit à petit.

3.4.3.4 Les autres facteurs en cause

3.4.3.4.1 La prise de contraceptif

Nous pourrions penser que la prise de contraceptifs oraux avant la ménopause influe sur le suivi des traitements, mais apparemment non. Que les femmes aient pris ou non la pilule avant leur ménopause, les résultats de suivi ou non du traitement sont les mêmes. En effet le fait d'être habitué à prendre un médicament tous les jours pourrait mieux faire accepter le traitement hormonal.

Dans ces questionnaires, les trois quart des femmes interrogées ne prenaient pas la pilule avant la ménopause. Le fait de prendre un médicament tous les jours n'est pour aucune un obstacle au traitement, même s'il semble l'être d'après les médecins gynécologues.

3.4.3.4.2 L'influence du lieu d'habitation et de la catégorie socio-professionnelle

Il est difficile d'après nos questionnaires de faire un lien entre le lieu d'habitation et la catégorie professionnelle et le suivi du traitement.

Pour cela il aurait fallu faire l'étude sur un échantillonnage homogène de la population française.

A l'aide de liens, nous pouvons dire que les personnes issues de milieux relativement aisés et cultivés semblent mieux adhérer au traitement. Il nous est difficile de faire une distinction ville-campagne étant donné que les questionnaires n'ont été distribués pratiquement qu'en milieu semi-rural.

3.4.3.4.3 La prise en charge

Nous avons vu que le coût du traitement n'a aucune influence sur l'observance. Ceci est logique du fait que la plupart des traitements sont remboursés par la sécurité sociale.

Par contre les médecins gynécologues trouvent la prise en charge insuffisante pour les densitométries osseuses (elles ne sont pas remboursées), ainsi que 20% pour les médicaments (c'est le cas pour la nouvelle forme par voie nasale : AERODIOL®).

Une prise en charge des densitométries osseuses permettrait un diagnostic plus précoce d'éventuels problèmes osseux et ainsi la mise en place rapidement d'un traitement avant qu'il ne soit trop tard.

La prise en charge de nouvelles formes galéniques comme l'AERODIOL® permettrait de mieux généraliser la prescription et peut être d'augmenter l'observance dans le cas où cette forme faciliterait la prise du médicament.

3.4.3.5 Amélioration de l'observance

Il est clair que l'amélioration de l'observance passerait par une amélioration des formes utilisées, et surtout une meilleure information ainsi qu'une meilleure prise en charge des problèmes de dosage du traitement.

D'après les gynécologues, il faut surtout agir au niveau de l'information. L'information donnée par les médecins eux-même doit être améliorée. Pour cela la formation des médecins doit être reconsidérée, y compris en ce qui concerne celle des médecins généralistes. En effet de nombreuses femmes s'adressent directement à eux pour leur traitement hormonal : 22% des femmes traitées sont suivies régulièrement ou parfois par leur généraliste, 28% des femmes ayant arrêté le traitement voyaient leur généraliste. Il faut donc que ces médecins reçoivent une formation adaptée sur les problèmes de traitement hormonal.

Les médecins considèrent également que les pharmaciens se doivent de donner une meilleure information à condition qu'ils ne répercutent pas leurs propres craintes sur les traitements, c'est pour cela qu'il faudrait aussi une bonne formation des pharmaciens grâce à la formation continue.

La formation de ces trois acteurs de santé permettrait un harmonisation complète du discours.

Pour compléter ce tableau, il ne faut pas oublier l'information donnée par les médias qui doit être contrôlée.

L'amélioration de l'observance passerait également par une meilleure prise en charge, ainsi qu'une augmentation du suivi médical et des examens complémentaires. Ceci permettrait de déceler plus rapidement les problèmes posés par le traitement et d'y remédier le plus vite possible.

4 - Comment améliorer l'observance du THS ?

4.1 Le rôle de l'information

Pour être bien suivi, le traitement hormonal substitutif doit être le mieux adapté à la personne, c'est à dire :

- Bien accepté ;
- Bien compris ;
- Bien toléré ;
- Efficace sur les troubles climatériques (en particulier les bouffées de chaleur) ;
- Préventif sur les complications de la carence estrogénique (en particulier la perte osseuse).

Nous allons voir les différents éléments qui vont permettre d'optimiser l'observance.

Sans information, aucun progrès ne peut être fait dans le domaine de l'observance.

4.1.1 L'importance de la première consultation

C'est lors de la première consultation que tout va se décider. Si le contact n'est pas bon, que le médecin ne répond pas aux attentes, il risque de ne pas y en avoir de seconde.

Il faut tout d'abord savoir écouter les plaintes de la personne, ses *desiderata*, distinguer les problèmes médicaux et personnels et apprécier la personnalité de la patiente.

Une fois ce travail fait, il faut établir ou rappeler de façon claire ce qu'est la ménopause, les troubles à long terme qui peuvent apparaître si on ne fait rien, ainsi que l'intérêt du traitement hormonal substitutif.

Le médecin doit être également à l'écoute de la patiente. Il se doit de faire le point sur les informations préalablement reçues par la patiente sur les traitements. Il doit discerner ses craintes, ses préjugés et surtout évaluer sa motivation. Sans motivation aucun traitement à long terme ne pourra être établi.

Ses explications et ses réponses doivent être franches et rassurantes. Le praticien doit être prêt à répondre inlassablement aux mêmes questions et objections.

Les informations concernent aussi la sexualité, l'intérêt d'une surveillance et d'examen de dépistage réguliers.

Il faut accorder une attention et une importance particulière aux problèmes de poids et de silhouette qui préoccupent toutes les femmes et tenter de rétablir la vérité sur les idées pré-reçues.

Nous avons vu au travers des questionnaires que plus de la moitié des femmes sont préoccupées par le risque de cancer du sein avec ce traitement et de ce fait une grande partie le refuse à cause de cette peur. C'est encore une fois au médecin à rectifier les fausses idées lors de cette première consultation et également lors des suivantes. Mieux vaut répéter la même chose à chaque consultation, que de ne plus en parler et que le message soit mal passé.

Enfin le médecin se doit d'informer sa patiente sur les éventuels effets secondaires que peut apporter le traitement. C'est à ce moment que ses explications devront être les plus claires possible. Il devra bien insister sur le fait que ces effets ne sont que transitoires et liés à un simple problème de dosage. Il se doit d'expliquer que si les bouffées de chaleur persistent, ce n'est pas que le traitement n'est pas efficace, mais qu'il n'est pas assez dosé. C'est la même chose en cas de sensation de gonflement, de mastodynies : c'est un problème de sur-dosage.

Tout ce travail demande du temps. Il faut compter au moins une demi-heure pour une première consultation, même pour les médecins les plus rôdés à la gestion de l'hormonothérapie substitutive. Ce temps passé à expliquer, écouter devrait améliorer considérablement l'observance.

Mais attention, il ne faut jamais imposer un THS. Le THS n'est pas une obligation, mais un choix, une opportunité qui est offerte aux femmes qui le désirent ou en ont besoin. Si la patiente est réticente, mieux vaut différer le moment d'instauration du THS et laisser mûrir sa réflexion. Un traitement imposé est un traitement qui ne sera pas suivi. Mieux vaut convaincre que contraindre.

Il faut aussi impliquer la patiente dans les décisions thérapeutiques et tenir compte chaque fois que cela est médicalement possible de ses souhaits pour une voie d'administration, ou le retour ou non des règles. Plus un THS correspondra aux vœux de la patiente, meilleure sera l'observance.

En pratique, il existe des règles et questions incontournables :

- Poser des questions ouvertes.
- Ecouter le savoir de la femme sur elle-même et recueillir ses impressions personnelles.
- Elaborer le conseil médical en fonction des besoins présentés par la femme et des méconnaissances identifiées.
- Dissiper les mythes relatifs au THS.

Quelques exemples de questions :

- Qu'avez-vous entendu dire sur le THS ?
- Quels sont à votre avis les avantages et les inconvénients de ce traitement ?
- Quel est l'avis de votre entourage immédiat ?
- Vous sentez-vous prête à utiliser ce traitement régulièrement ?
- Dans quels circonstances pourriez-vous oublier ce traitement ?
- Quel type de traitement désirez-vous utiliser ? Avec règles ? Sans règles ?
- Combien de temps avez-vous l'intention d'utiliser ce traitement ?

4.1.2 Une meilleure formation des professionnels de santé

Les professionnels de santé sont les principaux acteurs dans l'observance. L'information qu'ils divulguent doit être la plus complète et la plus précise possible.

Pour que leur compétence soit maximale dans le domaine de l'information, il faut une bonne formation à la base.

Les médecins gynécologues, de part leur spécialité reçoivent cette formation.

Il n'en est pas toujours de même pour les médecins généralistes et les pharmaciens.

Au cours de leur formation de base, les professionnels de santé ne sont pas assez sensibilisés aux problèmes d'observance, aussi bien pour les traitements hormonaux de la ménopause que pour d'autres traitements. Cette notion devrait faire partie intégrante des cursus universitaires.

Mais il ne faut naturellement pas se contenter de la formation de base. En effet les traitements évoluant, il faut aussi faire évoluer ses connaissances et se tenir au courant des nouveautés.

Il serait souhaitable que les professionnels de santé aient accès à plus de formations au cours de leur carrière, mais surtout que ces formations puissent réunir tous les professionnels de façon à harmoniser les discours et à pouvoir échanger les expériences pour progresser.

Il existe à l'heure actuelle des « journées mondiales de la ménopause », ainsi que des « conférences de consensus sur la ménopause » qui justement permettent de faire le point sur les traitements, et la ménopause en général.

Pour mieux faire, il faudrait des réunions à un échelon plus local de façon à donner accès à l'information à tous les professionnels.

4.1.3 Collaborer avec les médias

Les médias représentent une source universelle d'information. C'est le moyen le plus rapide, le plus accessible et le plus simple pour informer.

Nous avons vu au travers des études que les femmes ont très souvent entendu parler du traitement ou des risques par les médias avant leur médecin.

Il faut donc que les médias soient mieux informés au sujet des traitements, et surtout que l'information qu'ils divulguent soit la plus correcte.

Il faut éviter de citer le fait que le traitement provoque des cancers du seins ou bien qu'il fait grossir. Ces notions ne sont pas placées dans le bon contexte et n'ont donc aucune valeur. Mais une fois que l'idée est intégrée par la femme, il est très difficile de lui faire comprendre le contraire, le doute est installé.

Il faut donc utiliser les médias à bon escient pour obtenir l'amélioration de l'observance.

4.2 Lutter contre les effets secondaires

Une bonne tolérance doit être la première qualité qu'on demande à un THS. Un traitement mal toléré ou avec incidents, est un traitement qui ne convient pas. Il doit être réajusté. Une bonne tolérance est indispensable pour une bonne observance de longue durée. Les effets secondaires sont essentiellement des symptômes de surdosage estrogéniques : soit la posologie estrogénique est trop importante, soit le traitement a été instauré trop tôt ; au pire on a cumulé les deux problèmes.

Il faut tout simplement prévenir la patiente qu'il peut y avoir une période d'adaptation avec des incidents, et rester disponible car la gestion de ces incidents ne nécessite pas toujours une nouvelle consultation.

En cas d'incident, il faut toujours s'assurer de la bonne observance du THS.

4.2.1 Des traitements personnalisés

Il est essentiel de préciser qu'il n'y a pas de THS standard : aucun protocole thérapeutique, aucune voie d'administration, aucun dosage ne peut résoudre à lui seul les problèmes de toutes les femmes ménopausées. Nous avons la chance de bénéficier d'un vaste arsenal thérapeutique, il faut savoir l'utiliser à bon escient.

A la ménopause, antécédents, symptômes, facteurs de risque, terrain et *desiderata* sont considérablement différents d'une femme à l'autre. D'autre part, les traitements hormonaux font appel à des estrogènes naturels dont la biodisponibilité varie sensiblement en fonction de la patiente. Enfin la réceptivité, les réactions et la tolérance aux traitements varient aussi selon les utilisatrices. La conjonction de tous ces facteurs va constituer une multitude de cas différents, auxquels va se trouver confronté le médecin qui sera amené fréquemment à aménager, à personnaliser ses prescriptions, pour obtenir un THS sur mesure.

Ainsi ces traitements sur mesure amélioreront considérablement pour chaque femme son utilisation, sa tolérance et donc son observance.

4.2.2 Les règles

Si le traitement avec règles ne pose guère de problèmes chez les femmes ménopausées relativement jeunes, il n'en est pas de même chez les femmes plus âgées. Pour les ménopauses très récentes, il vaut mieux préférer le traitement avec règles, et expliquer pourquoi (risque de spotting importants à cet âge).

Pour les ménopauses bien installées, le traitement sans règles est possible et préférable.

4.2.3 Les mastodynies

La mastodynie est assez fréquente en début de traitement et n'est pas synonyme de cancer. Elle correspond bien souvent à un surdosage ou peut-être une reviviscence ovarienne dans le cas d'une ménopause qui n'est pas complètement installée.

4.2.4 Les céphalées

Les migraineuses voient souvent réapparaître leur migraine à la mise en route du traitement. Là aussi il faut les prévenir du risque et préférer le traitement continu.

4.2.5 La prise de poids

La prise de poids, contrairement à ce que pensent les femmes n'est pas lié directement au traitement. Il faut voir le problème diététique ainsi que celui de l'activité physique.

4.2.6 La place des minidosages en estrogènes

On pourrait penser que plus les dosages en estrogènes sont faibles, moins on risque d'effets secondaires et mieux le traitement est suivi.

Il a été prouvé [61] qu'un traitement par dose faible d'estrogènes peut améliorer un certain nombre de symptômes (bouffées de chaleur, troubles génito-urinaires...), ce qui est certainement pour la femme un intérêt non négligeable.

Par ailleurs les minidosages limitent le risque de surdosage en estrogènes, par conséquent limitent les effets secondaires et l'inconfort. Ceux-ci ne sont cependant pas supprimés complètement.

Par contre ces minidosages ne permettent pas d'assurer une protection osseuse, et par conséquent limitent considérablement l'intérêt d'une estrogénothérapie au long court.

4.3 Simplifier les modalités pratiques

Le traitement doit être facile d'emploi et au mieux remboursé par la sécurité sociale pour voir augmenter l'observance.

Pour cela, les formes doivent répondre à différents critères :

- L'utilisation doit être la moins contraignante possible : l'idéal serait des formes hebdomadaires pour minimiser les oublis de prise.
- Les formes doivent être simples et pratiques à utiliser : les patchs semblent poser certains problèmes.
- Elles doivent être prises en charge par la sécurité sociale au mieux.

4.3.1 Les comprimés

Ce sont la forme préférée des femmes, par contre nombreuses se plaignent des oublis de prise, notamment quand les prises sont séquentielles (pour les progestatifs par exemple).

Les traitements de type CLIMASTON®, KLIOGEST® : 28 comprimés avec deux dosages différents en progestatifs selon le moment du cycle, sont nettement plus simples d'utilisation par rapport à l'association d'estrogènes et de progestatifs sous formes différentes : un gel à associer à un progestatif peros dix jours par mois par exemple. Les associations augmentent le risque d'oubli de prise ou de reprise des comprimés.

Les laboratoires s'orientent d'ailleurs de plus en plus vers des formes combinées en comprimés à prise continue sur tout le mois, quitte à faire des comprimés placebo.

Vient de sortir sur le marché un nouvel antihypertenseur : ZOFENIL® avec un système de conditionnement particulier : il s'agit d'un boîtier qui sonne et clignote au moment de la prise quotidienne du comprimé. Ce système pourrait être utilisé dans le cas de traitement hormonaux.

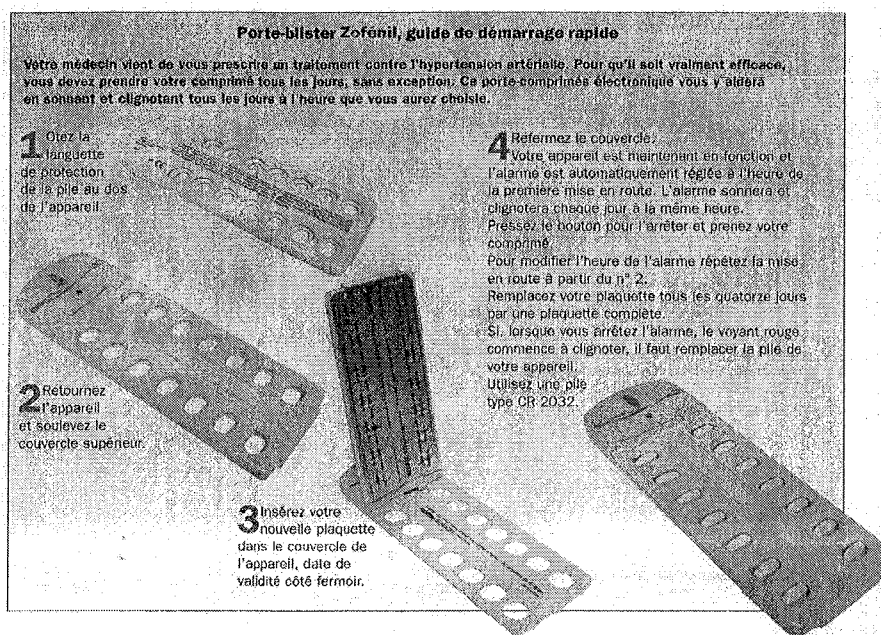


Figure 32 : Fiche conseil d'utilisation de ZOFENIL® éditée par les laboratoires MENARINI.

4.3.2 Les patchs

Il est actuellement fait d'énormes progrès au niveau des systèmes transdermiques.

Une grande partie des patchs sont conditionnés en boîte de huit et se changent deux fois par semaine. Mais des difficultés étaient rencontrées au niveau des dates de changement de patch : oubli de la date de mise en place, le changer tous les trois ou quatre jours ?

Pour remédier à ces problèmes, de nouveaux types de patchs viennent de sortir sur le marché : des patchs hebdomadaires qu'on ne change qu'une fois pas semaine.

Mieux encore, les patchs étaient uniquement estrogéniques, maintenant sortent des patchs combinés hebdomadaires (FEMSEPTCOMBI®). Ces patchs sont constitués de deux phases : l'une estrogénique et l'autre estrogénique et progestative. Les deux premières semaines sont appliqués les patchs de la première phase et les deux dernières semaines du cycle sont appliqués ceux de la deuxième phase.

Les patchs, forme simple d'utilisation devraient satisfaire un grand nombre de femmes : une fois collés, ils ne se voient pas et on n'y pense plus, mais de trop nombreuses femmes se plaignent de leur mauvaise fixation, même en respectant les conseils d'application.

4.3.3 Les gels

Les gels sont en général la forme la moins appréciée des femmes. En effets, malgré les systèmes de dose ou de réglette, les femmes ont le sentiment de ne jamais appliquer la bonne et la même dose.

4.3.4 La voie nasale

Il y a encore trop peu de recul à l'heure actuelle pour savoir si cette forme a de l'avenir dans l'amélioration de l'observance.

AERODIOL® contient un estrogène sous forme de solution à pulvériser par voie nasale.

La posologie de ce médicament est d'une pulvérisation dans chaque narine par jour.

Selon les laboratoires SERVIER, la biodisponibilité est nettement plus importante par rapport aux comprimés et surtout la tolérance mammaire serait augmentée en comparaison aux patchs et comprimés. [48, 31]

D'autre part cette forme est adaptable à tous les schémas d'administration et peut être associé à un progestatif.

Suites aux études faites, les femmes sembleraient nettement satisfaites par rapport aux patchs dans :

- l'efficacité de la méthode.
- La rapidité d'utilisation.
- La discrétion.
- L'hygiène.
- La facilité d'utilisation.

Les paramètres pharmacocinétiques d'AERODIOL® ont été déterminés au cours d'une étude ouverte. Des groupes parallèles de femmes ménopausées recevaient des doses différentes d'AERODIOL®. [39]

On a observé :

- Une absorption rapide : avec un Tmax entre 10 et 30 minutes.
- Une absorption intense : avec une Cmax dose-dépendante (de 1 433pg/ml pour 300microgrammes en 1 prise).
- Une distribution tissulaire rapide : avec une forte décroissance de la concentration sérique.
- Une élimination en 2 temps : 2 demi-vies de respectivement 18 minutes et 4 heures.
- Une imprégnation hormonale qui est :
 - Proportionnelle à la dose.
 - Pratiquement identique pour une dose d'AERODIOL® de 300 microgrammes à celle d'un comprimé dosé à 2mg d'estradiol micronisé et à celle d'un patch délivrant 50 microgrammes par 24 heures.
 - Equivalente que la dose soit administrée en 1 ou 2 prises.

Au niveau de la biodisponibilité, c'est à dire la quantité d'estradiol réellement disponible pour l'organisme par rapport à la quantité administrée, celle d'AERODIOL® est de 27.6%, soit 5 fois supérieure à celle de la forme orale qui n'est que de 5.5% . La biodisponibilité par voie transdermique est également très faible.

Les paramètres lipidiques ont été mesurés au cours de l'une des études de développement. Il existe une différence significative en faveur d'AERODIOL® par rapport à la voie orale pour la réduction du cholestérol total et l'évolution des triglycérides.

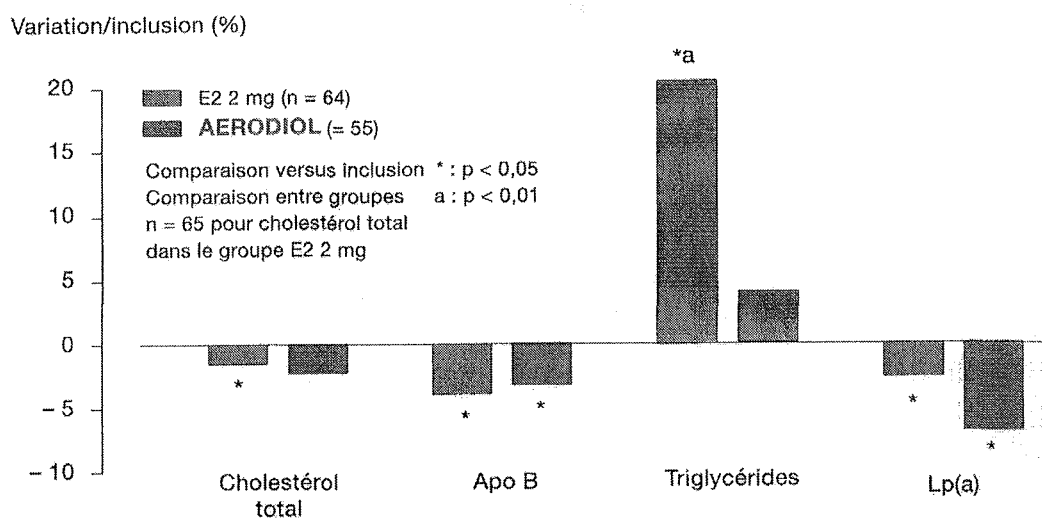


Figure 33: Lipidogramme AERODIOL / Voie orale [39]

AERODIOL® n'entraîne également pas de perturbations des protéines de la coagulation.

Enfin, AERODIOL® n'entraîne pas d'augmentation du taux d'angiotensinogène, contrairement à la voie orale.

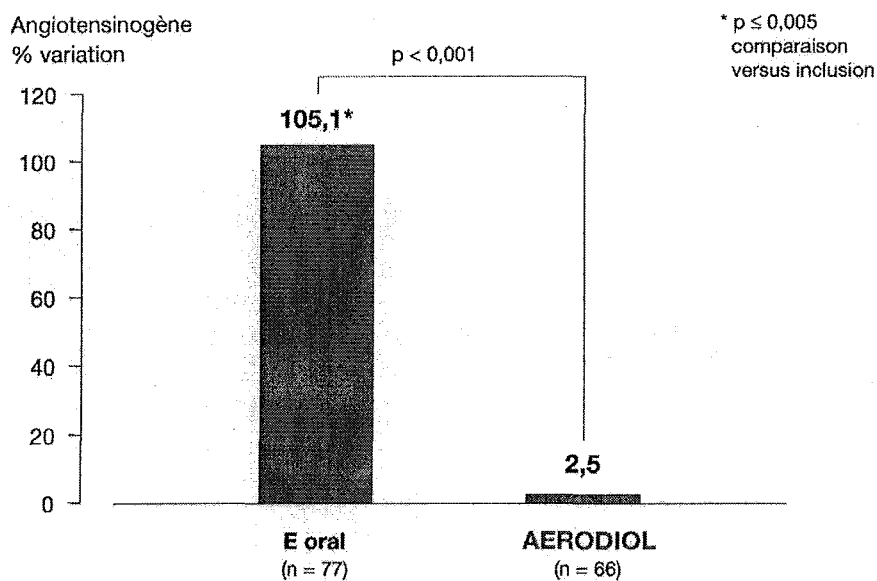


Figure 34: Variation de l'angiotensinogène [39]

C'est avec plus de recul que nous pourrions dire si cette forme améliore significativement l'observance. Un enquête est d'ailleurs en cours à ce sujet : l'enquête ENVOL (Estrogènes : Voies

d'administration et Observance au Long cours) à laquelle participent 2 000 gynécologues prescrivant la spécialité AERODIOL®.

4.3.5 L'avenir

Les formes d'avenir seraient des formes à libération prolongée sur un laps de temps relativement long. On pense plus particulièrement à des implants ou des injections. Mais pour cela il faut au préalable que le bon dosage soit trouvé. Or nous avons vu que le problème d'observance ne se pose pratiquement plus lorsque que le traitement convient, mais c'est à la période d'ajustement thérapeutique qu'elle est la plus en danger.

4.4 Le problème de la prise en charge

Le non-remboursement des traitements peut être un frein à la généralisation de ces traitements surtout dans les couches sociales défavorisées.

Ceci est surtout vrai pour la nouvelle forme par voie nasale qui vient de sortir. Son non-remboursement freine les médecins à la prescrire à certaines femmes alors qu'il pourrait peut être améliorer l'observance des traitements.

4.5 Régularité des consultations médicales et surveillance

Qu'un THS soit instauré ou non, il est indispensable d'effectuer des examens de dépistage à un âge où la pathologie gynécologique ou mammaire est particulièrement fréquente. La patiente doit avoir conscience de l'intérêt d'une surveillance médicale afin d'y adhérer.

La régularité des consultations permet également au médecin de revenir sur des points qui semblent mal compris, déceler des éventuels problèmes de dosage et les corriger.

En général, les consultations médicales se font tous les 6 à 12 mois.

Les examens complémentaires doivent être contrôlés régulièrement : mammographies et frottis de dépistage. Eventuellement des densitométries osseuses (à condition qu'elles soient remboursées) qui permettent de contrôler l'efficacité des traitements hormonaux sans règles par exemple dont les doses sont inférieures à celles recommandées.

D'autres examens pourraient permettre une meilleure observance en objectivant les effets délétères de la ménopause : bilan du remodelage osseux, étude par Doppler de la circulation artérielle.

4.6 L'éducation sanitaire de la population féminine

4.6.1 L'éducation individuelle

Le traitement hormonal améliore certes le bien être et le confort des femmes ménopausées, mais il ne résout pas tous les problèmes. C'est malheureusement ce que croient de nombreuses femmes qui se reposent entièrement sur ce traitement en espérant qu'il atténuera leurs maux.

Le traitement hormonal corrige la symptomatologie liée à la carence estrogénique, mais en aucun cas il ne corrige les désordres psychologiques qui surviennent à cette période.

Ce sont d'ailleurs ces désordres qui sont en cause dans la prise de poids.

Bien entendu si le traitement corrige tous les problèmes physiques, la femme ne pourra se sentir que mieux, mais il faut également aider le traitement.

Ainsi de nombreuses recommandations d'hygiène de vie sont faites à ces femmes : (d'après les recommandations du Centre de Recherche et d'Information Nutritionnelle)

- Une surveillance particulière de l'alimentation pour éviter les prises de poids
- Un apport calcique suffisant pour prévenir l'ostéoporose (voir Chapitre I). Il faut en général 1200 mg par jour d'apports nutritionnels en calcium.
- Il existe quelques astuces pour les apports calciques de façon simple :
 - Boire du lait au repas et lors des collations.
 - Ajouter du lait dans les préparations (potage, thé, café).
 - Favoriser les sauces béchamel, crèmes pâtisseries, flans.
 - Préférer les milk-shakes aux traditionnels sodas dans les fast-food, sans en abuser non plus !
 - Enrichir les plats avec de la poudre de lait.
 - Ajouter du fromage dans les salades composées, les sandwichs et les potages.
 - Favoriser les gratins.
 - Ajouter du fromage lors des goûters.

L'exercice physique est fortement recommandé à cet âge. Déjà il prévient les problèmes de prise de poids. Mais la pratique régulière de l'exercice est considérée avec les symptômes psychosomatiques, le stress, et la situation conjugale comme un élément important dans la sensation de bien être.

De plus l'immobilisation conduit à une perte osseuse de 20% de la masse totale. C'est pourquoi il est indispensable de proposer à ces sujets un programme d'exercices physiques qui leur permettront de lutter contre cette perte osseuse, ne serait-ce que pratiquer de la marche tous les jours.

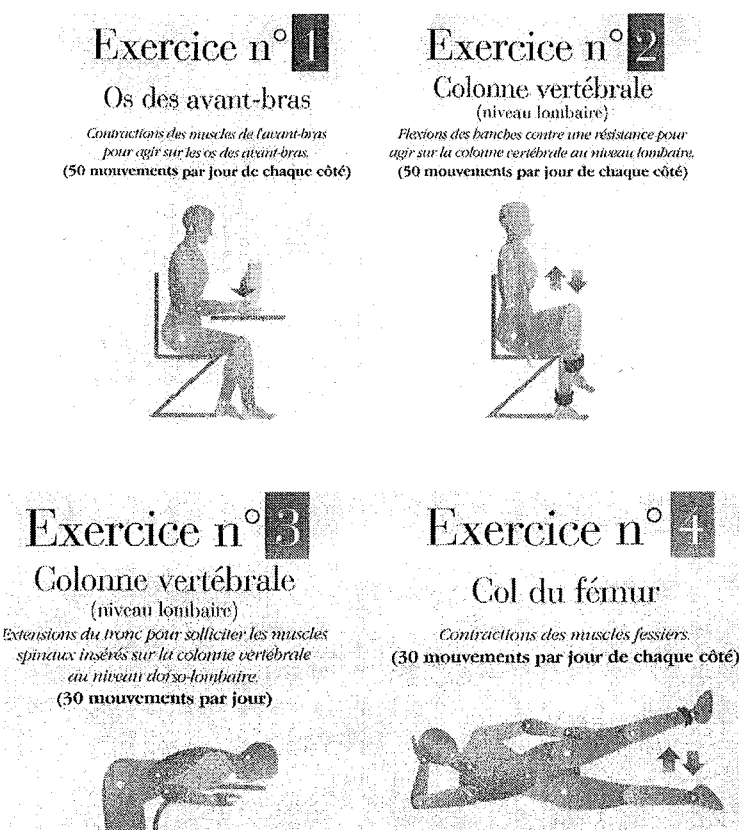


Figure 35 : Prévention de l'ostéoporose édité par les laboratoires Théraxem.

4.6.2 Les groupes d'éducation

Il existe, pour les femmes qui le désirent des groupes d'éducation au sujet de la ménopause, ainsi que des associations dans lesquelles elles trouveront réponses à leur questions et pourront se documenter. De nombreux médecins font partie de ces associations, les informations émises sont donc tout à fait valides.

Citons par exemple « Femmes pour toujours » ou encore « l' AFEM » (Association Française pour l'Etude de la Ménopause).

4.6.3 L'édition de guides pratiques

Afin d'améliorer la compréhension des femmes au sujet de la ménopause et des traitements, de nombreux fascicules sont distribués par les laboratoires ou certaines associations.

Au travers de ces guides, les femmes peuvent trouver réponses à des questions qu'elles n'osent pas toujours poser à leurs médecins.

Par exemple :

- Ménopause : faire face à ce changement, rester soi-même. Edité par les laboratoires Fournier.
- Mieux connaître la ménopause. Par les laboratoires Servier.

- Visa pour la cinquantaine : sept grandes questions. Par le groupe Merck

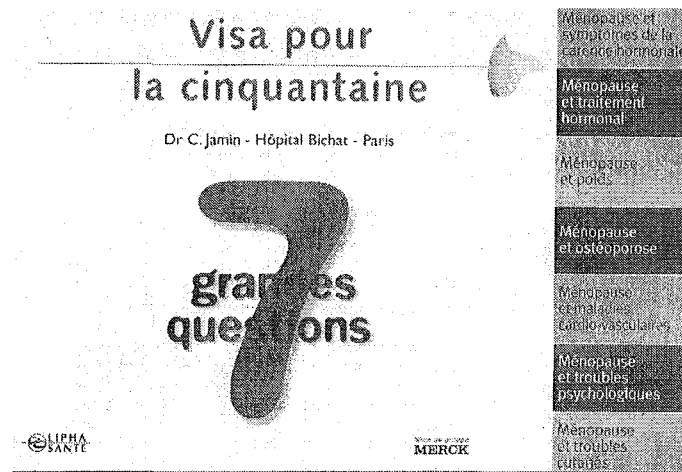


Figure 36 : Guide pratique édité par les laboratoires Merck.

- Pourquoi laisser certains troubles nuire à notre qualité de vie. Théramex.

Ces guides ne peuvent qu'améliorer l'observance en diffusant une information rassurante et correcte par rapport à ce que disent les médias qui ont tendance à exagérer les risques par rapport aux bénéfices.

4.7 Le rôle du pharmacien

D'après les Bonnes Pratiques de Pharmacie en Europe, « *les pharmaciens doivent conseiller et informer les patients sur la façon d'utiliser les médicaments avec sécurité et efficacité, de manière à maximiser le résultat thérapeutique. Le pharmacien doit chercher à s'assurer que le patient ou la personne qui s'occupe de lui n'aie aucun doute sur les points suivants : l'action du médicament, la manière de le prendre (comment, quand et combien), la durée du traitement, les éventuels effets indésirables, interactions et précautions à respecter. Le défaut d'information ou sa mauvaise compréhension conduisent à l'échec du traitement, et donc à un gaspillage de moyens qui augmente le coût des soins.* »

Dans le Code de la Santé Publique, l'Article R5015-48 nous dit que « *le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :*

3. La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament. Il doit par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

Et enfin, l'Accord Etat-Officine du 24 Septembre 1998 nous dit que « *article 1 : les pharmaciens d'officine s'engagent à renforcer la qualité de la dispensation :*

- *En développant le conseil personnalisé et le suivi des patients ;*
- *En favorisant le bon usage des médicaments ainsi que l'observance des traitements.* »

Nous voyons donc au travers de ces différents articles que le pharmacien a un rôle incontournable dans l'amélioration de l'observance des traitements hormonaux.

Pour cela tout pharmacien doit établir une stratégie de questionnement de chaque patiente à la première délivrance, d'explication des traitements et éventuellement de démonstration d'utilisation pour favoriser le bon usage.

A chaque renouvellement, une méthode d'écoute active de la patiente permet de s'assurer du bon suivi du traitement, de son acceptation au quotidien, de déceler d'éventuels problèmes de dosage et de proposer des services complémentaires pour aider la patiente à résoudre les problèmes rencontrés.

Cette démarche constitue une vraie prise en charge pharmaceutique des difficultés d'observance et ne prend pas plus de cinq minutes.

D'ailleurs l'Ordre National des Pharmaciens rappelle aux pharmaciens leurs devoirs envers l'assurance qualité au travers de la campagne sur la « *démarche qualité à l'officine* » en 2002.

4.7.1 Avant tout traitement

Le pharmacien est bien souvent le premier informé des problèmes rencontrés par les femmes.

Il peut déjà entamer à son niveau une première démarche d'information sur la ménopause et ses traitements. Des guides ainsi que des fiches conseils sont mis à la disposition des clientes au sein de l'officine et peuvent être glissés dans les sacs permettant aux femmes de compléter ou de reprendre tranquillement les informations reçues.

Pour cela il lui faut une formation complète sur ces problèmes avec une collaboration avec les médecins comme évoqué dans le Chapitre 3.

C'est au travers des plaintes des femmes qu'il peut amener la notion de traitement et leur conseiller de consulter.

4.7.2 La première délivrance

4.7.2.1 Une démarche en quatre points

Il est difficile de prévoir si une patiente sera ou non observante. Au départ, il est nécessaire d'agir comme si rien n'était acquis *a priori*.

Il ne suffit pas d'expliquer à la patiente ce qu'elle doit faire, elle doit l'**entendre** et le comprendre. Il faut donc se mettre à la portée de son interlocutrice et faire preuve d'empathie.

Pour **faire comprendre** le traitement, il faut mesurer ce que cela va changer dans sa vie par une description concrète des soins et une prise de conscience des troubles occasionnés par la ménopause à court et long terme.

Il faut également aider la patiente à identifier les effets secondaires provoqués par un problème de dosage. Elle pourra alors les signaler et changer rapidement son traitement si nécessaire jusqu'à ce que le médecin aie trouvé le bon.

Troisième point dans cette démarche, il ne suffit pas que la patiente comprenne ce qu'elle doit faire, elle doit avant tout **être d'accord**. Il s'agit de négocier les conditions de traitement pour qu'elles s'adaptent au mieux à la vie de la patiente et de minimiser les contraintes par rapport aux bénéfices apportés. Il faut « *troquer* » un inconvénient contre un avantage : il faut prendre un comprimé tous les jours mais les bouffées de chaleur quotidiennes disparaîtront.

Enfin il faut **deviner les craintes** pour les dissiper. Ce-ci est amélioré par la fidélité de la clientèle : une bonne connaissance de sa cliente permettra au pharmacien d'anticiper sur les éventuels problèmes d'observance. Une fois la patiente rassurée sur son traitement, elle devrait suivre la thérapeutique correctement.

4.7.2.2 L'explication du traitement

Il s'agit d'expliquer à quoi sert chaque médicament, quelle est sa posologie et son rythme d'administration.

4.7.2.2.1 L'indication du traitement

Tout d'abord il faut revenir sur l'indication du traitement. Rappeler que la ménopause n'est certes pas une maladie mais qu'elle peut en provoquer une si elle n'est pas prise en charge. Il faut alors mettre en avant les troubles occasionnés par cet état en insistant sur les conséquences à long terme d'un non traitement.

La pharmacien devra aussi insister contre la fausse impression de « guérison » avec la disparition des bouffées de chaleur ainsi que des autres petits tracas qui ne sont en fait que transitoires en début de ménopause. Ce n'est pas parce que tout va mieux qu'il faut arrêter le traitement.

Des guides pratiques sont édités par des laboratoires ou des associations sur la ménopause et ses problèmes qu'il ne faut pas oublier de distribuer aux clientes.

4.7.2.2.2 La posologie, les voies et rythme d'administration

La posologie, les voies et rythme d'administration doivent être réexpliqués. Il faut savoir que plus une personne vieillit, plus elle est polymédicamentée. Dans certain cas il peut être judicieux de rédiger des plans de prise des médicaments. Il reprend les informations données oralement et est remis à la patiente.

Pour les comprimés, il est utile de rappeler qu'ils se prennent avec un grand verre d'eau, qu'il ne faut pas les casser ou les écraser pour la plupart ce qui pourrait modifier leur absorption. En général on conseille de les prendre toujours à heure fixe (par exemple au repas du soir) ce qui diminue les problèmes d'oubli et permet une constance dans les doses administrées.

Il faudra bien insister sur certains médicaments dont les progestatifs qui ne sont pas pris en continu sur le cycle. Pour cela il faut bien préciser que le cycle commence le premier jour des règles pour les traitements avec règles ou le premier jour du mois pour ceux sans règles, et que les jours sont comptés à partir de cette date. Par exemple LUTERAN du 15^{ème} au 24^{ème} jour signifie qu'il faut débiter la prise 14 jours après le premier jour du cycle et arrêter 9 jours après.

En cas d'oubli de comprimé, prendre le comprimé oublié immédiatement et poursuivre normalement les prises suivantes. Si l'oubli excède douze heures, attendre la prise suivante sans rattraper le comprimé oublié.

En ce qui concerne les gels et les patches, il faut bien insister sur les modalités de prise qui sont un peu plus complexes.

Pour les gels, expliquer le fonctionnement du système doseur : une pression = une dose et préciser où il faut appliquer cette dose. En général il faut éviter la poitrine et à proximité pour ne pas créer de problèmes de mastodynie. On conseille d'appliquer la dose en léger massage jusqu'à absorption au niveau du ventre ou des cuisses. Il en est de même pour les gels à distribution à l'aide d'une réglette :

il suffit de doser en fonction de la graduation, mais il faut le reconnaître que ce système n'est pas toujours pratique et peut prêter à confusion.

En ce qui concerne les patchs, suite aux nombreuses plaintes de patientes, le pharmacien doit être particulièrement attentif lors de ses explications. Bien que les modalités d'utilisation se trouvent sur les notices, il doit reprendre avec la patiente son mode d'utilisation, quitte à faire une démonstration avec un patch spécimen demandé aux laboratoires.

Il faut surtout rappeler que les patchs ne s'appliquent jamais au niveau de zones pileuses ou des plis ni au niveau de la poitrine. En général on les applique au niveau des fesses, du ventre à un endroit où il n'y a aucun frottement avec les vêtements ou encore en haut du bras.

Quelques conseils pratiques doivent être donnés en parallèle :

- Appliquer sur une peau sèche, non irritée et non induite de crème ou corps gras.
- Eviter d'appliquer le patch deux fois de suite au même endroit.
- Noter la date de pose.
- En cas d'oubli de changement de patch, le remplacer le plus rapidement possible et respecter ensuite le jour prévu initialement pour le changement.
- En cas de décollement, tenter de le replacer sur la peau sèche, sinon utiliser un patch neuf qui sera retiré à la date prévue initialement.
- Il est possible de prendre des douches ou des bains.

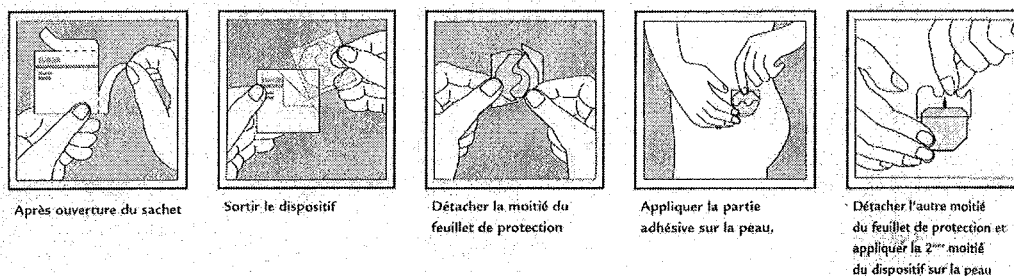


Figure 37 : Guide d'utilisation des patchs FEMSEPTCOMBI® édité par les laboratoires Merck.

Il existe des brochures d'information distribuées par les laboratoires sur les modalités de prise des médicaments qu'il ne faut pas oublier de remettre aux patientes surtout à la première délivrance.

4.7.3 A chaque renouvellement de délivrance

La venue régulière de la patiente à l'officine permet d'engager un dialogue de confiance et d'être un passeur d'informations.

Demander régulièrement des nouvelles banalise le questionnement et le rend naturel. Cela ne risque plus d'être suspect pour la patiente.

C'est un moyen de motiver la femme dans la bonne observance de son traitement.

Une fois que cette relation de confiance est établie, le pharmacien pourra déceler plus facilement des éventuels problèmes de dosage dans le traitement. Si la patiente se plaint que son traitement ne lui réussit pas suite à des sensations de gonflement de la poitrine par exemple, il pourra plus facilement la réorienter vers son médecin pour une réadaptation du dosage.

C'est grâce à ces renouvellements que le pharmacien pourra déceler des difficultés comme :

- Un traitement ressenti comme sans intérêt.
- Une pathologie considérée comme peu grave.
- Un schémas thérapeutique difficile suite à un mode d'emploi mal compris.
- Des effets indésirables.
- Une dissuasion de l'entourage.
- Des informations reçues décourageant la prise du traitement (on pense aux informations données par les médias).
- Tout autre raison personnelle de la patiente.

Le pharmacien pourra apporter des services complémentaires pour aider à la résolution des difficultés :

- Valoriser l'intérêt du traitement au regard des priorités de la patiente dans sa vie.
- Rappeler le plan de prise.
- Réexpliquer le mode d'emploi du médicament.
- Rechercher avec la patiente des moyens mémotechniques pour l'aider à ne pas oublier les prises.
- Apprendre à repérer les effets secondaires.
- Orienter la patiente vers des associations ou des groupes de discussion.

4.7.4 Conclusion

L'étude de l'observance confirme le pharmacien au cœur de la santé publique. Au-delà d'une distribution qualifiée de médicaments, elle lui permet de réaliser une complète prise en charge pharmaceutique, pour le bien du patient.

Conclusion

Si le pourcentage de femmes ménopausées suivant un traitement hormonal substitutif s'accroît régulièrement, l'observance du traitement est encore trop faible.

Malgré certains risques, le THS est indissociable d'amélioration de la qualité de vie.

C'est à nous, professionnels de santé à maximiser cette observance notamment par une information précise du public et un traitement adapté et personnalisé.

Le travail commence bien avant la première consultation. Il faut que l'information perçue par la patiente soit de bonne qualité et puisse guider la femme dans son choix en toute connaissance de cause. Nous disposons à l'heure actuelle de nombreux moyens d'information, il faut les utiliser à bon escient. Le pharmacien tient ici un rôle très important : il est bien souvent le premier informé des problèmes rencontrés par la femme ménopausée suivant ou non un traitement. Les conseils qu'il donnera seront déterminants. Il est un garant incontournable de l'observance. Cependant le combat de l'observance ne sera gagné que grâce à une collaboration complète des professionnels de santé afin d'harmoniser les discours.

L'amélioration de l'observance ne s'arrête pas à l'information, il faut également un traitement bien conduit et sans effets secondaires. Pour cela, des prescriptions personnalisées « sur mesure » seront mieux tolérées, plus efficaces et donc mieux suivies.

Annexes

Annexe 1 :

Questionnaire distribué aux femmes ménopausées.

Lieu de recueil : Date :

QUESTIONNAIRE

1. Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- 45 à 49 ans
- 50 à 54 ans
- 55 à 59 ans
- 60 à 65 ans
- plus de 65 ans

2. A quelle catégorie socioprofessionnelle appartenez-vous ?

- Agriculteurs
- Artisans
- Commerçants
- Professions libérales, cadres supérieurs
- Employés
- Fonctionnaires
- Ouvriers
- Retraités : si oui quelle était votre activité ? :
- Inactifs

3. Quel est votre code postal ?

Selon votre cas, veuillez répondre à l'une des trois parties suivantes :

- *Vous suivez actuellement un traitement hormonal substitutif : reportez-vous à la **page 2**.*
- *Vous avez suivi un traitement hormonal substitutif, mais vous l'avez arrêté : reportez-vous à la **page 5**.*
- *Vous ne suivez aucun traitement hormonal substitutif : reportez-vous à la **page 8**.*

Dans le cas où vous suivez actuellement un traitement hormonal substitutif pour la ménopause, veuillez répondre aux questions ci-dessous :

1. Prenez-vous la pilule avant ce traitement ?

- Oui
- Non
- Pas régulièrement

2. Quel type de traitement hormonal suivez-vous actuellement ?

- Avec règles
- Sans règles

3. Sous quelle(s) forme(s) l'utilisez-vous ?

- Patches
- Comprimés
- Gels
- Autre :

Trouvez-vous que cette(ces) forme(s) soit(soient) facile(s) à utiliser ?

- Oui
- Non : pourquoi ?

.....
.....
.....

4. Connaissez-vous le dosage de votre traitement hormonal ?

- Non
- Oui : quel est-il ?

5. Depuis combien de temps suivez-vous ce traitement hormonal ?

- Moins d'un an
- Un à trois ans
- Plus de trois ans

6. Avez-vous déjà été revoir votre médecin pour qu'il réadapte votre traitement hormonal dans le cas où celui-ci ne vous convenait pas ?

- Non
- Oui : combien de fois ? :
 - Une fois
 - Deux fois
 - Plus de deux fois

Pourquoi ce traitement ne vous convenait-il pas ?

.....
.....
.....
.....

7. Quel est le médecin qui vous suit pour ce traitement hormonal ?

- Votre gynécologue
- Votre généraliste
- Autre :

Combien de fois par an allez-vous le revoir pour le suivi de votre traitement ?

- Une fois
- Deux fois
- Plus de deux fois

Pour quel motif allez-vous le revoir ?

- Renouvellement de l'ordonnance
- Réajustement du traitement
- Visite et examens
- Autre :

Quels examens faites-vous régulièrement ?

- Mammographie ?
- Frottis ?
- Dosage sanguin ?
- Densitométrie osseuse ?

8. Par qui avez-vous entendu parler du traitement substitutif hormonal de la ménopause ?

- Médias : lesquels ?
- Généraliste
- Gynécologue
- Pharmacien
- Entourage
- Autre :

Combien de temps s'est-il écoulé entre le moment où vous avez entendu parlé du traitement et celui où vous l'avez commencé ?

- Moins d'un mois
- Moins de six mois
- Plus d'un an

9. Qu'attendez-vous de votre traitement hormonal ?

.....
.....
.....

10. Votre traitement hormonal vous pose-t-il certains problèmes ?

- Non
- Oui : lesquels :
-
-
-

11. Avez-vous déjà entendu parler d'un risque pour ce traitement hormonal ?

- Non
- Oui : lequel ?

Avec qui en avez-vous parlé ?

- Votre médecin
- Votre pharmacien
- Les médias
- Autre :

12. Pensez-vous avoir été assez informée sur les traitements hormonaux de la ménopause ?

- Oui
- Non

13. Dans le cas où vous avez pris votre traitement hormonal sur avis du médecin, l'information donnée par celui-ci vous semblait-elle suffisante ?

- Oui
- Non

14. Aimeriez-vous plus de conseils sur les traitements hormonaux de la ménopause de la part de votre pharmacien ?

- Oui
- Non : pourquoi ?

.....

.....

.....

.....

Dans le cas où vous avez suivi un traitement hormonal substitutif pour la ménopause, mais vous l'avez arrêté, veuillez répondre aux questions suivantes :

1. Prenez-vous la pilule avant votre ménopause ?

- Oui
- Non
- Pas régulièrement

2. Lorsque vous suiviez le traitement hormonal :

Par qui en aviez-vous entendu parler ?

- médias : lesquels ?
- Généraliste
- Gynécologue
- Pharmacien
- Entourage
- Autre :

Quel était le type du traitement hormonal ?

- Avec règles
- Sans règles
- Les deux dans le cas où vous auriez changé de traitement

Sous quelle(s) forme(s) ?

- Patches
- Comprimés
- Gels
- Autre :

Trouviez-vous cette(ces) forme(s) facile(s) d'utilisation ?

- Oui
- Non : pourquoi ?

Avez-vous été revoir votre médecin pour qu'il réadapte votre traitement hormonal dans le cas où celui-ci ne vous convenait pas ?

- Non
- Oui : combien de fois ?
 - Une fois
 - Deux fois
 - Plus de deux fois

depuis combien de temps étiez-vous ménopausée quand le traitement a été débuté ?

- moins d'un mois
- plus d'un mois
- plus de six mois
- plus d'un an

combien de temps avez-vous suivi votre traitement hormonal ?

- moins d'un an
- un an à trois ans
- plus de trois ans

3. **Pourquoi ce traitement hormonal ne vous convenait-il pas ?**

.....

.....

.....

4. **Qu'attendiez-vous du traitement hormonal ?**

.....

.....

.....

5. **Quels sont les motifs qui ont contribué à l'arrêt du traitement ?**
- Prise de poids
 - Avis du médecin
 - Saignements en dehors des règles
 - Douleurs mammaires
 - Nausées, céphalées
 - Problèmes veineux, douleurs dans les jambes
 - Reprise des règles
 - Peur du cancer
 - Coût du traitement
 - Disparition des symptômes de la ménopause
 - Prendre des médicaments tous les jours
 - Autre :

6. **Avez-vous entendu parlé d'un risque pour ce traitement ?**

- Non
- Oui : lequel ?

.....

.....

Par qui ?

- Votre médecin
- Votre pharmacien
- Les médias
- Autre :

7. **Pensez-vous avoir été assez informée sur les traitements hormonaux de la ménopause ?**

- Oui
- Non

8. **Dans le cas où vous aviez pris votre traitement sur avis du médecin, l'information donnée par celui-ci vous semblait-elle suffisante ?**

- Oui
- Non

9. **Aimeriez-vous plus de conseils sur les traitements hormonaux de la ménopause de la part de votre pharmacien ?**

- Oui
- Non : pourquoi :

.....

.....

Dans le cas où vous ne suivez aucun traitement hormonal substitutif pour la ménopause, veuillez répondre aux questions suivantes :

1. Depuis combien de temps êtes-vous ménopausée ?

2. Avez-vous entendu parler du traitement hormonal substitutif de la ménopause ?

Non

Oui : par qui ?

Médias : lesquels ?

Généraliste

Gynécologue

Pharmacien

Entourage

Autre :

Pourquoi ne voulez-vous pas le suivre ?

3. Quels sont les motifs qui font que vous ne désirez pas suivre ce genre de traitement ?

Prise de poids

Avis du médecin

Saignements en dehors des règles

Douleurs mammaires

Nausées, céphalées

Douleurs dans les jambes

Reprise des règles

Peur du cancer

Coût du traitement

Disparition des symptômes de la ménopause

Prendre un médicament tous les jours

Autre :

4. Jugez-vous que l'information sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause est suffisante ?

Oui

Non : insuffisante de la part :

Des médecins

Des pharmaciens

De la presse écrite

De la TV, radio

Autre :

Annexe 2 :
Questionnaire distribué aux médecins gynécologues.

Date :

QUESTIONNAIRE :

1. **Votre clientèle est composée de :**
 - 4/5 de citadines
 - 3/5 de citadines
 - 2/5 de citadines
 - 1/5 de citadines

2. **Combien de vos patientes ménopausées suivent un traitement hormonal substitutif de la ménopause ?:**
 - 1/5
 - 2/5
 - 3/5
 - 4/5

3. **Parmi vos patientes citadines ménopausées, combien suivent un traitement hormonal substitutif de la ménopause ?**
 - 4/5
 - 3/5
 - 2/5
 - 1/5

4. **Parmi vos patientes rurales ménopausées, combien suivent en moyenne un traitement hormonal substitutif de la ménopause ?**
 - 1/5
 - 2/5
 - 3/5
 - 4/5

5. **En moyenne combien de temps une femme suit-elle son traitement hormonal substitutif ?**
 - Moins d'un an
 - Un à trois ans
 - Plus de trois ans

6. **Sur les conseils de qui une femme vient-elle vous voir pour introduire un traitement hormonal substitutif ?**
 - Sur vos conseils
 - Sur le conseil du pharmacien
 - Entendu parler par l'entourage
 - Entendu parler dans les médias : TV, radio, presse
 - Autre :

7. **A l'introduction du traitement substitutif, vos patientes sont-elles d'emblée satisfaites du traitement ?**
 - Oui
 - Non

Viennent t-elles vous revoir pour réajuster le traitement ?

- Oui : combien de fois en moyenne les revoyez-vous ? :
- Non

8. Les femmes arrêtant leur traitement substitutif évoquent-elles les motifs suivants ? (cochez les motifs évoqués).

- Prise de poids
- Douleurs mammaires
- Nausées, céphalées
- Problèmes veineux
- Métrorragies
- Reprise des règles
- Peur du cancer
- Coût du traitement
- Disparition des symptômes de la ménopause
- Refus de prendre un médicament tous les jours
- Autre :

A votre avis est-ce les véritables motifs d'arrêt ?

- Oui
- Non : quels sont-ils ? :
-
-

9. Qu'est-ce qui, selon vous, nuit à l'observance ? :

.....

.....

.....

.....

10. Quelles sont les formes préférées par les femmes : patch, comprimés, gels.

Classez-les par ordre de préférence :

- 1 :
- 2 :
- 3 :

11. A votre avis, l'existence d'autres formes pourrait-elle améliorer l'observance ?

- Oui : pensez-vous à des formes en particulier ? :
-
- Non

12. Vient de sortir sur le marché un traitement par voie nasale, pensez-vous que cette forme ait de l'avenir ?

- Oui
- Non : pourquoi ? :
-
-

13. D'après votre expérience, la peur du cancer joue-t-elle un grand rôle sur l'arrêt du traitement ?

- Oui
- Non

14. A votre avis, l'amélioration de l'observance des traitements passerait par une :

- Meilleure information donnée par les médecins
- Meilleure information donnée par les pharmaciens
- Meilleure information donnée par les médias
- Meilleure formation des médecins
- Diversification des formes
- Meilleure prise en charge
- Augmentation des consultations médicales
- Examens complémentaires réguliers
- Autre :

15. Les femmes sous traitement hormonal substitutif sont-elles conscientes des bénéfices à long terme de ce traitement ?

- Oui
- Non

16. L'information est-elle primordiale pour le suivi du traitement ?

- Oui
- Non

Si oui, jugez-vous quelle soit suffisante de la part :

- Des médias
- Des pharmaciens
- Des médecins

17. Jugez-vous que la prise en charge est insuffisante : (cochez la ou les réponses)

- Pour les médicaments
- Pour les mammographies
- Pour les densitométries osseuses
- Pour les examens : frottis, dosages biologiques

18. Selon vous une collaboration médecins/pharmaciens pourrait-elle être importante dans le suivi des traitements ?

- Oui
- Non : pourquoi ? :
-
-

Tables des illustrations et tableaux

Illustrations :

	<u>Pages</u>
<i>Figure 1: Schématisation des différents stades chronologiques</i>	4
<i>Figure 2 : Espérance de vie</i>	6
<i>Figure 3 : Concentrations hormonales dans le sang au cours du cycle</i>	8
<i>Figure 4 : Les estrogènes naturels</i>	9
<i>Figure 5 : La progestérone</i>	9
<i>Figure 6 : Biosynthèse des hormones ovariennes</i>	10
<i>Figure 7 : Evolution des taux plasmatiques de FSH et d'inhibine avec l'âge</i>	13
<i>Figure 8 : Mortalité cardiovasculaire en France en 1991.</i>	27
<i>Figure 9 : Formation d'une plaque d'athérome</i>	29
<i>Figure 10 : Métabolisme des lipides.</i>	30
<i>Figure 11 : Mécanisme de la coagulation.</i>	32
<i>Figure 12 : Le remodelage osseux.</i>	36
<i>Figure 13: Diminution de la taille par l'ostéoporose et tassement vertébral</i>	37
<i>Figure 14: Impact de la prévention sur la masse osseuse</i>	39
<i>Figure 15: Apports nutritionnels conseillés en France</i>	40
<i>Figure 16: Evolution de la fréquence des cancers en fonction de l'âge</i>	43
<i>Figure 17 : Amélioration de la qualité de vie des femmes sous THS</i>	49
<i>Figure 18 : Estrogènes naturels</i>	51
<i>Figure 19 : Esters de l'estradiol</i>	52
<i>Figure 20 : Estrogènes synthétiques stéroïdiens</i>	52
<i>Figure 21 : Estrogènes synthétiques non stéroïdiens</i>	52
<i>Figure 22 : Coupe d'un système transdermique de type réservoir</i>	56
<i>Figure 23 : Avantages/ inconvénients des différentes voies d'administration des estrogènes</i>	57
<i>Figure 24 : Classification chimique des progestatifs de synthèse</i>	60
<i>Figure 25 : Schémas de traitements</i>	66
<i>Figure 26: Incidence des effets secondaires en fonction de la dose d'estrogènes</i>	68
<i>Figure 27 : Métrorragies sous traitement séquentiel</i>	87
<i>Figure 28 : Métrorragies sous traitement combiné continu</i>	87
<i>Figure 29 : Schéma de la croissance du cancer du sein.]</i>	93
<i>Figure 30 : Nombre de cancer du sein en fonction de la prise d'un THS</i>	96
<i>Figure 31 : Proportion de femmes de moins de 58 ans ménopausées traitées en France.</i>	122
<i>Figure 32 : Fiche conseil d'utilisation de ZOFENIL® éditée par les laboratoires MENARINI.</i>	184
<i>Figure 33: Lipidogramme AERODIOL / Voie orale</i>	186
<i>Figure 34: Variation de l'angiotensinogène</i>	186
<i>Figure 35 : Prévention de l'ostéoporose édité par les laboratoires Théramex.</i>	191
<i>Figure 36 : Guide pratique édité par les laboratoires Merck.</i>	192
<i>Figure 37 : Guide d'utilisation des patchs FEMSEPTCOMBI® par les laboratoires Merck.</i>	196

Tableaux :

	<u>Pages</u>
Tableau 1 : Effets physiologiques des hormones sexuelles.	11
Tableau 2 : Manifestations en périménopause	14
Tableau 3 : Progestatifs utilisés dans les tests à la progestérone	15
Tableau 4 : Troubles principaux observés à la ménopause	16
Tableau 5 : Evolution du poids et de l'IMC en fonction de l'âge	16
Tableau 6 : Modifications cutanées observées à la ménopause.....	20
Tableau 7 : Fréquence des plaintes neuro-psychiques en périménopause	26
Tableau 8 : Les 5 principales causes de décès chez la femme de 55 à 75 ans aux états-Unis.....	27
Tableau 9 : Principales étapes de l'athérosclérose.	28
Tableau 10 : Modifications lipidiques induites par la ménopause.	31
Tableau 11 : Les différents types d'ostéoporose.	34
Tableau 12 : Définition de l'ostéoporose selon l'OMS.	38
Tableau 13 : Apports calciques recommandés en fonction de l'âge.	40
Tableau 14 : Les apports calciques de l'alimentation.	41
Tableau 15 : Les cancers les plus fréquents chez la femme.	43
Tableau 16 : La maladie d'Alzheimer en France	45
Tableau 17 : Principaux facteurs de risque ou de protection de la maladie d'Alzheimer.	46
Tableau 18 : Amélioration de la qualité de vie selon Zartarian.....	49
Tableau 19 : Estrogènes utilisés en THS	58
Tableau 20 : Les progestatifs utilisés en THS	61
Tableau 21 : Symptômes d'hyper et d'hypoestrogénie	64
Tableau 22 : Spécialités "prêtes à l'emploi" utilisables en THS	67
Tableau 23: Signes de sur-dosage et de sous-dosage estrogénique.....	69
Tableau 24 : Effets des estrogènes et progestatifs sur le métabolisme lipidique.	72
Tableau 25 : Classification des agents actifs sur les récepteurs estrogéniques	75
Tableau 26 : Résultats de l'étude de Paterson et al.	76
Tableau 27 : Doses minimales de progestatifs pour la protection endométriale	76
Tableau 28 : Examens de surveillance	78
Tableau 29 : Causes des métrorragies sous THS	86
Tableau 30 : THS et cancer du sein : données bibliographiques	94
Tableau 31 : Risque de cancer du sein chez les femmes sous THS	95
Tableau 32 : Risque de cancer du sein en fonction de la durée du THS.....	96
Tableau 33 : Contre-indications gynécologiques au THS	102
Tableau 34 : Pathologies cardiovasculaires et contre-indications au THS.....	104
Tableau 35 : Autres pathologies et contre-indications au THS	106
Tableau 36 : THS : Observance à 1 an	122
Tableau 37 : Les motifs d'arrêt du THS.	125
Tableau 38 : Freins au THS.	126

Bibliographie

1. AFEM CD Rom : Les aspects actuels de la ménopause.
2. ALBERTAZZI. P.
The effect of dietary soy supplementation on hot flushes.
Obstetrics and gynecology, janvier 1998, 91, 1.
3. ALLAIN H, JAVAUDIN L, MICHEL B, ZEKRI O.
La maladie d'Alzheimer.
CESSPF, Fiche technique, juillet 1998 1-6.
4. ANGELINE D, BONNET C, BUXERAUD J.
L'ostéoporose.
Actualités pharmaceutiques, Janvier 2002, 404, dossier 21-32.
5. ARIBAUD G.
Agir pour une meilleure observance.
Ind. Santé, 1983, 82, 11-15.
6. ARIBAUD G.
L'observance, le médecin et le malade.
Ind. Santé, 1983, 80, 7-11.
7. BERTRUËUX. E.
Périménopause et ménopause, aspect médical.
Actualités pharmaceutiques, Novembre 1999, 380, 28-36.
8. BIRKHÄUSER. H, ROZENBAUM. H.
Conférence européenne de consensus sur la ménopause - Montreux, Suisse.
Editions ESKA, Paris, 1996.
9. BONNIER P.
Effets des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sur les facteurs pronostiques des cancers du sein.
Gynécol Obstét Fertil, 2000 ; 28, 745-53.
10. BOURIN M, SLEIMAN N.
La non-adhésion au traitement médicamenteux.
Psy. Méd., 1987, 19, 7, 1019-20.
11. BRUET C.
Ménopause : les parisiennes plus attentives.
Panorama du Médecin, jeudi 25 juin 1998, 4577.
12. CARVILLE C, CASTAIGNE A..
Ménopause, risque cardiovasculaire et traitement hormonal substitutif.
La lettre du pharmacologue, février 1996, 10, 23-28.
13. CASTAIGNE A.
Ménopause, risque cardiovasculaire et traitement hormonal substitutif.
La lettre du pharmacologue, février 1996, 10, 23-28.
14. CASSIDY A.
Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women.
Am J Clin Nutr 1994, 333-340.

15. Centre de recherche et d'information nutritionnelles.
Ostéoporose et prévention nutritionnelle. Recommandations et conseils pratiques.
Brochure d'information.
16. CLAVEL-CHAPELON F, HILL C.
Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein.
La Presse Médicale, 21 octobre 2000 ; 29, 31, 1688-93.
17. COURRIER DU PRATICIEN.
Flashes indiscrets
Cahiers sexol. Clin., 1999, 24, 141, 9-11.
18. COUSTOU D, GAUTHIER C, DUCOMBS G, BARBAUD A, GENIAUX M.
Dermatite aux estrogènes.
Ann Dermatol Venereol, 1998, 125, 505-8.
19. DAHAN R.
La compliance : mesure de l'adhérence au traitement et au suivi thérapeutique.
Thérapie 1985 ; 40 ; 17-23.
20. DAYAN-LINTZER M, KLEIN P.
Galénique, concertation et observance dans le traitement hormonal de substitution.
Contracept. Fertil. Sex., 1999, 27, 4, 318-21.
21. DE LAPOUGE D.
Observance et formes galéniques.
Psy. Méd. 1985, 17, 6, 745-64.
22. DE VIEL E.
Cancer du sein : l'abondance de nourriture en accusation.
Le quotidien du pharmacien, jeudi 15 mars 2001, 1954, 6.
23. DELANOE D.
Les attitudes envers les traitements de la ménopause en France.
Réalités en gynécologie-obstétrique, Novembre 1999, 45, 30-35.
24. DELANOE D.
Les représentation de la ménopause et les attitudes envers le traitement hormonal. Une enquête de la population générale en France.
Stéroïdes, ménopause et approche socio-culturelle. C Sureau et al.
Paris : ELSEVIER, 1998.
25. DOROSZ Edition 2002.
26. DRAPIER-FAURE. E.
La ménopause.
Paris : MASSON, 1999
27. ESTEVE E.
Les dermatoses aux estrogènes et à la progestérone : une nosologie en devenir.
Ann Dermatol Venereol, 1998, 125, 484-5.

28. FOIDART JM, DESREUX J, PINTIAUX A.
Les traitements post-ménopause à revoir ? Une polémique nouvelle !
Rev Méd Liège, 2000 ; 55, 3, 156-160.
29. GALINIER M, BOUNHOURE J-P.
Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cœur.
La Revue du Praticien, 1997, 47, 1169-73.
30. GLACET-BERNARD A, KUHN D, SOUBRANE G.
Complications oculaires des traitements hormonaux : contraception orale et traitement hormonal substitutif de la ménopause.
Contracept. Fertil. Sex., 1999, 27, 4, 285-90.
31. GOMPEL A., BERGERON C., JONDET M et al.
Endometrial safety and tolerability of pulsed estrogen therapy (aerodiol) for 1 year.
Maturitas, 2000 ; 36, 2, 209-215.
32. GRAND A.
Faut-il traiter plus de 10 ans ? Quel bénéfice cardiovasculaire ?
Cahiers Sexol. Clin., 2000, 26, 146, 48.
33. GROUSSIN-WEYLAND M.
Quoi de neuf dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause ?
Annales médicales de Lorraine, 2000, 11-16.
34. HECHT Y.
Retentissement hépatobiliaire des estrogènes : effet-dose ou effet-durée.
Contracept. Fertil. Sex., 1991, 19, 5, 403-8.
35. JAMIN C.
L'hormonothérapie substitutive augmente-t-elle le risque de cancer du sein ?
Cahiers Sexol. Clin., 2000, 26, 147, 13-14.
36. JEAMMET Ph.
Abrégé de psychologie médicale.
Paris : Masson, 1980.
37. Laboratoires FOURNIER : guide pratique sur la ménopause.
38. Laboratoires LIPHA SANTE : Fiche d'information FEMSEPT COMBI®.
39. Laboratoires SERVIER : Brochure scientifique : AERODIOL®.
40. Laboratoires SERVIER : Mieux connaître la ménopause. Guide pratique.
41. Laboratoires THERAMEX : Gymnastique pour prévenir l'ostéoporose. Guide pratique.
42. LE GOAZIOU M-F.
Prise en charge de la femme ménopausée en médecine générale.
Thérapeutiques, décembre 1999, 47, 30-32.
43. LEBRUN. T, SAILLY. JC .
Traitement hormonal substitutif de la ménopause.
Paris : INSERM, 1994.

44. LEVESQUE H, COURTOIS H.
Estrogénothérapie et maladie thromboembolique veineuse.
Rev Méd Interne, 1997, 18, 6, 620-25.
45. LONGUEVILLE E, BERLIERE M.
Les risques liés à l'estrogénothérapie substitutive.
Louvain Med., 1989, 108, 247-49.
46. LOPES P, MENSIER A, LAURENT FX, BESSE O.
L'observance du traitement hormonal substitutif de la ménopause.
Reproduction humaine et hormones, 1995, 3, 3, 13-16.
47. LOPES P, MENSIER A.
Evaluation de l'équilibre risque-bénéfice du traitement hormonal substitutif de la ménopause et éléments susceptibles de maximiser l'observance.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1996, 25, 694-98.
48. LOPES P., MERKUS H.M.
Randomised comparison of intranasal and transdermal estradiol.
Obst.et Gynecol.2000, 96, 6, 906-912.
49. LORRAIN. J.
La ménopause : prise en charge globale et traitement.
Paris : Maloine, 1995.
50. MAILLOCHAUD C.
Ménopause : 17% de THS. Une observance qui reste inférieure à deux ans.
Panorama du médecin, lundi 22 novembre 1999, 4680.
51. MARTIN-DU PAN R, LUZUY F.
Risques du traitement hormonal substitutif.
Revue médicale de la Suisse Romande, 2000, 120, 523-27.
52. MAUVAIS-JARVIS P, GOMPEL A.
Hormones et sein, en amont du cancer.
Paris : FLAMMARION Médecine-science, 1989.
53. MEBAZA H.
L'observance.
J. Méd. Strasbourg, 1990, 2, 118, 453-57.
54. MERGUI. JL.
Les phytoestrogènes : place du traitement non hormonal de la ménopause.
Highlight tribune, octobre 1999, 1.
55. MEUNIER PJ, BRANTUS JF.
L'ostéoporose.
CESSPF, fiche technique, décembre 1998,1-5.
56. MIMOUN S.
Congrès : attitude des médecins face au traitement hormonal substitutif et observance.
Gynécologie internationale, 6 juin 1998, 6, 207-10.

57. MIMOUN S.
Les raisons psychologiques de l'abandon du traitement de la ménopause.
Reproduction humaine et hormones, 1994, 2, 3, 95-101.
58. NOEL G.
Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cancer du sein.
Bull Cancer, 1998, 85, 12, 997-1014
59. PELICIER Y.
La notion d'objection thérapeutique.
Ann. Méd. Int., 1986, 1, 137, 5-6.
60. POROT M.
Le médecin, le malade chronique et son entourage.
Psy. Méd., 1985, 17, 6, 701-05.
61. QUEREUX C, HECART AC.
La mauvaise observance du traitement hormonal substitutif. Causes et remèdes.
Gyn. Obs., 15 mai 1997, 371, 18-19.
62. QUEREUX C.
Les traitements de la ménopause.
Gynecol Obstét Fertil, 2000, 28, 225-67.
63. RIBOT C.
Que reste-t-il des contre-indications au traitement hormonal substitutif ?
La revue du praticien. Médecine générale, 11 octobre 1999, 3, 472, 1489-92.
64. RIBOT C.
Traitement hormonal : faut-il traiter plus de 10 ans ? Quel bénéfice sur l'os ?
Cahiers Sexol. Clin., 2000, 26, 146, 47.
65. ROBYN C.
L'acceptabilité de la substitution hormonale après la ménopause.
Rev Méd Brux 1998 ; 4, A181-4.
66. ROISSIN-AMAR. B.
Sécheresse vaginale de la femme ménopausée (aspects physiologiques et psychologiques).
Gynécol Obstét Fertil 2000, 28, 245-249.
67. ROQUIER-CHARLES. D.
La ménopause.
Actualités pharmaceutiques, Septembre 1996, dossier 38-46.
68. ROZENBAUM H.
10 ans d'étude de la ménopause et de son traitement.
Reproduction humaine et hormones, 1999, XII, 8, 706-714.
69. ROZENBAUM H.
A propos de l'observance de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause.
Reproduction humaine et hormones, 1995, 8, 3, 2-4.




70. ROZENBAUM H.
Comment la génération 69 aborde-t-elle la ménopause ?
Reproduction humaine et hormones, 1999, 12, 4, 389-97.
71. ROZENBAUM H.
Thérapeutique hormonale substitutive et risque accru de cancer du sein ?
Annales d'Endocrinologie, 2000 ; 61, 2, 108-109.
72. ROZENBAUM . H.
La périménopause.
Paris : ESKA, 1994.
73. ROZENBAUM. H.
Ménopause, aspects actuels.
Paris : ESKA, 2000.
74. SALVAT. J.
Le traitement des bouffées de chaleur.
Gyn-Obs, 1997, n° spécial, 20-21.
75. SCHENCKERY J, BONTEMPS F.
L'ostéoporose.
Le moniteur des pharmacies, 9 décembre 2000, cahier formation continue n°42.
76. SCHENCKERY. J.
La ménopause.
Le moniteur des pharmacies, 8 juillet 2000, Cahier formation continue n°33.
77. TAMBORINI A.
Le THS sur mesure des années 2000. Intérêt et place des posologies estrogéniques modérées.
Cahiers Sexol. Clin, 2001, 27, 150, 11-12.
78. TAMBORINI A.
Le traitement hormonal substitutif de la ménopause. Conduite pratique.
AIM 1997, 39, 43-47.
79. TAMBORINI A.
THS et observance.
Le Quotidien du Médecin, lundi 20 novembr 2000, 6804, pages spéciales.
80. TAMBORINI A.
Traitement hormonal substitutif : aujourd'hui et demain.
Abstract Gynéco, 2 mai 2000, 236, 17-19.
81. TAMBORINI. A.
Le THS « sur mesure » des années 2000. Le bon choix pour chaque femme.
Paris : SOLVAY PHARMA, 2001.
82. TAMBORINI A.
Conférence sur les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et leur observance.
Pharmagora, Mars 2001.

83. TELLIER P, GODEAU P.
Ménopause et hormonothérapie substitutive.
Rev Méd Interne 2000, 21, 445-57.
84. THERY CI, PRAT A, ASSEMAN Ph.
Les effets du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur le risque de maladie thrombo-embolique veineuse.
Thérapie, 1997, 52, 165-168.
85. TORDJEMANN. G.
Le vagin à la ménopause.
Cahiers Sexol. Clin, 1997, 23, 134, 9-11.
86. TREMOLLIERE F, RIBOT C.
Traitement hormonal substitutif pour la prévention de l'ostéoporose. Evolution des schémas thérapeutiques.
La Presse Médicale, 19 juin 1999, 28, 22, 1188-94.
87. TREMOLLIERE F.
THS et prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.
Abstract Gynéco Bimensuel, 31 mars/15 avril 1999, 215, 19-27.
88. WENDUM. J.
Guide encyclopédique de la ménopause.
Paris : FRISON-ROCHE, 1995.
89. WHITTEN. P, LEWIS. C.
Potential adverse effects of phytoestrogens.
American institute of nutrition, 1995, supplement, 771-776.



DEMANDE D'IMPRIMATUR



<p style="text-align: center;">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présenté par Mlle Carine MATERN</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>L'observance des traitements de la ménopause</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. G. CATAU, Maître de Conférences</p> <p>Juges : M. L. FERRARI, Maître de Conférences Mme G. HUBSCH, Pharmacien</p>	<p style="text-align: right;">Vu,</p> <p style="text-align: right;">Nancy, le <i>17 avril 2003</i></p> <p>Le président du jury Le directeur de thèse</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  M. G. CATAU Maître de Conférences </div> <div style="text-align: center;">  M. L. FERRARI Maître de Conférences </div> </div>
<p style="text-align: center;">Vu et approuvé,</p> <p style="text-align: center;">Nancy, le <i>17 avril 2003</i></p> <p style="text-align: center;">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université Henri Poincaré – Nancy 1,</p> <div style="text-align: center;">  Chantal FINANCE </div>	<p style="text-align: right;">Vu,</p> <p style="text-align: right;">Nancy, le <i>28 avril 2003</i> <i>n° 1630</i></p> <p style="text-align: center;">Le Président de l'Université Henri Poincaré Nancy 1,</p> <div style="text-align: center;">  Claude BURLET </div>

