

**Dr. j'ai des bouffées de chaleur...
que faire ?**

Dr. F. Luzuy, CE, gynécologue

Dre. Soulier Lauper, interniste GMO

Mme ...

- Mariée, 2 enfants
- Ttt pour une hypercholestérolémie
- Règles de plus en plus aléatoires, parfois minimales, parfois explosives, de plus en plus espacées
- Depuis trois mois: dort moins bien, se sent triste, pleure pour un rien, transpire ++ la nuit, douleurs musculaires et articulaires sans signes d'inflammation

- Sent qu'elle s'approche de la ménopause
- Pense prendre RDV chez son gynécologue mais 6 mois d'attente
- Me demande conseil par rapport aux hormones de substitution:

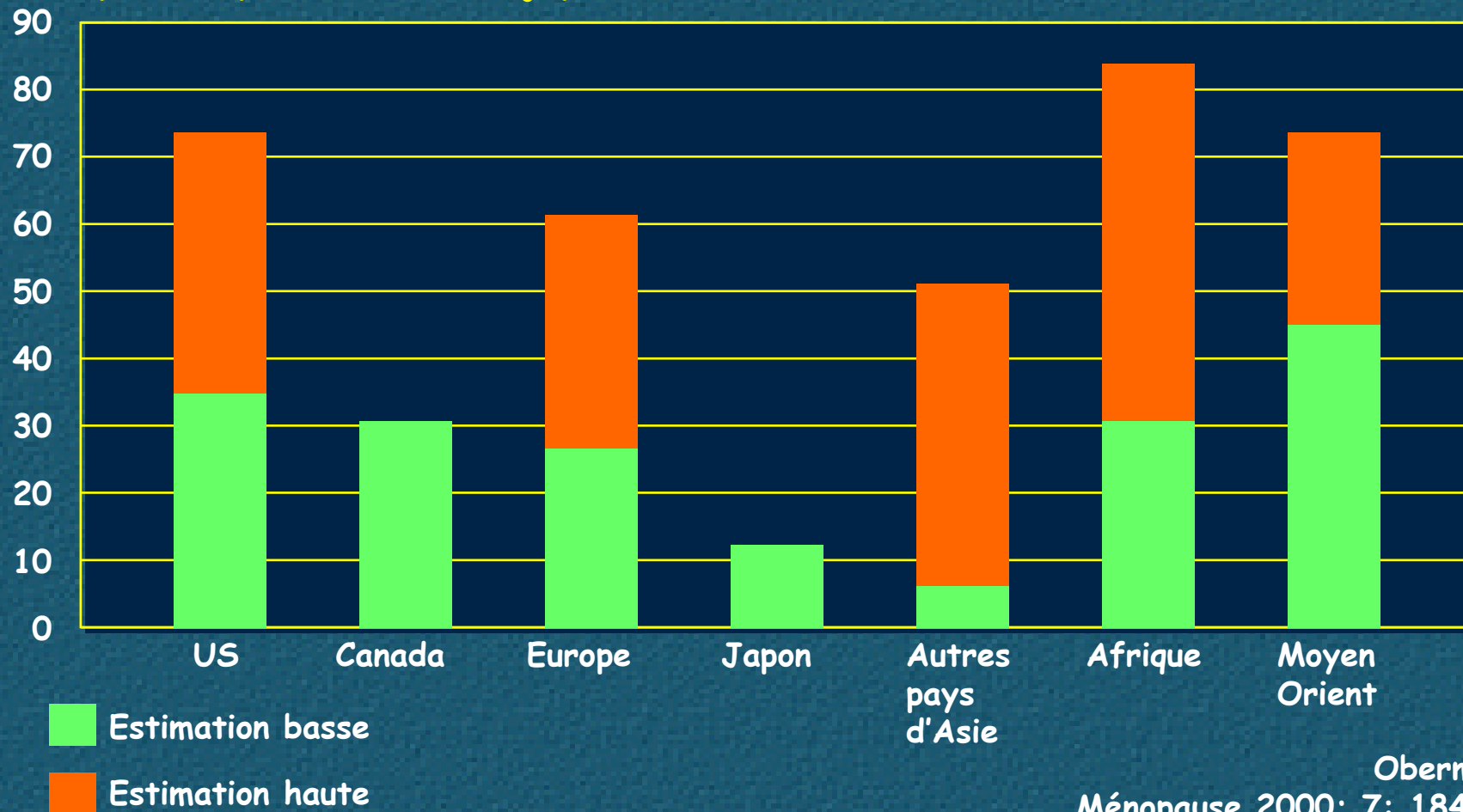
« Dr., qu'en pensez-vous? »

Questions

- Quels sont les symptômes de la ménopause ?
- Quel bilan de départ ?
- Balance bénéfices/risques ?

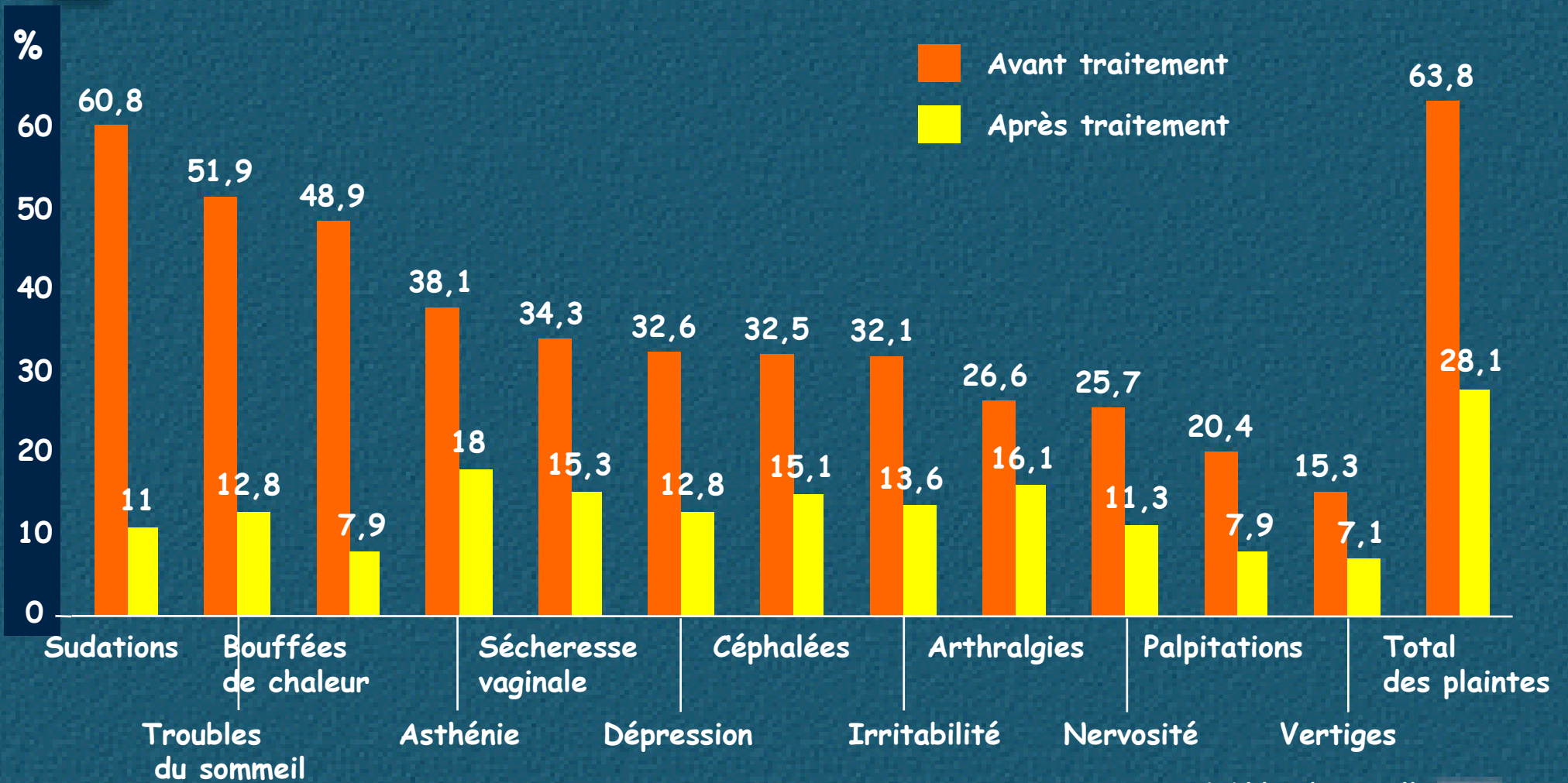
Fréquence des bouffées de chaleur dans le monde

- Fréquence aussi élevée dans les pays du tiers monde qu'en occident
- Fréquence plus basse au Japon



F

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



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

Chronologie et fréquence moyenne des troubles liés à la carence estrogénique

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

Bilan pré-thérapeutique

Interrogatoire à la recherche de contre-indications

Examen général : TA-Poids

Examen gynécologique

Examens complémentaires

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

En cas d'aménorrhée récente

- S'assurer de l'hypo-estrogénie par un dosage de FSH/E2

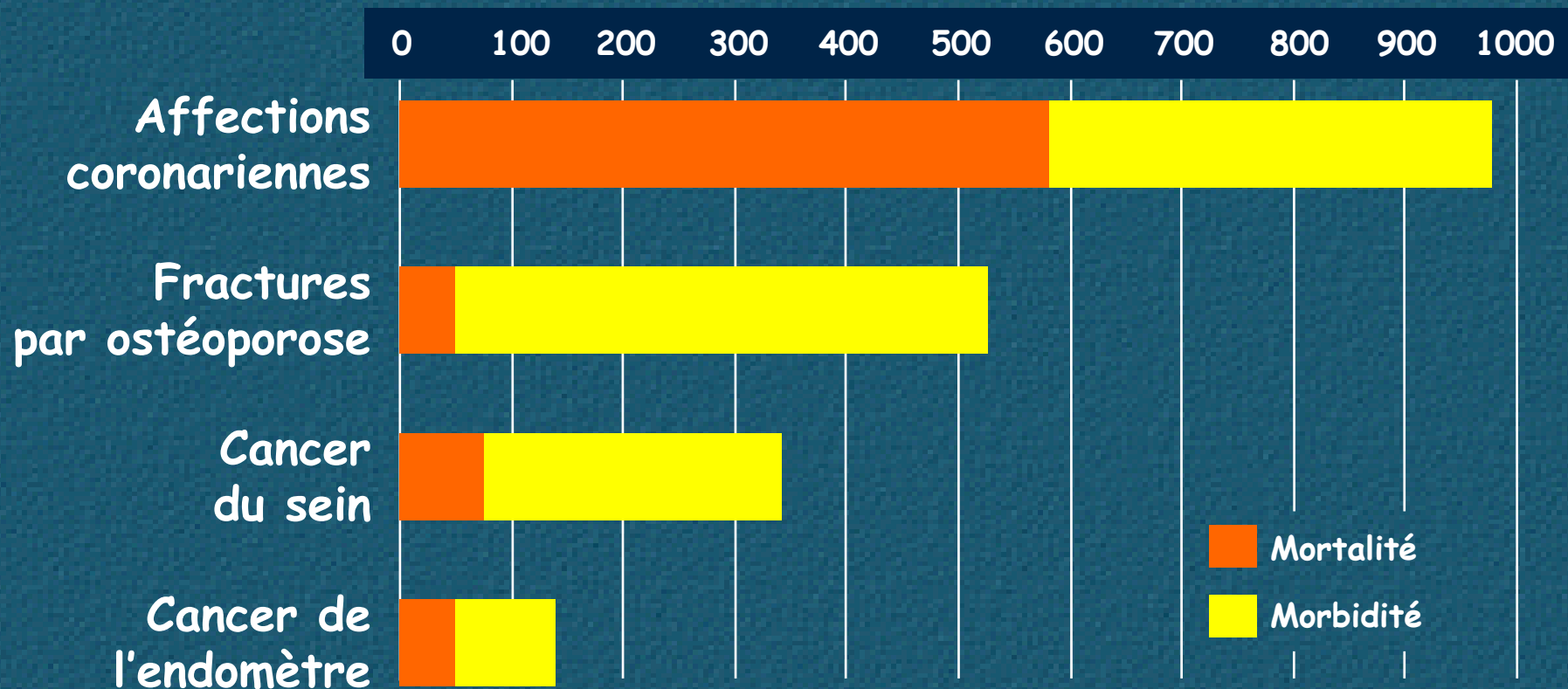
Densitométrie osseuse

- À discuter en fonction du contexte (Age, AF, poids et AP)

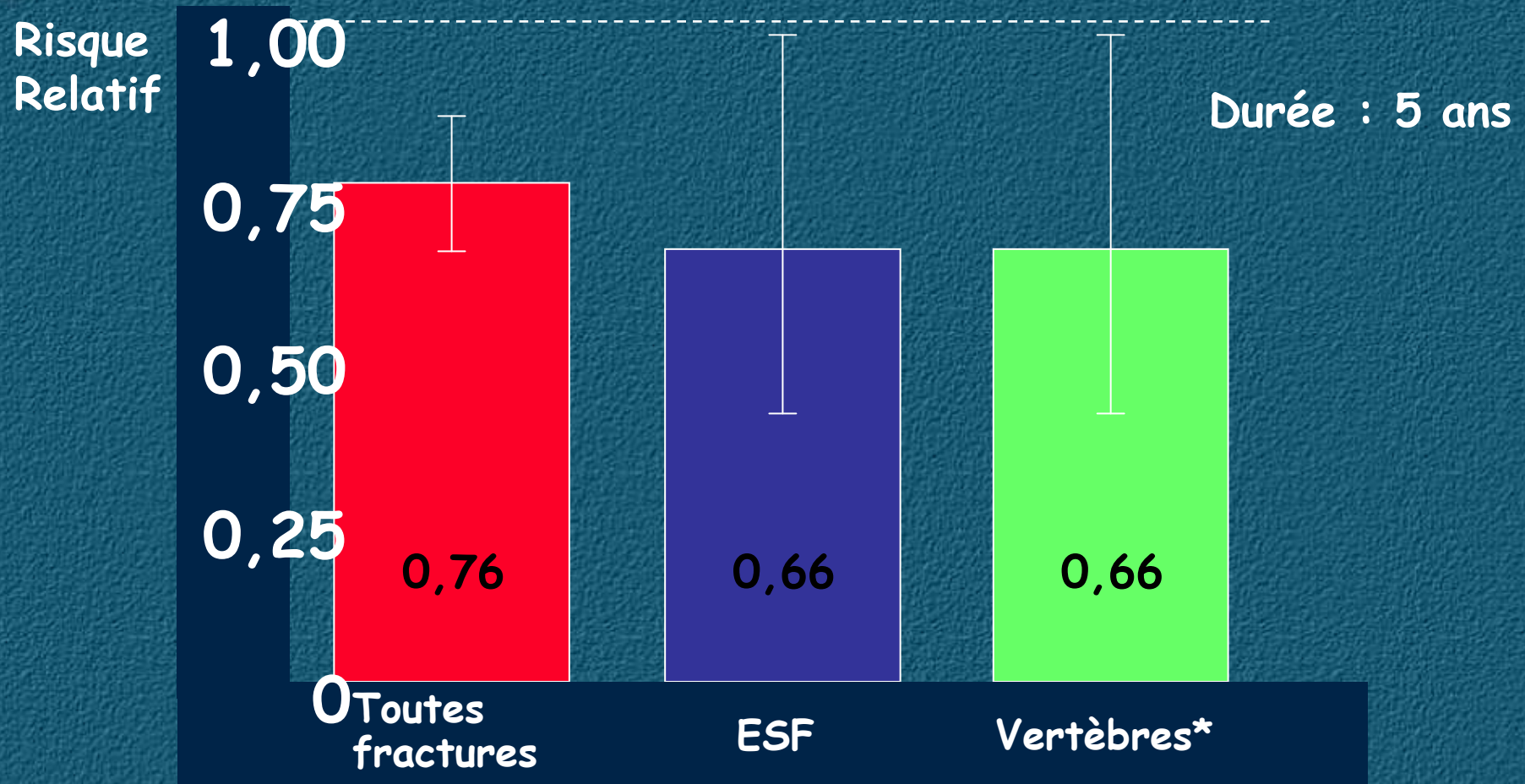
Questions

- Quelles sont les indications à traiter et pourquoi?

Affections les plus fréquentes après la ménopause



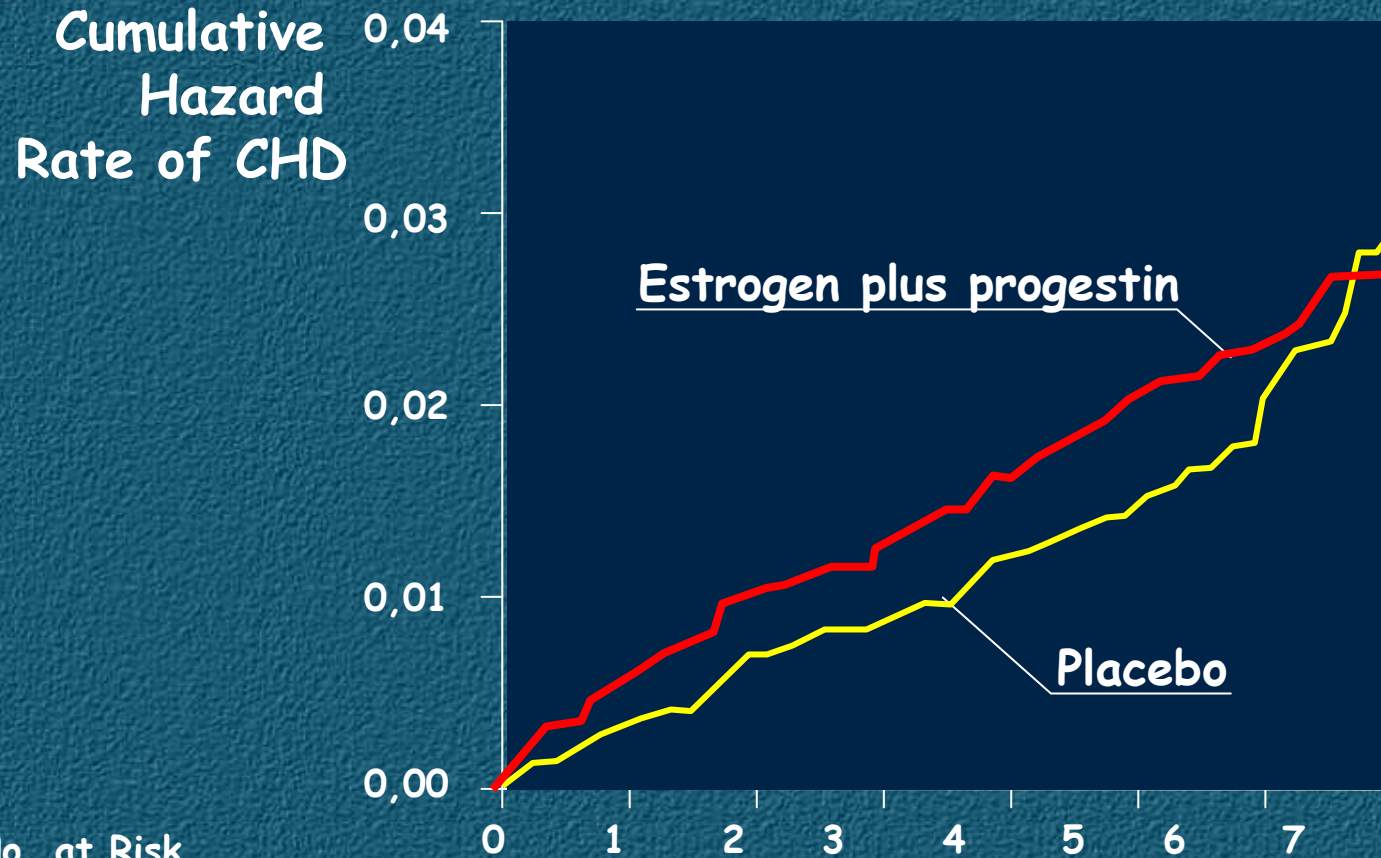
Efficacité du THS en prévention du risque fracturaire (Etude WHI)



D'après the WHI study, JAMA 2002

* Fractures vertébrales symptomatiques

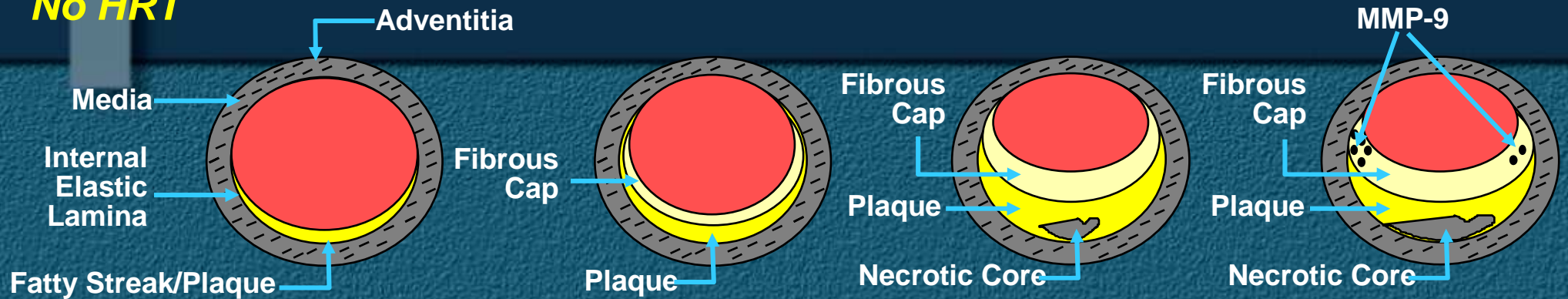
WHI study: Kaplan-Meier estimates of cumulative Hazard Rates of CHD



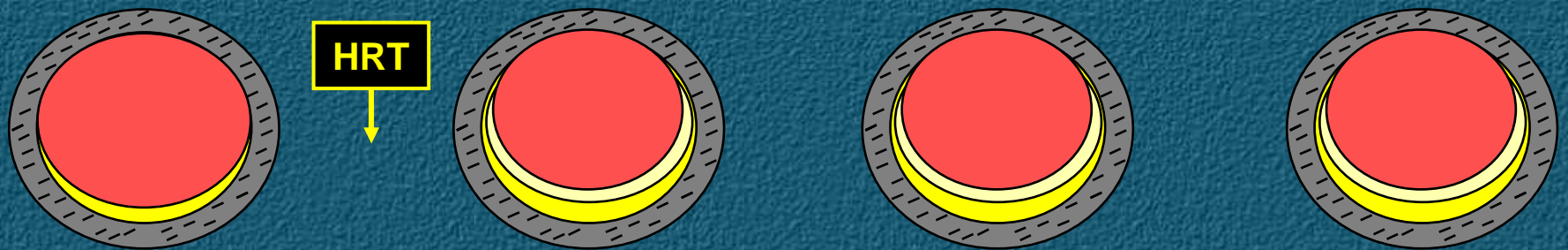
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Estrogen plus Progestin	8506	8375	8281	8196	7971	5794	3062	1339
Placebo	8102	8007	7920	7835	7636	5481	2725	988

Hypothetical Pathogenetic Sequence

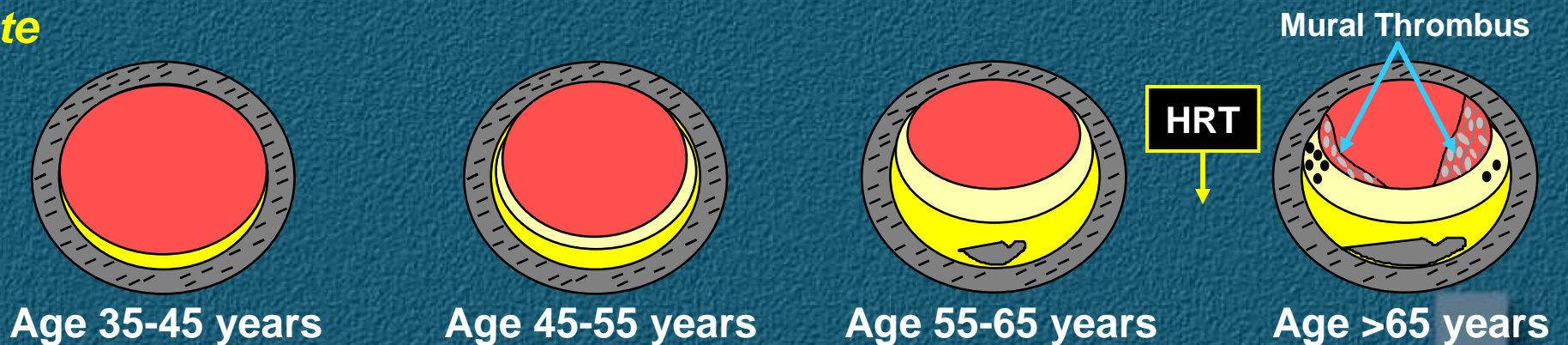
No HRT



HRT Early & Continued

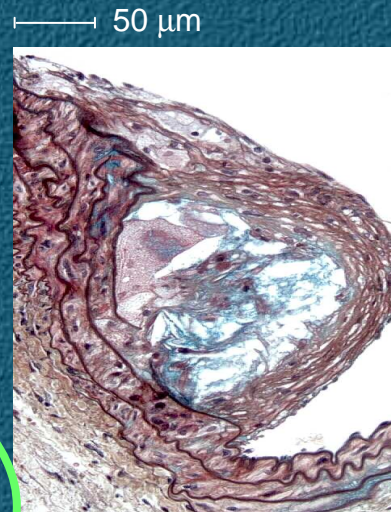


HRT Late

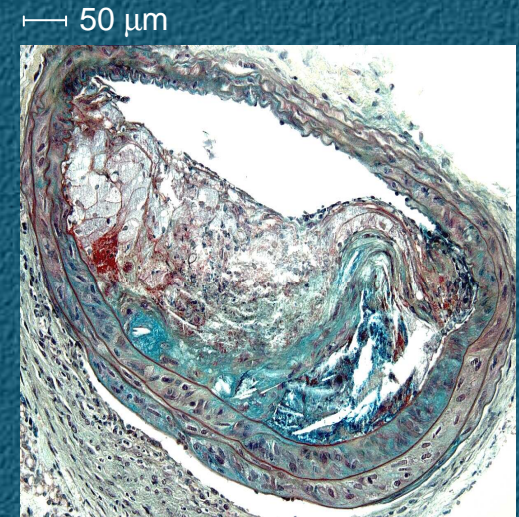


Potential adverse effects of oral estrogen on CVD risk factors

- Increase in triglycerides
- Increase in thrombotic factors and decrease in antithrombin
- Increase in metalloproteinases synthesis
- Increase in C reactive protein



Stable plaque

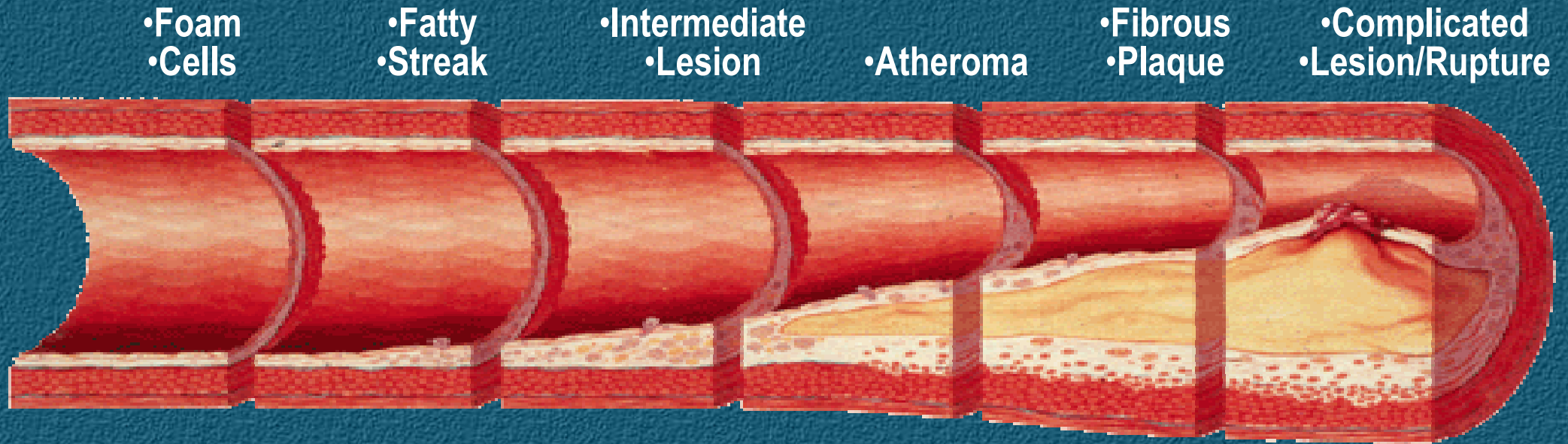


Vulnerable plaque

Age distribution in WHI population and stage of Atherosclerosis progression

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

Endothelial Dysfunction



35-45 yrs

•Endothelial injury

45-55 yrs

•Lipid accumulation

55-65 yrs

•Inflammation

>65 yrs



Caractéristiques de base des patientes: NHS Versus WHI

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

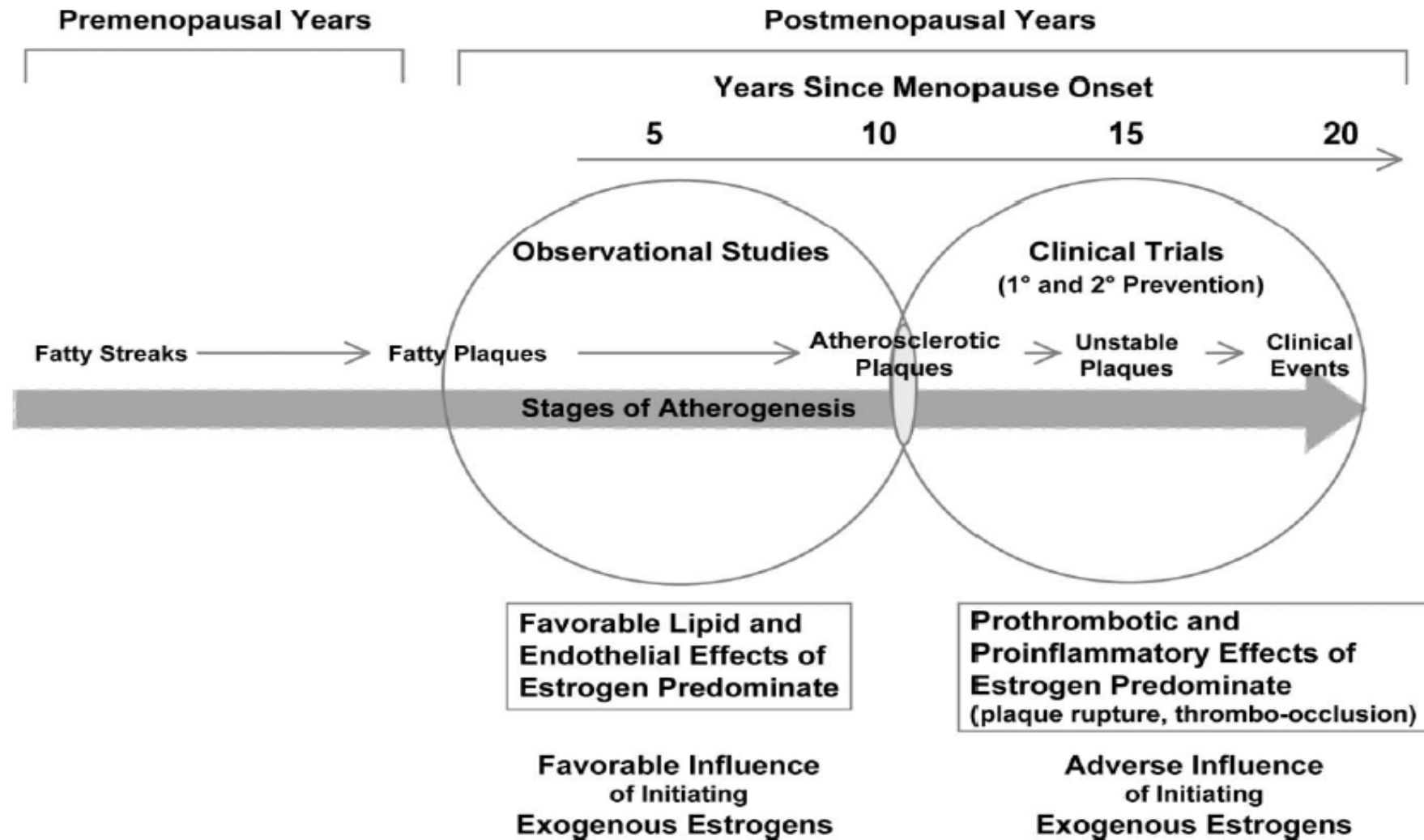
*34.1% had BMI ≥ 30 kg/m².

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

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

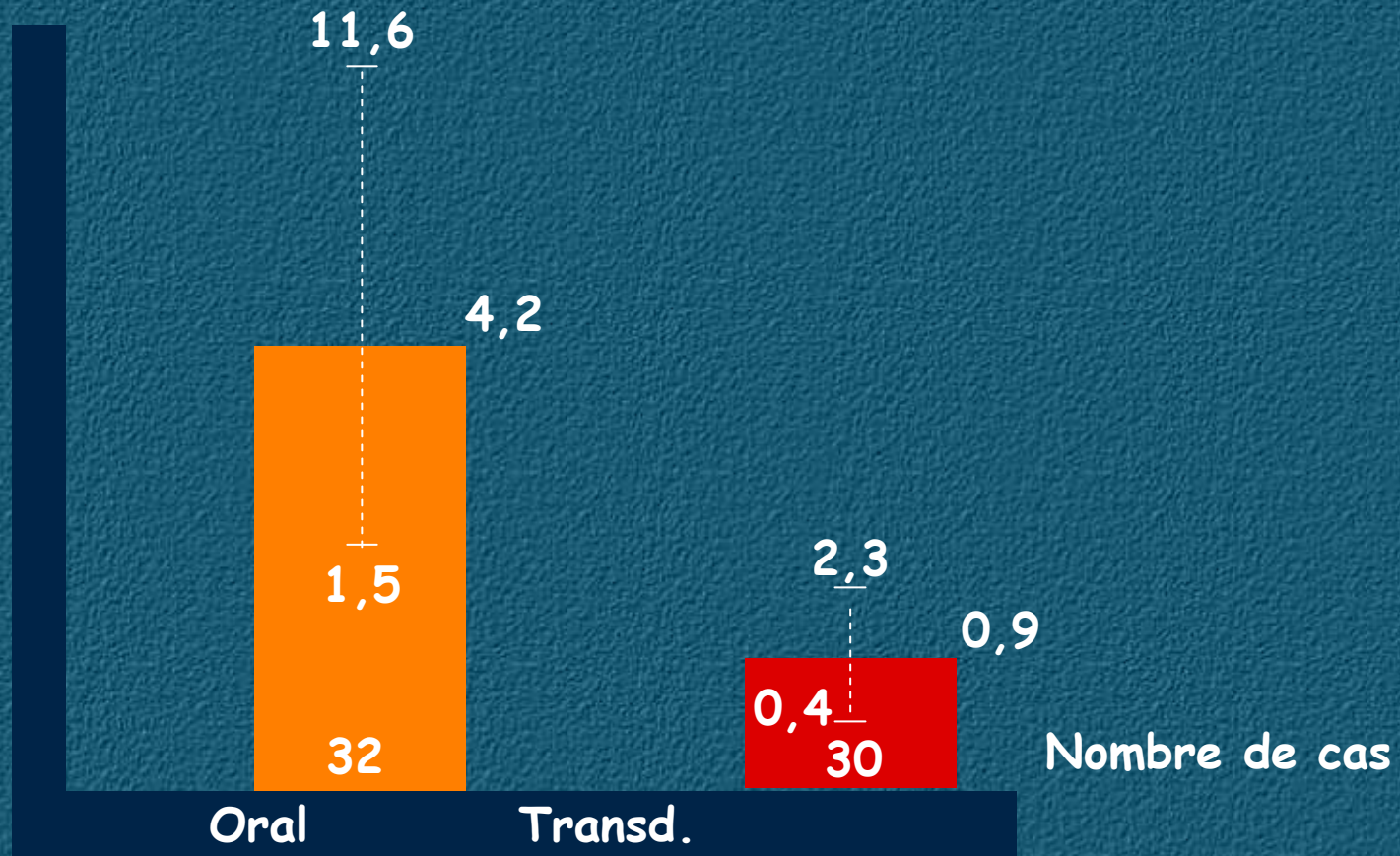
³Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2002;288:321-33.

POSTMENOPAUSAL HORMONE THERAPY



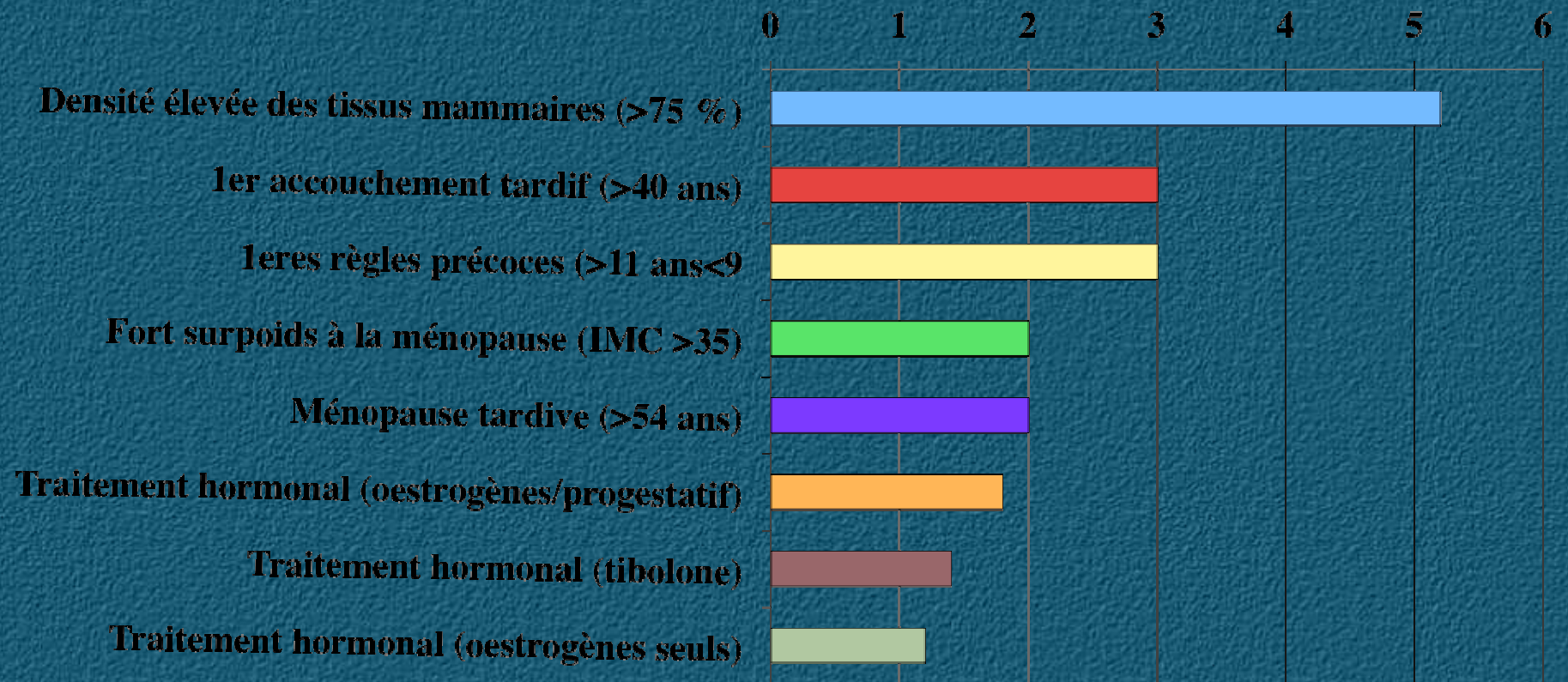
Odds ratio du risque de thrombo-embolie veineuse

THS per os/transd.
Etude ESTHER : cas (271) - témoins (610)



Facteurs de risque hormonaux pour le cancer du sein

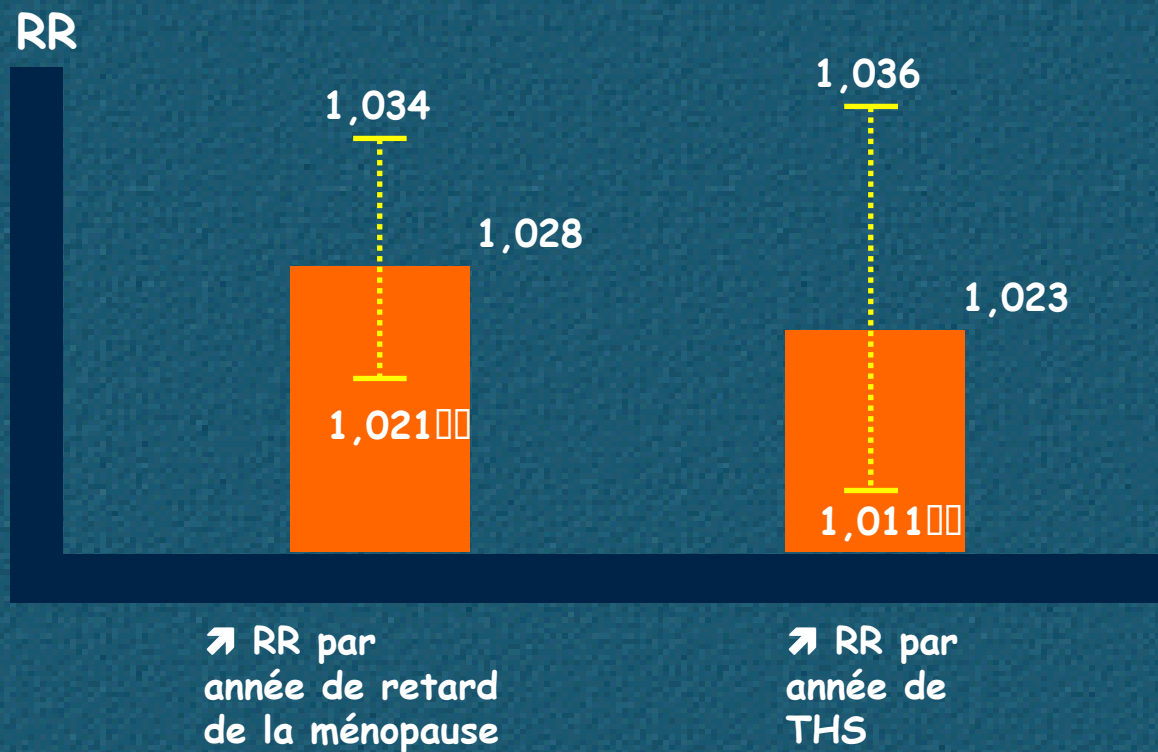
Augmentation du risque (risque relatif)



RR de cancer du sein

- par année de retard d'apparition de la ménopause
- par année de THS

Selon la méta-analyse du Lancet



Cancer du sein

2002	2003	2004-2005-2006-2007
Etudes observationnelles		
	<p>Etude cas-témoin Cancer lobulaire : 29.6 % versus 16.4 %; RR : 2.7 (1.7-4.3) (traitement E+P)</p> <p>Million Women Study -cas supplémentaires pour 5 ans de traitement : 6/1000 femmes -Cas supplémentaires pour 10 ans de traitement : 19/1000 femmes</p> <p><u>-Mortalité globale par cancer du sein :</u> -0.07 % (femmes traitées) versus 0.06 % (femmes non traitées); -RR : 1.22 (1.00-1.48)</p>	<p>Etude de cohorte E3N – 2004 -quel que soit le THM – RR : 1.2 (1.1-1.4) -traitement estrogènes seuls – RR: 1.1 (0.8-1.6) -estrogènes transdermiques + progestérone micronisée – RR : 0.9 (0.7-1.2) -estrogènes + progestatifs synthétiques – RR : 1.4 (1.2-1.7)</p> <p>Etude de cohorte E3N – 2005/2007 -quel que soit le THM – RR: 1.4 (1.2-1.6) -traitement estrogènes seuls – RR : 1.4 (1.0-1.8) -estrogènes + progestérone micronisée – RR : 1.0 (0.8-1.3) -estrogènes + dydrogestérone – RR : 1.3 (1.1-1.7) -estrogènes + progestatifs synthétiques – RR : 1.8 (1.6-2.0)</p>

WHI Résultats vs placebo après 5,2 ans

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

Quelles femmes ménopausées traiter ?

A priori

- Toutes les femmes se plaignant de troubles liés à la carence estrogénique
- Et surtout : Les femmes à risque ostéoporotique

Impérativement

- Les femmes avant 45 ans et jusqu'à 50 ans
- Les femmes ménopausées ayant pris un traitement hormonal de substitution encore symptomatiques
- Les femmes dont le risque ostéoporotique est prouvé

Bénéfices et risques d'un THS

Bénéfices

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

Risques

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

Traiter les patientes si troubles climatériques après informations +++

Schémas de traitements

Traitement séquentiel discontinu

24 à 26 j.

12 j.

Traitement séquentiel avec prise continue d'estrogènes

31 j.

14 j.

Traitement sans règles

31 j.

31 j.

31 j.

26 à 28 j.

25 j.

25 j.

31 j.

1

Jours du mois

31

Estrogènes

Progestatifs

Tibolone

5 ans plus tard

- Grâce à la substitution prescrite, les symptômes se sont amendés...
- Compte tenu des nouvelles données concernant la prescription de THS, vous tentez de faire arrêter le traitement
- Dès l'arrêt de la substitution, réapparition des bouffées de chaleur, des transpirations nocturnes

Dr., que faire?

- La durée du THS dépend des indications données.
- L'indication, la posologie et le type de THS doivent être réévalués une fois par an.
- Toute limitation volontaire de la durée doit être évitée, puisque chez certaines femmes les symptômes peuvent durer plusieurs années !

Mme F 46 ans

- s/p ca sein hormono-dépendant avec tumorectomie et radiothérapie
- Sous ttt Anti-aromatase
- Signales des bouffées de chaleur invalidantes, des troubles de l'humeur, une prise de poids, une sécheresse vaginale

Docteur, que me proposez-vous?

- Phytothérapie?
- Acupuncture?
- Lubrifiants vaginaux?
- Anti-dépresseurs?

Quelles sont les alternatives à la TSH?