

**UNIVERSITE PARIS VI – PIERRE ET MARIE CURIE**  
**FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE**

**ANNEE 2008 – N° 2008PA06G012**

**Thèse pour le doctorat d'état en médecine**

**Discipline : Médecine générale**

**Coline BÉGUÉ**  
**née le 03/04/1979**  
**Paris 14<sup>ème</sup>**

**LA FEMME MENOPAUSEE ET SON MEDECIN DANS L'HISTOIRE.  
LES TRAITEMENTS PROPOSES.**

*Thèse dirigée par Madame le Docteur Liliane Marmié, Maître de Conférences Associée à  
l'Université de Paris VI .*

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2008

**Président du jury:**

- Monsieur le Professeur Bruno CARBONNE, service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

**Membres du jury :**

- Madame la Professeur Françoise DURON, service d'endocrinologie, Hôpital Saint-Antoine, PARIS.

- Monsieur le Professeur Jean-Michel FOIDART, service de gynécologie-obstétrique, CHR de la Citadelle, Université de Liège, Belgique.

- Monsieur Jean-Yves PIERGA, service d'oncologie médicale, Institut Curie, PARIS.

- Madame le Docteur Liliane MARMIÉ.

## Résumé

C'est bien parce que la ménopause est un âge de la femme, et non une pathologie, que tout au long des siècles et dans toutes les civilisations elle est apparue incompréhensible aux yeux non seulement des médecins, mais de tous les hommes. Comment la médecine a-t-elle abordé "ce temps critique des femmes" (Dictionnaire Littré) ? Quels remèdes a-t-elle proposés, sur quels critères et avec quels résultats ? Une revue historique de la place de la ménopause dans la société, de sa prise en charge et de la prescription du THS nous a permis de mettre en évidence les enjeux de ce sujet complexe. Qu'en est-il des pratiques des médecins généralistes dans la prise en charge des femmes ménopausées et de leurs prescriptions de THS suite aux grandes études épidémiologiques anglo-saxonnes, qui ont créé un climat d'angoisse chez les femmes ménopausées et chez les prescripteurs. Pour tenter de répondre à ces questions, nous avons réalisé une enquête épidémiologique dans laquelle les médecins, mais aussi les patientes ont été interrogés ; Elle fait apparaître l'importance du médecin généraliste dans cette étape physiologique de la vie des femmes bien que celui-ci puisse rencontrer des difficultés dans la prise en compte de l'ensemble des informations concernant les différents traitements préconisés.

Cette étude peut éclairer le médecin généraliste dans son approche vis à vis de la ménopause et de sa prise en charge.

## Abstract

Menopause is an age of women, not a pathology. Along centuries and civilizations, menopause was hardly understood by physicians but also by men in general . How medicine has considered this "critical" age of women ? Which drugs have been proposed, what were criteria and efficiency ? A revue on the place of menopause in the society, on different treatments, in particular the Hormone Replacement Therapy (THS) allows us to clarify and to display stakes and challenges in this complex problem.

After the epidemiological studies performed in UK and USA and their related publications on THS, which have given rise to anxiety in both physician and woman communities, what is now the behaviour of towards THS and menopause treatment. In order to answer to these questions, we have conducted an epidemiological investigation to physicians and women. The general practitioners appear to have a crucial role in this physiological step of women. Nevertheless they are not always well prepared to take in account changing behaviour towards requies therapies.

This study devoted to these aspects of menopause can be hopefully of great use.

*Mots clés:* Ménopause - Histoire; Ménopause - hormonothérapie; Médecins généralistes; Pharmacoépidémiologie.

*Keywords :* Menopause - History; Hormone therapy ; Generals practitioners; Pharmacoepidemiology;

**Au docteur Liliane Marmié**

Pour sa disponibilité et son investissement dans la réalisation de cette thèse.

Mais également pour son ouverture d'esprit qui m'a permis d'aller jusqu'au bout de ce travail sortant en partie des voies académiques.

**Au docteur Deyon-Aventurier**

Pour son aide dans l'initiation de ce travail et pour la mise en place de cette enquête.

**A Laurent Richier**

Pour son aide et sa disponibilité dans la réalisation de cette enquête épidémiologique.

**Au professeur Jean-Michel Foidart**

Pour sa disponibilité, son intérêt et sa générosité qui vont me permettre de concrétiser le projet professionnel qui me tient tellement à cœur.

**A Jean-Pierre Bégué, mon père**

Pour sa patience, son soutien, son expérience et son aide qui m'ont permis d'aller au bout de cette thèse.

**A Mirna Martinez**

Pour son immense soutien et l'apport de son enseignement de la vie qui m'ont permis de dépasser mes doutes et mes angoisses.

**A Danièle Bonnet-Delpon**

Pour l'apport de ses réflexions et de ses nombreux conseils issus de son expérience universitaire, ainsi que pour son soutien.

**A toute ma famille** pour leur soutien et leur amour.

**A Roger et Mireille Nordmann** pour leur soutien et leurs encouragements.

**A tous mes amis** et en particulier à Dora, Emma, Florence, Hind, Karine, Liath, Nadia, Antoine, Greg, Nicolas, PH, Raphaël, pour leur soutien et leur amitié.

**A Benjamin Cozanet** pour sa patience et son aide, **au docteur Claude Thebault et aux laboratoires Besins International** grâce à qui la venue du professeur Foidart a été permise à ma soutenance de thèse et pour leurs ressources bibliographiques.

**A toutes les femmes et les médecins généralistes ayant participé à cette enquête.**

# *Sommaire*

<b>Introduction.</b>	5
<b>La ménopause à travers les civilisations et l’histoire.</b>	9
1. En Occident.	9
2. Les cultures non occidentales.	16
3. Conclusions.	26
<b>Histoire de la prise en charge de la ménopause.</b>	28
1. La médecine pré-hippocratique.	28
2. La médecine d’après Hippocrate.	30
3. Du Moyen Age à la Renaissance "médicale"	32
4. Du XVII <sup>ème</sup> au XIX <sup>ème</sup> siècle.	33
5. Le XX <sup>ème</sup> siècle.	39
<b>Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause.</b>	46
1. De l’extrait de testicules de cobaye à l’association estrogène-progestatif.	46
2. Historique du Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause à travers la société française de sa découverte à ce jour.	49
<b>Etude personnelle.</b>	91
<b>Conclusion.</b>	108
<b>Bibliographie.</b>	113
<b>Annexe I</b>	117
<b>AnnexeII</b>	
<b>Annexe III</b>	
<b>Annexe IV</b>	
<b>Annexe V</b>	

# Introduction

La ménopause est un vaste sujet qui touche autant la société que le monde médical. La prise en charge des femmes ménopausées a connu une évolution radicale au cours du siècle dernier. Cette étape physiologique de la vie des femmes a été dédramatisée grâce notamment à l'avènement du Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause (THS) et à la médicalisation de la ménopause qui en a découlé.

L'être humain est la seule espèce du règne animal chez qui les capacités de procréation de la femelle est limitée dans le temps. En effet aux alentours de cinquante ans, la femme épuise ses réserves ovariennes et perd ainsi définitivement sa capacité à procréer contrairement aux femelles des autres espèces animales, et même à l'homme qui peut procréer quasiment jusqu'à la fin de ses jours, quoique moins facilement. C'est de cette particularité physiologique de l'espèce humaine que naît le concept de ménopause. Depuis l'Antiquité, ce phénomène, quelque soit son appellation (ménopause ou autre), et ses troubles fonctionnels ont toujours été évoqués et même parfois décrits avec précision. Au travers de ces descriptions, on peut d'ailleurs observer que les désagréments subis par les femmes ménopausées et la façon dont elles les vivent sont éminemment variables selon les périodes de l'histoire et les civilisations. Cette variabilité a amené certains auteurs à privilégier une approche sociologique de la ménopause en proposant une théorie beaucoup moins médicale: pour eux le vécu serait lié au statut social de la femme ménopausée dans la société où elle évolue.

Ce phénomène ne semble pas récent dans l'évolution humaine, et son origine reste complètement mystérieuse à l'heure actuelle, malgré toutes les hypothèses émises pour essayer de répondre à cette question . Cette ignorance concernant la ménopause, jointe à la perte de statut social de la femme en tant que procréatrice a sans nul doute participé à la construction des mythes et des tabous dans lesquels ont baigné les femmes ménopausées à travers l'histoire et encore aujourd'hui dans certaines sociétés. Grâce à l'apport d'une réponse médicale et à la possibilité de proposer des traitements médicamenteux, les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS), la ménopause devient ainsi une "maladie" que l'on peut soigner et dont on peut parler. Bien que basée sur une explication simplificatrice résumant la ménopause à une simple carence hormonale, ce phénomène, que l'on a appelé "médicalisation de la ménopause", a grandement aidé cette dernière à se débarrasser de ses tabous.

Avec les grandes découvertes des sciences fondamentales, notamment avec l'essor de la chimie, la médecine se transforme radicalement au cours du 20<sup>e</sup> siècle grâce à la constitution d'un arsenal thérapeutique puissant. Les progrès de la biologie, l'émergence de la biologie moléculaire et la découverte des hormones et autres messagers ont permis de mieux appréhender la physiologie de la femme. La ménopause, comme les autres secteurs de la médecine, va également bénéficier de ces avancées et se voir proposer des traitements efficaces. La ménopause devient alors un phénomène de société et sa prise en charge, intéressant des centaines de millions de femmes des pays développés, va devenir un enjeu de santé publique. Cette évolution s'explique d'une part par l'augmentation considérable de l'espérance de vie, en particulier celle des femmes passant d'une moyenne de 47 ans à la fin du 19<sup>e</sup> siècle à une moyenne de 81,4 ans en 2001, d'autre part par l'explosion du statut traditionnel de la femme, notamment familial, découlant de l'accès des femmes au monde du travail et de la libération des mœurs, et enfin par la banalisation des notions de confort et de bien-être dans nos sociétés.

Jusqu'à la moitié du 20<sup>e</sup> siècle, l'évolution des moyens proposés dans la prise en charge de la ménopause est très lente et ce n'est qu'avec la découverte des hormones stéroïdiennes et de leurs rôles que les femmes ménopausées vont se voir pour la première fois proposer un traitement efficace pour soulager leurs maux. Le premier THS apparaît ainsi aux Etats Unis en 1942. Aidé par les nouvelles habitudes de la société de consommation, le THS va être l'objet d'une envolée commerciale fulgurante. Cependant après de multiples rebondissements et polémiques outre-Atlantique concernant de graves effets secondaires qu'il provoque (cancer du sein, risques cardio-vasculaires), les ventes vont s'effondrer dans un climat alarmiste à partir de 2002, aussi bien en Europe que de l'autre côté de l'Atlantique. Pourtant le risque de cancer du sein était suspecté depuis longtemps et même reconnu dans les notices d'information des THS destinées aux patientes. En fait, ce climat de panique a été créé par la publication d'enquêtes épidémiologiques qui seront repris dans des médias grand public. En effet, ce n'est qu'en 2002 et 2003, que les effets néfastes du THS sont objectivés pour la première fois par des études épidémiologiques dites "à haut niveau de preuve scientifique", leurs auteurs affirmant que la balance bénéfices/risques de la prise d'un THS devient inacceptable après une exposition de cinq ans. Relayée par les médias grand public, la diffusion des résultats de ces études fait l'effet d'une bombe dans la population des femmes ménopausées et dans le monde médical.

En France, les modalités de prescription du THS se sont rapidement distinguées de celles de la médecine anglo-saxonne. En effet, les médecins français prescrivent quasiment depuis le début de sa commercialisation en France, un THS associant un estrogène "naturel" à

administration percutanée associé à un progestatif. Ces habitudes, qui s'écartent de la pratique internationale, vont amener les experts français de la ménopause à parler de "THS à la française", introduisant ainsi la notion THS au pluriel et non d'un seul et unique THS. Elles vont être principalement à l'origine des polémiques françaises. Bien que divisés en chapelles, les spécialistes français de la ménopause vont parler d'une seule voix de "THS à la française", le distinguant ainsi des protocoles anglo-saxons, et vont réfuter les conclusions des études épidémiologiques en question. Les recommandations de l'Affsaps, inspirées de ces études épidémiologiques, seront contestées par les cliniciens. Pour rallier l'opinion à leur cause, les uns et les autres se serviront aussi bien de la grande presse que des canaux classiques de la communication scientifique. Comme aux Etats Unis, l'utilisation de THS en France chute de façon importante. En attendant, les études de haute qualité méthodologique nécessaires à la validation des pratiques françaises de prescription de THS sont toujours inexistantes. Ce n'est que cinq ans après la publication des premiers résultats de l'étude américaine WHI [1], une fois l'effet d'annonce dissipé, que les premières études françaises apparaissent, leurs résultats semblant donner raisons aux experts français de la ménopause.

Dans ce mémoire consacré à la prise en charge de la ménopause et à la prescription de THS, nous ferons dans la première partie un bref rappel historique du concept de ménopause à travers l'histoire et les civilisations jusqu'au début de la médecine moderne. Puis dans une deuxième partie nous évoquerons les prises en charge de la ménopause, ainsi que l'évolution de ces dernières durant ces mêmes périodes. Une troisième partie plus détaillée sera consacrée au THS. Nous reprendrons son histoire depuis sa découverte jusqu'au climat d'incertitude actuel le concernant. Cette partie nous permettra de présenter une analyse critique des différentes enquêtes épidémiologiques évaluant les effets bénéfiques et néfastes des THS de façon à tenter d'en donner une vision d'ensemble claire et actualisée avec l'objectif d'aider le médecin généraliste dans sa pratique quotidienne. Nous terminerons par une modeste enquête épidémiologique concernant l'évolution de la prise en charge des femmes ménopausées en France, à la lumière des polémiques nées de la publication des grandes études anglo-saxonnes. Nous avons réalisé cette enquête grâce à deux questionnaires. Le premier, destiné aux médecins généralistes, évalue les pratiques de ces derniers et leur évolution concernant la prise en charge de la ménopause. Le deuxième, destiné aux femmes ménopausées, objective ces pratiques et leurs évolutions et tente d'analyser la manière dont ces femmes ont vécu cette prise en charge. Volontairement nous avons limité cette étude aux pratiques des médecins généralistes, ceci pour plusieurs raisons : - bien que les gynécologues soient les premiers prescripteurs de THS en France, les femmes ménopausées semblent consulter plus souvent leur médecin généraliste durant cette période de leur vie, faisant de ces derniers leur premier

interlocuteur. - La politique de santé actuelle tend à favoriser la pratique de la gynécologie médicale de ville par les médecins généralistes, ceci en rapport avec la carence en gynécologues de plus en plus importante en France, et avec la suppression de la gynécologie médicale en tant que spécialité à part entière dans le paysage universitaire français. On peut donc supposer que le médecin généraliste va être de plus en plus sollicité pour assurer la prise en charge des femmes ménopausées et donc jouer un rôle de plus en plus important. - Par ailleurs, l'étude des habitudes de prescription de THS par les gynécologues français a déjà été effectuée par l'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) [2]. Pour toutes ces raisons il nous a donc semblé essentiel de faire cette enquête en ce qui concerne la médecine générale. L'analyse de cette enquête essayera d'apporter des éléments nouveaux à ce sujet si vaste en tentant de répondre à deux questions. La première sera de pouvoir confirmer que les grandes études cliniques anglo-saxonnes ont effectivement modifié la prise en charge des femmes ménopausées par les médecins généralistes en France et notamment leurs habitudes de prescription d'un THS. La deuxième cherchera à savoir si la médiatisation des résultats de ces études a modifié en profondeur la façon dont les femmes vivent la prise en charge de leur ménopause. De façon plus globale, cette étude va nous permettre de dresser un état des lieux, à échelle locale, de la prise en charge des femmes ménopausées en France.



# La ménopause à travers les civilisations et l'histoire

*"La ménopause n'est pas un sujet sur lequel on peut trouver beaucoup d'informations dans la littérature anthropologique...sujet censuré sinon tabou. Néanmoins, il apparaît de façon générale que le statut individuel a tendance à changer à la ménopause..."* Françoise Héritier [3].

Quelle que soit la civilisation et l'époque, la ménopause a toujours été un phénomène de société dans lequel se mêlent croyances et alchimie.

## 1. En Occident

Dans toutes les civilisations, l'intérêt de la société pour les troubles du sexe féminin (on entend par-là menstruations et ménopause) a toujours été lié à la place de la femme dans ces sociétés. En effet plus la femme était dotée d'un statut social important dans la société plus cette dernière et le corps médical prêtaient attention à leurs maux et tentaient d'y répondre.

L'Egypte antique est la seule civilisation de la haute Antiquité où la femme et l'homme sont dotés d'un statut social quasiment égal. Des descriptions de maux touchant les femmes sont retrouvées dans un grand nombre de papyrus. Tout laisse à penser que les troubles engendrés par la ménopause étaient pris en charge. Bien qu'aucun terme désignant cet état physiologique ne soit retrouvé dans les textes d'Egypte ancienne, le papyrus d'Ebers (1500 avant JC) souligne l'importance accordée par les Egyptiens à la durée des aménorrhées chez la femme [4].

Dans la majorité des autres civilisations occidentales, la Femme ne bénéficie pas d'un rôle social important et les rôles qui lui sont attribués se limitent à la procréation et aux tâches domestiques. Elles ne reçoivent pas une considération suffisante pour que l'on s'attarde sur leurs plaintes. Elles devront donc se résigner à leur triste sort sans que personne ne s'en préoccupe.

C'est le cas dans la Grèce pré-hippocratique, époque au cours de laquelle la ménopause était considérée comme un signe du destin divin et devait être considérée comme tel avec résignation.

La Grèce d'Hippocrate ne va pas en faveur d'une amélioration du statut social de la Femme puisqu'on lui retire même la gestion des tâches domestiques et qu'elle n'est plus assimilée qu'à la procréation. La ménopause la ramène alors au rang des "inutiles sociaux". Hippocrate (430 avant JC), s'intéresse à la ménopause en observant l'âge de survenue de la

cessation définitive des règles, ainsi qu'en étudiant les descriptions faites par les femmes des maux qu'elles subissent après cet événement, mais sans se préoccuper de leur vécu. C'est dans ce contexte qu'il élaborera sa théorie sur les capacités de migration de l'utérus dans le corps humain et le développement de la notion d'hystérie. C'est de lui que nous tenons la plus ancienne référence descriptive de symptomatologie de la ménopause. Il affirme qu'à la cessation des règles l'utérus peut migrer vers le cœur, entraînant ainsi vertiges et suffocations, ou encore vers la tête, occasionnant lourdeurs de tête et accidents hystériques. Pour désigner la ménopause, Hippocrate parle de "suppression" ou "arrêt" des règles [4]. Il pense que l'excès comme la suppression des règles apportent des maladies qui dépendent de l'utérus. Comme nous le verrons plus tard, les écrits d'Hippocrate contiennent plusieurs passages consacrés au traitement de la ménopause. Ces derniers ainsi que les connaissances empiriques grecques sur la physiologie féminine influenceront la médecine et seront sources de croyances médicales erronées qui persisteront jusqu'au XIXe siècle.

A l'époque romaine, la femme romaine est décrite comme passant son existence dans l'incapacité et la servitude; elle est exclue des affaires publiques, tout "office viril" lui est rigoureusement interdit et on la soumet à l'autorité d'un tuteur (établi dans l'intérêt du tuteur lui-même et non dans l'intérêt de la femme.). Bien que la femme romaine soit légalement plus asservie que la femme grecque, elle est bien plus intégrée à la société, elle dirige l'éducation des enfants, partage les travaux et les soucis de son époux et parfois se voit accéder à des statuts sociaux élevés. Des soins semblant répondre aux troubles liés à la ménopause sont évoqués dans les écrits de cette époque. Pline l'Ancien (23-73 après JC) parle de la "fin des règles" pour évoquer la ménopause. Les termes latins utilisés sont "cessatio menstruorum" ou "fine mensium"[4].

Les religions monothéistes ne vont pas non plus dans le sens d'aider les femmes à accéder à une meilleure position sociale, bien au contraire, elles vont les accabler d'un fardeau supplémentaire, celui d'être considérée comme impure lors de leurs menstruations.

Ainsi dans le Talmud, on retrouve un passage intitulé « Niddah » (menstruation, impureté) révélant que le seul aspect de la physiologie féminine ayant retenu l'attention des hébreux est celui concernant l'impureté de la Femme secondaire à ses règles. Pour la Femme hébreux de cette époque, la ménopause est donc l'occasion de retrouver sa pureté originelle[4]. Dans l'ancien testament, la ménopause est évoquée en ces termes, "le tribu périodique des femmes avait cessé pour Sarah".

L'avènement du christianisme apporte ses propres visions sur la menstruation ; Le sang des menstrues est assimilable au sang versé par le Christ sur la croix pour le rachat des péchés de l'Humanité [4]. De même le sang des menstrues existe pour rappeler aux chrétiens

qu'Eve pécha en croquant dans le fruit interdit et qu'Adam fut chassé à jamais du paradis par sa faute. Une femme doit donc se repentir et se sentir coupable, ceci avant même d'exister, à cause du simple fait qu'elle naquît et qu'elle est femme. Magnifique exemple du conditionnement et de la manipulation des mentalités des Hommes par la culpabilité née de la doctrine judéo-chrétienne. Il faudra attendre 1578 pour qu'un pape établisse une ordonnance pour ré-autoriser les femmes réglées à accéder aux sacrements de l'église (pendant plus de 12 siècles les femmes en seront privées).

Cette théorie mystique des "Femmes impures" va générer de nombreux tabous et interdits en rapport avec les menstruations, donc implicitement avec la ménopause, et avec les parties génitales des femmes.

A ces théories religieuses vont s'ajouter l'obscurantisme et les connotations mystiques du Moyen Age, influencés par la mythologie greco-romaine, qui confèrent au sang menstruel des pouvoirs maléfiques et vaudra à ce dernier d'être considéré, jusqu'au XIXe siècle, comme le pire des poisons. Alors commence la période où les femmes vont être poursuivies pour sorcellerie sous prétexte que leurs menstrues sont l'œuvre du diable [4]. Un mélange de croyances théologiques, médicales et populaires pèse lourdement sur la Femme. La ménopause est alors vécue comme l'arrêt du procédé d'élimination de ce poison. Les rares femmes arrivant à ces âges n'ont plus qu'à subir cette rétention de sang démoniaque, rendue responsable de nombreux maux chez ces dernières. Les problèmes gynécologiques ne pouvant être pris en charge par les médecins du Moyen Age du fait des tabous sexuels de la chrétienté, elles n'ont plus qu'à s'en remettre à Dieu...

Les siècles suivants ne sont que le reflet et la continuité des mentalités du Moyen Age, ni le statut de la Femme ni la ménopause et sa symptomatologie ne vont préoccuper les auteurs de cette époque. A la Renaissance, les femmes ménopausées, accusées d'être des sorcières, sont portées sur les bûchers. Dans ses essais, Montaigne attribue comme fonction la plus noble aux femmes ménopausées celle du ménage.

L'évolution des idées va se faire très lentement en allant de pair avec l'évolution du rang social des femmes dans la société. Il faut attendre le XVIIIe siècle pour assister à une amélioration, qui reste très relative, puisque initialement elle ne touche que les classes les plus élevées de la société. Les femmes commencent à parler de leurs problèmes "de femme", l'ouvrage d'Astruc paru en France en 1761, en est le reflet. Il sera le premier auteur à consacrer un chapitre entier à la ménopause dans un ouvrage de gynécologie. Il l'intitule "Accidents de la fin des menstrues" et y décrit les maux rapportés par les femmes ménopausées. Il y parle de "rougeurs de la face", "d'accidents vaporeux", de "maux de tête" et

autres "vapeurs hystériques" [5]. En Angleterre, Fothergill publie, en 1776, le premier article médical anglais traitant de la ménopause et de sa symptomatologie, il y parle "des accès de chaleur, de sueurs, d'insomnies et de cauchemars" que subissent les femmes ménopausées [6]. Il est à noter que ces deux auteurs n'associent pas la ménopause à un état pathologique. Ces ouvrages sont à l'origine d'un bouleversement des mentalités puisqu'en plus d'initier un mouvement d'intérêt pour ce sujet, ils reviennent sur la théorie de l'impureté du sang des menstrues en proclamant qu'il n'y a pas de différence entre ce dernier et le sang qui coule dans les veines de chacun. "Le sang menstruel est du sang sain et louable chez la femme bien constituée" (1761, Astruc) et "La menstruation n'est pas une évacuation de matière morbide et maligne. Sa rétention n'est jamais extrêmement grave car c'est seulement du sang vital" (1776, Fothergill). Ceci a permis l'initiation d'un changement des mentalités au sein des milieux intellectuellement développés en remettant en cause les théories mystiques selon lesquelles les femmes ménopausées deviennent des sorcières en accumulant du sang démoniaque en elles.

Il faudra attendre le XIXe siècle pour voir un véritable tournant dans l'évolution des mentalités de la civilisation occidentale concernant le développement du concept de la ménopause. C'est en France qu'apparaissent les prémices.

La fin du XVIIIe siècle est marquée par la révolution française et la fin de l'Ancien régime. Elle s'accompagne d'une amélioration du rang social de la Femme en France via la rédaction d'une déclaration des droits de la Femme et de la citoyenne par Marie Gouze, plus connue sous le nom de Marie-Olympe de Gouge, calquée sur la déclaration des droits de l'Homme et du citoyen de 1789. Olympe de Gouge est considérée comme la première féministe de l'histoire, elle lutta pour les droits civils et politiques des femmes, ainsi que pour l'abolition de l'esclavage des Noirs. Elle contribua également à l'instauration du divorce, dont le premier exemple en France, celui du Duc d'Orléans, fut prononcé en cette fin du XVIIIe siècle. Cette période peut être considérée comme le premier pas vers une libération relative des mœurs [7]. Malgré cette avancée pour la gente féminine, force est de constater que cette nette amélioration du statut social de la femme va de pair avec l'importance que vont prendre les critères physiques de féminité dans la reconnaissance de cette dernière. En d'autres termes, l'existence et la reconnaissance sociale de la Femme vont dépendre de son apparence, de ses traits physiques et de ses capacités sexuelles. C'est dans ce contexte que va se développer l'idée selon laquelle la ménopause est, pour la femme, synonyme de mort sociale. Comme l'attestent les propos du médecin de Gardanne: "La femme devient morose, inquiète, taciturne. Sans cesse, elle regrette des jouissances qui ne sont plus de son âge" [8], pour les

médecins français du XIXe siècle la ménopause est synonyme d'une perte majeure du pouvoir de séduction. Pour ces femmes, appartenant aux hautes sphères de la société, l'installation de la ménopause ainsi que la survenue de divers troubles physiques coïncide avec la perte de leur statut social. Dans ce contexte elles se considèrent comme malades.

Cependant, n'oublions pas que ce nouveau statut social ne touche quasiment que la bourgeoisie. La majorité de la population française étant rurale, la plupart d'entre eux n'auront jamais accès à un médecin et les tabous concernant la prise en charge des parties intimes féminines sont encore de rigueur dans les campagnes et tiennent les médecins à l'écart des pathologies gynécologiques. Pour les femmes appartenant au milieu rural la ménopause s'inscrit dans l'ordre logique des choses, les grossesses se succédant les unes aux autres, la ménopause s'installe généralement dans le prolongement de l'aménorrhée de la dernière grossesse. Il faudra du temps avant que la population féminine paysanne de cette époque évoque et émette des plaintes concernant les troubles liés à la ménopause. Sans compter que cette tranche sociale de la population française a une espérance de vie beaucoup plus limitée, en effet, en 1800 on peut approximativement dire que l'espérance de vie moyenne de la population était de 38 ans ce qui permet d'imaginer que relativement peu de femmes atteignaient l'âge de la ménopause.

Le XIXe siècle va voir, avec l'évolution du statut social de la Femme, se développer un intérêt grandissant du corps médical pour la santé de la Femme. C'est en 1816 que Gardanne publie le premier livre uniquement consacré à la ménopause et c'est dans ce dernier qu'apparaît pour la première fois le terme de "ménopause" dans le langage médical. Son ouvrage se nomme "Avis aux femmes qui rentrent dans l'âge critique" et Gardanne y écrit que "pour désigner la cessation des menstrues, je propose l'emploi de MENESPAUSIE" [9]. Son emploi va se généraliser à partir de 1842 grâce au traité de physiologie de Brierre de Boismont. On rappelle l'étymologie du mot "ménopause": en grec, *Menos* signifie *Règles* et *Pausis* signifie *Cessation*.

Cet intérêt grandissant va se traduire par l'éclosion d'un grand nombre d'écrits traitants de la ménopause dans lesquels apparaissent des termes issus du langage populaire utilisés au dépend du latin, pour évoquer l'âge de survenue de la ménopause. Ainsi on peut y trouver les expressions "temps critique", "âge critique", "âge de retour" ou encore "retour d'âge". Ces termes d'origine populaire persisteront dans la littérature médicale très tardivement puisqu'en 1948 un traité de médecine de Lemierre, de Gennes et Fiessinger utilise encore le terme "d'âge critique".

C'est dans ces travaux qu'on trouve pour la première fois des descriptions devenant de plus en plus précise des symptômes de la ménopause. En voici quelques exemples :

- En 1799, Chambon parle de "sueurs profuses, suffocations"[4];
- En 1802, Beclard évoque des "accidents hypochondriaques"[4];
- En 1824, Desormeaux décrit "vapeurs, plénitude du pouls, chaleurs de la face, céphalalgies, bourdonnements d'oreille, convulsions générales, douleurs lancinantes dans diverses parties du corps, migraines, inégalités de l'humeur avec manies, hallucinations et pleurs sans motif" [4];
- En 1844, Brière de Boismont rapporte "palpitations, feux, chaleur" [4];
- En 1866, Courty parle de «bouffées de chaleur, étouffements, palpitations, céphalées, vertiges, hystérie, sueurs»[4];

On y trouve également des descriptions d'irritabilité nerveuse, de névroses, de changements de caractère ou encore d'hystérie, dépression et mélancolie.

Les médecins de cette époque commencent à parler de "maladie climatérique". Le terme climatère a été repris par les Anglo-saxons, au XIXe siècle, du grec "klimakter" signifiant échelle, degré. Pour les Grecs, l'année climatérique signifiait année critique et une doctrine y était associée, basée sur le symbolisme des chiffres 7 ou 9 selon les écoles. Ainsi la 49<sup>e</sup> année (le produit de 7 par 7) était une année critique proche de la survenue de la ménopause. Par extension le climatère fut associé à une étape de la vie difficile à franchir, puis à la ménopause comme reconnaissance de la difficulté de ce cap à passer pour les femmes.

Le courant de pensées de ce début du XIXe siècle met les symptômes de la ménopause en rapport avec le mode de vie des femmes citadines. Gardanne affirme que la survenue et l'intensité de ces symptômes sont liées "aux tumultes de la passion, à la profusion des mets, à l'abus des parfums, au laisser aller à la jouissance de mille plaisirs..." [8], il rejoint les opinions de Beclard qui pense que ces symptômes sont la conséquence de mœurs trop libérés tels les "abandons fréquents aux jouissances de l'amour... par l'habitude de la bonne chair, par l'abus de vie et par les maladies vénériennes" [10]. Pour eux, plus une femme connaîtra une vie de débauche, plus la maladie climatérique sera intense et difficile à vivre. Les médecins français se laissent alors influencés par la théorie des bienfaits de "l'air libre et pur" d'Hippocrate ainsi que par le courant de pensées des Lumières, notamment par J.J. Rousseau qui prône les bonheurs du retour à la nature. Ils incitent donc leur patientes à prendre pour modèle de vie celui des femmes de la campagne qui, elles, sont si peu touchées par de tels symptômes... évidemment en omettant de prendre en compte les arguments soulevés plus haut concernant le fossé entre les femmes citadines et les autres.

Ce dynamisme médical concernant la ménopause est surtout le fait de la société française. L'Angleterre victorienne, qui "cantonnait impérieusement la femme au foyer" [11] reste très en retard par rapport à la position française. La femme anglaise du XIXe siècle doit

vivre la période de la ménopause comme un état de péché et de flétrissure et doit se résigner à cet état. Il faut attendre 1851 pour que le concept français de la ménopause soit importé outre-manche par un médecin irlandais Edward Tilt. Jusqu'à la fin du siècle, l'Angleterre subira une importante influence de la France dans ce domaine. On ne trouve que deux ouvrages médicaux anglais de cette époque consacrés à la ménopause et l'influence française s'en ressent puisqu'on y trouve des termes français tel que "temps critique" pour évoquer la ménopause.

La fin du XIX<sup>e</sup> siècle va voir apparaître l'émergence d'une nouvelle classe sociale avec la révolution industrielle, il s'agit de la classe ouvrière. Cette révolution industrielle va ouvrir une nouvelle ère pour l'évolution de la condition de la femme, ceci de façon historique, grâce à la machine qui annule la différence de force physique entre travailleurs mâles et femelles. L'essor explosif de l'industrie va engendrer une demande très importante de main d'œuvre. Malgré le flux d'une partie de la population rurale vers les villes, motivé par ce nouveau secteur économique, les travailleurs mâles sont insuffisants en nombre pour satisfaire cette demande, la collaboration des femmes devient donc nécessaire. La femme s'échappe ainsi du foyer et reconquiert une importance économique (qu'elle avait perdue depuis les époques préhistoriques), pour ce qui concerne les milieux urbains. La survenue de cette nouvelle catégorie sociale va jouer son rôle dans l'évolution de la perception et de la prise en charge de la ménopause dans la culture occidentale du XX<sup>ème</sup> siècle.

L'évolution de la représentation de la ménopause au XX<sup>ème</sup> siècle va dans le sens d'une médicalisation de la ménopause. Le principal moteur de cette médicalisation correspond à l'industrie pharmaceutique, intimement liée, comme nous le développerons dans la partie dédiée au Traitement Hormonal Substitutif (THS) de la ménopause, aux spécialistes de la gynécologie médicale. Cette évolution est toutefois le résultat de l'intrication de divers événements majeurs. Premièrement, les progrès spectaculaires de la médecine en terme de thérapeutique ont permis d'augmenter de façon spectaculaire l'espérance de vie des populations et du même coup d'accroître considérablement le nombre de femmes ménopausées. Deuxièmement, la découverte des hormones a ouvert un énorme marché aux industries pharmaceutiques qui, aidées par le développement de la communication via l'essor des médias, vont pousser à la consommation avec l'objectif de mettre sous THS le plus grand nombre de femmes ménopausées possible avec pour argument de prévenir l'ensemble des complications liées au vieillissement grâce aux hormones, cette partie sera également développée dans l'histoire du THS de la ménopause. Troisièmement, le combat des mouvements féministes pour la libéralisation des mœurs, incluant leur lutte pour la commercialisation de la contraception

hormonale, et pour leur émancipation va amener les féministes françaises à dénoncer "la non-médicalisation de la ménopause comme un reflet de la misogynie du corps médical" [12]. Ces arguments vont être récupérés par la gynécologie médicale et l'industrie pharmaceutique pour légitimer une intervention médicamenteuse systématique, avant même que sa pertinence soit solidement établie et que ses risques soient mesurés.

La médicalisation de cette étape physiologique de la vie d'une femme est à l'origine de conséquences sociologiques négatives et positives. Tout d'abord, rappelons qu'historiquement et culturellement, au XX<sup>ème</sup> siècle, la ménopause est toujours assimilée à une perte du statut social pour les femmes du XX<sup>ème</sup> siècle, émancipées ou non. En médicalisant la ménopause, la perte du statut social de la femme à la ménopause devient, implicitement, un fait justifié exclusivement par un phénomène naturel, limitant ainsi les débats sur la condition de la femme vis à vis de l'homme dans la société et donc sur les questions d'égalité homme-femme. Par ailleurs, cette médicalisation a eu un impact très positif au sein des communautés de femmes en France en les décomplexant d'en parler. Si jusque dans les années 1970-1980, la ménopause reste un sujet tabou dont il est choquant de parler même au sein du cercle familial, grâce à cette médicalisation et à la vulgarisation des informations médicales communiquées à la population générale via les médias, il devient possible de parler de la ménopause en France sans avoir honte ou peur de choquer autrui.

## **2. Les cultures non occidentales**

Nous allons essayer de montrer succinctement les disparités de représentations de la ménopause entre civilisations de cultures différentes.

### **2.1. L'extrême orient :**

L'extrême orient représenté historiquement par la Chine et le Japon a une vision du corps, de l'esprit et de la médecine fondamentalement différente de la vision occidentale que nous venons de voir. Ceci englobe également la conception de la ménopause dans ces sociétés. Cette perception ancestrale influence encore pleinement leur médecine actuelle.

Commençons par la civilisation chinoise où physiologie rime avec énergie. Il faut rappeler que comme en Occident, les dissections étant interdites, les médecins chinois avaient peu de notions sur l'anatomie, notamment sur l'anatomie des organes génitaux féminins. Par contre, ils s'intéressèrent très tôt à l'anatomie des organes génitaux externes de la femme et les décrivent en leur donnant des appellations très poétiques. Par exemple, la "précieuse porte" est la traduction du nom donné à la vulve. Traditionnellement, la femme est assimilée à



la lune et comme cette dernière, elle subit des variations mensuelles. De ce fait, les règles sont appelées « kinh nguyet » ce qui se traduit par « les règles lunaires » ou en traduction littérale "liquide fleur de pêcher". Les concepts de la physiologie chinoise des menstruations sont basés sur le travail de 2 méridiens qui, s'ils travaillent en équilibre, font que les cycles sont normaux, et sur ce même chiffre 7, que nous avons évoqué plutôt pour rappeler l'origine du terme "climatère". Les règles apparaissent à 14 ans ( 7 x 2 ) et cessent à 49 ans ( 7 x 7 ) quand l'énergie des reins qui commande l'utérus s'affaiblit. Le terme qui était utilisé pour évoquer la ménopause en ces temps anciens était "Oketsu" qui signifie "sang périmé". D'après ces mêmes concepts, tout changement dans le déroulement des règles peut amener des symptômes. La ménopause, soit l'Oketsu, peut donc amener des troubles variés mais qui n'apparaissent pas systématiquement.

Au Japon, la ménopause représente plus un concept qu'une entité réelle. Elle est considérée comme un passage de la maturité à la vieillesse. Traditionnellement, "konenki" est le terme qui désigne la ménopause, littéralement on peut le traduire par "période de changement". "Konenki shokogun" désigne le syndrome climatérique et "Konenki shogai" les symptômes qui y sont associés [12]. La littérature japonaise montre un intérêt précoce pour la physiologie gynécologique et ses pathologies. Le premier écrit évoquant ce sujet remonte au X<sup>ème</sup> siècle et rapporte aux menstruations 36 symptômes survenant à la puberté, lors de la grossesse et à la ménopause. Contrairement à l'histoire occidentale, cet intérêt de la société et du corps médical japonais semble indépendant du statut social de la Femme puisque ce dernier est défini comme inférieur à celui de l'homme et que la femme se doit d'être soumise à ce dernier. En 1867, Fukuzawa Yukichi écrit un essai intitulé "La femme est aussi un être humain". Néanmoins, les femmes japonaises sont également décrites comme dotées d'un certain pouvoir et d'une grande autonomie [12].

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le terme "heikei", qui signifie fin des règles, apparaît dans la littérature médicale par influence de la médecine allemande bien que le terme "konenki" reste le terme utilisé dans le langage populaire des japonais.

A notre époque, dans l'esprit populaire, la ménopause correspond à un ensemble de modifications physiologiques complexes amenant à divers désagréments et pas seulement à l'arrêt des règles. Des études ont montré la rareté des bouffées de chaleur parmi les japonaises ménopausées (12 % d'entre elles) et dans le vocabulaire médical japonais on ne retrouve aucun terme pour désigner ces dernières. De même elles ne décrivent aucun épisode de sueurs nocturnes. Par contre elles rapportent des maux de tête, des raideurs articulaires et des bourdonnements d'oreille. Pour le corps médical japonais la ménopause est une maladie du

luxe. Si on interroge des japonaises, la plupart sont contentes de ne plus avoir leurs règles, considèrent qu'elles peuvent dominer cette période de leur vie uniquement par leur volonté et le plus souvent rattachent ces symptômes à leur mode de vie. Le climatère est synonyme pour elles d'un passage dans une nouvelle étape de leur vie et la majorité d'entre elles n'y portent pas une grande importance [14]. Goodmann a eu l'idée de réaliser une enquête à Hawaï où la population féminine est composée à la fois de femmes d'origine japonaise et caucasienne, afin de comparer la symptomatologie présentée par les femmes ménopausées selon leur origine ethnique. Il conclut à l'absence de différence entre les deux populations, aussi bien en terme de symptômes rapportés par les femmes qu'en terme de fréquence de survenue de ces plaintes [4].

La ménopause dans les populations d'Asie du Sud-Est est un sujet très peu évoqué dans les publications. Une étude a été menée sur ce sujet par Agoestina à Java en interrogeant 1025 femmes d'une ville de plus d'un million d'habitants. Celle-ci n'a pas été simple car dans ce pays en voie de développement les femmes ne parlent pas de leur ménopause et encore moins quand l'interlocuteur est un homme. Des résultats intéressants en ressortent, montrant que la ménopause n'est pas un sujet qui préoccupe les javanaises et que ces dernières semblent avoir des soucis plus graves dans leur vie quotidienne. Les plaintes décrites sont peu fréquentes et correspondent en premier lieu à des vertiges et des maux de tête. Les bouffées de chaleur sont très rares [4].

Il est intéressant de voir ce qu'il se passe en Inde, ce vaste pays où hindouistes, chrétiens, musulmans, rajputs et sikhs co-existent, chaque caste ayant de plus ses propres coutumes et ses propres croyances. Rappelons que l'Inde est considérée comme un des berceaux de l'humanité. La religion a toujours été de la première importance dans cette civilisation où les médecins ont longtemps été des religieux. Elle a été influencée initialement par l'invasion arabe puis plus récemment par le colonialisme britannique qui importera, à la fin du XIXe siècle, le concept occidental de la ménopause.

Flint a, entre autre, étudié les conceptions des rajputs concernant la ménopause. Il faut d'abord rappeler que pour les rajputs, les menstruations sont synonymes de "purdah", avec pour conséquence la ségrégation hommes-femmes et des règles très strictes que les femmes n'ont d'autres choix que de suivre. Cette ségrégation s'envole avec la fin des règles et la femme ménopausée peut alors être libre de rendre visite à qui elle veut, d'être en présence d'hommes, de pouvoir parler, rire et boire avec eux et de participer aux décisions importantes pour le village. La ménopause est donc considérée comme un événement positif et est vécue comme une libération pour les femmes. Les conclusions de Flint sont très intéressantes puisqu'elles montrent une absence totale de plaintes chez les femmes ménopausées rajputs [4].

La culture sikh se rapproche en ceci de celle rajputs. En effet, la menstruation est considérée comme une impureté pour les sikhs, la ménopause leur permet donc de redevenir pure en plus de leur enlever tout risque de tomber enceinte. La fin de la fécondité est pour les femmes sikhs un évènement naturel et libérateur, ainsi qu'un apport de privilèges dans leur condition de femmes. Elles sont ainsi dispensées de préparer les repas familiaux, autorisées à donner des ordres aux femmes plus jeunes et récupèrent leur liberté de déplacements comme elles l'entendent, de même que dans la culture rajput [4]. La ménopause est un évènement important pour les femmes sikhs, contrairement aux autres populations féminines d'Asie, mais c'est un évènement positif et attendu, contrairement aux populations féminines occidentales.

Une enquête a été menée à Varanasi (270.000 habitants) par Sharma, pour étudier la population de femmes de cette ville. Elle est constituée quasiment exclusivement de femmes citadines ayant un niveau d'éducation élevé et appartenant de façon homogène aux différentes castes citées ci-dessus. Sharma montre que, contrairement à ce qui a été décrit pour les populations rajputs et sikhs vivant de façon traditionnelle, ces citadines présentent des symptômes similaires aux descriptions des populations de femmes ménopausées occidentales mais en plus intenses et plus fréquents. Il montre également que cette période de vie est associée à un stress important chez ces femmes [4]. Il semble donc que dans les milieux urbains indiens, la ménopause soit vécue avec autant d'intensité qu'en Occident. Dans la société indienne, la ménopause est un sujet tabou, mystique et dont la vision est aggravée par la désinformation et le manque de communication sur le sujet auquel participent aussi bien leur mari que les médecins qui ne portent aucun intérêt à ce sujet.

## **2.2. Le Moyen Orient :**

La civilisation musulmane du Moyen Orient est essentiellement régit par le Coran. La vision et le vécu de la ménopause n'échappent pas à la règle. Si on étudie la civilisation arabe au temps de son apogée (VI au XII<sup>ème</sup> siècle) et la médecine prestigieuse de cette époque on se rend compte qu'il existe très peu d'écrits sur la physiologie et la pathologie féminine. Il est donc difficile de savoir comment été perçu la ménopause à cette époque, mais on peut toute fois s'en faire une représentation du fait de l'attachement de cette civilisation aux traditions issues du Coran jusqu'à ce jour. D'après ce dernier, le sang menstruel est impure et rend par conséquent les femmes impures lors de leurs menstruations. La ménopause constitue donc un passage du statut de femme impure à celui de femme pure. Pour illustrer ce fait, certains mouvements à tendance sectaire de l'Islam n'acceptent d'initier les femmes aux principes de leur religion qu'une fois que ces dernières sont ménopausées, c'est le cas de la communauté druze.

Du fait de nombreux interdits sexuels rapportés par le livre sacré, il est strictement interdit pour un homme de pratiquer un examen gynécologique. A ceci s'ajoute l'impossibilité pour une femme d'accéder à la profession médicale, on comprend ainsi mieux la raison pour laquelle la gynécologie est très peu présente dans l'histoire de la médecine arabe.

Alors que l'on pourrait penser que, comme pour les femmes rajputs et sikhs, la ménopause est attendue et espérée par les femmes musulmanes, en fait c'est le contraire, la ménopause est un événement redouté et caché par ces dernières, qu'elles ne veulent surtout pas aborder, ne serait ce qu'avec les médecins, par peur que leur entourage apprenne qu'elles sont ménopausées. En arabe littéraire, les expressions utilisées pour exprimer la ménopause sont négatives, on peut les traduire par "âge du désespoir, de la vieillesse", "lorsque la fécondité l'abandonne". Cette crainte tient à une explication simple mais source d'une importante angoisse pour elles. Il s'agit de la polygamie qui fait partie des préceptes traditionnelles du Coran. Malgré des lois publiées dans certains pays depuis les années 50 visant à limiter ou interdire cette dernière, elle fait encore partie intégrante de la culture musulmane. Les femmes ménopausées redoutent et n'avouent pas leur ménopause par peur d'être répudiées par leur mari du fait qu'elles ne sont plus fertiles [12]. On comprend dès lors la difficulté qui existe pour réaliser une enquête sur le thème de la ménopause et le fait qu'il existe aussi peu de données sur les manifestations engendrées par la ménopause dans cette population.

Dans la société marocaine, la ménopause signe la mort sociale et personnelle de la femme. Dans le discours social, "une femme qui ne saigne plus est morte sexuellement et celle qui continue le coït au-delà de cette limite est folle".

Soumaya Naamane Guessous, sociologue marocaine, a réalisé une enquête au Maroc auprès de 360 femmes et 360 hommes vivant aussi bien en milieu rural qu'en milieu urbain. La conception de la ménopause la plus souvent énoncée correspond au modèle selon lequel le sang nettoie, élimine le "trop plein" et par conséquent les troubles apparaissant à la ménopause découlent de cette accumulation de sang qui fragilise le corps. Elle constate que l'ensemble des femmes interrogées redoutait ou avait redouté l'arrivée de la ménopause, qu'aucune d'entre elles n'avait pu donner une définition plus ou moins scientifique de la ménopause. Les troubles les plus fréquemment rapportés sont de la nervosité (98%), une fatigue générale (85%), des insomnies (85%), des bouffées de chaleur (75%), un état dépressif (71%), des douleurs articulaires (70%), une dyspareunie (48%), une transpiration excessive (46%) et des céphalées (33%). Elles remarquent également que les femmes analphabètes décrivent des plaintes supérieures à celles ayant réalisées des études primaires. Parmi les

femmes interrogées, 12% d'entre elles reliaient ces troubles à la ménopause et 79% les reliaient à des maladies ou à de la sorcellerie [13].

Si on s'intéresse au jeune pays qu'est Israël et à sa population composée de communautés d'origines diverses mais majoritairement de culture juive, on se rend compte que de façon similaire à la communauté musulmane les menstruations sont synonymes d'impureté, que cette idée ancrée dans l'esprit populaire a pour origine le livre sacré qu'est le Talmud et que les femmes juives ménopausées, bien que débarrassées de leurs menstruations et donc de leur titre de femmes impures redoutent et essayent de cacher leur ménopause comme le font les femmes musulmanes. A titre anecdotique, il est rapporté qu'une des pires insultes en hébreu est "mamsour ben niddah" ce qui signifie fils de menstruée [4].

Actuellement on peut toutefois modérer cette conception car les valeurs hébraïques tendent à s'estomper du fait de l'influence occidentale auprès des générations les plus jeunes. Moaz a voulu étudier les différents symptômes apparaissant à la ménopause chez des femmes israéliennes, originaires de pays différents, et comparer leur fréquence de survenue et leur intensité en fonction du pays d'origine de ces femmes. Les pays d'origine sont l'Europe centrale, les pays du Golfe Persique, la Turquie, l'Afrique du Nord et l'Arabie. Les conclusions sont qu'il n'existe pas de différence significative dans les symptômes décrits selon l'origine ethnique de ces femmes et il pose l'hypothèse que les modes de vie du pays d'adoption semblent jouer un rôle non négligeable dans la symptomatologie de la ménopause [4].

### **2.3. L'Afrique :**

Il ne sera pas possible d'étudier et d'évoquer l'histoire de la ménopause à travers les sociétés africaines ceci pour plusieurs motifs. En premier lieu, nous savons que l'Afrique possède une culture et une histoire basées sur la transmission orale, aucun texte n'est disponible, ceci quel que soit le thème abordé. Nous n'avons donc pas de traces des représentations de la ménopause et de sa prise en charge dans les sociétés africaines. Par ailleurs, l'Afrique est composée de nombreuses communautés organisées par ethnies, ayant chacune leurs coutumes, leurs croyances et leurs conceptions. Il est donc impossible de regrouper l'ensemble des expériences de la ménopause en une seule vision. Chaque tribu possède sa propre vision des choses. La troisième difficulté est liée à l'espérance de vie des africains. Si au tout début du XX<sup>ème</sup> siècle en France seules 3 femmes sur 20 continuaient à vivre après la ménopause, on peut supposer qu'elles étaient encore moins nombreuses en Afrique, les femmes ménopausées africaines devaient être des "spécimens rares". Nous

aborderons l'exemple de quelques cultures de façon à montrer la diversité de ces représentations.

*Celles où la ménopause est associée à un événement redouté par les femmes :*

De nombreux pays africains ont vu les croyances animistes se syncrétiser avec l'Islam lors de son extension. C'est le cas au Sénégal par exemple, où l'on retrouve le même problème lié à la polygamie que dans les sociétés arabes musulmanes. La femme ménopausée se retrouve alors confrontée au risque de se voir délaissée par son mari qui va préférer aller honorer et s'occuper de ses épouses les plus jeunes. Il en résulte des histoires déchirantes au sein des familles où la jalousie amène à des drames. Ainsi l'épouse la plus âgée se retrouve isolée et déprimée se laissant mourir à petit feu, ou encore la doyenne des femmes se venge de sa cadette en la martyrisant/torturant psychologiquement (harcèlement moral, dévalorisation en public, insultes,...) ou physiquement (violences, brûlures,...). Par ailleurs, dans ces pays récemment islamisés, les tabous sexuels sont majeurs aggravant le manque de communication sur les pathologies féminines et freinant une éventuelle amélioration de leur prise en charge.

Cette atmosphère pesante liée à la polygamie existe également dans la tribu des Mashona, au sud du Zimbabwe, où la femme en devenant ménopausée, se voit perdre sa fertilité et encourt alors le risque de se faire répudier par son mari au profit d'une nouvelle épouse plus jeune et donc fertile. Elle est alors menacée de perdre toute existence sociale jusqu'à ce qu'un de ses fils soit en âge de pouvoir la prendre sous sa protection. Ben Moore a étudié la symptomatologie survenant à la ménopause chez 50 femmes Mashowa. La prédominance des troubles psychologiques sur les troubles fonctionnels est frappante puisque 58 % de ces femmes sont touchées par des troubles psychiques à type d'anxiété, de symptômes dépressifs, d'insomnie et d'irritabilité, alors qu'elles sont 43% à souffrir de bouffées de chaleur. Ben Moore attribue cette importante survenue de troubles psychologiques chez les femmes ménopausées au stress engendré par la peur de se voir répudiée par leur époux [4].

Les femmes de la tribu Gisu en Ouganda ont également une expérience négative de la ménopause puisque à l'occasion de l'arrêt de leur menstruations elles perdent leur rôle social de mère et se retrouvent rejetées de la société [15]. Kaufer constate une recrudescence de suicides chez les femmes Gisu à l'âge de survenue de la ménopause [4].

Dans certaines sociétés africaines la femme ménopausée est considérée comme dangereuse, au même titre que les femmes n'ayant pas eu d'enfant ou se retrouvant veuves. Leur argumentation tient au fait que n'évacuant plus le sang dit impure des menstruations, elles accumulent alors de la chaleur, c'est ainsi qu'elles risquent de se voir accuser de sorcellerie.

*Celles où la ménopause est assimilée à une expérience positive pour les femmes:*

Wilbush fait remarquer que dans les cultures traditionnelles, quelle que soit la tribu, l'arrêt des menstruations ne perturbe pas les femmes africaines. Ceci car elles connaissent peu les menstruations au cours de leur vie génitale. En effet, elles se marient juste après la puberté, ont leur premier enfant rapidement après, puis les grossesses se succèdent faute de moyens contraceptifs et d'absence de contrôle des naissances. La ménopause représente donc l'arrêt de la fertilité plus que l'arrêt des menstruations, et est vécue comme un soulagement [4].

Les femmes zoulous deviennent socialement plus importantes à la ménopause et très peu de symptômes associés à cette période sont rapportés, elles ne s'en plaignent aucunement au contraire [4].

Les femmes ménopausées de la tribu Lugbara (Ouganda) deviennent socialement les égales de l'homme et peuvent exercer leur autorité sur tous les enfants de la tribu [4].

Chez les Qémant, population hébraïque d'Ethiopie, la ménopause s'assimile à la fin de l'impureté de la femme. La ménopause permet aux femmes d'accéder au droit de rentrer dans les sites sacrés et de toucher aux aliments rituels, ce qui leur était interdit auparavant [4].

Il en est de même pour les femmes Bantous Nyika en Tanzanie qui avec la ménopause accèdent à certains droits tels que celui de faire sécher leurs vêtements aux fenêtres car ils ne sont plus contaminés, et à qui ont confèrent des pouvoirs divins tels que bénir les armes avant les batailles ou purifier le village en cas d'épidémie. Cette société, comme d'autres, traite les femmes ménopausées presque comme des hommes comme en témoigne le mot utilisé pour désigner la ménopause, dérivé de la notion de femme devenant un homme [16].

#### **2.4. L'Amérique :**

De même que pour le continent africain, il est impossible de représenter par une vision unique la conception de la ménopause sur le continent américain. En effet, du fait de son histoire particulière et des nombreuses communautés d'anciens indigènes et colons, on ne pourra citer qu'un nombre limité d'exemples de ces diverses représentations.

Si on cherche à se renseigner sur la représentation de la ménopause en Amérique du sud, on ne retrouve que peu de notions, et celles que l'on retrouve sont imprégnées de l'influence du catholicisme, mélangées à des croyances populaires. On peut citer comme exemple une coutume bolivienne du peuple Chiriguanos. Lors de la survenue des premières menstrues chez la jeune fille Chiriguanos, des femmes ménopausées rentrent dans la hutte de cette dernière, armées de bâtons et se précipitent pour chasser le serpent responsable par son audace de l'apparition des menstruations chez les jeunes filles. On retrouve l'allusion au serpent tentateur du paradis et l'idée que les menstruations existent pour rappeler le péché originel

d'Eve aux Hommes. Ce sont les femmes ménopausées qui sont chargées de ce travail car elles seules sont suffisamment pures pour pouvoir chasser le serpent et s'opposer au péché originel [4]. Nous n'avons pas de données sur d'éventuelles plaintes rapportées par les femmes en rapport avec leur ménopause.

Concernant l'Amérique centrale, nous disposons d'un peu plus de documents grâce aux études menées sur la culture maya. Cette civilisation précolombienne semble avoir été très influencée par l'astrologie, notamment pour la construction de ses coutumes et de ses croyances. Le corps est représenté à l'image de l'univers et la santé dépend de l'harmonie de la personne avec les différents Dieux. Les mayas avaient connaissance des cycles menstruels et les troubles liés aux menstruations étaient pris en charge. Il semblerait, selon interprétation, que la ménopause pouvait être associée à des troubles car on retrouve le terme "ya zayoma" qui est traduit par "mal de mer de femme" [4]. Les études menées sur la civilisation maya actuelle, dans l'état du Yucatan au Mexique, montrent la persistance d'un mode de vie traditionnel découlant des modes de vie précolombiens. La femme âgée est très respectée dans la culture maya ceci en rapport avec la fin de ses menstrues. La femme réglée fait peur dans la société maya, même à son mari, car il est dit que cette dernière transporte le vent du diable, elle est donc amenée à restreindre ses activités et son alimentation. La ménopause a tout lieu d'être attendue avec impatience puisque, selon la croyance populaire, cela signifie que la femme a évacué la totalité du sang impure qu'elle gardait en elle... Elle est vécue comme une étape de libération et d'épanouissement social et amoureux, la vie des femmes ménopausées devient exempte de restrictions et elles peuvent s'adonner aux relations sexuelles sans craindre de grossesse [17]. Ces mêmes femmes mayas ne décrivent aucun troubles, notamment pas de troubles vasomoteurs ni ostéoporose, durant cette période de leur vie d'après Beyenne qui a mené ces études [18].

Si on regarde la population féminine mexicaine de façon plus globale, on constate que la ménopause est vécue comme un événement positif assimilé à l'arrêt des grossesses et que certaines croyances attribuent aux femmes ménopausées l'acquisition de pouvoirs surnaturels de guérisseuse.

La population d'Amérique du Nord est d'une part constituée des minorités amérindiennes hôtes, "en voie de disparition" du fait de leur éradication par les anciens colons européens, et d'autre part par ces anciens colons devenus depuis la communauté dominante démographiquement et socialement parlant. A ces deux communautés se rajoutent la communauté afro-américaine initialement et majoritairement constituée par l'importation des esclaves puis plus récemment par les flux de l'immigration depuis les Caraïbes et l'Afrique,



ainsi que la communauté latino-américaine ayant émigré d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale. Concernant la minorité de cette population, à savoir les amérindiens, leurs visions de la ménopause ont, encore à l'heure actuelle mais peut être plus pour très longtemps, conservé leur indépendance de cultures.

Ainsi, dans la culture Navajo la ménopause n'existe pas en tant que concept, elle est simplement assimilée à l'arrêt des règles et les femmes ménopausées n'associent aucun symptômes à cette dernière. Par ailleurs, des plaintes formulées par les femmes approchant la cinquantaine ont été recensées et étudiées mais aucune de ces plaintes ne correspond aux symptômes habituellement décrits par les femmes ménopausées.

Pour les communautés Mohaves et Iroquoises, les femmes ménopausées se voient accéder à une amélioration de leur statut social. Les femmes Mohaves se voient devenir les égales des hommes et accéder à des rôles sociaux importants au sein de la communauté, ainsi on vient leur demander conseil. Il en est de même pour les femmes Iroquoises, elles sont alors chargées de contrôler la nourriture et ont un droit de veto sur la guerre.

Si on revient à l'autre partie de la population d'Amérique du Nord force est de constater que la représentation et la symptomatologie de la ménopause sont complètement assimilable aux descriptions occidentales. Trois remarques intéressantes sont toutefois à faire. La première est que malgré la diversité des origines de cette population (Afrique, Amérique centrale et du sud, Europe) il n'y a pas de différences observées entre ces femmes vivant dans des endroits communs. Deuxièmement, on retrouve peu la problématique du "nid vide" dans les familles de quakers américains traditionnels, contrairement à en Europe où cette dernière est avancée comme facteur favorisant au vécu négatif de la ménopause chez les femmes européennes, ceci car ces derniers ont très souvent des enfants après 40 ans et le plus souvent ces enfants ne sont pas encore adultes et indépendants lors de la survenue de la ménopause chez leur mère. Le troisième point est une étude effectuée par Davis à Terre Neuve, dans le village de Greyrock comprenant 700 habitants. Dans ce petit village reculé vivant de la pêche, les femmes ont un statut très important puisque les hommes partant en mer pendant la plus grande partie de l'année, ce sont elles qui gèrent la vie du village. En dehors de l'épanouissement social qu'elles peuvent y trouver, les autres avantages y sont l'absence de tabous concernant la gynécologie d'une part et d'autre part l'attachement et la reconnaissance que leur portent leurs enfants. Alors que Davis s'attend à observer chez ces femmes un vécu positif de leur ménopause, il constate avec surprise qu'elle constitue une expérience négative pour ces femmes et que leurs plaintes sont superposables de par leurs caractéristiques aux descriptions des femmes occidentales des pays industrialisés.

## **2.5. Le Pacifique et l'Océanie :**

Le statut de la femme dans cette région du monde est généralement là aussi plus élevé après la ménopause qu'avant notamment au sein de la Famille. De plus elles deviennent respectées et parfois vénérées du fait de l'acquisition de la sagesse et de pouvoirs magiques à cette étape de leur vie. Ainsi elles accèdent à des fonctions qu'elles seules peuvent remplir telles que sage-femme, guérisseuse, sorcière, médium, initiatrice, marieuse,... Il en est ainsi dans les tribus Ulithi et Palau de Micronésie, chez les Tiwi d'Australie et dans les tribus du Pacifique nord .

## **3. Conclusions :**

A la vue de ce qui précède, on peut constater qu'à l'heure actuelle le vécu et la perception de la ménopause dans la majorité des civilisations du monde sont différents de ce que l'on peut observer en France et de façon plus globale dans les pays industrialisés d'Occident, bien que du fait de la mondialisation ces différences ont tendance à s'estomper.

De nombreuses théories ont été avancées au XX<sup>ème</sup> siècle essayant d'expliquer ces disparités selon les civilisations. Theisen & al. tentent de classer la ménopause selon deux approches : L'une biomédicale, concernant surtout les pays industrialisés, selon laquelle la ménopause est vécue comme une maladie, liée à la carence estrogénique, avec pour symptômes majeurs les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale plus ou moins associés à d'autres troubles physiques ou psychologiques; et l'autre socioculturelle, concernant surtout les pays non industrialisés, approche selon laquelle la ménopause correspond à un phénomène naturel dont l'évolution est liée au statut social de la femme. De nombreux sociologues avancent l'hypothèse que les symptômes survenant lors de la ménopause résultent essentiellement des difficultés d'acceptation de la ménopause dans nos sociétés industrialisées. Que cette dernière est vécue comme une punition et une injustice face à la société qui glorifie le culte de la femme jeune et sexuellement attirante. Au contraire, dans les sociétés traditionnelles où l'évolution du statut social de la femme s'élève avec la ménopause, les symptômes rapportés sont peu importants. De même pour Daniel Delanoé, les femmes ménopausées obtenant une amélioration de leur statut social se déclaraient peu ou pas symptomatiques au contraire des femmes perdant leur identité sociale avec la survenue de la ménopause qui présentaient de nombreuses plaintes invalidantes. A cela s'ajoute l'existence de croyances positives ou négatives qui vont également jouer un rôle dans l'apparition et l'intensité des symptômes décrits.

Il semblerait que d'après ces théories sociologiques le vécu de la ménopause découlerait bien plus des représentations que s'en font les femmes que d'une simple conséquence biologique d'un déficit hormonal.

On peut toutefois se poser une question. Même s'il paraît évident que de nombreux et divers facteurs (biologiques, génétiques, culturelles, psychologiques, sociologiques,...) entremêlés interviennent dans l'apparition de ses symptômes et le vécu de la ménopause par les femmes. Notre société n'est-elle pas entrain d'essayer amoindrir l'importance des facteurs biologiques et hormonaux ? Dans notre société où les inégalités entre les deux sexes vont en s'amenuisant de plus en plus, on trouve des femmes vivant sereinement leur ménopause, sans croyance négative vis à vis de cette dernière, sans facteur favorisant retrouvé dans leur histoire personnelle, et malgré tout présentant des symptômes climatiques. Selon les théories décrites ci-dessus ces mêmes femmes devraient être peu ou pas symptomatiques or force est de constater que ce n'est pas le cas et que certaines d'entre elles présentent des symptômes très invalidants. De même, on pourrait citer l'exemple contraire de la femme bafouée, qui accumule les facteurs favorisant de se voir vivre une ménopause horrible et qui bien au contraire ne présente quasiment aucune gêne. De même si la fréquence de survenue et l'intensité de ces symptômes est plus le fait de facteurs psychosociologiques que de facteurs hormonaux comment explique-t-on la régression des symptômes et l'amélioration décrite comme spectaculaire par les patientes mises sous THS sans l'existence d'une psychothérapie concomitante ?

Le plus sage est peut être de s'empêcher de tomber dans la tentation de vouloir réduire la ménopause à l'une ou l'autre mais de rester ouvert comme l'illustre si bien l'expression connue de H.Rozembaum "Il n'y a pas une, mais bien des ménopauses".

# Histoire de la prise en charge de la ménopause

De multiples moyens thérapeutiques visant à "traiter la ménopause" ont été mis en place au cours des différentes périodes de l'histoire. Leur diversité et leur excentricité, en fonction des diverses civilisations et des différentes périodes de l'histoire, pourraient parfois les faire considérer comme des pièces sorties d'un musée de la torture. Evidemment cette réflexion n'est pas réservée à la gynécologie, un grand nombre d'autres exemples existe dans l'histoire de la thérapeutique et il est acquis que la thérapeutique médicale efficace n'est véritablement apparue qu'à partir de la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Dans le cas de la gynécologie, on peut même dire qu'il faut attendre 1930 pour obtenir des avancées significatives avec le développement de l'opothérapie.

Les grands savants de l'histoire sont à la fois alchimiste, médecin, philosophe et parfois même un peu sorcier. Dans le domaine médical, l'absence de connaissances physiopathologiques fait que des théories étaient élaborées sans aucun fondement ou de façon empirique. Ces dernières étaient basées sur une logique intuitive, déduites de courant de pensées arbitraires, ou héritées du passé. C'est l'ère de la médecine intuitive. Les moyens thérapeutiques utilisés découlaient d'une part de raisonnements rhétoriques et d'autre part de la médecine traditionnelle, qui s'est révélée, depuis, à l'origine de la découverte de nombreux principes actifs utilisés de nos jours. Puisque les théories concernant l'anatomie et la physiologie féminine sont à l'origine des thérapeutiques utilisées, on ne peut évoquer l'un sans l'autre. Nous reprendrons donc succinctement ces divers grands principes, chaque époque ayant son orientation propre.

## 1. La médecine pré-hippocratique

### 1.1. L'Egypte antique:

La traduction de papyrus (papyrus d'EBERS, papyrus de KAHOU, papyrus Edwin Smith) montrent que les Egyptiens rendaient l'utérus et la ménopause responsables de l'apparition, chez la femme, de nombreux troubles de localisations diverses [4]. Considérant que l'utérus était à l'origine de ces maladies, il était donc logique pour eux de traiter ces maux en visant l'utérus. Le principe curatif était de décongestionner ce dernier par l'utilisation de substances censées favoriser le retour des règles ou "tirer en dehors le sang d'une femme". Ainsi les fumigations, injections et douches vaginales étaient une pratique courante, et parmi le catalogue de produits utilisés à visée décongestionnante on pouvait absolument tout

trouver : de l'huile, du limon du Nil (terre ou fines particules entraînées par les eaux et déposées sur le lit et les rives), du vin, de l'oliban, de la résine de térébinthe, de l'urine d'âne, du lait de femme, des excréments, du suc de necha (plante aquatique des bords du Nil), de l'oignon, du gailic, plus ou moins associés les uns aux autres. On retrouve également la description de pessaires formés de touffes de laine imbibées de produits divers à introduire dans le vagin, de concoctions d'écorces de cèdre et d'oignons écrasés à appliquer sur la région périnéale ou encore de préparations à base de sefet, cumin, galène, oliban doux à s'appliquer régulièrement sur le bas ventre. La voie orale est aussi utilisée puisque, comme décrit dans ces papyrus, on fait manger aux femmes le foie d'un âne ainsi que des amandes ou de la machite trempées dans du lait de vache, on leur prépare des potions à boire à base de caroube séchée, de chacha, de lait de vache et d'henon ou encore à base d'onam, d'huile et de bière douce.

### **1.2. Le peuple hébraïque :**

Du fait de la rareté des écrits médicaux, nous disposons de très peu de renseignements sur ce sujet. Mais d'après les récits du Talmud, il semble que la plupart des moyens thérapeutiques, concernant la prise en charge des femmes ménopausées, utilisés à cette époque faisaient surtout appel à des mesures hygiéniques et sanitaires. On rappelle que pour les hébreux, la ménopause correspond à l'étape de la vie où la femme "redevient pure", certains auteurs posent l'hypothèse que pour les hébreux, dans ce contexte, il n'était pas utile de traiter les femmes ménopausées.

### **1.3. La Chine ancienne :**

Comme nous l'avons déjà abordé dans le premier chapitre consacré à la vision de la ménopause à travers les civilisations, la Chine détient des théories médicales bien à elle. Comme dans beaucoup de civilisations traditionnelles on retrouve de nombreux recueils de préparations médicinales, issues de la très riche pharmacopée traditionnelle chinoise. Portant des noms très poétiques, de nombreux remèdes étaient consacrés aux maladies des femmes (troubles des menstruations, douleurs articulaires,...). Signalons l'acupuncture, une des branches originales de la médecine traditionnelle chinoise, largement utilisée depuis fort longtemps. Les plus anciennes aiguilles d'acupuncture qui ont été retrouvées en Chine sont en cuivre et dateraient de 2600 ans avant JC.

### **1.4. La Grèce pré-hippocratique :**

Cette civilisation mêlait à la fois incantations religieuses poly-déistes, cataplasmes de miel, tampons et fumigations, ainsi que des saignées comme prescriptions pour les maux des femmes.

## **2. La médecine d'après Hippocrate [4]**

### **2.1. La Grèce d'Hippocrate (Ve siècle av. JC) :**

Les philosophes grecs, tel qu'Aristote, affirment la pureté du sang menstruel. Ils tentent d'expliquer la menstruation par le fait que la femme aurait plus de sang et serait plus "chaude" que l'homme. Pour Aristote, la périodicité des règles est due à l'influence de la lune "qui a domination sur les êtres humides comme la femme", le facteur déclenchant étant pour lui en rapport avec un déséquilibre chaud-froid, c'est la théorie lunaire. Dans le même état d'esprit, Empédocle nous explique que la ménopause est liée à un phénomène progressif de refroidissement de l'organisme de la femme aboutissant à l'arrêt des menstruations.

C'est Pythagore qui va contester cette idée de la pureté du sang menstruel en introduisant l'idée que bien au contraire "les règles sont un processus purificateur, chargé de l'élimination des poisons accumulés dans l'organisme". C'est ainsi qu'apparaît la théorie des cloaques selon laquelle tout ce qui sort des orifices inférieurs est sale et répugnant. A noter que les premiers écrits où l'on trouve une description des sécrétions génitales féminines sont ceux d'Alcmeon, disciple de Pythagore.

Comme évoqué précédemment, Hippocrate, appuyé par Platon, révolutionne les idées sur la physiopathologie féminine avec sa théorie des migrations de l'utérus au sein du corps, qui serait à l'origine des divers maux des femmes. Les traitements destinés aux femmes ménopausées découlent en partie de cette théorie. Ainsi, on retrouve des protocoles tels que la patiente se doit de respirer des substances nauséabondes en même temps qu'on lui pratique des fumigations vaginales odorantes, ceci dans le but de refouler l'utérus de la tête de cette dernière et de l'attirer vers sa position originelle, et ainsi de faire régresser les plaintes dont est sujette la patiente. Par ailleurs, la recommandation d'Hippocrate de réaliser 2 saignées par an aux femmes ménopausées, pendant les 3 ou 4 années suivant l'arrêt de leurs menstruations, restera dans les mœurs médicales jusqu'à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. De même, les connaissances empiriques grecques sur la physiologie féminine resteront les supports de croyances médicales erronées, sans apporter de preuve d'une amélioration de la qualité de vie ou de l'espérance de vie de ces dernières. On retrouve aussi la description de pessaires à visée décongestionnante, de cataplasmes, d'ovules ou encore de divers objets ayant reçu des incantations et destinés à être placés sur la région malade.

Il faut noter qu'Hérophile, considéré comme le premier anatomiste de l'histoire et également un des fondateurs de l'école médicale d'Alexandrie, est le premier à évoquer l'existence des ovaires et des trompes.

## 2.2. La Rome antique :

La médecine romaine est l'héritière de la médecine grecque. En effet, vers 200 ans avant JC, les médecins grecs arrivés à Rome transmettent leurs connaissances et leurs idées aux médecins romains, de telle sorte que les théories grecques se voient adoptées par l'empire romain. Sans faire d'avancée notable, ils reprennent quasi-littéralement les termes de Platon en se les attribuant ("la matrice, viscère ressemblant de très près à un animal,... est friand d'odeurs parfumées et se dirige vers elles...la matrice est comme un animal à l'intérieur de l'animal" Aretée de Cappadoce, II<sup>ème</sup> siècle après JC).

Toutefois, les romains prenaient en compte les pathologies féminines et tentaient de les prendre en charge. Leur théorie se basait toujours sur le caractère vénéneux du sang menstruel. La ménopause correspondant à l'arrêt de son évacuation, il était alors logique de penser que la ménopause était responsable d'une rétention de toxiques à l'origine des divers maux survenant chez les femmes ménopausées ou chez celles souffrant d'aménorrhées. L'objectif du traitement des femmes ménopausées était de favoriser le retour des menstruations afin d'évacuer les poisons du corps de la femme comme cela se passait avant l'arrêt des menstruations. Les emménagogues (*substances favorisant le flux menstruel*) les plus connus et les plus largement utilisés sont l'armoise (le plus ancien, il est déjà décrit par Hippocrate et Galien), le safran (le plus utilisé), la rue et la sabine (surtout utilisée pour les avortements), Galien recommande l'utilisation de vapeurs de vinaigre en cas d'"obstruction utérine après la cessation des règles". De façon plus générale, pour les médecins romains, il est bon d'assurer l'évacuation des poisons du corps quel que soit leur mode de sortie, de telle sorte que les saignées et l'usage des plantes purgatives étaient très appréciés.

On retrouve également dans les anciens textes la description de la prise en charge de symptômes précis: pour les céphalées et les palpitations, les femmes doivent boire de grands verres de feuilles de chou macérées ; pour "ramollir la rigidité des parties", on leur recommande la décoction d'armoise. On peut même observer une ébauche de l'opothérapie, qui restera pour de longs siècles sans lendemain, avec des prescriptions utilisant des testicules de crocodile et des préparations à base de sang menstruel.

Parallèlement à cette médecine traditionnelle, les rituels religieux avec offrandes et prières aux différents dieux romains, l'héliothérapie et la physiothérapie jouent un rôle très important dans la santé des romaines. Les bains sont vivement conseillés et largement employés à la survenue de la ménopause (apparition des premiers thermes au IV<sup>ème</sup> siècle avant JC, Grèce antique).

A noter que trois courants idéologiques se distinguent à cette période :

- Pline l'ancien (23-79 après JC) explique dans son ouvrage "Histoire naturelle" que rien n'est plus malfaisant que le sang menstruel. Par sa seule présence une femme en période de menstruations est responsable de la destruction de tout ce qui l'entoure, elle rend aigre le vin, stérile les plantations agricoles, fait pourrir les fruits, rend enragée les chiens et finit par empoisonner son propre corps lorsque la fin des règles survient [21]. Ces croyances correspondent aux convictions populaires de cette époque mais elles sont également à l'origine des représentations populaires de la femme menstruée et de la femme ménopausée qui seront véhiculées durant tout le moyen âge. On devra attendre le XIX<sup>ème</sup> siècle pour que ces dernières soient réfutées et disparaissent complètement des esprits.

- Soranos d'Ephèse (98-138 après JC), est considéré comme le premier médecin spécialisé en gynécologie obstétrique, il considère la ménopause comme une étape physiologique de la vie des femmes et non comme un phénomène pathologique. Dans ce sens, il remet en cause la démarche de traiter systématiquement les femmes ne présentant pas ou plus de menstruations, ainsi que l'ensemble des moyens thérapeutiques utilisés. Les arguments qu'il avance sont d'une part le danger potentiel que peuvent induire ces thérapeutiques sur les femmes traitées et d'autre part l'absurdité et l'impossibilité de vouloir changer l'évolution naturelle de la vie notamment lorsque ces mêmes femmes ne souffrent d'aucun mal. Parmi ses théories, il développe l'idée que les menstruations servent d'aliment au fœtus et déclare également que l'utérus n'est pas indispensable à la vie, qu'il peut être retiré sans engendrer la mort [22].

- Galien (131-201 après JC) effectua une bibliographie de plus de 300 ouvrages sur l'état des connaissances de son époque. Sa rédaction étant contemporaine de l'ascension du christianisme, ceci valu à son écrit d'être reconnu et utilisé comme référence médicale durant tout le Moyen âge. On y trouve des notions anatomiques où y sont décrits précisément l'appareil génital féminin, de même que l'hypophyse. Bien que Galien reprenne la théorie de Soranos d'Ephèse selon laquelle le sang menstruel intervient dans l'alimentation du fœtus, il considère que les menstruations sont liées à un excès de sang cyclique, et que cet excès trouve son origine dans le mode de vie des femmes qu'il qualifie de "oisive et sédentaire". C'est la théorie pléthorique.

### **3. Du Moyen Age à la Renaissance "médicale" [4]**

#### **3.1. Le Moyen Age :**

Cette période de l'histoire est pauvre autant en terme d'avancée médicale qu'en terme d'évolution des mœurs, notamment vis à vis du statut de la femme dans la société. De fait, les théories de Galien et d'Hippocrate restent des dogmes, et pour le malheur des femmes, la prudence et le bon sens de Soranos d'Ephèse sont oubliés. Du coup tous les moyens sont bons



pour évacuer les poisons du corps des femmes et pour aider au retour des menstruations quand ces dernières cessent : lavements, vomitifs, sudorifiques, purgatifs, emménagogues, saignées, etc... Aux croyances empiriques s'ajoutent de nombreux rites issus des mythologies grecque, romaine, hébraïque, chrétienne et germanique. Ainsi, on fait boire aux femmes ménopausées de l'urine de chèvre pour provoquer le retour des règles (l'urine étant une déjection ayant la même connotation que les règles et la chèvre étant un animal de sacrifice dans le culte d'Artémis, la protectrice des femmes), les malaises sont combattus par l'utilisation d'organes de lièvre (le lièvre étant associé aux dieux de la fertilité dans la mythologie grecque et germanique) et le port d'amulettes visant à éloigner les esprits diaboliques est largement pratiqué. Enfin, l'importance d'une bonne hygiène de vie pour les femmes ménopausées revient progressivement à la mode.

Comme cela a déjà été évoqué plutôt, le Moyen Age a effectivement été une période de régression pour la femme. L'état d'esprit de la société médiévale est basé sur un système féodal où la femme n'a pas de place si ce n'est celle d'être le vassal de l'homme, quel que soit le milieu auquel appartient ce dernier. Cet état d'esprit est toutefois commun à de nombreuses autres civilisations appartenant à de nombreuses périodes de l'histoire, et pour certaines encore d'actualité au XXI<sup>ème</sup> siècle. Cette régression est illustrée par le fait que seules les femmes appartenant aux classes supérieures de la société, c'est à dire à la noblesse et aux cours galantes, ont accès à ces soins ; et d'autre part que les problèmes intimes des femmes, à l'image des femmes sont considérés par les médecins comme subalternes, c'est une des raisons pour la quelle pour ne pas "importuner" et "salir" le médecin, ce sont les sages femmes qui prennent soin des femmes le plus souvent.

### **3.2. La Renaissance "médicale" (XVI<sup>ème</sup> siècle) :**

Bien que les idées sur la physiologie de la femme restent ancrées aux croyances de la médecine hippocratique et ne connaissent aucune avancée, l'anatomie de la femme va connaître un véritable essor. Pare, Vésale et Fallope sont à l'origine de planches d'anatomie très précises des organes génitaux féminins. Vésale est le premier à utiliser le terme "d'utérus" pour désigner l'organe dénommé jusqu'alors "matrice". Fallope décrit avec précision les ovaires, appelés "testicules femelles" et les trompes. Il donne à ces dernières le nom de "tubes utérins".

## **4. Du XVII<sup>ème</sup> au XIX<sup>ème</sup> siècle [4]**

### **4.1. Le XVII<sup>ème</sup> ou l'essor de l'anatomie :**

Les bases de l'anatomie ayant été établies au XVI<sup>ème</sup> siècle, les prémices de la

physiologie apparaissent avec les auteurs du XVII<sup>e</sup> siècle :

- Régnier de Graaf décrit pour la première fois les follicules ovariens et le corps jaune.

Il affirme que les œufs sont produits par les ovaires.

- Riolan précise l'anatomie hypophysaire.

- Harvey remet en cause les théories lunaire d'Aristote et pléthorique de Galien en donnant naissance à la théorie mécaniste, pour expliquer le phénomène des menstruations. Pour lui, le saignement dépend de la balance entre la quantité et le mouvement du sang d'une part, et la résistance des organes à son passage d'autre part. Il émet l'hypothèse d'une relation étroite entre les fonctions ovariennes et utérines.

#### **4.2. Le XVIII<sup>ème</sup> et le XIX<sup>ème</sup> siècles : ou quand l'observation supplante la rhétorique :**

Pinel déclarait "c'est en voulant tout expliquer qu'on a encombré la médecine de théories et d'hypothèses vaines, et que l'on s'est écarté sans cesse de la vraie route de l'observation et de l'expérience". Malgré le bien fondé de cette constatation perspicace, ce courant de pensée ne va pas se généraliser rapidement. Au XVIII<sup>ème</sup> siècle, seuls quelques rares érudits viennent contredire les idées reçues héritées du passé, mais au XIX<sup>ème</sup> siècle des idées et des pratiques plus rationnelles vont réussir à émerger et à se concrétiser. Elles vont permettre une évolution importante des connaissances en gynécologie et aboutir à la naissance d'une « gynécologie véritable... qui a pour but d'étudier et de soigner sérieusement les maladies des femmes" comme Jean Louis Faure l'exprima en 1911.

Malgré l'intérêt passionné des auteurs du début du XVIII<sup>ème</sup> siècle pour l'utérus, ces derniers conservent une vision négative du cycle menstruel ainsi qu'un profond dégoût pour le sang menstruel. En 1718, l'obstétricien Dionis écrivait encore "l'utérus est la plus noble et nécessaire partie de la reproduction ; elle n'en est pas moins un égout par lequel les périodes sont évacuées chaque mois". C'est durant la deuxième moitié du XVIII<sup>ème</sup> siècle, que la notion non fondée de sang impur sera remise en cause et qu'un véritable bouleversement des mentalités au sein de la communauté médicale prendra effet. Astruc, en France, et Fothergill, en Angleterre, restituent au sang menstruel sa véritable nature en déclarant qu'il s'agit d'un "sang sain et louable" (*Astruc, 1761*) et non "d'une matière morbide et maligne" (*Fothergill, 1776*). Du même coup, la femme ménopausée ou souffrant d'aménorrhée n'a plus à subir les accusations démoniaques dont on l'accablait.

A cette époque, la théorie mécaniste d'Harvey, bien qu'infondée, est en plein essor. Simson (en 1729), Astruc (en 1761), Fothergill (en 1776) et Chambon (en 1799) la reprennent pour expliquer les mécanismes de la menstruation par ses principes purement mécaniques. Ils s'appuient également sur ses principes pour avancer des théories censées expliquer la

survenue de la ménopause. Pour Simson, c'est le vieillissement qui est en cause. L'âge serait responsable d'une augmentation des résistances utérines au passage du sang au point que l'écoulement du sang par l'utérus devient impossible provoquant ainsi l'arrêt définitif des règles. Haller reprendra cette théorie en 1779. Pour Astruc, deux phénomènes interviennent dans la cessation définitive des règles. D'un côté il existe une diminution, suivi d'un tarissement complet de ce qu'il appelle "humeur lymphatique" et de l'autre une augmentation progressive de la rigidité de la paroi des veines utérines [5].

*Remarque* : Astruc avait élaboré une théorie des menstruations imposant 3 conditions: l'existence d'une pléthore locale de la matrice (1), d'un phénomène de compression vasculaire (2) et de vaisseaux lymphatiques intra-utérins (3), qu'il appelle vaisseaux vermiculaires, sécrétant "l'humeur lymphatique". Pour lui, toute la pathologie gynécologique découlait d'un dérèglement de ces vaisseaux vermiculaires)

Bien que sa rhétorique ne soit pas fondée de façon rigoureuse, Astruc fut le premier à évoquer l'importance du rôle des ovaires sur les vaisseaux utérins. Cullen reprendra cette hypothèse par la suite. Fothergill, lui, reste beaucoup plus pragmatique en écrivant "les règles cessent lorsqu'elles ne sont plus nécessaires... une quantité de sang n'est pas créée ; les vaisseaux utérins, qui ne sont plus alimentés, se collapsent par degrés et ceci sans interruption de la santé des individus" [6]. Encore une fois, Astruc et Fothergill innovent et révolutionnent les mentalités en affirmant avec conviction que la ménopause n'est pas un état pathologique mais une étape physiologique de la vie des femmes.

Les idées d'Astruc et de Fothergill ont déclenché un véritable engouement pour la ménopause chez les auteurs du XIX<sup>ème</sup> siècle. En France, trente thèses ont été consacrées à ce sujet au cours des trente premières années de ce siècle. Certes le mécanisme des règles n'est toujours pas résolu, et chacun y va de son hypothèse, mais la théorie de l'effet délétère du sang menstruel est définitivement rejetée par la communauté médicale, de même que la théorie lunaire censée expliquer le déterminisme des menstruations. Voici les principales étapes de la découverte de la physiologie gynécologique qui nous permettrons par la suite de mieux comprendre comment les savants du XIX<sup>ème</sup> siècle ont appréhendé la ménopause:

- Bichet et Smith ont été les premiers à émettre l'hypothèse que le sang des menstruations résulterait d'une desquamation de la muqueuse utérine.

- Parallèlement, grâce à l'identification de l'ovocyte au sein du follicule par Von Baer en 1827, Coste (en 1837) et Gendrin (en 1839) vont réussir à établir que l'ovulation est un phénomène constant et périodique alors que leurs prédécesseurs pensaient que l'ovulation se

produisait uniquement en cas de coït, comme il l'avait observé chez la lapine. Suite à ces travaux, la relation existant entre l'ovulation et les menstruations est fortement pressentie.

- En 1840, Négrier d'Angers posait l'hypothèse suivante : "le flux menstruel est directement lié à une fonction des ovaires amenant tous les mois une vésicule de De Graaf à maturation". Il est rejoint par Tilt, qui en 1851 déclare "l'utérus a été considéré comme une partie fondamentale du système génital féminin, une propriété qui en réalité appartient à l'ovaire", et Emmet, en 1887 conclut par cette phrase "l'utérus et tous les organes génitaux ne sont que les annexes de l'ovaire". A partir de là apparaît la théorie ovarienne de la menstruation qui vient enterrer la théorie utérine. Dechambre (en 1873), Courty (en 1881) et Viault (en 1889) viendront la confirmer ultérieurement et ce dernier écrivit "l'ovulation d'un œuf non fécondé provoque la menstruation".

- L'énoncé de la théorie ovarienne va rapidement faire suspecter le rôle et l'existence des hormones en attendant leur découverte au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Voici quelques citations qui illustrent cette évolution. En 1895, Jayle déclarait "l'ovaire est une glande à sécrétion interne". Alors que jusqu'en 1886 le corps jaune était défini comme une simple cicatrice de l'ovulation, Prenant, en 1898, avec l'aide des travaux de Sobotta, aboutit à cette conclusion "le corps jaune est une glande à sécrétion interne temporaire et sécrète un principe actif non encore isolé. Son rôle est de supprimer les ovulations pendant la gestation.... L'avortement répété de certaines femmes serait lié à l'absence de fonctionnement du corps jaune".

C'est dans ce contexte d'avancée majeure des connaissances de la physiologie gynécologique qu'apparaissent les prémices de la physiologie de la ménopause. Tilt, toujours très en avance sur ses contemporains, avance en 1851 que "l'origine des maladies de la ménopause est ovarienne...Je ne prétends pas connaître la nature de cette influence, mais je suppose quelle est similaire à la montée en puissance des ovaires à la puberté". Le concept des hormones n'existant pas encore, il tente malgré tout d'expliquer l'origine de ce bouleversement ovarien par des phénomènes nerveux. A noter que Tilt, en 1870, réalisa la première étude épidémiologique, basée sur 500 dossiers médicaux, concernant la ménopause. En 1873, Dechambre remarquait que la survenue de la ménopause et celle de l'atrophie de l'ensemble des vésicules de De Graaf coïncidaient au cours de la vie génitale de la femme. Ce sont les travaux de Labadie-Lagrave qui furent les plus pertinents l'amenant, en 1898, à constater que "les troubles variés que l'on observe chez la femme à la suite de l'ablation des ovaires et ceux que l'on observe au moment de la ménopause, résultent de la suppression de la sécrétion interne des ovaires".

Bien que le XIX<sup>ème</sup> siècle soit une période fondamentale pour le développement de la

rigueur du raisonnement scientifique, les connaissances physiologiques des médecins restent malgré tout insuffisantes pour espérer proposer des traitements efficaces. C'est pourquoi les médecins du XVIII<sup>ème</sup> et du XIX<sup>ème</sup> siècles proposaient aux femmes ménopausées un large éventail de moyens thérapeutiques tout au plus inefficaces, quand ils ne se révélaient pas dangereux. Comme nous allons le voir, un grand nombre de ces prescriptions restent empruntées aux siècles précédents, malgré l'évolution des points de vue. En effet, il ne s'agit plus de chercher à évacuer, à tous prix, les poisons du corps ou à rétablir les menstrues pour évacuer les poisons qui s'accumulent du fait de la cessation des règles, et qui finissent par empoisonner le corps de la femme, mais de traiter la pléthore utérine secondaire à l'arrêt des règles. Malheureusement pour les patientes, les moyens utilisés restent les mêmes, indépendamment des théories, et hélas l'abstention n'en fait pas partie. Seuls quelques rares médecins comme Fothergill émettent l'idée que certains des symptômes et des maladies survenant à la période de la ménopause pourraient être la conséquence des traitements auxquels sont soumises les femmes ménopausées. Malheureusement là encore, aucun crédit ne sera accordé à ces discours raisonnables.

Les principales thérapeutiques utilisées pour soigner les maux attribués à la ménopause au cours du XVIII<sup>ème</sup> et du XIX<sup>ème</sup> siècles étaient les suivantes:

a) *Les saignées* : elles sont très en vogue auprès des médecins, ils en usent quelle que soit la pathologie à traiter. Elles représentent le traitement de choix de la ménopause et tous les auteurs du XVIII<sup>ème</sup> et du XIX<sup>ème</sup> siècles les préconisent avec l'objectif d'éloigner le sang de l'utérus, selon les modalités formulées par Galien, c'est à dire en petites quantités et toujours au bras. A noter que ces pratiques seront perpétrées par certains médecins jusqu'en 1948 qui recommanderont de petites saignées pour supprimer les bouffées de chaleur. Dans cette même logique, on retrouve :

- *Les sangsues* : également très prisées, au XIX<sup>ème</sup> siècle, on en importe environ 40 millions tous les ans en France. Selon l'effet désiré, elles sont appliquées dans diverses zones. Ainsi on en place sur le col utérin et la vulve, selon Gardanne, sur les grandes lèvres, d'après Chambon, de façon à réduire la pléthore utérine. Guibbout recommande de les appliquer au niveau de l'anus pour traiter les "accidents congestifs de la tête" liés à la ménopause. Elles sont également appliquées au niveau de points stratégiques comme l'aîne, l'hypogastre ou les lombes, avec l'idée de dévier la trajectoire du sang allant à l'utérus.

- *Les ventouses et les scarifications*, suivant cette même logique, sont placées et pratiquées dans les mêmes zones que les sangsues. Chambon, Courty et Pozzi les préconisent.

b) *Les vésicatoires* (ce sont des médicaments topiques provoquant l'apparition

d'ampoules cutanées, utilisés dans le but de provoquer une révulsion, c'est à dire de provoquer un afflux de sang dans une région déterminée de manière à dégager un organe atteint de congestion ou d'inflammation) : à base de feuilles de choux et de lierre, ils sont, comme les ventouses et les sangsues, appliqués sur les bras, les lombes, l'aîne et l'hypogastre afin de dévier le flux sanguin allant à l'utérus.

c) *Les purgatifs* : On retrouve une grande variété de produits utilisés selon les prescriptions de chacun. Fothergill utilise des purgatifs légers comme la "*trictura fara*" et l'aloès, Astruc emploie le tamarin, la rhubarbe et des décoctions d'armoise ou de matricaire (*il s'agit de la camomille*) mais en recommandant un usage modéré de ceux ci. Le sulfate de magnésie et les purgatifs salins neutres sont préconisés par Fabre et Pozzi, ceux à base de séné, rhubarbe et magnésie par Gardanne. L'utilisation des purgatifs dans le but de diminuer la pléthore utérine se poursuivra jusqu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle.

d) *Les diurétiques* : Leur utilisation dans le cadre de la ménopause est initiée par Astruc. Il en définit deux classes, les infusions de capillaires (*fougères à pétioles très fins*), thé, sauge et mélisse correspondant aux diurétiques légers, et ces mêmes infusions passées sur des cloportes pilés et réduits en pâte avec le sel admirable de Glauber sont considérés comme les diurétiques forts. Labadie-Lagrave vise la sédation des "syndromes utéro-ovariens" par l'emploi d'écorces de "*viburnum prunifolium*".

e) *Les emménagogues* (médicament censé favoriser le flux menstruel): A partir du moment où Astruc et Fothergill restituent au sang menstruel son caractère bénin et introduisent l'idée que la cessation des règles est un phénomène naturel et déterminé, ils ne peuvent que se révolter contre leur utilisation. Malgré tout, quantité de médecins du XIX<sup>ème</sup> siècle vont continuer à vanter leur mérite. A titre d'exemple, on peut citer Desormeaux, Dechambre, Bouchut, Soulier ou encore Courty qui rencontre un immense succès avec ses célèbres "pilules de Courty" associant tous les emménagogues les plus répandus des anciennes civilisations (rue, sabine, aloès et ergot de seigle).

f) La femme souffrant d'hystérie, encore considérée à cette époque comme une conséquence de la ménopause, est soignée par des breuvages associant fleurs de tilleul, eaux de noix distillées et teinture de myrrhe ou encore à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle par des injections intra-vaginales d'eau chaude.

g) Sans en comprendre l'origine, le prurit vulvaire est bien pour les médecins du XIX<sup>ème</sup> le fait de la ménopause. Ils tentent de le traiter par une large palette de méthodes allant de produits bénins (tisanes émollientes, décoction de sureau, application d'infusions de cerfeuil, de camphre et de nitrate d'argent sur les grandes lèvres, pommades à base de zinc,

badigeonnage à la teinture d'iode) à la chirurgie mutilante pour les prurits rebelles (la vulvectomie d'Orthmann et Schroeder, la résection des muqueuses de Kustner ou encore l'exérèse des nerfs honteux internes que proposait Tavel), en passant par diverses recettes dont on peut facilement imaginer l'agressivité iatrogène pour les patientes (pommades au soufre, bains de siège au bicarbonate de soude, application de bichlorure de mercure, onguent à l'arsenic,...).

h) *Les traitements chirurgicaux* font, comme on vient de le voir, partie des options thérapeutiques utilisées pour le grand malheur des patientes. En dehors du prurit rebelle, on tente de traiter les névroses attribuées à la ménopause en pratiquant des clitoridectomies, de sédater les douleurs pelviennes en réalisant des ovariectomies bilatérales ou encore Malgaigne effectue la section d'une lèvre du col utérin pour soigner ce qu'il appelle les "névralgies utérines".

i) *Les mesures hygiéno-diététiques* sont également remises au goût du jour dès le XVIIIe siècle. On conseille aux femmes ménopausées de côtoyer un climat pur et tempéré, d'éviter la coquetterie et l'utilisation de cosmétiques, les repas doivent être sobres et légers, d'éviter toute forme d'oisiveté telles que peuvent l'être la danse, les veillées prolongées, le sommeil excessif ou encore la vie de courtisane, enfin elles doivent se maintenir dans une douce tranquillité et fuir tout objet ou toute situation "*capable d'émouvoir sa sensibilité, d'allumer son imagination*" comme le rappelle Gardanne dans les six principes qu'il nomme "*circumfusa*", "*applicata*", "*ingesta*", "*exernenga*", "*gesta*" et "*percepta*". L'ensemble du corps médical vante leurs effets bénéfiques et les recommande en complément de toutes les mesures que l'on vient d'énumérer. Raciborski résume l'idée générale ainsi "*les exercices du corps dont le résultat est d'augmenter plus ou moins la transpiration cutanée et qui remplacent jusqu'à un certain point les effets de l'ancienne évacuation périodique. Grâce à cette sage direction du régime, on peut espérer passer tranquillement le passage de l'âge critique et conjurer les orages auxquels est exposée la santé de la femme. N'oublions pas de recommander aux femmes parvenues à cet âge, l'abstinence la plus absolue des plaisirs vénériens, les congestions utérines provenant du coït ne pouvant se dissiper par l'hémorragie périodique... la nourriture doit être d'autant plus légère aux approches de l'âge critique, qu'elle a été plus riche pendant les années précédentes*".

## **5. Le XX<sup>ème</sup> siècle [4]**

Le XX<sup>ème</sup> siècle correspond à une intense période de découvertes qui va concerner tous les domaines de la science en général, la biologie et la médecine en particulier. Les avancées

scientifiques dans le domaine de l'endocrinologie ne seront pas reprises ici, car elles s'éloignent trop de notre propos, La seule découverte des hormones stéroïdiennes correspondrait à elle seule à une thèse à part entière.

Avant la découverte de l'hormonothérapie, qui sera succinctement abordée plus loin, et de façon contemporaine aux débuts de cette dernière, de nombreux traitements médicaux et paramédicaux ont été proposés aux femmes ménopausées. Nous allons rapidement les reprendre ce qui nous permettra d'aborder les alternatives au traitement hormonal substitutif existant de nos jours.

## **5.1. Les Traitements non médicamenteux :**

Des traitements non médicamenteux sont proposés dans la prise en charge de la ménopause; certains d'entre eux ont déjà été évoqués précédemment du fait de leurs origines remontant parfois à la plus haute Antiquité :

### **5.1.1. La crénothérapie (la médecine via les cures thermales):**

Elle est préconisée chez la femme ménopausée pour favoriser le retour des menstruations interrompues récemment, pour supprimer les bouffées de chaleur, pour dissiper les troubles de la circulation veineuse mis en rapport avec la survenue de la ménopause ou encore améliorer la trophicité des muqueuses génitales via la stimulation hypophysaire qu'elle engendrerait. En 1957, Canel aurait montré qu'après un traitement par crénothérapie, les frottis cervico-vaginaux de femmes ménopausées présentaient à nouveau les caractères d'une bonne imprégnation oestrogénique.

### **5.1.2. L'hélio thalassothérapie :**

Issue des coutumes de la Rome antique attribuant au soleil et à la mer la vertu de rendre les femmes heureuses, on vante à nouveau ses mérites avec une nouvelle théorie non fondée qui se veut scientifique. C'est Malcovatti qui est à l'origine de cette dernière. Selon lui, l'activité folliculaire ovarienne serait stimulée par l'exposition solaire via les infra-rouges.

### **5.1.3. La pelothérapie :**

Il s'agit de soigner des maux par des bains de boue. Ses premières consommatrices remontent à l'Egypte Antique (on en retrouve des descriptions dans le papyrus Kahoum). Au XX<sup>ème</sup> siècle, elle est remise au goût du jour et ceux qui la prescrivent la considèrent proche de l'hormonothérapie de part ses effets. En 1934, Vogt déclare que "le taux de folliculine sanguin et urinaire s'accroît chez les femmes après les bains de boue contenant ces substances végéto-minérales..." et Stanca affirme que les boues du lac de Tekirgol, en Roumanie, contiennent des estrogènes et il recommande aux femmes ménopausées de s'appliquer cette



boue sur le corps de façon à lutter contre la carence en estrogènes de la ménopause.

#### **5.1.4. L'électrothérapie :**

L'électricité de faible puissance est utilisée dans un but thérapeutique. Apostoli va en reprendre les principes pour des indications gynécologiques, ceci jusqu'au milieu du XX<sup>ème</sup> siècle. Il s'agissait de faire passer un courant galvanique entre une sonde intra-utérine et une plaque placée sur la région sus-pubienne, de façon à ce que ce courant traverse l'utérus. Les indications en étaient le traitement des arrêts temporaires ou définitifs des menstruations, la lutte contre le relâchement du plancher pelvien, la sédation des "névralgies pelviennes" de Labadie-Lagrave, les dyspareunies ou encore le prurit post-ménopausique.

#### **5.1.5. La kinésithérapie gynécologique :**

Elle a surtout été utilisée par les médecins du XIX<sup>ème</sup> siècle pour traiter les troubles de la statique pelvienne et les phénomènes vasomoteurs. Depuis, cette orientation de la gynécologie a été abandonnée. Actuellement, c'est l'ostéopathie gynécologique qui tend à la remplacer mais cette dernière ne trouve pas d'indication dans la prise en charge de la ménopause.

#### **5.1.6. L'acupuncture :**

Cette branche de la médecine chinoise traditionnelle a déjà été évoquée précédemment. Son existence est extrêmement ancienne puisque dans l'Ayurveda datant de plus de 5000 ans (traité de médecine ayurvédique qui est à la base de la médecine indienne traditionnelle) l'acupuncture est mentionnée. On en trouve des témoins également du temps de l'Egypte antique dans le papyrus d'Ebers (1500 ans avant JC). Il semble qu'elle a été introduite en France en 1810 par Berlioz père [23].

Selon la médecine traditionnelle chinoise, tout être vivant est une organisation résultant de la combinaison de "matière" de nature yin et "d'énergie", animant la matière, de nature yang. Via l'implantation d'aiguilles au niveau de points d'énergie, le blocage des énergies va être levé et ces énergies vont être redirigées de façon à revitaliser le corps de manière homogène. Plus récemment, un courant va se développer, mené par Rubin, qui affirme que l'acupuncture soulage efficacement les bouffées vasomotrices de la ménopause (1976). De nos jours, les thérapeutes prescripteurs d'acupuncture la recommandent aux femmes ménopausées pour les soulager des bouffées de chaleur et des arthralgies post-ménopausiques. Deux études auraient été menées dans cette indication et auraient confirmé l'efficacité de l'acupuncture [24].

#### **5.1.7. La radiothérapie :**

Les rayons X sont découverts en 1895 par Röntgen, rapidement les médecins se rendent

compte de l'énorme potentiel de la radiothérapie sur les tumeurs mais il faut attendre les années 1930 pour que la communauté scientifique commence à s'apercevoir de ses effets secondaires catastrophiques. Durant cette période d'ignorance, on assiste à une utilisation abusive de la radiothérapie et c'est dans ce contexte que l'irradiation hypophysaire est pratiquée chez les femmes ménopausées souffrant de bouffées de chaleur. Le principe en est le suivant : l'irradiation va agir en freinant l'hyperfonctionnement hypophysaire post-ménopausique responsable des bouffées vasomotrices. En 1937, Geist publie une série de 75 patientes ménopausées ayant subi cette technique dont les résultats sont spectaculaires sur les bouffées de chaleur. Les conséquences sont désastreuses puisque devant ce succès de nombreux médecins la conseillent à leurs patientes. C'est seulement en 1959, que Netter, dénoncera enfin la dangerosité de la radiothérapie, en considérant toutefois qu'en cas d'inefficacité du traitement hormonal chez des patientes extrêmement gênées on peut le proposer à ces dernières ... Cette pratique ne semble plus mentionnée par la suite.

#### **5.1.8. La psychothérapie :**

Les psychothérapies de soutien et l'hypnose ont été proposées, notamment par Freud, Hoskins et Freed, dans la prise en charge du stress engendré par la ménopause. Cette option thérapeutique trouve sa justification dans le modèle psychologique de la ménopause développé vers les années 40. Selon ce modèle, la personnalité de la femme, de part les troubles psychologiques et émotionnels rencontrés lors de cette période de vie charnière, pouvait être la cause sous-jacente des symptômes de la ménopause, plutôt que la baisse des oestrogènes (modèle biologique). Selon ce point de vu, une psychothérapie semblait plus adaptée qu'un traitement hormonal. Bien que cette théorie permit l'ouverture à une dimension psychologique de la compréhension de la ménopause dans le modèle purement biologique proposé par les scientifiques, elle n'en est pas moins critiquable. En effet, ce modèle a pour inconvénients d'une part de rejeter la responsabilité des désagréments de la ménopause sur la femme elle-même et d'autre part de minimiser la nature des symptômes avec pour conséquence de faire de la psychothérapie le traitement exclusif de la ménopause [12].

#### **5.1.9. L'homéopathie :**

Cette approche thérapeutique est basée sur le "principe de similitude", elle trouve ses racines chez Hippocrate. Ses bases ont été définies à la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle, en Saxe, par Samuel Hahnemann. Toutefois elle s'intéressera à la ménopause que beaucoup plus tard. Les produits utilisés afin de diminuer les bouffées vasomotrices sont *Lachesis 30*, *Sulfur*, *Pulsatilla*, *Sanguinaria* ou encore *Sépia*, que l'on peut trouver en pharmacie de nos jours. Deux méta-analyses auraient été réalisées concernant l'efficacité thérapeutique de

l'homéopathie, toutes les deux publiées dans le *Lancet*, une en 1997 par Klaus Linde et coll. et l'autre en 2005 par Aijing Shang et coll. Ces deux méta-analyses concluraient à des résultats contraires, l'une montrant un effet supérieur de l'homéopathie sur le placebo et l'autre montrant que les effets de l'homéopathie ne sont pas significativement différents de l'effet placebo, malheureusement elles n'ont pas été retrouvées par PubMed. Actuellement, les prescriptions ne concernent que les patientes adeptes de l'homéopathie et les médecins prescripteurs d'homéopathie.

## **5.2. Les traitements médicamenteux :**

### **5.2.1. Les traitements médicamenteux devenus obsolètes :**

#### **5.2.1.1. Les sédatifs :**

Leur utilisation résulte d'un mouvement idéologique initié à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle par une partie des auteurs qui sont à l'origine de la grande évolution de la physiologie gynécologique du XIX<sup>ème</sup>, à savoir Tilt en Angleterre, Guibbout, Emmet et Labadie-Lagrave en France. Ils pensaient que l'effet sédatif serait bénéfique sur les maux engendrés par la ménopause. Parmi les sédatifs utilisés, on trouve le bromure de potassium, appelé "anaphrodisiaque" par Tilt, des hypnotiques, belladone (atropine), des stupéfiants comme le cannabis, le chanvre indien, ou encore l'opium et les opiacées (morphine, codéine) administrés par voie rectale sous forme de lavements, avec l'idée de cibler l'utérus en étant le plus proche possible de ce dernier. Les médecins de la fin du XIX<sup>ème</sup> et de la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle pensant sincèrement avoir trouvé la solution aux inconvénients engendrés par la ménopause à travers cet effet sédatif vont employer ces traitements de façon immodérée.

#### **5.2.1.2. Le phénobarbital (*Gardéнал*) :**

Il s'agit d'un barbiturique ayant des propriétés anti-convulsivante, hypnotique et sédatif. Il va être largement utilisé chez les femmes ménopausées à partir de 1929, suite aux conclusions d'une étude comparative menée par King montrant une plus grande efficacité des neuroleptiques sur l'opothérapie concernant la sédation des bouffées de chaleur (BdC). En 1934, Pratt viendra remettre en cause ces conclusions en réalisant la première étude menée en double aveugle, testant l'efficacité des traitements sur les troubles vasomoteurs en mettant en comparaison les estrogènes, le phénobarbital et l'effet placebo. Ces travaux l'amèneront à affirmer qu'il n'existe pas de supériorité de l'un par rapport aux autres et qu'il suffit d'administrer avec conviction un placebo pour obtenir un effet bénéfique.

#### **5.2.1.3. La vitamine E :**

L'hypothèse selon laquelle une carence en vitamine E pourrait être à l'origine d'une

altération de l'activité hypophysaire gonadotrophique, conduisit Matill, en 1938, à préconiser l'emploi de la vitamine E. Ainsi il lança l'idée que l'administration de vitamine E aux femmes ménopausées pourrait diminuer les bouffées de chaleur, ceci en régularisant les sécrétions hypophysaires. Ce n'est qu'en 1953, avec la publication des travaux de Blatt comparant l'efficacité de la vitamine E par rapport à un placebo, qu'elle sera reconnue comme inefficace sur les bouffées de chaleur. Actuellement, bien qu'on ne dispose pas de données suffisantes, il semble que cette pratique n'est pas complètement disparue.

#### **5.2.1.4. $\alpha$ -méthyldopa (*Aldomet*) :**

Il s'agit d'un proche analogue de la DOPA doté d'une propriété anti-hypertensive d'action centrale avec des activités hypothermiante et sédative, qui a été prescrit pendant un temps pour lutter contre les BDC. Aucune étude n'a été retrouvée, et dans les 2 banques de données pharmacologiques (*VIDAL et BIAM*) utilisées, aucune indication de l' $\alpha$ -méthyldopa dans la prise en charge des troubles vasomoteurs n'a été mentionné.

#### **5.2.1.5. Autres :**

Bien d'autres médicaments ont été donnés dans cette indication : le benzoate de méthyle, le bromure de potassium, la valériane, la quinine, la belladone, le cratægus, le méprobamate (*Equanil*) (1961), les  $\beta$ -bloquants (propranolol (1972), l'oxpronalol (1975)), la naloxone (*Narcan*) (1981). Les effets secondaires importants de ces médicaments rendaient le quotidien des femmes ménopausées plus difficile que les inconvénients de la ménopause eux même, ce qui a conduit progressivement à l'abandon quasiment complet de ces traitements.

### **5.2.2. Les traitements médicamenteux actuellement prescrits ou en cours d'évaluation :**

Pour ne pas alourdir inconsidérément ce mémoire, les substances actuellement prescrites dans le cadre des traitements de la ménopause (hors THS) ou en voie d'évaluation ont été regroupées dans l'annexe 1.

Ces composés sont :

- La clonidine (*Catapressan*)
- Les antidépresseurs type Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), (*fluoxétine, paroxétine, venlafaxine*) ;
- La gabapentine (*Neurontin*) ;
- Le véralipride (*Agréal*) ;
- Le proxibarbal (*Centralgol, Axeen*) ;
- La béta-alanine (Abufène) ;
- Les phytoestrogènes ;

- Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) : Raloxifène (*Evista*) ;
- La tibolone (*Livial*) ;
- Les bisphosphonates ;
- La parathormone (PTH ; *tériparatide, Forsteo*) ;
- Le ranelate de strontium (*Protelos*);
- Le Calcium ;
- La Vitamine D

Comme nous venons de le voir, un grand nombre de possibilités thérapeutiques s'offrent aux femmes du XXI<sup>e</sup> siècle, en plus du THS que nous allons aborder dans le prochain chapitre, pour les aider à mieux vivre les troubles en rapport avec la ménopause. En fonction de la nature des troubles, des objectifs attendus ou encore des contre-indications à certains traitements qu'elles présentent, les patientes peuvent avoir recours à un ou plusieurs d'entre eux. Mais face à ce large éventail thérapeutique, il est important de souligner qu'aucun de ces produits actuellement sur le marché ne correspond au produit idéal.

Cette revue relativement exhaustive de ce que les femmes ménopausées ont pu se voir proposer comme traitements de l'Antiquité à nos jours, nous a également permis d'exposer succinctement les alternatives actuelles au THS. Nous aborderons dans la troisième partie de ce mémoire le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause.

# **Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause**

Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause (THS) est apparu dans la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle. Il est toujours considéré comme le traitement de référence des complications de la ménopause malgré ses inconvénients et les risques secondaires qu'il engendre, et bien qu'un nombre relativement important de femmes ménopausées ne puissent y avoir accès du fait de ses contre-indications. Comme on l'a vu plus tôt, outre le THS, il existe un grand nombre d'autres médications disponibles sur le marché de «la prise en charge des inconvénients liés à la ménopause » mais d'une part ces produits ont été largement moins étudiés, notamment par rapport à leurs effets à long terme, comparativement à la masse d'informations disponible sur le THS; par ailleurs si certains produits se sont révélés être aussi, voir plus efficaces que le THS dans certaines indications, ils n'ont pas cumulé leur efficacité dans plusieurs indications comme le THS.

## **1. De l'extrait de testicules de cobaye à l'association estrogène-progestatif :**

### **1.1. L'opothérapie :**

Actuellement, l'opothérapie se définit comme l'emploi thérapeutique des glandes endocrines, soit en nature, soit sous forme d'extraits ou d'hormones reconstituées par synthèse. Originellement, il pouvait s'agir de tissus, de glandes ou d'organes que l'on pouvait administrer soit à l'état naturel, soit sous forme d'extraits [25]. Les prémices de l'opothérapie apparaissent dès l'Antiquité, en effet on retrouve des descriptions de préparations à base de testicules de crocodile administrées dans le traitement des insuffisances glandulaires chez les romains. Hérodote leur préfère les testicules de castor dans diverses préparations, quant à Pline, il recommande l'utilisation d'ovaires de hyènes pour traiter la stérilité.

Mis à part ces quelques cas anecdotiques, il faut attendre la fin du XIX<sup>e</sup> siècle pour voir réapparaître l'opothérapie, et encore ses débuts ne sont pas plus pris au sérieux. L'année 1889 est considérée classiquement comme l'année de naissance de l'endocrinologie, car c'est au cours de cette année que Charles-Edouard Brown-Séquard, professeur au Collège de France, affirme, dans une communication à la Société de Biologie : "Toutes les glandes, pourvues ou non de conduits excréteurs, donnent au sang des principes utiles dont l'absence se fait sentir après leur extirpation ou leur destruction par la maladie". Il expliqua que s'injectant sous la peau des extraits frais de testicules de cobaye et de chien, il avait ressenti, un regain de vigueur physique et intellectuelle ainsi qu'une amélioration de sa santé, il était alors âgé 72 ans [26]. Ces propos furent initialement accueillis par des rires sarcastiques et beaucoup de

critiques. Néanmoins, il mit au point un traitement à base d'extraits testiculaires, visant à prévenir la sénescence, qu'il administra à sa femme "pour combattre sa faiblesse féminine". Le scepticisme de la plupart du corps médical fit alors place à un enthousiasme irréflecti, notamment aux Etats-Unis, et ce, malgré les mises en garde itératives de Brown-Séquard contre l'utilisation sans précaution de sa méthode. Il devint ainsi le père fondateur de l'opothérapie, un modèle pour ses successeurs qui ne jurèrent plus que par cette dernière et ouvrit ainsi une longue période de traitement des femmes ménopausées par l'opothérapie. C'est ainsi qu'en 1893, Régis de Bordeaux utilise des injections d'extraits ovariens pour traiter les maux des femmes castrées. Plus tard, un biochimiste français, Jayle, propose d'administrer aux femmes ménopausées ou castrées des extraits d'ovaires d'origines diverses (ovaires de génisse, de vache ou de brebis) sous différentes formes (ovaires frais hachés, réduits en poudre ou encore sous forme de liquide) . La commercialisation d'extraits d'origines variées (ovaires, follicules, corps jaunes, thyroïde, hypophyse) apparaît au début du XX<sup>ème</sup> siècle avec pour objectif de traiter la ménopause. C'est dans ce contexte mêlant fantasme et science qu'apparaît l'ancêtre idéologique du THS. L'opothérapie disparaîtra dans les années 1930 avec, d'une part, l'identification des estrogènes et le développement de leur synthèse industrielle et, d'autre part, la mise en évidence de l'absence d'efficacité de ces extraits sur les symptômes de la ménopause, notamment sur les bouffées de chaleur [27].

## **1.2. La découverte des hormones :**

Il est difficile de connaître précisément celui à qui revient le mérite de la découverte des estrogènes étant donné qu'aussi bien aux Etats Unis qu'en Europe, de nombreuses équipes travaillaient sur l'étude de la physiologie du système génital féminin et sur l'étude des hormones intervenant dans les phénomènes observés au cours du cycle génital. Le terme "œstrogène" vient du mot "oestrus". Ce dernier, employé pour la première fois par Heape en 1905, est utilisé pour désigner les phénomènes de croissance de la muqueuse vaginale, de l'utérus et des glandes mammaires, qui succèdent au rut chez l'animal. Le principe actif responsable de l'oestrus est initialement appelé "folliculine", du fait de la mise en évidence en 1923 par Allen et Doisy de sa sécrétion par le follicule de De Graaf. Rapidement c'est le terme "œstrogène" qui s'imposera pour désigner toute substance capable de provoquer l'oestrus [4].

Diverses équipes réussissent alors à mettre en évidence la présence d'estrogènes dans le sang et les urines des femmes et des femelles animales.. Ce sont des laboratoires pharmaceutiques tels que Schering, Roussel ou encore Organon, qui, fortement intéressés par cette hormone sexuelle féminine, source d'espoir de pouvoir guérir presque toutes les

maladies des femmes, se lancèrent dans une rude compétition pour isoler et synthétiser la fameuse hormone. La collaboration du laboratoire pharmaceutique hollandais Organon et du biologiste Ernst Laqueur en ressort comme la grande gagnante [12]. A noter que, de ce fait, Laqueur est souvent considéré, à tort, comme le chercheur à l'origine de la découverte des oestrogènes. Laqueur mit en évidence, parallèlement à Zondek en 1930, la présence d'estrogènes en quantité très importante dans les urines de jument gravide, et c'est dans ce contexte que le directeur médical d'Organon déclara que l'on y avait découvert de l'or, anecdote restant présente dans l'histoire des oestrogènes. Organon mis alors sur le marché des oestrogènes, tout en ignorant à quoi ils pouvaient servir. Bien que leurs applications et fonctions thérapeutiques restaient, en grande partie, inconnues au moment de leur commercialisation. Ils furent prescrits pour soigner les aménorrhées, les règles trop fréquentes ou encore les ménorragies, le tout sans succès. La publicité leur attribue la capacité d'exacerber la féminité et la beauté, (exemples : "La beauté des femmes reviendra au galop avec Ovanop", "Néogynon stimule la féminité et la beauté" [12]), ou encore on vanta leur efficacité pour traiter "toutes les anomalies de la fonction ovarienne". De nombreux essais furent également réalisés pour traiter la schizophrénie, l'eczéma, les rhumatismes, l'épilepsie, la chute des cheveux, le diabète ou encore l'hémophilie, de telles sortes qu'en 1933, les hormones sexuelles féminines avaient été testées comme traitement dans quasiment toutes les maladies possibles. Il s'agit d'une belle illustration de la précipitation à mettre un produit sur le marché et à le promouvoir avant même d'en connaître les effets thérapeutiques bénéfiques ou négatifs, ces débordements résultant de l'excitation suscitée par la découverte d'un principe actif prometteur, que l'on a envie de croire être la molécule miracle efficace sur toutes sortes de maladies. A la fin des années trente, Organon désigna la ménopause comme une des indications principales des estrogènes.

Plusieurs observations ont conduit à la découverte de la progestérone. Fraenkel , en 1903, en montrant que l'ablation du corps jaune chez la lapine enceinte provoque son avortement mettait en évidence. Poursuivant le travail de Fraenkel sur le rôle obligatoire du corps jaune dans la gestation, Ancel et Bouin, en 1910, précisent le processus en mettant en évidence l'action proliférative du corps jaune sur la muqueuse utérine qui provoque l'apparition de la "dentelle utérine", condition nécessaire à la gestation et qualifient cette action de "progestative". Plus tard, l'absence d'apparition de cette dentelle utérine après l'injection d'estrogènes seuls par Courrier lui fait suspecter l'existence d'une deuxième hormone ovarienne. C'est en 1929 qu'Allen et Corner obtiennent un extrait de corps jaune privé d'estrogènes, ce qui leur permet de réaliser l'expérience complémentaire de celle de Courrier en injectant cet extrait à une lapine castrée. Dans ce cas, il y a bien apparition de la dentelle



utérine malgré l'absence d'estrogènes. Ils donnent initialement le nom de "progestine" à cette substance active en attendant que cette dernière soit identifiée en 1934 par Butenandt et définitivement appelée "progestérone" du fait de sa structure chimique, "stérone" signifiant cétone stéroïdienne [4].

Parallèlement, le rôle de l'hypophyse dans la stimulation ovarienne va être fortement suspecté dès 1905 par Heape. Aschheim et Zondek qui isolent plus tard dans le sang et les urines une substance d'origine hypophysaire responsable du développement des caractères sexuels chez la femelle et dont des taux d'exposition différents engendrent une modification du volume des ovaires. Ils nomment cette substance d'origine hypophysaire "prolan", Zondek écrit à propos de l'hypophyse qu'elle est "le moteur de l'ovaire". Un peu plus tard ces mêmes auteurs montrent qu'en réalité il n'existe pas une mais deux substances actives, l'une responsable de la stimulation des follicules ovariens et l'autre à l'origine de l'ovulation et de la lutéinisation. Elles sont respectivement désignées par les termes "prolan A" et "prolan B" jusqu'en 1938, année durant laquelle a lieu une conférence de standardisation à Genève au cours de laquelle il est décidé de les nommer respectivement "Folliculing Stimulating Hormone" (FSH) et "Luteinizing Hormone" (LH), et qu'elles étaient ce qu'on appelait des "gonadotrophines". Elles sont finalement isolées et identifiées en 1939/1940 pour la LH, et en 1949 pour la FSH [4].

De la découverte et de l'étude du fonctionnement des différentes hormones sus-citées va découler la compréhension du cycle génital féminin et du rôle des variations des taux d'estrogène, de progestérone, de FSH et de LH dans le passage d'une étape à l'autre de ce cycle. C'est à partir de la compréhension de ces données physiologiques que les menstruations deviennent le reflet de la préparation de l'utérus à la gestation.

## **2. Historique du Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause à travers la société française de sa découverte à ce jour :**

En France durant ces dernières décennies, il n'était pas possible d'évoquer la ménopause sans parler du THS. En 2002, la publication et la médiatisation de résultats inquiétants concernant les bénéfices et les risques liés à la prise d'un THS de la ménopause, issues d'études épidémiologiques à haut niveau de preuve, sont pour la première fois prise au sérieux par les autorités de santé françaises et vont renverser cette tendance. Pourtant, dès les premières études épidémiologiques, vers le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, les dangers d'une administration prolongée du THS de la ménopause avaient été mis en avant. En France, les promoteurs du THS ont largement conforté l'idée que son utilisation devait être quasi-systématique et de durée illimitée chez les femmes ménopausées. Cette pratique s'est

développée grâce à la force de leurs convictions, malgré la fragilité de leurs hypothèses, et surtout malgré les nombreuses incertitudes quant aux effets indésirables, notamment cancérogènes. Leur volonté de développer le THS était motivée par deux objectifs, d'un côté, il s'agissait de traiter les troubles immédiats de la ménopause et de soulager les patientes, de l'autre, de prévenir l'ensemble des complications tardives de la ménopause. Parmi ces dernières ce sont surtout l'ostéoporose et ses complications ainsi que les accidents cardiovasculaires qui sont visés. L'engouement suscité par le THS va toucher les politiques de santé de telle sorte qu'à partir des années 1980 la prévention de ces complications par le THS va devenir un enjeu de santé publique. Tout ceci, bien que d'une part, i) il soit très difficile de dissocier la part véritable de ces complications réellement liées à la ménopause de celles liées au vieillissement, ii) d'autre part sans que l'efficacité du THS sur la prévention de certaines de ces complications soit démontrée, iii) enfin et surtout sans que l'innocuité de prises au long court du THS soit établie

Il est intéressant d'observer qu'à chaque publication de résultats d'études épidémiologiques remettant en cause le THS, les personnalités considérées comme les experts français de la prise en charge de la ménopause réagissent systématiquement de la même manière en contestant la pertinence de ces résultats, bien que leur argumentation ne s'appuient sur aucune étude. Nous allons reprendre l'évolution de la place et des remises en cause du THS dans la prise en charge de la ménopause depuis le début de sa mise sur le marché. A travers cette analyse, nous tenterons de comprendre le rôle joué par le concept de "THS à la française" revendiqué par les experts français face aux remises en cause du THS par les études anglo-saxonnes.

## **2.1. Historique du THS aux Etats-Unis :**

Le premier traitement hormonal apparaît aux Etats Unis en 1942. Il s'agit d'un Estrogène Conjugué Equin (ECE), commercialisé sous le nom de "Prémarin" (laboratoire Ayerst-Weyth), et accrédité par la Food and Drug Administration (FDA) américaine [12]. Initialement, la majorité des femmes américaines traitées par THS sont des cas de ménopause chirurgicale. Il faut préciser que ces femmes ont également subi une hystérectomie du fait d'une pratique assez généralisée des chirurgiens gynécologues américains, afin de prévenir l'apparition d'un cancer de l'utérus. Ceci explique que les premières études américaines sur le THS apportent des conclusions sur l'administration d'estrogènes seuls, à savoir le Prémarin.

Jusqu'en 1966, le THS resta peu utilisé aux Etats Unis en raison du caractère cancérogène des estrogènes, mis en évidence par des études chez l'animal. En effet, dès 1939,

Louis Lacassagne montra un lien entre l'utilisation des hormones et l'apparition de cancers en administrant des extraits d'ovaire à des cobayes [28].

Dans les années 1960, l'industrie pharmaceutique, prenant conscience de l'énorme potentiel économique du THS, décide de se lancer dans une grande campagne de publicité. D'un côté, ils investissent dans la presse médicale. Leur stratégie consiste à pointer du doigt la carence estrogénique qu'ils accusent d'être à l'origine de tous les malheurs dont sont victimes les femmes ménopausées. Ils dressent un tableau très déprimant de ces dernières, qui contraste avec l'apologie qu'ils font de l'homme en pleine force de l'âge qui patiemment supporte les humeurs de son épouse. Les estrogènes sont alors présentés comme la solution miracle pour elle comme pour lui, car si elle n'en prend pas pour elle, elle en prendra alors pour lui ou pour sauver son couple... Ils investissent également la presse grand public, mais cette fois ils amadouent les femmes en leur promettant de rester, grâce aux estrogènes, jeune, féminine et désirable malgré la ménopause. L'autre direction de la politique commerciale pharmaceutique consiste en la création, par trois grands laboratoires pharmaceutiques, en 1963, d'une fondation pour la promotion des estrogènes, pesant plus d'un million de dollar. A la tête de cette fondation, ils placent le docteur Robert A. Wilson, célèbre gynécologue new yorkais, consultant auprès du fabricant du Prémairin, qui un an plutôt affirmait que les estrogènes prévenaient les cancers du sein et les cancers génitaux [29]. Ce dernier va se révéler être à l'origine de l'envolée commerciale du THS de la ménopause aux Etats Unis. Le docteur Wilson annonça rapidement sa position en faveur des estrogènes puisque dès 1963, il écrivit, avec son épouse, un article dans le journal de la Société américaine de gériatrie dont le titre est traduit ainsi : "Le destin de la femme ménopausée non traitée : un plaidoyer pour le maintien des estrogènes de la puberté jusqu'à la tombe" [30]. On y trouve une description détaillée de l'ensemble des maux dont souffrent, d'après lui, les femmes ménopausées, n'hésitant pas à y inclure toutes les pathologies sociales, telles l'alcoolisme, la toxicomanie ou encore le divorce, comme des conséquences de l'instabilité féminine due à la carence en estrogènes. Il règle la question de la prévalence de ces maux dans la population féminine en inventant des chiffres, en discréditant les données épidémiologiques ou encore en tombant dans le sentimentalisme : "Les statistiques concernant la ménopause n'ont pratiquement aucune valeur... Nous connaissons tous des femmes qui souffrent de façon évidente de leur ménopause...". En 1966, il publie un best-seller intitulé "Feminine Forever"[31] destiné au grand public, qui est vendu à plus de cent mille exemplaires dès les premiers mois de sa parution. Il y affirme qu'"aucune femme ne peut être sûre d'échapper à l'horreur de cette décrépitude" qu'est la ménopause, que "Malgré son courage, celle qui n'est plus vraiment une femme ne peut échapper à cette réalité physique... seule la substitution hormonale apparaît

nécessaire", aboutissant ainsi à l'éloge du THS. Ce livre fait ainsi naître l'espoir d'enrayer le processus de vieillissement par le remplacement des estrogènes qui ne sont plus produites par l'organisme féminin durant la ménopause, par un traitement hormonal de substitution d'où l'appellation de "Youth Pill" donné au THS. Pour lever toute ambiguïté, concernant le risque cancérigène des hormones, auprès du grand public, il avança tout d'abord une hypothèse basée sur un syllogisme spécieux selon laquelle les estrogènes prévenaient l'apparition des cancers en l'argumentant par cette constatation physiologique : l'incidence des cancers chez la femme augmente avec l'âge alors que la sécrétion d'estrogènes diminue avec ce dernier. Et il contesta les résultats du professeur Lacassagne en trois points : Premièrement, il remit en cause le choix des animaux en expliquant que les souris utilisées par Lacassagne étaient connues pour développer spontanément des cancers ; deuxièmement, que les dosages administrés aux souris étaient beaucoup trop importants pour leur volume corporel de telle sorte que même si on l'avait voulu, "il aurait été simplement impossible d'administrer proportionnellement un tel dosage à des êtres humains"; Troisièmement, que l'on ne pouvait comparer les risques liés à l'administration d'extraits ovariens avec ceux liés à l'administration de produits purifiés tels qu'il en disposait, inexistant à l'époque du professeur Lacassagne [31]. Bien que Wilson eu tendance à être considéré comme un charlatan par ses collègues, il eut le soutien de certaines autorités médicales.

C'est donc avec la sortie de « Feminine forever » que les femmes américaines prirent conscience de la possibilité de contrer les symptômes invalidants de la ménopause, principalement les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale. Les Etats Unis virent les ventes d'estrogènes tripler entre 1967 et 1975, six millions de femmes en consommèrent, certaines dès l'âge de trente ans, parfois en même temps qu'une contraception estroprogestative, uniquement pour prévenir le vieillissement. Les ventes annuelles représentaient 70 millions de dollars. En 1973, une étude réalisée à Washington estimait que 51% des femmes avaient pris des estrogènes sur une période d'au moins trois mois, et que la moyenne d'utilisation était de dix ans [12].

En 1975, 15 % des américaines ménopausées étaient sous estrogènes lorsqu'une des deux plus prestigieuses revues médicales américaines, le *New England Journal of Medicine* (NEJM) fit paraître des articles dont les résultats inquiétants montrent un effet cancérigène important des estrogènes sur l'endomètre chez les femmes pré- et postménopausées [32]. Cette annonce fit scandale d'autant plus que certaines femmes traitées par estrogènes seuls avaient conservé leur utérus et présentaient donc un risque de développer un cancer de l'endomètre. Sept autres études vinrent, entre 1975 et 1980, confirmer ce fait, avec selon les études, un risque quatre à vingt fois plus élevé. Parallèlement, certaines de ces études ont

montré que l'adjonction d'un progestatif aux estrogènes corrige l'effet cancérigène sur l'endomètre de ces derniers [33] [34]. Il en est résulté une conférence de consensus, organisée en 1979 par l'Institut National du Vieillessement Américain, dont les conclusions recommandent de prescrire le THS à des dosages les plus faibles possibles et pour une durée la plus courte possible, avec des périodes d'arrêt, afin de diminuer le risque de cancer du sein, et la nécessité d'associer systématiquement un progestatif à l'estrogène chez les femmes non hystérectomisées de façon à prévenir le risque de cancer de l'endomètre, et enfin dernière nouveauté d'impliquer la patiente dans sa prise en charge en la laissant décider, en connaissance de cause, de prendre ou non un THS .

*Remarque :* En France, l'événement n'est pas vécu de manière dramatique pour deux raisons, car à cette époque la France ne compte que 3 à 6% de femmes ménopausées traitées par un THS, de plus la spécificité à la française fait que les médecins français sont habitués à prescrire les progestatifs en association aux estrogènes.

A partir de 1975, on assiste donc aux Etats-Unis à une diminution de la consommation de THS. Les principaux acteurs de ce retournement d'opinion sont d'une part la presse grand public, (notamment le *Washington Post* et le *New-York Time*), qui a bruyamment relayé les résultats de ces études, et d'autre part les organisations de consommateurs et les organisations féministes qui firent pression sur la FDA pour que les consommatrices soient averties des dangers du THS. En 1976, la FDA rend obligatoire l'inscription "Danger of cancer" sur les boîtes d'estrogènes. Les ventes chutent et ne représentent plus que 16 millions de dollars en 1978 [12].

Face à cette campagne, l'industrie pharmaceutique, avec le soutien de sociétés savantes médicales, porta plainte contre la FDA en invoquant plusieurs arguments plus ou moins spécieux: - celui du préjudice financier qu'ils ont subi à cause de cette mesure puisque l'information des patientes réduirait les ventes d'estrogènes; - que cette mesure représentait une interférence anti-constitutionnelle pour la pratique de la médecine. Le jugement rendu en 1980 donna raison à la FDA. Cependant, malgré cette décision de justice, seulement 39 % des boîtes d'estrogènes portèrent la mention réglementaire, avant que, peu de temps après, sous la première administration Reagan, la FDA décide de complètement suspendre cette mesure,.

Malgré le climat de peur chez les patientes américaines engendré par la polémique de 1975, malgré les recommandations de la FDA et enfin malgré la conférence de consensus de 1979, les médecins américains continueront à prescrire avec excès le THS jusqu'aux années 1990. Certains d'entre eux n'hésitent pas à poursuivre sa prescription dans des indications aucunement validées (symptômes de sénilité, problèmes mentaux). En 1990, le pourcentage

de femmes américaines ménopausées bénéficiant d'un traitement hormonal substitutif est estimé à 28%, contre 8% en France[4] [12].

Dans les années 1980, les premiers résultats des études américaines concernant le THS combiné (estrogènes+progestatifs) sont publiés. Critiquables d'un point de vue épidémiologique, ils sont assez discordants de telle sorte qu'à la fin des années 1980, les médecins ne disposent pas de données permettant de conclure à un risque plus grand de contracter un cancer du sein pour les femmes traitées par THS combiné estro-progestatifs. Les premières études considérées comme sérieuses seront publiées dans le milieu des années 1990, nous les développerons plus loin. Bien que ces études soient plutôt alarmantes quant aux effets délétères du THS prescrit au long cours, elles ne vont pas empêcher le nombre de femmes ménopausées mises sous THS d'augmenter de façon spectaculaire. En effet, le nombre de prescriptions annuelles de THS est passé de 58 millions en 1995 à 90 millions en 1999, ce qui représente 15 millions de femmes traitées. Jusqu'en juillet 2002, ce nombre reste stable, puis avec la publication des premiers résultats de la WHI, il diminue rapidement pour revenir en 2003 au même chiffre qu'en 1995. En effet, suite à la parution des résultats de cette étude américaine, de nombreuses patientes ont arrêté leur THS. D'autres vont le poursuivre mais à des doses plus faibles [35].

## **2.2. Historique du THS en France [28]:**

D'un point de vue commercial, le THS va se développer en France, beaucoup plus tardivement qu'aux Etats Unis. Les premiers produits spécifiquement voués aux désagréments de la ménopause n'arrivent véritablement sur le marché qu'au cours des années 1970. Avant 1981, il est difficile de trouver dans le Vidal des produits dans cette indication puisque la rubrique "ménopause" n'existe pas. C'est à partir des années 1980 que les mises sur le marché, des produits proposés comme THS de la ménopause, vont se multiplier de façon importante, de telle sorte qu'entre le milieu des années 1970 et 2002, le nombre total de produits disponibles triple (23 dans la période 1975–1981, 64 dans la période 1996–2002) [28].

Le THS de la ménopause va véritablement se démocratiser dans les pratiques médicales françaises dans les années 1980, donc très tardivement par rapport aux Etats Unis. Jusque là, le corps médical était très réticent, voire franchement opposé à son utilisation, en dehors de deux écoles de gynécologues que nous allons présenter. Au début des années 1970, les hormones n'ont pas bonne presse et, en France, il n'existe quasiment pas de publicité les concernant. Le discours du gynécologue américain Wilson décrivant la femme ménopausée comme un être insupportable pour son entourage et le THS comme la solution miracle pour

rétablir de bonnes relations entre cette dernière et son entourage, choque le corps médical français. Nous allons rappeler succinctement l'histoire du développement du THS en France qui se trouve être fortement corrélée à celle de la gynécologie médicale et de l'endocrinologie gynécologique.

### **2.2.1. L'école d'Albert Netter :**

Le docteur Albert Netter est considéré comme l'un des principaux pionniers de la gynécologie médicale en France. Il mit en place en 1963 une consultation de gynécologie médicale à l'hôpital "Necker les Enfants Malades" et devint le chef de service d'un des rares services de gynécologie entièrement consacrés au suivi gynécologique des femmes sans prise en charge chirurgicale ni obstétricale. Cette même année, le diplôme de gynécologie médicale est créé via le Certificat d'Etude Spéciale (CES); il s'agit de la première reconnaissance officielle de la gynécologie médicale comme discipline médicale. Netter resta chef de ce service jusqu'en 1974. En 1963, les progestatifs apparaissent sur le marché pharmaceutique. Ils supplantent les androgènes du fait de leur meilleure tolérance par rapport à ces derniers, et seront utilisés dans diverses indications gynécologiques telles que la contraception, la correction des anomalies hormonales et le traitement des règles douloureuses. Netter émet l'hypothèse, fondée sur ses observations cliniques, selon laquelle "l'administration d'estrogènes seuls provoque des hyperplasies pseudo-cancéreuses de l'endomètre" [36]. Pour l'équipe de Netter, l'adjonction de progestatif aux estrogènes chez les femmes ménopausées non hystérectomisées est une évidence depuis les années 1960. A la fin des années 1960, l'essor des traitements hormonaux joue un rôle fondamental dans le développement de la gynécologie médicale, en offrant une option thérapeutique intéressante pour palier diverses plaintes gynécologiques. L'industrie pharmaceutique va d'emblée fortement investir dans cette branche de la médecine car ces traitements hormonaux, en plus d'être prometteur d'un point de vue thérapeutique, paraissaient l'être également d'un point de vue économique en visant une utilisation très prolongée chez une même patiente. Netter désirait élargir le plus possible l'éventail de produits hormonaux (produits, dosages, voies d'administration) pouvant être proposés aux femmes, afin de pouvoir fournir à chaque femme le traitement le plus personnalisé possible. Pour cela l'équipe de Netter va pratiquer des protocoles de recherche en accord avec ces firmes, avec pour objectif d'observer les effets bénéfiques et délétères des hormones qu'elles développent, leur assurant ainsi une validation scientifique. Par ailleurs, ces collaborations constituent un bon moyen, pour les firmes, de faire connaître leurs produits auprès des médecins via les publications de ces études, ce qui assure la diffusion de ces derniers. A noter que parallèlement à son activité de recherche, le docteur Netter s'investit

dans la diffusion de l'information médicale via les "Assises de gynécologie", manifestation annuelle organisée par la Société Française de Gynécologie Médicale.

### **2.2.2. L'école de Pierre Mauvais-Jarvis :**

Le professeur Mauvais-Jarvis, agrégé en endocrinologie, est nommé chef de service de gynécologie à l'hôpital Necker en 1974 en remplacement du docteur Netter, il hérite ainsi d'un service déjà reconnu dans le domaine de la gynécologie médicale ainsi que de son équipe de médecins. Son arrivée marque un tournant vers une réflexion scientifique plus rigoureuse de la gynécologie médicale, en se basant, contrairement à son prédécesseur, plus sur les résultats de dosages hormonaux que sur la sémiologie. Cette réorientation de la conception de la pratique de la gynécologie médicale trouve plusieurs explications.

En premier lieu, sa formation relève plus de la biochimie et de l'endocrinologie que de la gynécologie, malgré son initiation dans des services de gynécologie chirurgicale et obstétricale du professeur Musset et de gynécologie médicale du docteur Netter. En effet dès son clinat, il s'oriente vers l'endocrinologie médicale en travaillant dans la première chaire d'endocrinologie de Paris du professeur Decourt, collaboration qu'il poursuivra par la suite et qui l'amènera à l'agrégation d'endocrinologie en 1966. Parallèlement, son parrain le professeur Jayle, biochimiste à la Faculté des Sciences de Paris, lui conseille de s'orienter vers la recherche. Conseil qu'il suit puisqu'en 1963 il est nommé à l'INSERM, dans le service de biochimie du professeur Baulieu, en tant que chargé de recherche. Il publiera de nombreux articles dans des revues internationales se faisant ainsi connaître au niveau international. Par la suite il travaillera en collaboration avec des équipes de biochimistes étrangères intéressées par les hypothèses sur lesquelles il travaille.

Cette reconnaissance internationale des travaux de Mauvais-Jarvis va jouer un rôle essentiel dans la légitimité de la gynécologie médicale en tant que spécialité à part entière, alors que cette exception française était remise en cause par l'homogénéisation des diplômes au niveau européen (traité de Rome).

Suite à sa titularisation en 1978, il est nommé à la direction de la chaire d'endocrinologie gynécologique et participe activement à la maquette du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) laissant de moins en moins de place au CES, voie qui sera complètement supprimée en 1984. Armé de son équipe le professeur Mauvais-Jarvis va pouvoir développer ses propres idées parmi lesquelles deux axes de recherche innovants : la voie d'administration transdermique par gel des estrogènes à base de  $17\beta$ -estradiol et le développement d'un progestatif naturel assurant une protection de l'utérus (et une prévention des maladies bénignes du sein). Les professeurs Jayle et Mauvais-Jarvis, sont les précurseurs du concept d'administration des



estrogènes par voie transdermique, ils émettent l'hypothèse qu'ainsi administrés les estrogènes présenteraient une meilleure tolérance en évitant le premier passage hépatique du produit lié à la prise orale. Le laboratoire Besins-Iscovesco, petite firme pharmaceutique française familiale travaillant exclusivement dans le domaine de la ménopause, s'intéresse à cette idée et va travailler en collaboration avec le professeur Mauvais-Jarvis pour développer au niveau international ce qui sera le premier traitement hormonal de la ménopause par voie transdermique. Cette découverte originale française est mise sur le marché en 1973 avec pour indication de soulager les femmes des maux liés à leur ménopause. Mauvais-Jarvis fait rapidement connaître ce nouveau produit dans la sphère médicale française en publiant de nombreux articles sur sa découverte [37], en rédigeant des ouvrages de formation pour les médecins, et en intégrant un de ces disciples à la firme pharmaceutique de façon à assurer une information plus claire et attrayante concernant le produit, enfin en faisant participer à des congrès médicaux nationaux et internationaux ses disciples pour présenter ce nouveau traitement et ses travaux de recherche. Les bénéfices financiers secondaires au succès relatif du produit vont permettre à Mauvais-Jarvis la constitution d'une équipe de recherche importante et la validation de son hypothèse sur l'efficacité du traitement transdermique sur les troubles liés à la ménopause. Ses travaux sont reconnus à l'échelle internationale, notamment par les chercheurs en biochimie américains qui s'y intéressent beaucoup.

*Remarque :* Entre 1973 et 1987, le laboratoire Besins-Iscovesco sera le seul laboratoire pharmaceutique à commercialiser des estrogènes administrés par voie transdermique mais son développement restera modéré. En 1988, deux ans après le rachat des découvertes sur le timbre estrogénique du professeur américain Maibach par le laboratoire pharmaceutique suisse Ciga-Geigy et l'embauche d'un des chefs de clinique de Mauvais-Jarvis, le docteur Sitruck-Ware, cette firme va lancer la commercialisation des timbres estrogéniques. Le succès rencontré par cette mise sur le marché du timbre et l'essaimage concomitant de l'équipe du professeur Mauvais-Jarvis vont être à l'origine de l'investissement de nombreux laboratoires dans le marché des voies transdermiques du THS de la ménopause (alors qu'en 1987, on ne trouve qu'un seul produit disponible en gel, l'Oestrogel ; entre 1988 et 1994, on en trouve 3 disponibles sous forme de gel et 2 sous forme de timbre ; entre 1994 et 2002, on en trouve 5 sous forme de gel et 22 sous forme de timbre).

Les hypothèses du professeur Mauvais-Jarvis, selon lesquelles la combinaison hormonale la plus respectueuse, et donc la moins iatrogène, pour l'organisme féminin revient à associer un estrogène naturel à faible dose administré par voie percutanée à un progestatif naturel, seront mise en avant auprès de l'Affsaps.

La politique de Mauvais-Jarvis, inverse de celle de Netter, était désireuse de promouvoir un type ciblé de produit (les hormones dites naturelles) à des dosages les plus faibles possibles grâce à l'administration transdermique.

### **2.2.3. L'Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) :**

Créée en 1979, l'AFEM est actuellement la structure la plus importante et la plus influente dans le domaine de la prise en charge de la ménopause. L'objectif initial et principal de l'AFEM est la diffusion de l'information médicale disponible sur la ménopause et ses traitements, via divers supports, en encourageant la diversité thérapeutique et en excluant tant que possible les opinions tranchées unidirectionnelles. Ses fondements s'inspirent directement de la politique du docteur Netter. Son président actuel est le docteur Rozembaum.

Sa création résulte d'une réflexion entre ce dernier et le docteur Sitruck-Ware, lors du 2<sup>ème</sup> congrès international de la ménopause en 1978, sur l'intérêt de constituer une association nationale de référence dans le domaine de la ménopause. Pour comprendre les événements ultérieurs nous sommes obligés de revenir sur certains détails passés.

Le docteur Rozembaum, ancien chef de clinique et disciple du docteur Netter, quitte le service de l'hôpital Necker peu de temps après l'arrivée du professeur Mauvais-Jarvis, et comme son maître, opte pour une activité libérale, au détriment d'une éventuelle carrière hospitalo-universitaire. Le docteur Rozembaum poursuivra sa collaboration avec l'industrie pharmaceutique, ce qui conduira en 1976, au développement d'une pilule contraceptive biphasique. Les progrès en terme de tolérance de cette dernière par rapport aux anciennes contraceptions hormonales le font monter dans la hiérarchie au sein de la firme Clin-Comar-Byla, et le fait considérer comme le spécialiste des hormones sexuelles.

Le docteur Sitruck-Ware est alors chef de clinique à Necker, elle est envoyée dans les congrès médicaux comme représentante du service et des idées du professeur Mauvais-Jarvis.

Au moment de désigner un président à la nouvelle structure (AFEM), les chefs de clinique des deux écoles se confrontent. Pour le docteur Sitruck-Ware, le président ne peut être que le professeur Mauvais-Jarvis et pour le docteur Rozembaum, il ne peut s'agir que du docteur Netter. Le docteur Rozembaum remporte la bataille et le docteur Netter devient le premier président de l'AFEM. Après avoir déposé les statuts de l'association, les élèves du professeur Mauvais-Jarvis se retrouvent rapidement écartés et du coup, l'association est principalement constituée des héritiers de Netter. Ces derniers assurent alors la promotion du THS en vantant ses nombreux avantages, traitant les découvertes du professeur Mauvais-Jarvis sur les voies percutanées au même plan que les autres produits, puisque pour eux le développement de la prise en charge de la ménopause dépend surtout de l'éventail thérapeutique qui peut être

proposé aux femmes ménopausées et aux médecins. L'ouverture d'esprit du docteur Netter va servir de base pour recruter les membres du conseil d'administration et les intervenants aux journées annuelles de l'AFEM avec pour mot d'ordre de cultiver la diversité thérapeutique et de bannir toute forme d'opposition rigide. L'école du professeur Mauvais-Jarvis perd de son influence au fur et à mesure que l'AFEM se développe. Elle gagne ensuite en influence, en intégrant les commissions d'expertise de l'Affsaps.

Les moyens d'action de l'AFEM sont :

- Les journées annuelles de l'AFEM ; L'association va se constituer, au fur et à mesure que le secteur de la ménopause se développe et grâce à ces journées, un panel de plus en plus vaste d'experts sur chacun des domaines constituant le champ de la ménopause (cardiologie, oncologie, rhumatologie, dermatologie,...).

- La revue "*Reproduction Humaine et Hormone*", moyen de diffusion des savoirs rassemblés par les membres de l'AFEM sur les hormones sexuelles ;

- La présence et la participation quasi-incontournables des membres de l'AFEM à des réunions ou à des congrès scientifiques sur la ménopause en France ou à l'étranger, dont l'European Menopause and Andropause Society (EMAS) au niveau européen.

- Publication de brochures des congrès récapitulant le contenu des communications, depuis 1995 ;

- Dossiers de presse, depuis le début de la remise en cause du THS en 1997, avec évaluation de leur audience par un organisme extérieur ("le bureau de presse, relation publique").

- Conférences de presse (2000 et 2002) ;

- Depuis 1998, en collaboration avec l'association de consommatrices "Femmes pour toujours", information directe de patientes invitées à des tables rondes lors des journées annuelles de l'AFEM;

- Depuis 1998, distribution de brochures d'information annuelles dans les cabinets des praticiens ;

#### **2.2.4. Les années 1980-1990 : un tournant dans l'histoire de la prescription du THS :**

La prescription d'un THS chez les femmes ménopausées en France va véritablement se démocratiser au cours des années 1980. Bien qu'il soit difficile de trouver des sources fiables permettant d'estimer précisément le pourcentage de femmes ménopausées prenant un THS à des périodes successives, nous nous bornerons à donner un ordre de grandeur de ces pourcentages.

*Pourcentage de femmes ménopausées prenant un THS:*

- 1975 – 1980 : 3 à 6% [28];
- 1990 – 1992 : 8 à 10% ; ( *enquête Sophres 1992*)
- 1996 : 32% des femmes ménopausées de moins de 65 ans [12];
- 2004 : 30 à 50% des femmes ménopausées de 48 à 64 ans [39].

Les raisons de cette augmentation sont multiples. Parmi elles, la publication de plusieurs études anglo-saxonnes dont les résultats s'accordent, pour la plupart, pour affirmer une réelle efficacité du THS sur les symptômes climateriques (et sur l'amélioration de la qualité de vie des femmes ménopausées) et sur la prévention de la perte osseuse. Elles viennent renforcer le travail effectué par l'AFEM pour faire connaître, démystifier et rendre plus populaire le THS auprès des médecins et des femmes. Une autre raison, non directement médicale, est l'impact de la nouvelle politique nationale de santé, découlant du déficit chronique de la sécurité sociale, qui s'installe en France. A partir de cette époque où l'on commence à parler d'économie de la santé, la politique de santé publique s'oriente vers des mesures de prévention collective. Dans ce contexte, le THS de la ménopause, va être présenté comme une solution économique. En effet, les enquêtes nationales menées dans le but d'étudier la répartition des dépenses de santé et les prédictions démographiques concernant la population française soulignent le vieillissement de la population française, et en particulier l'importance de la ménopause et de ses conséquences au sein de la population féminine. Certaines de ces études tentent de chiffrer le coût économique de la ménopause :

- Ainsi, une étude menée en 1986-1987 évalue le coût attribuable à la ménopause en France à plus de 3 milliards de francs, soit plus de 450 millions € (prise en charge des fractures du col du fémur et du poignet, cancer du col de l'endomètre et du sein, maladies coronariennes et des troubles de la ménopause). L'auteur de l'étude considère qu'il s'agirait de coût évitable si les femmes ménopausées prenaient un THS [40]. Le même auteur confirma ses dires quelques années plus tard en affirmant que la France pourrait économiser 6 milliards de francs par an, soit environ 900 millions € par an, en mettant le plus grand nombre de femmes ménopausées sous THS [41].

- Une étude menée à l'échelon national, à peu près à la même époque, par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a comparé le coût, sur 10 ans, de l'ostéoporose et de ses complications chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, au coût de la prise en charge par la sécurité sociale du traitement systématique de toutes les femmes ménopausées âgées de 50 à 60 ans, ne présentant pas de contre-indication à un THS, pendant 10 ans. Les résultats de l'étude montrent que les conséquences de l'ostéoporose chez 1 million de femmes ménopausées ostéoporotiques revenaient à 96.7 milliards de francs, soit environ 14.5 milliards

€ sur 10 ans, et que le coût du traitement de 3 millions de femmes ménopausées selon les conditions pré-citées, est estimé à 48.4 milliards de francs, soit environ 7.26 milliards €. Pour mieux comprendre les conclusions de la CNAM, il faut préciser qu'à cette époque on considère que plus de 30% des femmes ménopausées, d'origine française, souffrent d'ostéoporose post-ménopausique. D'après cette étude, le coût du traitement par THS de toutes les femmes ménopausées serait beaucoup moins élevé que celui de l'ostéoporose et de ses complications. La conclusion donnée est qu'une économie d'un peu plus de 48 milliards de francs, soit environ 7.2 milliard €, pourrait être envisagée tout en rendant service aux femmes ménopausées, tout en améliorant leur qualité de vie et en leur évitant les complications liées à l'ostéoporose.

Avec son effet préventif sur l'ostéoporose, le THS devient non seulement une thérapeutique indispensable, gagnant en légitimité vis à vis de ses indications, mais également un outil essentiel à la politique d'économie de santé. Il s'en suit toute une période durant laquelle des enquêtes vont être menées pour essayer de comprendre pourquoi les femmes ménopausées françaises sous THS sont aussi peu nombreuses (on rappelle qu'en 1992 moins de 10% des françaises ménopausées prennent un THS). De nombreux auteurs vont s'interroger pour savoir comment faire pour augmenter la proportion de femmes ménopausées sous THS. C'est notamment le cas de plusieurs thèses de médecine abordant le thème de la ménopause, rédigées à cette époque là. On peut citer, par exemple, la thèse de Joris Braz Da Silva (1993) "Le THS chez la femme ménopausée. Le rôle du médecin généraliste"[42].

A partir de 1985, la thèse selon laquelle le THS aurait un rôle protecteur vis à vis des maladies cardio-vasculaires va se développer toujours dans ce même état d'esprit de politique d'économie de santé. Cette thèse est encouragée par l'idée que les estrogènes protégeraient du risque cardio-vasculaire. Cette idée est basée sur l'observation que le risque d'accidents cardio-vasculaires des femmes une fois ménopausées rattrapent en quelques années celui de la population masculine. L'étude de cohorte "Nurse's Health Study" [43], comprenant des effectifs importants associés à une période de suivi prolongée sur 20 ans, donne des résultats allant dans le sens d'un effet protecteur du THS. Cette étude, appuyée par une méta-analyse publiée en 1993 [45] ouvre de grands espoirs sur un éventuel effet protecteur du THS vis à vis des accidents cardio-vasculaires, particulièrement pour les accidents coronariens et les AVC. De même à partir de 1996, mais de façon beaucoup plus modérée, apparaît l'hypothèse d'un effet préventif du THS vis à vis de la maladie d'Alzheimer.

Dans les années 1990, l'intérêt pour le THS évolue donc, en passant de la volonté de soigner les symptômes immédiats de la ménopause à celle de prévenir les maladies liées au vieillissement, ceci en dépit d'incertitudes persistantes sur les risques de cancers. De même,

cette période va voir succéder aux convictions des partisans du THS, basées sur des hypothèses non vérifiées, la pratique de la médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medicine) avec la réalisation des premières études épidémiologiques, à la méthodologie rigoureuse, qui vont apporter des "preuves épidémiologiques" aux risques potentiels liés à la prise au long cours du THS de la ménopause.

### **2.2.5. Les premières études épidémiologiques méthodologiquement rigoureuses : La remise en cause du THS.**

Nous nous limiterons à 3 études dont la pertinence épidémiologique et le rôle joué dans la polémique du THS nous semblent les plus intéressantes. Il s'agit de la méta-analyse publiée dans la revue *Lancet* (11 octobre 1997) [46], de la "Women's Health Initiative" (WHI) publiée dans la revue *Journal of American Medicine Association* (JAMA) [47] et de la "Million Women Study" (MWS) publiée dans la revue *Lancet* en août 2003 [50]. Ces études ayant déjà étaient analysées et critiquées de nombreuses fois, notamment à travers des thèses de médecine, nous nous limiterons à rappeler leurs principaux résultats, en insistant sur les risques ayant le plus alimenté les débats, à savoir le risque de cancer du sein, le risque cardiovasculaire et le risque thrombo-embolique. De même, seules les principales critiques seront reprises. Dans ce cadre, nous nous appuierons essentiellement sur le travail pertinent effectué par Claire Douçot dans sa thèse intitulée "THS et risque de cancer du sein : Les généralistes et les médias" [52]. Enfin nous y intégrerons succinctement les réactions de l'Afssaps, des divers représentants des écoles savantes liées à la ménopause, et de la presse. A noter que les réactions engendrées par la publication des résultats de ces études sont quasiment similaires à chaque fois, comme le remarque l'analyse du rapport ministériel "Au bénéfice du doute". En effet, le processus peut être schématisé en trois stades : 1) publication d'une étude épidémiologique soulignant les risques ou l'absence de bénéfice des traitements préconisés en France dans une revue scientifique ; 2) reprise de ses conclusions dans la presse quotidienne ; 3) réaction des gynécologues médicaux ayant accès aux médias qui mettent en cause la pertinence des études publiées pour les traitements usités en France » [28].

#### **2.2.5.1. Méta-analyse d'Oxford publiée en octobre 1997 dans le Lancet [46]:**

Cette méta-analyse a été menée par le *groupe de collaboration sur les facteurs hormonaux intervenants dans le cancer du sein*. L'un des objectifs principaux de ce travail était d'évaluer la relation entre la prise d'un THS de la ménopause et le risque de cancer du sein.

L'intérêt de cette publication réside dans son exhaustivité puisque les auteurs se sont appliqués à rassembler près de 90% des études épidémiologiques, disponibles en 1997 à un

niveau international, relatives au lien entre THS de la ménopause et cancer du sein. Il s'agissait de ré-analyser les données concernant les résultats de 51 études provenant de 21 pays, ce qui permettait d'obtenir une population de femmes ménopausées étudiée à 53865, dont 17830 avaient été exposées à un THS de la ménopause. L'autre intérêt de cette étude résidait dans son souci de respecter une méthodologie rigoureuse, en éliminant le plus de biais possibles, par exemple en triant les femmes selon divers critères, de façon à prendre en compte les potentiels facteurs de risque de cancer du sein auxquels elles sont exposées, ou encore en les étudiant étude par étude.

*Principaux résultats :*

- *Pour les femmes sous THS ou l'ayant interrompu depuis quatre ans ou moins, le Risque Relatif d'avoir un cancer du sein (RRcs) augmente de 1,023 par année d'exposition au THS par rapport au risque d'avoir un cancer du sein dans la population générale (soit RRcs à 1 an d'exposition égal à 1,023 et RRcs à 5 ans d'exposition égal à  $(1,023)^5$  soit 1,12) ;*
- *Parmi les femmes ne prenant plus de THS depuis au moins cinq ans, le risque de développer un cancer du sein est le même que celui de la population générale (RRcs égal à 1) ;*

*Remarque :* Ces deux conclusions s'appliquent à toutes les études étudiées dans la méta-analyse.

- *Parmi les femmes ayant utilisé un THS durant au moins cinq ans, sur l'échantillon disponible la moyenne d'exposition est de 11 ans, le RRcs est égal à 1,35. Selon l'étude, ce dernier est comparable au RRcs des femmes ménopausées tardivement n'ayant jamais pris de THS puisque dans cette population, le RRcs augmente de 1,028 par année de ménopause (en effet 11 ans après le début de la ménopause tardive, le RRcs est égal à  $(1,028)^{11}$  soit 1,35) ;*
- *Parmi l'ensemble des potentiels facteurs de risque de cancer du sein pris en compte dans l'étude, seules les femmes avec un petit poids ou un Indice de Masse Corporelle (IMC) faible ont présenté un RRcs augmenté par rapport au RRcs des femmes qui sont ou qui ont été exposées à un THS ;*
- *En Amérique du Nord et en Europe, le nombre de cancer du sein diagnostiqué en excès entre 50 et 70 ans chez les femmes ayant commencé à prendre un THS à 50 ans, en comparaison avec la même population mais non utilisatrice de THS, est de 2/1000 s'il a duré 5 ans, de 6/1000 s'il a duré 10 ans et de 12/1000 s'il a duré 15 ans ;*
- *Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant été traitées par un THS sont moins avancés cliniquement et donc de meilleur pronostic que ceux des patientes n'ayant jamais pris de THS. Les auteurs précisent toutefois, et cet argument sera repris souvent vis à vis d'autres études, qu'il existe un biais à cette constatation en rapport avec l'hypothèse selon*

laquelle les femmes qui ont pris un THS à un moment de leur vie sont soumises à un meilleur suivi gynécologique et sont dépistées plus précocement ;

- Il n'a pas été établi d'influence du THS sur la mortalité due au cancer du sein.

- Il n'a pas été mis en évidence de variation significative du risque de cancer du sein selon la nature des hormones utilisées ou selon les doses administrées. Cependant ce résultat n'est pas pertinent car environ 80% des femmes étudiées dans cette méta-analyse était sous estrogènes seuls, et que parmi celles ayant reçu un THS combinant, l'association comprenait le plus souvent un ECE et de l'acétate médroxyprogestérone (MPA). Cette remarque pourrait être généralisée, de façon plus modérée toutefois, aux autres conclusions de l'étude vis à vis du THS avec combinaison estro-progestative puisque celui-ci ne concerne que 20% des femmes, ayant pris un THS de la ménopause, étudiées dans la méta-analyse. *L'analyse comparant le risque de cancer du sein en cas d'exposition à une association estro-progestative versus estrogènes seuls*, effectuée sur des effectifs plus faibles et pour une durée d'exposition plus courte, montre des résultats en faveur d'un risque plus important en cas d'exposition à une association estro-progestative.

La méta-analyse d'Oxford, malgré les critiques qui peuvent être émises sur ses résultats, est intéressante car elle considérée comme la première étude épidémiologique jugée sérieuse, méthodologiquement parlant, concernant le THS. **Elle conclue à un risque de cancer du sein plus élevé chez les utilisatrices d'un THS que chez les non utilisatrices.** Cette étude est donc annonciatrice des résultats des études WHI et MWS.

Les réactions engendrées par la parution de ces résultats resteront modérés en France car d'une part la presse diffusera l'information plus de deux ans après que l'article ait été publié dans le *Lancet* et d'autre part le corps médical français n'y accordera pas une grande importance puisque comme on l'a déjà dit plus tôt, les médecins français ont été habitués précocement à prescrire un THS associant un estrogène et un progestatif, schéma hormonal peu étudié dans la méta-analyse du fait des différences de pratiques médicales d'un pays à l'autre.

## **2.2.5.2. Women's Health Initiative (WHI) publié dans le JAMA [47], [48], [49] :**

### **2.2.5.2.1. Présentation de l'étude:**

Cette étude est à l'origine de la polémique qui a tant fait parler du THS au sein du milieu médical, et chez des patientes via les médias. Pour cette raison, elle sera présentée de façon plus approfondie. Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé (ERC) qui a été réalisé aux Etats Unis, sous l'impulsion d'un mouvement féministe américain. Elle a été financée par le National Institute of Health (NIH). Son objectif initial et principal était de mettre en évidence un éventuel effet protecteur du THS sur les accidents cardio-vasculaires en prévention



primaire, ainsi que son influence sur le risque de cancer du sein invasif qui était fortement suspecté depuis un certain nombre d'études comme la méta-analyse d'Oxford. Deux bras ont été constitués à partir de l'ensemble des femmes recensées entre 1993 et 1998 dans 40 cliniques américaines. Le premier incluait 16608 femmes ménopausées, âgées de 50 à 79 ans (âge moyen de 63,3 ans), non hystérectomisées, randomisées entre la prise de l'association continue par voie orale de 0,625 mg/ jour d'ECE et de 2,5 mg / jour de MPA versus placebo. Le deuxième incluait 10000 femmes ménopausées hystérectomisées, âgées de 50 à 79 ans, randomisées entre la prise de 0,625 mg / jour d'ECE seul versus un placebo. Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement coronarien, le critère d'échec était la survenue d'un cancer invasif du sein. Les critères secondaires étaient la survenue d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC), d'une embolie pulmonaire, d'un cancer de l'endomètre, d'un cancer colo-rectal, d'une fracture ou d'un décès non lié à un évènement coronaire. L'indice global, destiné à évaluer le rapport bénéfices/risques du THS, était représenté par le premier évènement survenant chez chaque participante, parmi les critères principaux et secondaires énumérés.

On remarque que très rapidement le déroulement de cette étude a été atypique puisque après seulement deux années de suivi, la survenue accrue de certains évènements indésirables (cancers du sein et évènements cardio-vasculaires) dans le groupe traité par estro-progestatif est annoncée dans le *Washington Post*, avant même qu'elle le soit dans une revue scientifique, l'article précisant par ailleurs que l'étude se poursuivait. Un courrier a également été envoyé à toutes les participantes pour les informer de ces problèmes, au risque de fausser le suivi du traitement et donc les résultats de l'essai. Du fait des limites initialement fixées par les auteurs concernant la survenue des différents effets indésirables étudiés, après 5,2 ans de suivi, le conseil de contrôle et de sécurité recommande d'interrompre l'essai dans le premier bras considérant que l'indice global a franchi la limite admissible pour ce type d'étude. L'étude du deuxième bras se poursuivra jusqu'à son arrêt prématuré en mars 2004, un an avant la fin prévue, en raison d'un excès d'AVC survenus chez les patientes traitées par ECE par rapport au groupe recevant le placebo.

#### **2.2.5.2.2. Les résultats:**

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les résultats concernant le premier bras de l'étude tels qu'ils ont été annoncés et interprétés dans les premières publications des résultats de l'étude, c'est à dire juillet 2002. Après avoir été repris à tort et à travers par la presse, ces résultats ont accru l'angoisse du grand public suscitée par l'arrêt anticipé de l'étude du fait de la gravité des effets constatés.

	THS combiné (n = 8506)	Placebo (n = 8102)	Risque relatif du THS	Risque absolu/10000 personnes par an
<b>Risque cardiovasculaire</b>				
Infarctus du myocarde	164	122	1.29 (1.02-1.63)	+ 7
Accident cardiovasculaire cérébral	127	85	1.41 (1.07-1.85)	+ 8
Embolie pulmonaire	70	31	2.13 (1.39-3.25)	+ 8
Total	694	546	1.22 (1.09-1.36)	
<b>Cancer</b>				
Sein	166	124	1.26 (1.00-1.59)	+ 8
Colon	45	67	0.63 (0.43-0.92)	- 6
Total	502	458	1.03 (0.90-1.17)	
<b>Fractures</b>				
Col du fémur	44	62	0.66 (0.45-0.98)	- 5

Ainsi une moyenne de 19 évènements défavorables graves pour 10000 femmes par an en excès a été observé dans le groupe ECE + MPA par rapport au groupe placebo ce qui se traduit par un indice global égal à 1,15 avec un IC<sup>95%</sup> [1,03;1,28]. Ce dépassement de l'indice global est principalement imputé au nombre significativement plus élevé de cancers invasifs dans ce groupe. Il faut toutefois apporter quelques précisions concernant ce résultat:

- pour la survenue de cancer *in situ*, aucune différence n'a été constatée;
- pour le cancer invasif, le RRcs était de 1,26 mais cette augmentation du RRcs n'est apparue qu'à partir de la 5<sup>ème</sup> année de traitement;
- pour les femmes ayant pris un THS avant leur inclusion (26%), le RRcs était vraisemblablement plus élevé, et pour les autres le RRcs était de 1,06 avec un IC<sup>95%</sup> [0,81;1,38] donc non significativement différent du groupe placebo;

Ces précisions ont été apportées par le Président de l'International Menopause Society (IMS) en septembre 2002.

Par ailleurs, les cancers du sein diagnostiqués dans le groupe ECE + MPA présentaient les mêmes caractéristiques histologiques mais étaient de taille plus grande avec un envahissement loco-régional plus avancé, donc avec des moins bons pronostics que dans le groupe placebo.

La publication des résultats concernant le deuxième bras de l'étude, *traitement par estrogènes seuls*, en avril 2004 n'a pas montré d'augmentation du RRcs dans le groupe traité, au contraire on observe 7 cas de cancers du sein en moins pour 10000 femmes par an par rapport au groupe non traité, mais sans que cette diminution du RRcs soit significative. On note que ce résultat vient contredire les résultats de la méta-analyse d'Oxford qui était en

faveur d'une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les femmes ayant pris un THS avec estrogènes seuls.

Concernant l'augmentation du risque de maladie coronaire (RR = 1,29) affirmée initialement, l'analyse finale publiée en 2003 [53] apporte des précisions importantes pour l'analyse des résultats:

- chez les femmes pour lesquelles le traitement a été introduit moins de 10 ans après le début de la ménopause, il n'y a aucune majoration du risque cardio-vasculaire (RR = 0,89);
- ce risque ne devient significatif que si le traitement est introduit au moins 20 ans après le début de leur ménopause;
- tous délais confondus entre le début de la ménopause et l'introduction du THS, le RR est significativement plus élevé dans le groupe ECE + MPA mais uniquement la première année de traitement, par la suite il reste plus élevé mais sans que cette augmentation soit significative;

Si l'on fait une synthèse des résultats apportés par l'étude WHI, telle qu'elle a pu être faite aux médias et donc au grand public, avant que toutes nuances soient apportées via l'étude des différents biais et des erreurs d'interprétation, on pouvait dire que la WHI confirmait:

- l'effet protecteur du THS sur les fractures vertébrales et du col fémoral dans les deux bras de l'étude;
- l'effet protecteur sur le cancer colo-rectal dans le groupe ECE + MPA uniquement;
- le risque thrombo-embolique dans les deux groupes;
- le risque de cancer du sein invasif mais uniquement dans le bras ECE + MPA;
- le risque coronarien mais uniquement dans le groupe ECE + MPA et uniquement la première année de traitement;

Pour mémoire, on rappelle qu'en mai 2003, la publication des résultats concernant l'évaluation de l'effet du THS sur la qualité de vie avait infirmé une quelconque amélioration de la qualité de vie des patientes. Nous y reviendrons plus tard.

#### **2.2.5.2.3. Critiques de l'étude:**

Si l'étude WHI est irréprochable sur le plan de sa validité interne, c'est à dire qu'elle remplit l'ensemble des critères positifs de validité d'une ERC et qu'elle a bénéficié d'une grande rigueur méthodologique pour sa réalisation, il en va autrement pour ce qui est de sa validité externe, c'est à dire des critères qui permettent de juger si les résultats d'une étude sont généralisables au reste de la population ciblée ou non.

Très rapidement après la publication des résultats en juillet 2002, des critiques vont exploser de partout, provenant principalement de la sphère de la gynécologie mais pas seulement, et aussi bien en France qu'à un niveau international. Contrairement à ce qu'il

semble ressortir du rapport ministériel "Au bénéfice du doute" qui pose la question "*On peut se demander pourquoi les gynécologues médicaux (sous-entendus français) réagissent systématiquement de la même manière aux résultats d'études épidémiologiques mettant en cause le traitement de la ménopause. Pourquoi contestent-ils la pertinence de ces résultats, alors même que leurs arguments ne s'appuient sur aucune étude française qui validerait les thérapeutiques utilisées en France*"[28], l'exercice de la critique d'analyse d'article n'est pas une spécialité française. Nous allons essayer de les présenter sans que cela soit trop rébarbatif.

Concernant les *critères d'inclusion de la population traitée*, cette dernière n'est pas représentative de la population habituellement mise sous THS dans la pratique médicale courante, que cela soit au niveau national ou international. En effet:

- l'âge : l'âge moyen des femmes mises sous THS dans l'étude est de 63,3 ans, dont 21% avait plus de 70 ans, alors que les pratiques européennes font que la plupart des patientes sont mises sous THS quasiment dès le début de leur ménopause du fait du syndrome climatérique invalidant et que l'âge moyen de la ménopause en Europe est de 51 ans;

- les facteurs de risque cardio-vasculaires: 35,7% des femmes souffraient d'hypertension artérielle (HTA) pour laquelle elles étaient traitées, 12,7% d'une hypercholestérolémie, 35,3% souffraient d'une surcharge pondérale (IMC entre 26 et 29) et 34% d'obésité (IMC > 30), 10,5% étaient des fumeuses non sevrées et 38,5% des anciennes fumeuses, 4,4% étaient traitées pour un diabète, 19% étaient traitées par de l'aspirine à dose anti-agrégante. Ceci laisse présager qu'une grande proportion des participantes pouvaient être porteuses de lésions athéromateuses pré-existantes ce qui dans la pratique aurait dû les exclure pour la plupart d'une exposition à un THS.

- les antécédents cardio-vasculaires: 7 à 8% avaient des antécédents cardio-vasculaires dont 0,9% avaient un antécédent de thrombo-embolique (TVP ou EP), 1,3% avaient un antécédent de coronarographie avec revascularisation et 3% avaient un antécédent d'angor. Là aussi on comprend que les praticiens aient été choqués puisque ces antécédents sont tous des contre-indications absolues à l'instauration d'un THS en France.

*Remarque* : Une hypothèse liée à une introduction trop tardive du THS a été avancée pour expliquer le surnombre d'accidents cardio-vasculaires observés dans l'étude WHI s'appuyant sur les travaux d'Arnal et ses collaborateurs [54]. Ces travaux ont montré qu'il existe un important effet protecteur des estrogènes vis à vis du processus athéromateux mais surtout que l'estradiol augmente la production d'interféron  $\gamma$  au niveau de la plaque d'athérome constituée, avec pour risque celui de la déstabiliser ou d'en favoriser la rupture. A partir de ces conclusions, certains ont proposé l'explication suivante : "Dans l'espèce humaine, les

estrogènes exercent un effet anti-athéromateux. Mais si, en l'absence d'estrogènes on laisse le processus athéromateux opérer et que l'on administre tardivement des estrogènes, (c'est à dire) une fois les plaques constituées, le traitement peut favoriser la rupture de ces plaques, et donc des accidents se produisent dans la première année du traitement (rupture des plaques déjà constituées) et seulement chez des femmes demeurées trop longtemps sans protection hormonal".

- les facteurs de risque de cancer du sein: 16% présentaient un antécédent familial de cancer du sein et 10% étaient nullipares.

Ces critiques ont été soulevées par un grand nombre de praticiens, dont le président de l'IMS lors d'une intervention dans la revue *Climateric* pour faire part de ses réserves vis à vis de l'étude WHI.

La différence concernant les produits, les posologies et les voies d'administration utilisés en France par rapport à l'association ECE + MPA a été de nombreuses fois mise en avant par les praticiens français. Les spécificités françaises vis à vis : - de la nature de l'estrogène (estrogène naturel) et du progestatif (progestérone naturelle micronisée) les plus souvent utilisés, - des faibles dosages administrés aux femmes, - de l'importante proportion de produits administrés par voie transdermique ; habitudes françaises dont les origines ont été retracées précédemment, justifie pour beaucoup de cliniciens français, que ces résultats ne pouvaient être généralisés à la population des femmes ménopausées françaises sous THS. Ces arguments seront d'ailleurs utilisés par le docteur Rozembaum, président de l'AFEM, et le docteur Péliissier, présidente de la Société Française de gynécologie, pour rassurer les françaises. La remise en cause de la nature et des dosages des hormones administrées pendant l'étude ne sera pas exclusivement française mais également internationale. Les principales critiques émises à l'encontre de ces deux critères ont d'ailleurs été développées dans les paragraphes "2.1.2.2" concernant les ECE et "2.3.2" pour ce qui concerne le MPA de l'annexe III. Le docteur Morris Notelovitz (*gynéco-obstétricien américain spécialisé dans la prise en charge des femmes ménopausées, membre de l'Institut National Menopause et du North American Menopause Society*) conclura d'ailleurs en parlant de ce dernier en disant "Il ne s'agit clairement pas du meilleur choix en matière de progestatif";

Concernant les méthodes d'analyse statistique, pour fournir les conclusions de l'étude, les auteurs de l'étude ne se sont pas basés, pour des raisons obscures, sur les intervalles de confiance ajustés, mais sur les intervalles de confiance appelés "nominaux" (c'est à dire avant ajustement), ce qui a pour impact de ne pas tenir compte des erreurs/biais liés aux comparaisons multiples effectuées (bien que la publication dans *JAMA* en 2002 fasse état de la nécessité de cet ajustement). Les ajustements multivariés sont classiques pour les

épidémiologistes, mais pas pour les praticiens qui du coup peuvent ne pas s'apercevoir de l'absence de cet outil normalement utilisé pour diminuer les biais créés par le fait de réaliser de multiples comparaisons. Si l'on considère les intervalles de confiance ajustés, on se rend compte que "*seul l'excès de risque d'accidents thrombo-emboliques (TVP et/ ou EP) reste statistiquement significatif après ajustement pour un nombre élevé de comparaisons*" comme le font judicieusement remarquer la revue *Prescrire* [55] et le professeur Beaufile dans son article intitulé "Risques et bénéfices du THS" [56]. En terme de bénéfice, le seul élément restant significatif, après ajustement statistique, est la diminution du nombre de fractures ostéoporotiques ni vertébrales ni du col du fémur. Il est d'ailleurs étonnant, comme Claire Douçot le fait judicieusement remarquer, que ce résultat n'aie été mentionné à aucun moment, ni par aucun intervenant.

Il est curieux également que les auteurs aient publié leurs conclusions négatives concernant l'évaluation d'une éventuelle amélioration de la qualité de vie. En effet, d'une part cet effet a déjà été largement reconnu et confirmé par des études sérieuses antérieures, ce qui aurait dû les amener à se poser des questions sur la validité de leur résultats, d'autre part, parce que les femmes ayant une symptomatologie climatérique invalidante ont été exclues de l'étude, ce qui crée un important de biais de sélection vis à vis du critère étudié, et enfin que parmi les critères proposés pour évaluer la qualité de vie ne sont représentés ni les troubles vaso-moteurs, ni la symptomatologie génito-urinaire, ni l'humeur, mais seuls des critères subjectifs ininterprétables d'un point de vue épidémiologique.

### **2.2.5.3. L'étude Million Women Study (MWS) [50] [51]:**

Les résultats de cette étude sont publiés le 9 août 2003, quelques mois seulement après la publication de la WHI. Ils viennent confirmer les conclusions de la WHI sur les risques de cancer du sein. Ils alimentent donc la polémique concernant le THS, et l'angoisse suscitée par la WHI va se trouver conforter.

#### **2.2.5.3.1. Présentation de l'étude:**

Il s'agit d'une vaste étude de cohorte britannique initiée en 1996 par le National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP), l'objectif principal de cet organisme, créé en 1998, était d'évaluer le retentissement du THS sur le risque de développer un cancer du sein, et sur la mortalité. Chaque femme britannique âgée de 50 à 64 ans, inscrite dans les registres du NHSBSP a été invitée tous les trois ans jusqu'en 2002, à un dépistage systématique du cancer du sein via une mammographie. Au total 1 084 110 femmes ont été suivies. Au moment de leur inclusion dans l'étude, elles étaient âgées en moyenne de 55,9 ans, ne devaient pas avoir d'antécédent de cancer du sein, 50% , avaient pris ou prenaient encore

un THS. Les auteurs ont par la suite choisi de présenter les résultats d'un sous groupe-plus homogène, celui des femmes ménopausées (exclusion des femmes en pré ou périménopause) au nombre de 828.923 dont 237.689 l'étaient depuis moins de 5 ans, 295.168 depuis 5 à 9 ans et les 296.116 restantes depuis plus de 10 ans. Dans ce sous-groupe, 267 801 femmes avaient déjà pris ou prenaient encore un THS classique: 115.383 un THS par estrogènes seuls (ECE ou estradiol), 142.870 un THS combiné (ECE ou estradiol + MPA ou les dérivés estranes (norethistérone, norgestrel, lévonorgestrel)), 9 548 pour autres (molécules non connues, progestatif seul, estrogène administré par voie vaginale). Concernant les patientes décédées au cours de l'étude, seules celles ayant un antécédent de cancer du sein ou dont le décès est directement lié à un cancer du sein ont été prises en compte dans les résultats de l'étude.

#### **2.2.5.3.2. Les résultats de l'étude (sous-groupe femmes ménopausées):**

- *Les femmes qui ont pris ou prennent un THS*, présentent un RRcs significativement plus élevé que celles n'en ont jamais pris (RRcs = 1,43 avec un IC<sup>95%</sup> = [1,36;1,50]);

- *Les femmes qui utilisaient encore un THS au moment de l'étude* présentent un RRcs plus élevé (RRcs = 1,66 avec un IC<sup>95%</sup> = [1,58; 1,75]) que celles qui n'en utilisaient plus au moment de l'étude. Dans cette même population, le RR de mourir de ce cancer du sein s'élever à 1,22 mais sans être significatif (IC<sup>95%</sup> = [1;1,48]);

- Comme dans l'étude WHI et la méta-analyse d'Oxford, l'augmentation du RRcs disparaît à l'arrêt du THS (RRcs = 1,01 avec un IC<sup>95%</sup> = [0,94;1,1,09]), mais ici elle est constatée dès la fin de la première année sans traitement (même pour les femmes ayant pris un THS pendant plus de 10 ans), alors que dans la WHI elle est visible jusqu'à cinq ans après l'arrêt du THS. Si on calcule les RRcs en fonction du délai depuis l'arrêt du THS (moins de 5 ans, entre 5 et 9 ans, plus de 10 ans) leurs valeurs restent non significativement différentes de celui des femmes n'ayant jamais pris de THS et ne sont pas significativement différentes entre elles. Pour le docteur Rozembaum [57], bien qu'il s'étonne de la rapidité avec laquelle le RRcs s'améliore après l'arrêt du THS, ce résultat est le plus intéressant de l'étude, car pour lui, il plaide pour un effet promoteur et non initiateur du THS vis à vis du cancer du sein";

- De même, l'augmentation du RR de mourir d'un cancer du sein disparaît à l'arrêt du THS (RR = 1,05 avec un IC<sup>95%</sup> = [0,82;1,34]);

*Remarque:* Concernant les quatre résultats précédents, la nature du THS n'est pas prise en compte, il s'agit d'un RRcs calculé tous THS confondus.

- *l'étude de l'impact de la nature du THS sur cette augmentation du RRcs* montre une augmentation maximale pour le groupe estroprogestatif (RRcs = 2 avec un IC<sup>95%</sup> = [1,88;2,12]; 19 cas de cancer du sein en excès pour 10 000 femmes par année par rapport au

groupe non exposé au THS) et moindre pour le groupe estrogènes seuls (RRcs = 1,30 avec un  $IC^{95\%} = [1,21;1,40]$ ; 5 cas en excès pour 10 000 femmes par année). De plus, le RRcs lié à la prise d'un THS combiné augmente avec les durées d'exposition au traitement, de telle sorte que pour 10 ans de traitement le RRcs est égal à 2,32 ( $IC^{95\%} = [2,08;2,56]$ ). Par contre, quelle que soit la nature de l'estrogène, la nature du progestatif, leur posologie ou encore la voie d'administration, aucune différence significative concernant ce RRcs n'a été mise en évidence;

- Si on étudie le RRcs en fonction de l'IMC des patientes, on s'aperçoit d'une part que le RRcs est significativement plus élevé chez les femmes ayant un IMC normal ou bas (RRcs = 1,97 avec un  $IC^{95\%} = [1,82;2,14]$ ) que chez celle souffrant de surcharge pondérale (RR = 1,46 avec un  $IC^{95\%} = [1,36;1,58]$ ), et d'autre part que cette différence est encore plus marquée en cas de THS combiné par rapport au THS avec estrogènes seuls;

*Remarque:* Précisons que tous les intervalles de confiance donnés dans cette étude ont été ajustés de façon à tenir compte des biais engendrés par les comparaisons multiples. Ceci élimine les critiques concernant les erreurs d'analyse statistique, telles que celles qui avait été émise pour l'étude WHI (intervalles de confiance non ajustés).

Les résultats de cette étude WMS, avant que toute nuance soit apportée, sont donc plus inquiétants en ce qui concerne le risque de cancer du sein que ceux de la WHI puisque après utilisation des outils de modération statistique, le risque de cancer du sein reste significativement plus élevé dans le groupe des femmes prenant un THS, en particulier pour celles qui ont pris un THS combiné, par rapport aux femmes jamais exposées.

#### **2.2.5.3.3. Critiques de l'étude:**

On rappelle en premier lieu que la WMS est une étude de cohorte, elle est, par conséquent, considérée comme ayant un niveau de preuve statistique inférieur à celui d'une ERC. Par ailleurs, sa validité interne présente de nombreux biais que nous allons développer:

- L'observation que le RRcs des femmes ménopausées (RRcs = 0,63 avec un  $IC^{95\%} = [0,58;0,68]$ ), toutes catégories confondues, soit inférieur à celui des femmes non ménopausées, indiquerait un risque moindre de cancer du sein chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes non ménopausées, ce qui va l'encontre de la littérature sur l'épidémiologie du cancer du sein (en fonction de l'âge et du statut ménopausé des femmes). Cette absence de correspondance entre l'échantillon de l'étude et la réalité clinique d'un résultat de l'étude soulève le problème de sa généralisation aux autres résultats;

- Une des principales critiques concerne la non-fiabilité des données concernant le traitement, critique apportée par les auteurs de l'étude eux-mêmes. En effet, le mode de collecte des renseignements relatifs au THS est largement remis en cause puisque ces



informations sont récoltées et consignées lors de l'inclusion des participantes dans l'étude alors qu'aucune information sur l'évolution pendant le suivi de l'étude du THS lui-même n'est mentionnée. Ceci bien que les auteurs précisent "qu'au moins 30 % des femmes ont changé de traitement après avoir rempli le questionnaire, donnée non prise en compte dans l'analyse finale de l'étude".

- Entre 1996 et 2001, 9364 cancers du sein ont été diagnostiqués après une moyenne d'1,2 an de suivi, et 637 décès ont été enregistrés. Ces décès sont survenus en moyenne 1,7 ans après le diagnostic. Le nombre important de cancers du sein diagnostiqués dans un délai aussi court après l'inclusion et la survenue rapide du décès moins de 2 ans après le diagnostic paraissent surprenants et font suspecter l'existence de biais empêchant l'extrapolation des résultats à une plus grande échelle;

- Il a, d'ailleurs, été reproché aux auteurs d'extrapoler leurs résultats, car cela peut avoir pour effet d'une part d'amplifier l'effet négatif du THS et d'autre part d'inhiber la prescription du THS par les praticiens en les culpabilisant. Les auteurs imputent au THS la responsabilité de 20 000 cas de cancer du sein supplémentaires sur 10 ans au Royaume Uni, et l'un d'eux, dans un commentaire publié dans le *Lancet*, précise qu'un gynécologue sera responsable d'un cancer du sein supplémentaire s'il prescrit un THS pendant 5 ans à 166 patientes ou pendant 10 ans à 53 patientes.

- Bien que cette étude n'ait pas été épargnée par les critiques, le docteur Rozembaum y voit la confirmation d'une hypothèse. Le délai de 5 ans entre l'initiation du traitement et l'augmentation du RRCs constatée dans la WHI, et la régression de cette augmentation du RRCs rapidement après l'arrêt du THS constatée dans la méta-analyse de Oxford et dans la WMS évoquent selon l'AFEM un rôle d'accélérateur, et non d'initiateur, du THS dans la genèse du cancer du sein. Cette hypothèse, avancée dans un communiqué de presse dès le 22 juillet 2002 en réaction à la publication des premiers résultats de la WHI, se base sur les connaissances de la pathogénèse du cancer du sein selon lesquelles un cancer met généralement 10 ans à se développer et fait suspecter l'existence d'un terrain cancéreux avant l'exposition à un THS chez les femmes ayant développé un cancer du sein pendant l'étude. Cette hypothèse suggère ainsi que les femmes ayant développé un cancer du sein sous THS l'auraient de toutes les façons développées même si elles n'avaient pas été exposées et que le rôle du THS a été d'accélérer le développement de ce dernier sans l'initier.

#### **2.2.5.4. Les réactions de l'Afssaps et des experts de la ménopause en France :**

En juillet 2002, devant les résultats alarmants à l'origine de l'arrêt de l'étude d'un des deux bras de la WHI, le service de pharmacovigilance de l'Afssaps, réagit immédiatement

dans le souci d'assurer la sécurité des patients, en publiant le 12 juillet 2007, une semaine avant la parution de ces premiers résultats dans le *JAMA*, un communiqué de presse destiné aux prescripteurs. Ce dernier a pour objectif de les alerter de ces résultats et de leur rappeler la nécessité d'être prudent dans leur prescription de THS en "attendant une évaluation plus approfondie". Il leur est rappelé de suivre les recommandations du RCP (Résumé des Caractéristiques des Produits) c'est à dire de s'assurer de bien éliminer les contre-indications relatives et absolues à l'administration d'un THS et de réévaluer régulièrement l'indication du traitement de façon à éviter les prescriptions prolongées de THS. Toutefois l'Affsaps se montre rassurante en rappelant que le seul élément vraiment nouveau apporté par cette étude concerne "l'augmentation du risque d'évènements cardio-vasculaires chez la femme en bonne santé dès la première année de traitement" et que les produits utilisés dans cette étude sont rarement prescrits en France.

Deux semaines plus tard, l'AFEM publie également un communiqué de presse à l'intention des prescripteurs avec les mêmes objectifs que l'Affsaps, mais en précisant les limites de la WHI et les pratiques recommandées par l'AFEM concernant le THS [59].

En octobre 2002, l'Affsaps réalise une mise au point sur les bénéfices et les risques liés à la consommation d'un THS [60]. Bien que les motivations de ce projet soit louables, en rapport probablement avec le principe de précaution, plusieurs problèmes vont naître de la précipitation de sa réalisation. Dans son communiqué de presse de janvier 2003 [61], l'Affsaps parle d'un groupe d'experts qu'elle a réuni "dans le but d'émettre des recommandations sur le bon usage du THS" mais cette réunion d'experts, organisée dans l'urgence, ne peut être assimilée à la constitution d'un dossier de "Recommandations de Bonnes Pratiques" qui nécessite un travail exhaustif, rigoureux et prolongé sur au moins un an. Initialement, les membres de l'Affsaps à l'origine de cette réunion veulent se baser sur des travaux français pour plus de pertinence, mais faute de travaux français publiés (ceux-ci arriveront plus tard), ils sont obligés de se rabattre sur les publications anglo-saxonnes, à savoir la WHI et les deux volets de l'étude HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study et Heart and Estrogen/Progestin Follow-up). Il est particulièrement étonnant que l'Affsaps, pour formuler ses conclusions, se soit appuyée d'une part sur HERS et sa sous-étude HERS 2, car cette étude, qui étudie avant tout une éventuelle prévention secondaire du THS sur le risque cardio-vasculaire, est largement critiquable (échantillon de petite taille, moyenne d'âge de 66,7 ans, existence d'une maladie coronaire documentée à l'inclusion), et d'autre part sur la WHI avec toutes ses limites, soulevées dès sa publication, sans attendre une "évaluation plus approfondie" de cette dernière. Parmi les experts invités, on retrouve, entre autres, les représentants de l'AFEM et les successeurs de Mauvais-Jarvis, ces derniers ont

d'ailleurs un statut privilégié par rapport aux premiers. Malgré leur historique et leur différence de statut, les deux écoles se retrouvent d'accord pour critiquer les objectifs des membres de l'Afssaps. La différence de point de vue entre ces derniers et les experts de la ménopause va être à l'origine de désaccords dont le principal sera celui de fixer des seuils précis en terme de temps et de dosage des traitements, au-delà desquels le rapport bénéfice / risque s'inverse et devient défavorable pour la patiente. Les objectifs des membres de l'Afssaps sont de protéger les patientes des risques du THS et d'aider le prescripteur dans son exercice pratique qui risque de se perdre au milieu de tant d'informations contradictoires, ceci en s'appuyant sur les principes de la médecine fondée sur les preuves (EBM), à savoir l'apport de l'épidémiologie. Pour les experts de la ménopause, l'épidémiologie est un apport essentiel mais qui ne doit pas suppléer l'expérience pratique, d'autant plus qu'ils ne sont pas convaincus par les deux études utilisées et qu'ils pensent que les résultats de ces études, déjà critiquables en soit, ne sont pas généralisables à la situation française, comme on l'a déjà signalé plus haut. De plus, chaque femme vivant différemment sa ménopause, il leur paraît inconcevable de fixer des seuils puisque la prescription d'un THS ne peut se faire qu'au cas par cas et en accord avec la volonté de la patiente. Certains soulèvent également le risque d'aller vers une dérive de la médecine américaine, à savoir que la pratique des médecins soit plus guidée par le risque médico-légal que par le bien-être du patient, en voulant tout référencer. Malgré l'insistance des membres de l'Afssaps, les recommandations issues de cette mise au point n'évoquent pas de seuil maximum de prescription, et l'avis des experts de la ménopause l'emporte sous ces termes : "un THS peut être instauré si la patiente le souhaite, à la dose minimale efficace, et ce tant que durent les symptômes".

Ce compromis entre l'agence du médicament et les experts de la ménopause ne sera que de courte durée, puisque quelques mois plus tard, les membres de l'Afssaps, non convaincus par les arguments des experts de la ménopause, décident d'ignorer leur point de vue concernant un seuil à fixer. Le 30 janvier 2003 une mise à jour de la "mise au point sur le THS" paraît donc avec pour la première fois la notion d'un seuil de 5 ans au-delà duquel le rapport bénéfice/risque n'est plus considéré comme favorable pour les patientes [62]. Ce seuil limite est toutefois avancé timidement puisqu'il est noté entre parenthèses.

Cette décision de l'Afssaps va déclencher les foudres des experts de la ménopause qui, dès la parution de cette mise à jour, vont se mobiliser pour dénoncer les méthodes de l'Afssaps. Cette mobilisation s'explique d'une part par le caractère arbitraire de cette publication, qui passe outre l'avis et l'expérience de la majorité des médecins présents et conviés en tant qu'expert à la réunion d'octobre 2002, et d'autre part par la non-acceptation du contenu de ces recommandations rigides qu'ils considèrent comme s'appuyant sur des

études critiquables et menées par des épidémiologistes n'ayant pas d'expérience clinique . Cette mobilisation va essentiellement se manifester au sein des journées de l'AFEM et des différents congrès français organisés sur la ménopause et sous la forme d'une pétition dénonçant la situation qui sera communiquée aux médias afin qu'ils diffusent l'information. Les autres sociétés savantes, comme le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) et la Société Française de Gynécologie (SFG) vont effectivement rejoindre le discours de l'AFEM selon lequel aucune raison scientifique ne permet de justifier à 5 ans la durée maximale du THS. Dans ce contexte, la demande du financement d'étude sur la population française avec des produits et pratiques utilisées en France se fait de plus en plus sentir. L'émotion provoquée au sein des spécialistes de la ménopause n'atteint pas l'Afssaps, qui non seulement va rester sur ses positions, mais va également profiter du travail de sensibilisation effectuée par les experts auprès des prescripteurs et du grand public pour faire connaître ces nouvelles recommandations concernant la prescription du THS.

La publication des résultats de la WMS, plus inquiétants que ceux de la WHI concernant le risque de cancer du sein, et la persistance du mécontentement des spécialistes de la ménopause, français et européens, vont pousser l'Afssaps et les organismes homologues européens (Allemagne et Belgique) à demander une "réévaluation européenne du bénéfique/risque" du THS dans ses indications principales, de façon à clore la polémique. Un groupe d'experts européens va donc être constitué et leur base de données pour ce travail va utiliser les études précédentes (HERS et HERS 2, WHI et MWS) ainsi que le rapport de la réunion d'experts français organisée par l'Afssaps d'octobre 2002. L'Afssaps va se servir de leurs conclusions pour rédiger la "Mise au point actualisée sur le THS de la ménopause – Décembre 2003" [63]. Ces recommandations pour la pratique médicale semblent raisonnables, peu d'éléments nouveaux y apparaissent en dehors de "la suspension temporaire du traitement" pouvant être associée à la ré-évaluation annuelle recommandée. Il s'agit plutôt d'insister sur des choses déjà acquises (recherche des facteurs de risque de cancer du sein ou cardio-vasculaire, éliminer les contre-indications relatives et absolues, mise au point sur les indications pour lesquelles le bénéfice est prouvé, choix éclairé de la patiente, dosage minimal efficace), qui sont assez proche d'ailleurs des pratiques recommandées par l'AFEM dans ses communiqués depuis juillet 2002. Par contre, certains éléments ont disparus. Ainsi la notion de seuil figé à 5 ans a disparu pour laisser place à des termes plus évasifs mais favorisant toutefois un traitement de courte durée ("pour une durée la plus courte possible... En effet dans l'étude WHI, le groupe traité... a été arrêté prématurément au terme de 5 années de traitement, le rapport bénéfice/risque ayant été jugé défavorable..."). De même, alors que

jusque là le THS restait indiqué en première intention dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes à risque, avec ou sans syndrome climatérique, et que dans la partie "Ce qui est établi en termes d'efficacité" on peut lire "Le THS est le *seul* traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques", on s'étonne que le THS soit relégué en 2<sup>ème</sup> intention dans cette indication ("uniquement lorsqu'elle présente une intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose").

Dans l'argumentaire venant justifié cette nouvelle "mise à jour de mise au point", certains points paraissent étonnants de la part de professionnels censés être épidémiologiquement rigoureux. En premier lieu, lors de la présentation de l'étude MWS et de ses résultats, l'Afssaps (représentant de la France et non de l'Europe) précise entre parenthèses, concernant la nature du THS pris par la moitié des femmes étudiées: "composition et voie d'administration variées mais comparables aux THS utilisés en Europe". Peut être que cette remarque s'applique au Royaume Uni ou à d'autres pays d'Europe, mais certainement pas à la France puisqu'une grande partie des femmes de l'étude MWS ont pris de l'ECE seul ou en association avec du MPA, alors qu'en France ces produits sont très peu prescrits. En deuxième lieu, le tableau intitulé "Nombre de cas attendus pour différentes pathologies dans la population générale et nombre de cas supplémentaires dans la population de femmes traitées par THS" est critiquable en plusieurs points. Les nombres de cas supplémentaires calculés dans ce tableau sont censés intégrer les résultats des études sus-nommées (sans qu'aucune précision ne soit apportée sur les outils statistiques utilisés), mais ces derniers peuvent ils avoir une valeur objective sachant que les trois études semblent difficilement comparables (type d'étude différent, populations étudiées différentes, effectifs différents, objectifs principaux différents). On s'étonne enfin que l'Afssaps ne fasse pas du tout allusion au fait que seule l'étude MWS montre une augmentation du RRCs significative.

Le rapport d'orientation du 11 mai 2004 faisant suite à l'audition publique sur le bon usage des THS de la ménopause en France [64], organisée par l'Afssaps et l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), avec la collaboration de l'INSERM, vient confirmer les recommandations précédentes, favorisant une prescription au cas par cas, tout en insistant sur la nécessité d'informer les patientes des risques d'une exposition supérieure à 5 ans. Cette audition publique a été effectuée à la demande de la Direction Générale de la Santé face au débat scientifique et professionnel entre l'Afssaps et les experts de la ménopause, et face aux nombreux doutes et interrogations des femmes et des prescripteurs. Rappelons que cette hystérie avait été largement alimentée par les médias, si on reprend les termes effrayants utilisés, les chiffres non analysés, mal interprétés et détournés par la presse, aussi bien quotidienne que féminine (*cf* thèse de Claire Douçot [52]).

Toutefois, à l'issue de cette audition, tous les participants tombent globalement d'accord sur la nécessité d'engager des essais étudiant les spécificités des produits français et leur modalités d'utilisation sur des échantillons de femmes françaises.

*Remarque :* Il pourrait paraître étonnant que l'industrie pharmaceutique ne soit pas représentée dans ce travail, mais ceci s'explique par la politique française interdisant aux firmes l'accès aux médias (non médicaux) via la publicité directe. Ce principe français fait que ces dernières ont pris l'habitude de ne pas intervenir dans le débat public. Malgré leur absence dans les débats, la plupart des firmes françaises ne sont globalement pas d'accord avec les résultats et les conclusions des études anglo-saxonnes utilisés par les agences françaises et européennes pour formuler leurs recommandations.

### **2.2.6. L'arrivée des études françaises :**

Comme on vient de le voir la France n'est pas bonne élève pour la réalisation d'essais cliniques, en particulier dans le domaine du THS. Le peu d'essais réalisés avant la publication de la WHI, sont pour la plupart des études de cohorte, qui ne répondent pas aux exigences d'une étude considérée à haut de niveau de preuve scientifique, et la seule étude européenne utilisant des molécules "européennes" (WISDOW) qui se voulait comparable méthodologiquement à l'étude WHI a été interrompue par manque de volontaires suite à l'arrêt prématuré de la WHI. Plusieurs raisons ont été avancées pour expliquer ce retard sur les pays anglo-saxons :

- le statut non-universitaire de la gynécologie médicale explique en grande partie la rareté des laboratoires de recherche, comme a pu l'être celui du service de gynécologie de l'hôpital Necker ;

- le peu de succès remporté par le thème de la ménopause et de sa prise en charge auprès des chercheurs hospitalo-universitaires en gynécologie et en endocrinologie qui préfèrent s'orienter vers d'autres axes de recherche comme la procréation médicalement assistée par exemple ;

- le manque d'intérêt des firmes pharmaceutiques pour la réalisation d'études de haut niveau de preuve concernant le THS de la ménopause. Ce désintérêt s'explique d'une part par le coût engendré par la réalisation de telles études, et d'autre part par le risque de constater des résultats moins encourageants, voire une inversion du rapport bénéfice/risque, concernant des produits ayant déjà eu l'AMM ;

Les 3 études françaises que nous allons rapidement aborder maintenant vont tenter de répondre aux questions soulevées par les experts français de la ménopause pour contrer l'impact des études anglo-saxonnes. Pour rappel, les arguments des experts français

concernaient les différences rencontrées en France en terme de produits utilisés, de modalités de prescription et de population concernée par le THS de la ménopause.

### **2.2.6.1. L'étude E3N [65]:**

#### **2.2.6.1. Présentation de l'étude :**

Cette étude prospective de grande échelle, réalisée avec une population de femmes ménopausées françaises, cherchait à déterminer l'impact des THS sur le risque de cancer du sein en fonction des différents types de progestatif utilisés en France, c'est la branche française d'une grande étude européenne nommée EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition). Cette dernière est une initiative européenne dont l'objectif est d'identifier les risques de cancer liés au mode de vie et plus particulièrement à l'alimentation. L'équipe de l'INSERM de Villejuif a utilisé les registres de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN) pour constituer son échantillon. A partir de juin 1990, les femmes nées entre 1925 et 1950 souscrivant à la MGEN ont reçu tous les deux ans des questionnaires à remplir, soit au total 98.997 femmes. Les questionnaires concernaient les différents produits du THS pris par la patiente, mais ne prenaient pas en compte leurs dosages. Après exclusion, l'analyse portait finalement sur 54 548 femmes ménopausées ayant 52,8 ans d'âge moyen et qui ont été suivies pendant 5,8 ans en moyenne. Parmi elles, 29.420, soit 54%, ont pris un THS pendant une durée moyenne de 2,8 ans, à noter que ce THS devait avoir été initié moins d'un an avant l'inclusion sinon la patiente était exclue de l'étude. 6.472 d'entre elles, soit 22% des femmes ayant pris un THS, étaient sous estrogène seul en raison d'un antécédent d'hystérectomie. Les proportions précises des différents types d'estrogènes et leur voie d'administration ne sont pas précisées, les auteurs parlent juste d'une majorité de traitement par voie percutanée donc d'estrogène naturel. Parmi les 22 948 femmes sous THS combinant une association estro-progestative, 26,8% prenaient de la progestérone naturelle micronisée, 67,9% des dérivés de la progestérone (dérivés proches comme le Duphaston, progestatifs de synthèse avec les noyaux prégnanes comme le Lutéran, norprégnanes comme le Lutényl), et 7,6% des dérivés de la testostérone (noréthistérone, norgestrel). Là encore, les proportions des différents dérivés de la progestérone ne sont pas détaillées et sont considérées comme identiques. Les auteurs font remarquer l'existence d'une différence importante de profil entre le groupe des femmes traitées et celui des non traitées en ce qui concerne les facteurs de risque de cancer du sein, celui des non traitées étant plus à risque que celui des traitées.

#### **2.2.6.2. Résultats :**

Sachant que les cancers in situ n'ont pas été pris en compte dans cette étude, 948 cas de

cancer du sein ont été diagnostiqués, dont 55 dans le groupe des femmes sous estrogène + progestérone micronisée.

Les résultats publiés en avril 2005 confirment les données des études et méta-analyses internationales précédentes si on considère la prise d'un THS toutes combinaisons confondues, à savoir une augmentation du RRcs statistiquement significative (RRcs = 1,2 avec IC<sup>95%</sup> [1,1 – 1,4]). Mais lorsque les auteurs ont étudié ce risque en fonction des différentes combinaisons possibles cette augmentation du RRcs n'est pas retrouvée pour toutes les combinaisons, notamment pour la combinaison estrogène + progestérone micronisée. Voici les différents RRcs qu'ils ont calculés :

- femmes traitées par *estrogène seul* : RRcs = 1,1 avec IC<sup>95%</sup>[0,8 – 1,6], résultat comparable à celui calculé dans l'étude WHI 2 mais différent de celui de la MWS ;
- femmes traitées par *combinaison estro-progestative, tous progestatifs confondus* : RRcs = 1,3 avec IC<sup>95%</sup> [1,1 – 1,5];
- femmes traitées par *estrogène+progestérone micronisée* : RRcs = 0,9 avec IC<sup>95%</sup> [0,7 - 1,2] ; donc le risque de cancer du sein dans ce groupe n'est pas différent de celui du groupe des femmes non traitées ;
- femmes traitées par *estrogène+progestatif non naturel* : RRcs = 1,4 avec IC<sup>95%</sup> [1,2 –1,7] ;

La différence significative d'impact sur le risque de cancer du sein selon que le progestatif, associé à l'estrogène, soit micronisé ou de synthèse a été observée dans cette publication pour des durées de traitement ne dépassant pas 4 ans. Lors du congrès mondial de la ménopause en 2005, à Buenos-Aires, les auteurs ont confirmé que cette différence d'impact en fonction du progestatif utilisé se poursuivait pour des durées de traitement plus prolongées allant jusqu'à 6 ans. En effet, le suivi de cette cohorte a été prolongé jusqu'en 2002, correspondant à une durée moyenne de suivi de 8 ans. Son analyse aurait confirmé les résultats précédents avec deux informations nouvelles, d'une part l'augmentation du RRcs dans le groupe traité par estrogène seul est devenue statistiquement significative après 4 ans de traitement, et d'autre part l'analyse séparée du risque pour chacun des progestatifs de synthèse aurait montré une augmentation significative du RRcs quelle que soit sa nature.

### **2.2.6.3. Critiques :**

Concernant la constitution de l'échantillon, on remarque d'une part que la proportion de femmes prenant un THS dans l'étude (54%) est beaucoup plus importante que celle dans la population française en général. D'autre part, comme on l'a déjà évoqué dans la présentation de l'étude, le groupe des femmes non traitées présentaient à l'inclusion plus de facteurs de risque de cancer du sein que le groupe des femmes traitées. Cette différence de prévalence est significativement différente, ce qui est critiquable d'un point de vue méthodologique, mais la



réalité est censée être ainsi puisque les femmes ayant des facteurs de risque de cancer du sein ne sont pas censées prendre de THS de la ménopause.

Concernant les effectifs de cet échantillon, même si l'effectif initial est important, de 54 548, lorsque les auteurs analysent les sous-groupes en fonction des produits utilisés, les effectifs de ces derniers deviennent beaucoup plus réduits, faisant perdre de la valeur aux résultats.

Un point surprenant réside dans le fait que le RRcs n'augmente pas avec la durée d'exposition dans le groupe des femmes sous THS par combinaison estro-progestative, voire même qu'il diminue avec les années d'exposition dans le groupe sous estrogène + progestatif de synthèse, ceci alors que toutes les études antérieures s'accordent pour affirmer que ce risque augmente avec la durée d'exposition.

### **2.2.6.1. L'étude ESTHER [66], [67] :**

#### **2.2.6.1.1. Présentation de l'étude:**

L'augmentation du risque d'accident thrombo-embolique chez les patientes prenant un THS de la ménopause a été mise en évidence dans plusieurs études à haut niveau de preuve scientifique, en particulier anglo-saxonnes. L'équipe INSERM, coordonnée par le professeur Scarabin, a voulu, à travers cette étude ESTHER, évaluer ce sur-risque d'accidents thrombo-emboliques chez les patientes françaises exposées à d'autres types de produits hormonaux que ceux testés dans les études antérieures. L'étude ESTHER (pour "EStrogen and THrombo Embolism Risk"), comporte deux volets. Le premier s'attache à évaluer l'impact de la voie d'administration de l'estradiol sur le risque thrombo-embolique, les résultats ont été publiés dans le *Lancet* en août 2003. Le deuxième volet concerne l'impact de la nature du progestatif administré sur ce même risque, il a été publié en février 2007 dans la revue *Circulation*.

Il s'agit d'une étude multicentrique de type cas-témoin de niveau 2 de preuve scientifique. Les patientes incluses dans l'étude ont été recrutées entre 1998 et 2006 à travers 8 centres hospitaliers français. Toutes les femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans et hospitalisées pour un premier accident thrombo-embolique documenté, de type phlébite ou embolie pulmonaire (cas) ou pour une toute autre pathologie (témoins) ont été sélectionnées. Les cas et les témoins ont été soumis aux mêmes critères d'exclusion (antécédent personnel thrombo-embolique, contre-indication au THS de la ménopause, objectivation d'un facteur de risque à l'accident thrombo-embolique, thrombophilie connue,...) et ont été croisés selon des critères administratifs. Au final, 271 cas et 610 témoins ont été inclus dans l'étude.

L'analyse des deux populations étudiées a montré une moyenne d'âge similaire, une proportion plus forte de patientes souffrant de surcharge pondérale et ayant eu une ménopause de survenue plus tardive dans le groupe des cas, de même les patientes de ce groupe avaient

rapportées des antécédents familiaux thrombo-emboliques et d'insuffisance veineuse en plus grand nombre que dans le groupe des témoins, par contre aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne le tabagisme actif, le niveau d'éducation, le type de ménopause et le nombre de femmes hystérectomisées. Aucune association n'a été mise en évidence entre l'utilisation d'estrogène dans le passé, hors THS, et le risque thrombo-embolique (RR = 1,1 avec IC<sup>95%</sup>[0,6 - 1,7]). Concernant la prise d'un THS de la ménopause au moment de l'inclusion dans l'étude, 26% des cas et 29,9% des témoins utilisaient de l'estradiol par voie transdermique (pas de différence significative), 17,4% des cas et 6,5% des témoins utilisaient un estrogène par voie orale, dont la quasi-totalité était de l'estradiol. Pour la voie transdermique, 85% des patientes prenaient une dose  $\leq 50\mu\text{g}$  / jour et 15 % une dose  $> 50\mu\text{g}/\text{jour}$ , et pour la voie orale la dose moyenne utilisée était de 1,5 mg/jour. Les patientes traitées par estrogène seul représentaient 5,4% des cas et 6,7 % des témoins. La distribution du progestatif en fonction de sa nature est la suivante: 7,4 % des cas et 10,4 % des témoins étaient sous progestérone micronisée à une dose moyenne de 100 mg/jour (pas de différence significative); 15,1 % des cas et 13,1 % des témoins étaient sous un dérivé prégnane (dydrogestérone, medrogestone, chlormadinone acetate, cyproterone acetate et medroxyprogesterone acetate (MPA)); 15,5% des cas et 6,1% des témoins étaient sous un dérivé norprégnane (nomegestrol acetate 5 mg/jour, promegestone 0,250 mg / jour).

#### **2.2.6.1.2. Résultats:**

Après ajustement des RR calculés en fonction des facteurs de risque thrombo-emboliques (obésité, antécédents personnel d'insuffisance veineuse et familiaux d'accidents thrombo-emboliques) et en fonction de critères variés (niveau d'éducation, âge de survenue de la ménopause, antécédent d'hystérectomie, tabagisme actif), les résultats sont les suivants:

- Les résultats de cette étude confirment que le risque relatif d'accident thrombo-embolique (RRte) est significativement plus élevé chez les utilisatrices de THS par voie orale comparées aux femmes non traitées (RRte = 4,2 avec IC<sup>95%</sup>[1,5 - 11,6]);
- Par contre, ce risque n'est pas augmenté chez les utilisatrices d'estrogène par voie transdermique (RRte = 0,9 avec IC<sup>95%</sup>[0,4 - 2,3]), élément qui n'avait jamais été mis en évidence auparavant dans la littérature;
  - La prise de progestérone micronisée, ou assimilé, et
  - les dérivés de type prégnane n'augmente pas le risque de survenue d'un accident thrombo-embolique (respectivement RRte = 0,7 avec IC<sup>95%</sup>[0,3 - 1,9] et RRte = 0,9 avec IC<sup>95%</sup>[0,4 - 2,3]) contrairement à la prise d'un progestatif de type dérivés norprégnanes qui

augmente de façon significative et multiplie par 4 le risque de survenue d'un tel accident (RRte = 3,9 avec IC<sup>95%</sup>[1,5 - 10]).

Ces résultats viennent donc appuyer la thèse des experts français de la ménopause, en particulier de Mauvais-Jarvis, selon laquelle tous les types de THS ne présentent pas tous les mêmes risques et la même tolérance. Notamment, l'étude ESTHER semble leur donner raison concernant la spécificité française des produits administrés vis à vis du risque thrombo-embolique. Les auteurs d'ESTHER réaffirment ainsi dans leurs conclusions la nécessité de réaliser des essais randomisés sur l'évaluation de la tolérance à court et à long terme du THS associant un estradiol par voie transcutanée aux différents types de progestatifs.

### **2.2.6.1.3. Critiques:**

Cette étude peut être discutable sur quatre points principalement que les auteurs soulignent:

- Tout d'abord cette étude est de type observationnel, elle est donc par définition sujette à des biais notamment d'interprétation. Pour limiter ces biais d'interprétation, les cas et les témoins recrutés devaient répondre à un certain nombre de critères de sélection et les résultats trouvés ont été ajustés en fonction des différents facteurs de risque cardio-vasculaire et des diverses variables pouvant influencer sur ce dernier. On rappelle en effet que l'étude des échantillons de patientes avait montré un risque thrombo-embolique élevé (nombreux facteurs de risque) susceptible d'avoir une influence sur les résultats concernant l'influence de la voie d'administration de l'estrogène et de la famille du progestatif sur le risque de survenue d'un accident thrombo-embolique. Toutefois cette critique est relative car la proportion de femmes à haut risque thrombo-embolique était à peu près la même dans tous les sous-groupes estrogène/progestatif.

- Un des biais de recrutement pouvant également être soulevé, réside dans le choix du type de progestatif prescrit qui peut être fonction du statut estrogénique de la patiente (par exemple, les dérivés norprégnanes sont préférentiellement prescrits chez les femmes souffrant de symptômes d'hyperestrogénie). Ceci pourrait peser sur le risque important d'accident thrombo-embolique mis en évidence dans le groupe des patientes prenant un estrogène par voie transdermique associé à un dérivé norprégnane.

- Les effectifs réduits des sous-groupes constitués en fonction de la nature du progestatif et particulièrement ceux associés à une prise d'estrogène par voie orale constituent également une limite non négligeable de cette étude.

- Enfin lors de l'analyse des résultats, le risque thrombo-embolique élevé associé à la prise d'estrogène par voie orale mesuré dans ESTHER est plus important que celui qui avait été mis en évidence dans d'autres études à effectif plus important telles que la WHI. Mais

cette remarque est difficile à interpréter car ces études ne sont pas vraiment comparables du fait de leur différence de méthodologie. Cette différence peut être expliquée d'une part par le fait que lors de l'inclusion des patientes dans ESTHER, seuls les cas d'accident thromboembolique idiopathique ont été pris en compte et tous ceux en rapport avec une thrombophilie ou un facteur prédisposant avaient été exclus, contrairement à la WHI où aucune sélection n'avait été faite lors du recrutement. D'autre part, le défaut important de compliance des patientes au THS dans la WHI a pu participer à une sous-évaluation du risque thromboembolique dans cette dernière.

### **2.2.6.3. L'étude MISSION [68]:**

#### **2.2.6.3.1. Présentation de l'étude:**

L'étude MISSION (pour "Ménopause : rISque de cancer du SeIn, mOrbidité et prévalence"), est directement née de la polémique sur la difficulté à extrapoler à la France les résultats issus des études anglo-saxonnes. Elle a été menée par la Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale (FNCGM) en collaboration avec un laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique et du laboratoire Thérames, sous couvert d'un des centres collaborateurs de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence en France du cancer du sein d'une part, et de la morbidité hors cancer du sein (fractures ostéoporotiques, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, phlébite, embolie pulmonaire,...) d'autre part chez la femme ménopausée suivie par un gynécologue et traitée ou non par THS, en prenant en compte la durée d'utilisation et le type de THS. Il s'agit d'une étude nationale de niveau 2 de preuve scientifique, historico-prospective, randomisée, qui s'est déroulée de janvier 2004 à février 2005. 825 gynécologues appartenant à la FNCGM et répartis sur la quasi-totalité des régions de France, garantissant dans le recrutement des patientes une représentativité nationale, se sont portés volontaires bénévoles pour participer à cette étude et au recrutement des patientes. Chaque gynécologue devait recruter 8 patientes, 4 traitées et 4 non traitées. Le recrutement des patientes s'est fait par randomisation et non sur décision du gynécologue ce qui aurait comporté trop de biais de recrutement. En effet les patientes ont été sélectionnées par un système de tirage au sort des jours d'inclusion, suivi de la sélection des patientes elles mêmes également par tirage au sort. Si la patiente sélectionnée répondait aux critères d'inclusion, elle était alors recrutée. Les critères d'inclusion des "patientes traitées" étaient d'être ménopausées naturellement ou chirurgicalement, d'être ou d'avoir été traitée par THS (arrêt depuis moins de 5 ans) quelle que soit la date de début du traitement et que l'estrogène soit de type estradiol par voie orale ou cutanée et que le progestatif corresponde soit à de la progestérone naturelle et assimilés, soit à un des dérivés de la 17-OH, de la 17-méthyl ou de la 19-nor-progestérone,

soit à des dérivés prégnanes (à l'exception de la MPA) ou non-prégnanes. Les critères des "patientes non traitées" étaient d'être ménopausées naturellement ou chirurgicalement et de n'avoir jamais pris de THS, ou si elles en avaient pris de l'avoir arrêté depuis plus de 5 ans, quelque soit son type et sa durée d'exposition. 6755 patientes ont ainsi été incluses dans l'étude (3383 traitées et 3372 non traitées). L'analyse de la phase historique de MISSION, réalisée initialement, s'est faite sur cette cohorte de 6755 patientes. Mais la phase prospective faite dans un second temps après un suivi de 18 mois concerne un échantillon plus restreint de 4949 patientes, soit 73,3% de la cohorte initiale, dont 2693 "traitées" et 2256 "non traitées", en rapport avec les nombreux perdus de vue. Les caractéristiques de l'échantillon étudié pour la phase prospective sont les suivantes:

- les femmes du groupe "traitée" sont plus jeunes (60,6% vs 64,2%), plus nombreuses à fumer ou à avoir fumé (26% vs 20,3%) et à avoir une consommation régulière d'alcool (80,6% vs 76,5%), et plus nombreuses à avoir un haut niveau d'éducation (48,9% vs 39,4%);

- la proportion de femmes obèses (BMI > 30) est plus importante dans le groupe "non traitée" (15,4% vs 7,5%);

- il n'est pas noté de différence significative entre les deux groupes concernant les facteurs de risque hormonaux de cancer du sein (âge moyen de survenue de la ménopause (50,5 ans environ), puberté précoce, nulliparité, âge tardif de la première grossesse, antécédent de pathologie bénigne du sein) en dehors d'une proportion supérieure de femmes ayant eu une ménopause tardive (> 55 ans) et d'antécédent familial au premier degré de cancer du sein dans le groupe "non traitée" (respectivement 10,7% vs 7,1% et 16,1% vs 11,4%).

- Parmi les patientes du groupe "traitée", la durée moyenne d'exposition au THS était de 8,3 ans et pour environ 31% d'entre elles cette durée était supérieure à 10 ans. 88% des patientes ont pris un THS combinant œstrogène et progestatif et 12% était sous œstrogène seul (femmes hystérectomisées). Dans 78% des cas, l'œstradiol a été administré par voie transdermique et 22% par voie orale. Pour ce qui est du progestatif, presque 44% des patientes ont reçu de la progestérone naturelle et 56% un progestatif de synthèse.

#### **2.2.6.3.2. Résultats:**

- Il n'est pas montré de différence significative concernant l'incidence du cancer du sein au cours des 18 mois de suivi de l'étude, entre les deux groupes étudiés. En effet, il n'apparaît pas d'augmentation du risque de cancer du sein dans le groupe "traitée" (après une durée moyenne d'exposition de 8,3 ans au THS) par rapport au groupe "non traitée" (RRcs = 0,914 avec IC<sup>95%</sup> [0,449 - 1,858]. Après standardisation sur la population générale française, de façon à gommer l'effet âge de la population étudiée, cette absence de sur-risque est confirmée.

- Le calcul de l'incidence du cancer du sein sur les 18 mois de suivi dans le groupe "traitée" en fonction du type de THS pris montre des différences (*Estradiol seul* I = 0,28%; *Estradiol + Progestérone naturelle et assimilé* I = 0,40%; *Estradiol + Progestatif de synthèse* I = 0,94%) mais le calcul du RRcs en fonction du type de THS ne montre pas d'augmentation significative du risque de développer un cancer du sein quelque soit le type de THS pris (*Estradiol seul* RR = 0,40 avec IC<sup>95%</sup> [0,05 - 3,00]; *Estradiol + Progestatif* RR = 1,00 avec IC<sup>95%</sup> [0,48 - 2,07]; *Estradiol percutané + Progestérone naturelle et assimilé* RR = 0,46 avec IC<sup>95%</sup> [0,13 - 1,62]; *Estradiol percutané + Progestatif de synthèse* RR = 1,07 avec IC<sup>95%</sup> [0,50 - 2,27]; *Estradiol per os + Progestatif* RR = 0,81 avec IC<sup>95%</sup> [0,23 - 2,85]);

- Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en ce qui concerne les caractéristiques histologiques (type histologique, score histopronostic SBR) des cancers apparus au cours des 18 mois de suivi.

### 2.2.6.3.3. Critiques:

- La première critique que l'on peut émettre vis à vis de cette étude concerne la taille de l'échantillon final étudié qui est trop petit. En effet, le nombre théorique de sujets à inclure pour pouvoir mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer du sein devait être de 6449, hors à la fin de la première période de suivi de l'étude il ne reste plus que 4949 patientes, soit plus de 25% de perdus de vue ce qui est énorme.

- La deuxième critique qui peut être faite concerne les biais de sélection de cette étude. Comme on l'a vu dans l'analyse des caractéristiques des deux populations étudiées, il existe de nombreuses différences entre ces deux dernières, en particulier en ce qui concerne les facteurs de risque de cancer du sein tels que l'âge, les antécédents familiaux au 1er degré de cancer du sein, l'obésité et la ménopause tardive. Les auteurs de MISSION sont conscients de ce biais et le justifient en expliquant que cette méthodologie pragmatique est plus proche de la réalité. La décision prise par le gynécologue d'instaurer ou non un THS chez une patiente passe en effet par la recherche de tels facteurs de risque qui en limiteront la prescription. Il aurait effectivement fallu qu'ils ne recrutent que des patientes sans facteur de risque ni contre-indication au THS, de façon à constituer deux groupes similaires, à qui ils auraient donné après randomisation et en double aveugle, soit un THS soit un placebo. C'est ce qui devait être fait dans l'étude WISDOW. Mais comme les auteurs de MISSION l'expliquent, le contexte alarmiste de la WHI a fait que les patientes acceptant de participer à une telle étude étaient rares. En procédant ainsi, ils ont pu éviter de tels problèmes de recrutement au prix de cet "effet prescripteur".

- La standardisation a permis de comparer l'incidence du cancer du sein dans les 2 groupes étudiés à celle de la population française de référence (registre FRANCIM). Cette comparaison montre une sur-incidence, non significative, du cancer du sein dans le groupe "non traitée" par rapport à la population de référence. Les auteurs tentent de l'expliquer par ce

même "effet prescripteur" (la non prescription de THS chez les femmes du groupe "non traitée" serait liée à la prise en compte du rapport bénéfices / risques par les gynécologues) et par un "effet patiente", c'est à dire que l'état de santé "onco-gynécologique" des femmes du groupe "non traitée" diffère de celui des femmes sous THS. Malgré ces justifications, le fait est que cet échantillon n'est pas représentatif de la réalité et constitue un biais.

- Les auteurs de MISSION concluent, après cette période d'observation, qu'il n'est pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes du groupe "traitée" par rapport à celles du groupe "non traitée". Pour expliquer cette absence de différence entre les deux groupes, qui vient contredire les résultats mis en évidence jusque là, ils mettent en avant la stratégie décisionnel des gynécologues médicaux vis à vis de la prescription du THS et, avec moins de conviction, évoquent le possible rôle des produits "à la française" prescrits.

- De façon plus raisonnable, nous pouvons dire que l'étude MISSION apporte des résultats intéressants et plutôt rassurants quant au risque de cancer du sein chez les femmes mises sous THS et suivies par un gynécologue de l'étude, mais qui ne peuvent être étendus à la population générale, car d'une part les effectifs de cette étude sont trop faibles, et d'autre part car les gynécologues médicaux ne sont pas les seuls prescripteurs de THS. L'intérêt principal de cette étude réside dans la mise en évidence de la nécessité du respect des bonnes pratiques de prescription du THS de la ménopause, à savoir la recherche et l'élimination des facteurs de risque et des contre-indications à ce dernier et donc de bien évaluer la balance bénéfices/risques du THS pour chaque patiente. Par ailleurs elle amène à souhaiter la réalisation d'une étude similaire mais d'une part à plus grande échelle, de façon à obtenir des résultats généralisables à la population française, et d'autre part incorporant les patientes des autres prescripteurs, à savoir les médecins généralistes, de façon à savoir si les pratiques "à la française" du THS se vérifient chez tous les prescripteurs, quelle que soit leur spécialité.

Sans apporter de certitudes, ces trois études suggèrent la réalité d'une meilleure tolérance du THS "à la française". L'étude E3N suggère que dans la population étudiée le type de progestatif influence le risque de cancer du sein sous THS combiné en montrant qu'il existe un sur-risque de cancer du sein sous THS combiné excepté si le progestatif est de la progestérone naturelle. L'étude ESTHER concernant le risque thrombo-embolique, conclut que les THS les plus sûrs (absence de sur-risque) sont ceux associant de l'estradiol administré par voie cutanée à de la progestérone micronisée (ou assimilée) ou à des dérivés prégnanes, ou chez les femmes hystérectomisées de l'estradiol par voie cutanée seul. Enfin, l'étude MISSION met en avant l'expérience pratique des gynécologues français, plus que la nature même du progestatif ou la voie d'administration de l'estradiol, pour expliquer l'absence de sur-risque de cancer du sein mis en évidence dans leur étude, chez les patientes sous THS. Cette expérience pratique est décrite comme répondant à une prise en charge personnalisée de

chaque patiente via une évaluation rigoureuse de la balance bénéfices / risques amenant à la décision de prescrire ou non un THS à une patiente.

Curieusement l'Affsaps a peu évoqué ces 3 études alors qu'elle avait donné l'habitude à ses correspondants de publier de fréquents et précoces communiqués de presse à propos de nouveaux résultats d'études épidémiologiques venant alimenter les débats concernant le THS, avant même que ces derniers soient publiés. En effet, l'Affsaps les discrédite en passant sous silence les deux premières études, sans même se prononcer sur les raisons de cette mise sous silence, et en invoquant une méthodologie défectueuse en ce qui concerne l'étude MISSION. Ainsi, dans son communiqué de presse du 12 février 2008 elle évoque très rapidement les conclusions de E3N et discrédite complètement l'étude MISSION. Pourtant, les conclusions de ces dernières études viennent dédramatiser les résultats alarmistes des grandes études anglo-saxonnes et apporter un souffle d'espoir pour l'avenir du THS en France. On peut se poser la question concernant la réaction de l'Affsaps concernant les résultats de ces nouvelles études de savoir si elle s'intègre dans un principe de précaution ou dans l'historique du désaccord existant entre l'Affsaps et les experts de la ménopause. Mais plus que jamais, ces trois études viennent surtout apporter la preuve de la nécessité d'entreprendre de grandes études randomisées en France pour confirmer ces évaluations et voir si elles sont extrapolables à l'ensemble de la population. Une telle initiative permettrait peut être, sous réserve que la réalisation qu'une telle étude soit possible, de mettre un terme aux désaccords qui nourrit la polémique concernant le THS entre le point de vue des épidémiologistes et celui des experts de la ménopause.

L'exemple des débats créés par le THS depuis ses débuts est particulièrement intéressant car il dépasse le cadre du traitement de la ménopause pour être représentatif d'un certain nombre de questions de fond qui entourent le développement de la médecine et de la science. Nous ne les avons pas abordé directement dans ce chapitre car ils dépassent le cadre de notre sujet, mais ils apparaissent en filigrane, citons par exemple:

- les oppositions et conflits d'intérêt entre le développement de l'épidémiologie et l'expérience clinique des praticiens ;
- Le problème de l'indépendance du corps médical vis-à-vis du poids de l'industrie pharmaceutique ;
- l'importance du rôle joué par les écoles et courants de pensée, parfois dogmatiques , dans le développement de telle ou telle thérapeutique ;
- le poids des différents lobbies sur la communication scientifique, particulièrement médicale, et la vulgarisation ;
- la propension de notre pays à "l'exception française" ;



# Etude personnelle

## 1. Matériel et méthode :

### Recrutement :

#### Etude "Médecins généralistes" :

Le recrutement s'est effectué à partir de la base de données des pages jaunes de Paris, dans la section "Médecins généralistes" (MG) et en restreignant cette base aux 11<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> arrondissements de Paris. Quasiment tous les médecins généralistes de ces deux arrondissements référencés dans les pages jaunes ont été contactés par téléphone afin de participer à l'enquête.

Après une explication succincte concernant cette enquête, les médecins contactés ont acceptés ou non de remplir le questionnaire. Parmi les MG ayant refusé de répondre de répondre au questionnaire, les réponses téléphoniques de certains d'entre eux ont été prises en compte dans les données de l'étude. Finalement, 104 MG ont pu être inclus dans cette étude entre novembre 2006 et septembre 2007. Parmi eux, 74 ont rempli seuls le questionnaire "Médecins généralistes" présent dans l'enveloppe déposée au cabinet des MG ayant accepté d'emblée de participer à l'enquête. Cette enveloppe comprenait en plus du questionnaire vierge, une lettre de présentation de l'étude et une enveloppe pré-timbrée pour que le questionnaire une fois rempli nous soit ré adressé. Les 30 autres médecins inclus ont répondu au questionnaire par téléphone, sans interprétation des questions originales. L'échantillon total de notre enquête comprend donc 104 participants.

#### 1.1.2. Etude "Femmes ménopausées":

Le recrutement s'est effectué dans six cabinets de groupe de médecine générale à Paris (deux dans le 11<sup>e</sup> arrondissement, un dans le 12<sup>e</sup> arrondissement et un dans le 20<sup>e</sup> arrondissement) et 2 à Vitry sur Seine dans le Val de Marne.

Toutes les femmes ménopausées depuis dix ans ou moins de dix ans ont été sollicités lors de leur venue au cabinet médical, quelque soit le motif de la consultation, soit dans la salle d'attente par la secrétaire, soit lors de la consultation par le MG.

Les femmes recrutées ont rempli seules le questionnaire "Femmes ménopausées" soit dans la salle d'attente, soit chez elle et ont déposé le questionnaire une fois rempli au cabinet. Ainsi 104 femmes ménopausées depuis dix ans ou moins ont répondu au questionnaire "Femmes ménopausées" entre novembre 2006 et septembre 2007, constituant notre échantillon total.

## **Critères d'inclusion :**

### **Etude "Médecins généralistes" :**

Ont été inclus :

- Tous les MG qui prennent en charge les femmes ménopausées ;
- Tous les MG qui ont des femmes ménopausées dans leur patientèle mais qui ne les prennent pas en charge en ce qui concerne leur ménopause ;

### **Etude "Femmes ménopausées" :**

Ont été incluses :

- Toutes les femmes ménopausées depuis dix ans ou moins et dont le diagnostic de ménopause avait été porté depuis au moins un an ;
- Seules les femmes maîtrisant la langue française ont pu répondre au questionnaire ;

## **Les questionnaires :**

### **Questionnaire "Médecins généralistes" :**

Cf annexe VI

### **Questionnaire "Femmes ménopausées" :**

Cf annexe V

## **Analyse statistique :**

Elle a été réalisée par Laurent Richier, technicien d'études cliniques dans le service de médecine interne et de maladies infectieuses du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC) et dans le service de maladies infectieuses du Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve Saint Georges (CHIV).

L'analyse des données quantitatives a été effectuée sur la simple base de pourcentage, la faiblesse de l'étude, en rapport la taille de la population étudiée, ne nous permettant pas d'utiliser le test de Student.

## **2. Résultats :**

### **2.1 Etude du questionnaire "Médecins généralistes" :**

#### **Caractéristique des médecins généralistes :**

L'âge moyen de cet échantillon de 104 MG est de 51 ans. Parmi eux, 36% sont des femmes et 64% sont des hommes. La totalité d'entre eux exerce en milieu urbain. Ces médecins exercent seul en cabinet pour 38% d'entre eux, et en cabinet de groupe pour 62%.

#### **2.1.2. Caractéristiques de leur patientèle :**

Majoritairement, ces MG ont dans leur patientèle des femmes âgées de plus de 40 ans.

Mais on note que 20 d'entre eux disent avoir une patientèle exclusivement composée de femmes de moins de 40 ans.

Parmi l'échantillon total, 73 MG prennent en charge les femmes ménopausées, soit 71%. La moyenne d'âge de ce sous groupe est de 52.7 ans et il est composé de 44% de femmes et de 56% d'hommes. Les 30 MG ne prenant pas en charge les femmes ménopausées forment un groupe de 47.8 ans d'âge moyen qui se compose de 19% de femmes et de 81% d'hommes.

### **2.1.3. Etude des pratiques médicales vis à vis de la ménopause et de sa prise en charge :**

#### **2.1.1.3. Les sources d'information et de connaissance vis à vis de la ménopause et de sa prise en charge:**

Les sources d'information et de connaissance concernant la ménopause et sa prise en charge ont été évalués dans le questionnaire. Parmi les 73 médecins prenant en charge les femmes ménopausées et ayant répondu au questionnaire :

- 63 MG tirent leurs sources des revues et ouvrages médicaux,
- 25 citent les Formations Médicales Continues (FMC) et
- 23 les groupes de discussion médicale,
- 19 évoquent leur expérience personnelle,
- 14 se réfèrent aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS),
- 9 utilisent internet,
- 7 s'informent au près des spécialistes en gynécologie,
- 7 se réfèrent à l'apprentissage dont ils ont bénéficié par l'université lors de leur cursus général. On remarque que seuls
- 4 MG ont bénéficié d'une formation spécialisée en gynécologie-obstétrique via le Diplôme Universitaire (DU) de gynécologie-obstétrique.

Les médias classiques sont énoncés par 8 médecins généralistes et 2 citent les délégués médicaux comme sources d'information.

#### **2.1.1.4. Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause :**

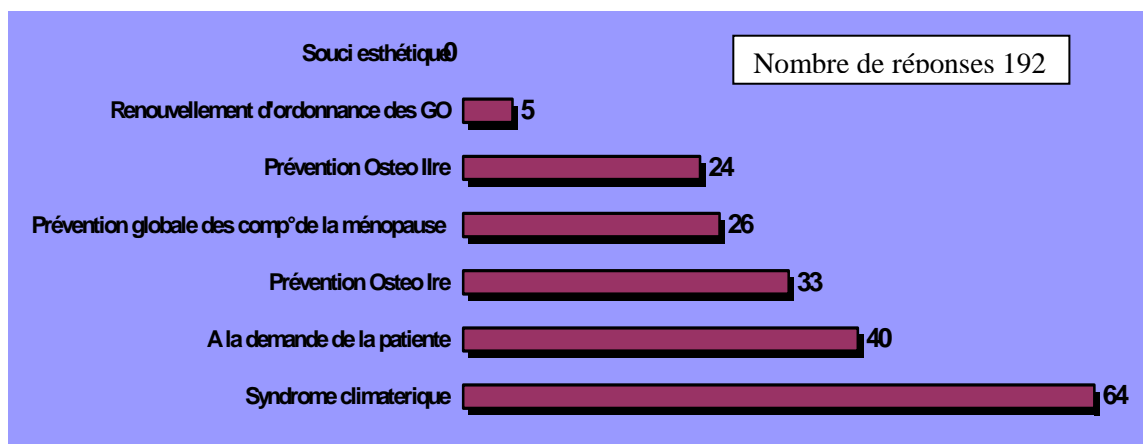
##### **2.1.1.4.1. Prescription de THS :**

Parmi les 73 MG interrogés prenant en charge les femmes ménopausées vis à vis de leur ménopause, 94.5% prescrivent des THS à leurs patientes contre 5.5% qui n'y ont pas recourt.

##### **2.1.1.4.2. Indications des THS :**

Lorsqu'on interroge ces médecins sur les motivations qui les ont amenés à prescrire un THS, plusieurs réponses étant possibles pour un médecin, les réponses donnés en nombre de

cas (sur 73) sont les suivantes :



### 2.1.1.5. Caractéristiques de l'évolution des habitudes de prescription depuis la publication des recommandations de l'HAS sur le THS :

#### 2.1.1.5.1. Modification de leurs habitudes de prescription :

Sur les 73 médecins ayant répondu à cette question, 88% affirment avoir effectivement modifié leurs habitudes de prescription suite à la publication de ces nouvelles recommandations, contre 12% qui ne les ont pas modifié, soit pour la plupart car leurs pratiques correspondaient aux recommandations, soit car ils revendiquent de ne pas s'être laissés influencer par toutes les polémiques qui en ont découlé.

*Remarque :* Une tendance ressort concernant cette dernière catégorie. En effet, bien que récalcitrants aux recommandations de l'Affsaps, ces médecins donnent l'impression d'avoir une plus grande connaissance du sujet de la ménopause et du THS que leurs confrères et qu'en dehors de la durée d'exposition, leurs pratiques se voulaient le moins iatrogène possible cela bien avant les polémiques de 2003.

Si on étudie plus précisément ces évolutions, on observe :

- sur les 72 médecins ayant répondu, seul 3% d'entre eux ont décidé d'arrêter de prendre en charge les femmes ménopausées vis à vis de leur ménopause, contre 97% ;
- sur les 71 médecins ayant répondu, 17% ont décidé de ne plus prescrire de THS à leurs patientes ménopausées, contre 83%. Parmi ces 83% continuant à prescrire des THS, lorsqu'on leur demande de donner grossièrement la proportion de leurs patientes sous THS avant et après 2003, tous répondent que cette proportion a diminué par rapport à avant 2003 et parmi eux, un peu moins de la moitié affirment que cette proportion a diminué de plus de 50% (28 sur 59).

#### 2.1.1.5.2. Caractéristiques de ces modifications :

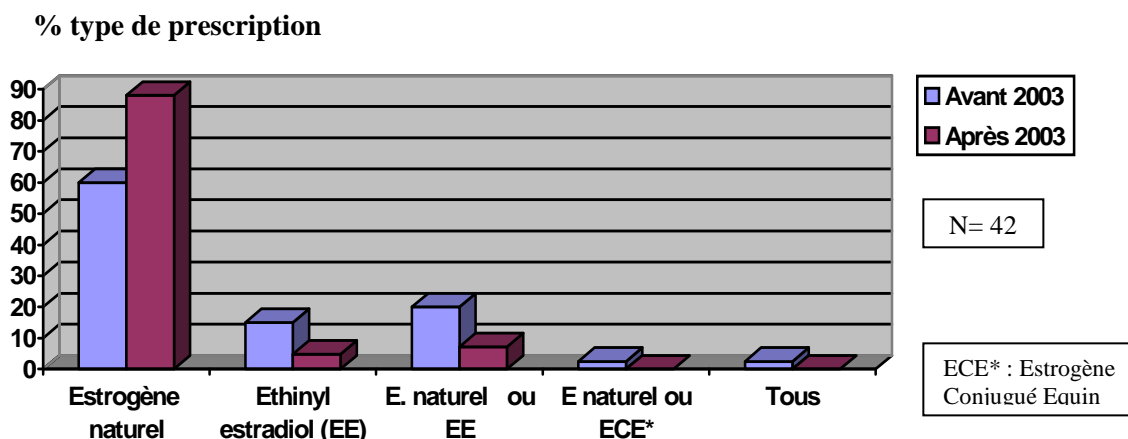
Dans cette partie du questionnaire, il était demandé au MG de dire si ses pratiques avaient été modifiées et de préciser ces dernières avant et après 2003 concernant différents

items. Malheureusement certains médecins n'ont pas répondu, ou seulement partiellement, à tous les items pour des raisons qu'ils n'ont pas précisés.

#### 2.1.1.5.2.1. Nature de l'estrogène :

Sur les 65 médecins ayant répondu à cet item, 80% répondent ne pas avoir changé leurs prescriptions concernant la nature de l'estrogène administré à leurs patientes contre 20%.

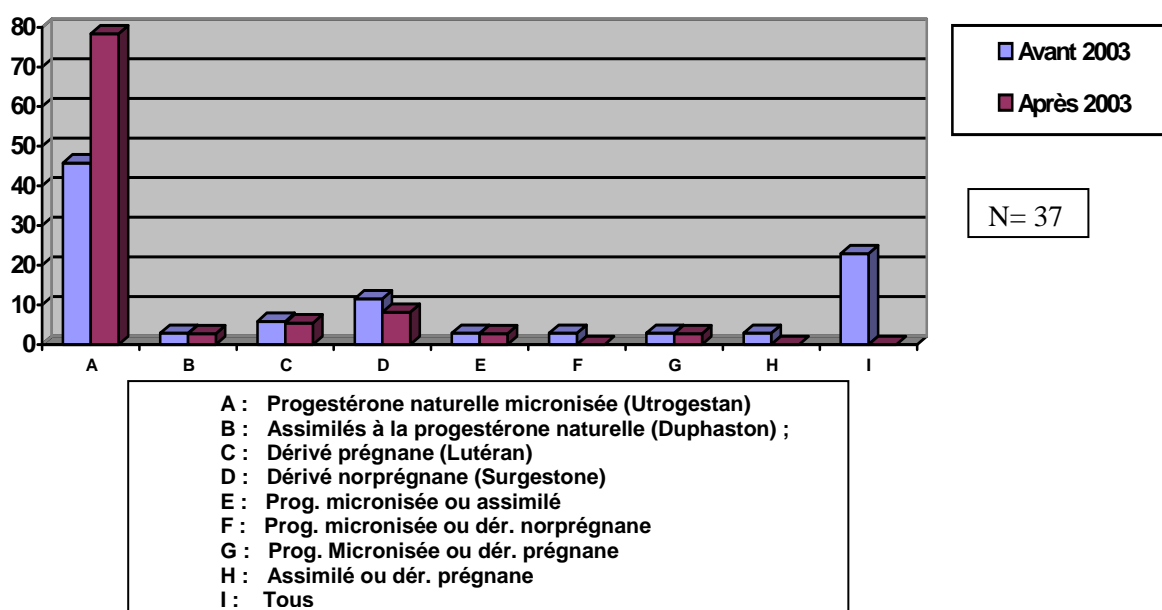
Parmi les 42 médecins ayant précisé les types d'estrogène qu'ils prescrivait avant et après 2003, la répartition est la suivante :



#### 2.1.1.5.2.2. Nature du progestatif :

64 médecins ont répondu à cet item dont 73% n'ont pas modifié leurs prescription en ce qui concerne la nature du progestatif qu'ils prescrivent contre 27%.

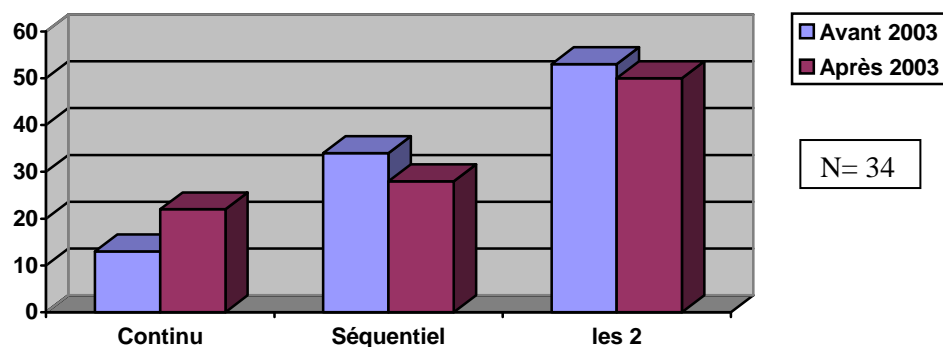
**Répartition (%) des différents progestatifs prescrits :**



#### 2.1.1.5.2.3. Schéma d'administration :

95% des 65 médecins ayant répondu disent ne pas avoir modifié le schéma d'administration du THS prescrit.

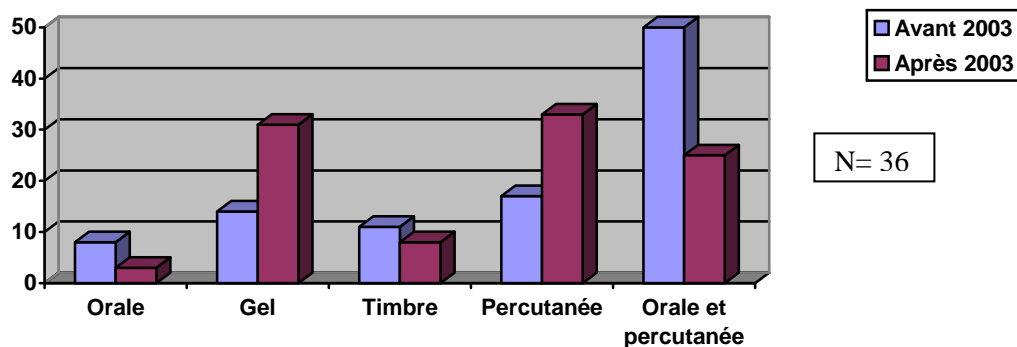
### % type de prescription



#### 2.1.1.5.2.4. Voie d'administration de l'estrogène :

28% des 65 médecins ayant répondu ont modifié leur prescription quant à la voie par laquelle l'estrogène est administré. La répartition des 36 médecins ayant répondu à cet item est la suivante :

### % type de voies d'administration prescrits



On constate une franche augmentation de la prescription des estrogènes à administration percutanée et notamment des estrogènes sous forme de gel.

#### 2.1.1.5.2.5. Durée moyenne de prescription d'un THS chez une patiente :

65 médecins ont répondu et 68% d'entre eux disent avoir modifié la durée pendant laquelle il prescrivait en moyenne un THS à une femme ménopausée, contre 32%. Les réponses données aux questions ouvertes demandant de préciser cette durée avant et après 2003 par les respectivement 51 et 49 médecins ayant répondu ont été très variées, nous avons donc essayé de les répartir en respectivement en 4 et 5 catégories.

Avant 2003 : - Durée illimitée : 63% (32) ;

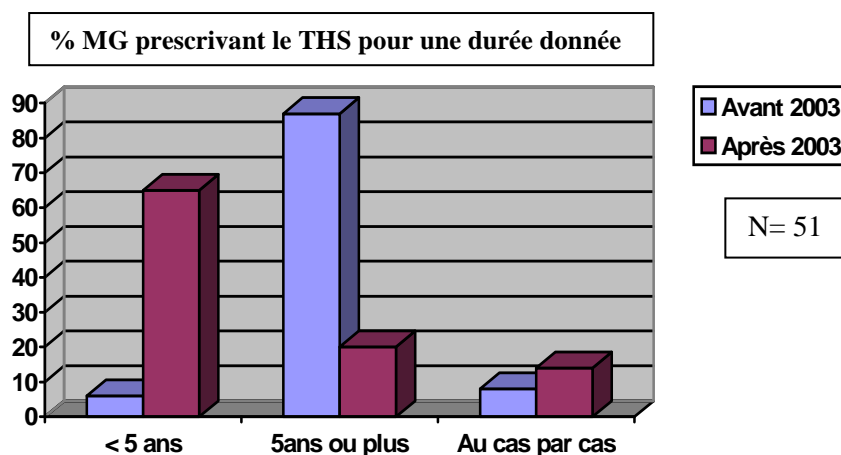
- 5 à 10 ans : 24% (12) ;

- Moins de 5 ans : 6% (3) ;

- Au cas par cas : 8% (4) ;

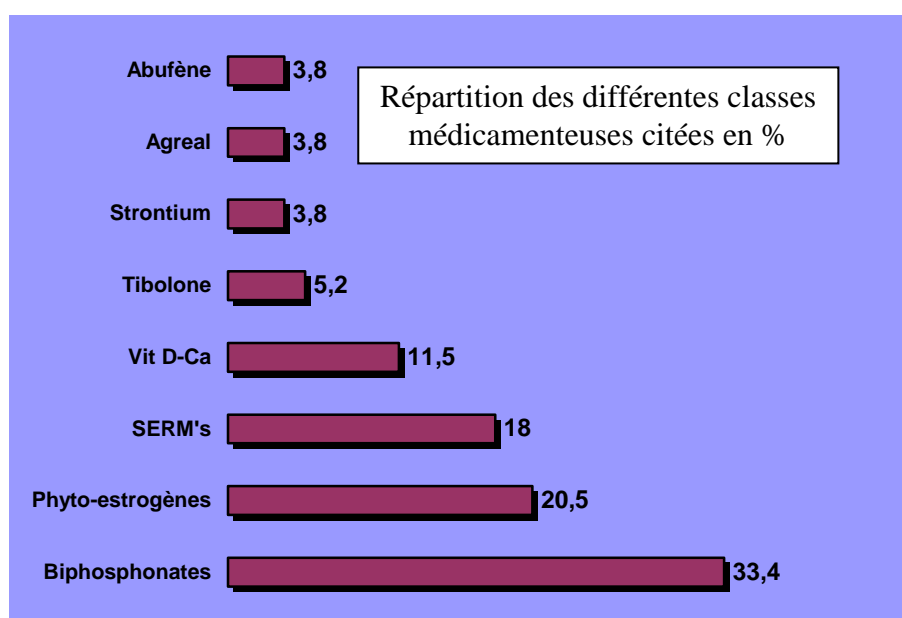
Après 2003 : - Moins de 10 ans : 20% (10) ;

- Moins de 5 ans : 41% (20) ;
- Moins de 3 ans : 12% (6) ;
- Le moins longtemps possible : 12% (6) ;
- Au cas par cas : 14% (7) ;



### 2.1.1.5.3. Evolution de la prescription des alternatives au THS :

70 médecins ont répondu dont 61% (43) avouent avoir augmenté la prescription de ces alternatives, pour compenser le fait qu'ils prescrivait moins ou plus du tout de THS, et 39% affirment ne pas avoir augmenté la prescription de ces dernières dont la moitié d'entre eux évoque une résistance à ces prescription comme le montre la réponse de certains "je résiste...". Les alternatives dont la prescription s'est vue augmentée depuis 2003 sont :



*Remarque :* Parmi les médecins ayant évoqué les phyto-estrogènes (16), environ un tiers d'entre eux ont précisé que cette augmentation de prescription n'avait été que temporaire car suite aux publications concernant ces derniers et leur possible iatrogénicité (cf annexe), ils ont rapidement arrêté de les prescrire.

#### **2.1.1.5.4. Information des patientes :**

Lorsqu'on pose la question à ces MG de dire, si d'après eux, l'information qu'ils ont pu donner à leurs patientes en ce qui concerne la ménopause et plus particulièrement sur le THS leur semblait suffisante, 84% des 73 médecins ayant répondu pensent que oui, certains s'étonnent même qu'une telle question leur soit posée! Parmi les 16% ayant répondu non, soit 12 médecins, 5 regrettent un manque de temps nécessaire pour le faire, 5 avouent manquer de connaissances pour expliquer suffisamment clairement la question à leurs patientes, 3 le justifient par le fait que leurs patientes semblaient déjà informées, 1 autre que ses patientes ne semblaient pas intéressées par la question et en fin un dernier avoue que le débat est trop complexe pour en parler correctement.

Les questions concernant le THS posées par les patientes à ces MG revenant le plus souvent depuis 2003 au cours des consultations sont, par ordre décroissant de fréquence :

- Le risque de cancer et le THS : 79% (53) ;
- Les bénéfices et les risques liés à la prise d'un THS : 43% (29) ;
- Indications du THS où ce dernier a fait la preuve de son efficacité : 21% (14) ;
- Inconvénients et effets secondaires du THS : 15% (10) ;
- Justification médicale à la modification de la durée d'exposition et du schéma d'administration du THS : 12% (8) ;
- Discordance entre le discours donné au grand public et le discours donné par le milieu médical concernant les risques du THS notamment de cancer du sein : 9% (6) ;
- Alternatives au THS : 6% (4) ;
- Contre indications au THS : 3% (2) ;
- Importance du suivi gynécologique et THS : 3% (2) ;
- Etudes épidémiologiques françaises sur les risques du THS : 3% (2) ;

## **2.2. Etude du questionnaire "Femmes ménopausées" :**

### **2.2.1. Caractéristiques de la population étudiée :**

L'âge moyen de l'échantillon étudié est de 57 ans. L'âge moyen de survenue de la ménopause est d'environ 50 ans. La majorité des femmes ayant participé à l'enquête (97 des 103) ont pu dater l'âge exact de leur ménopause.

Exactement les deux tiers d'entre elles (66,67%) sont suivies par un gynécologue en plus du MG qui les suit.

### **2.2.2. Utilisation d'un THS :**

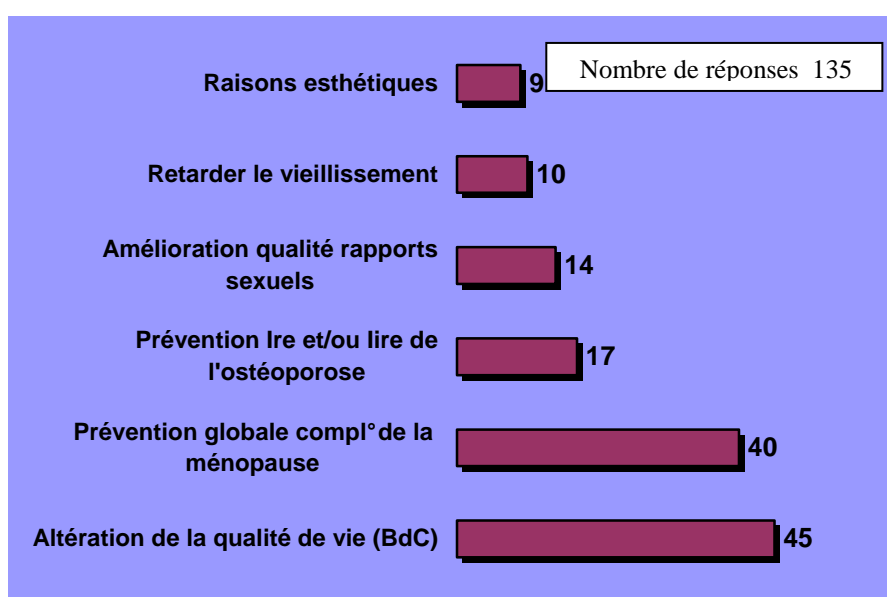
La proportion de femmes ayant déjà pris ou prenant encore un THS au moment de



l'enquête (60%) est particulièrement élevée. On ne relève pas de différence notable entre les patientes qui sont suivies par un gynécologue et celles qui ne le sont pas en ce qui concerne la prévalence de la prise d'un THS passé ou actuel.

En ce qui concerne la spécialité du médecin qui est à l'origine de l'initiation du traitement, les gynécologues sont cités dans 37%, les MG dans 29%. Pour les 34% restant, les femmes ont répondu être à l'origine de la mise en route du THS. On ne note pas donc de différence flagrante vis à vis du médecin initiateur du traitement.

Lorsqu'il est demandé aux patientes de donner les motivations qui d'après elles ont fait débiter ce THS, la répartition des réponses est la suivante :



L'amélioration de la qualité de vie, avec notamment la diminution des troubles vasomoteurs, est la principale raison invoquée par les femmes ménopausées de l'étude à l'origine de la prise d'un THS, 27% disent souffrir ou être à risque de souffrir d'ostéoporose dont un tiers d'entre elles prennent un THS pour cette unique raison (pas de bouffées de chaleur associées,...) et 23% l'utilisent également pour améliorer la qualité de leurs rapports sexuels.

### **2.2.3. Evolution de la prescription du THS suite à la publication des recommandations de 2003 :**

Lorsqu'on interroge les femmes incluses dans l'étude sur le devenir de la prise de leur THS depuis la publication des recommandations de 2003 par l'Afssaps, 23% répondent que ce dernier a été modifié, bien que peu d'entre elles aient répondu à cette question. C'est principalement la voie d'administration qui semble avoir été la cible de cette modification. Suite à ces changements, 4 patientes ont finalement complètement arrêté leur traitement. Sur les 62 femmes de l'étude sous THS, 52% répondent que ce dernier a été arrêté définitivement suite aux publications et parmi elles quasiment la moitié l'ont arrêté de leur propre initiative

du fait de l'angoisse que les débats grand public avaient suscité chez elles.

Les raisons rapportées par patientes qui ont été invoquées par leur médecin généraliste pour expliquer l'arrêt du THS sont les suivantes :

- risque de cancer du sein pour 8 patientes ;
- effets secondaires du THS plus importants que les bénéfices apportés pour 4 d'entre elles ;
- exposition au THS trop prolongée pour 3 d'entre elles ;
- apparition ou existence d'une contre-indication relative ou absolue au THS pour 3 d'entre elles;

### **2.2.3. Evolution du vécu des patientes vis à vis de la prise en charge de leur ménopause:**

A la question "Comment avez vous vécu la prise en charge de votre ménopause suite aux nombreuses informations parues dans les médias sur les risques du THS ?" , les 101 patientes interrogées ont répondu :

- 50% : "rien à signalé" ou réponses équivalentes ;
- 27,5% : positivement ; A noter que parmi elles 13 étaient sous THS et 15 ne l'étaient pas ;
- 22,5% : négativement ; A noter que parmi elles 20 étaient sous THS et 3 ne l'étaient pas ;

Les patientes ayant répondu de manière un peu plus explicite ont utilisé les termes suivants :

- "angoisse" pour 21 d'entre elles (toutes étaient sous THS sauf 3) ;
- "informations insuffisantes", "peu claires" et "contradictaires" entre leurs différentes sources pour 9 d'entre elles ;
- "confiance en mon médecin généraliste" (justification donnée pour expliquer le fait qu'elles avaient bien vécu cette période) pour 11 d'entre elles ;
- les avantages procurés par le THS les ont encouragé à le poursuivre malgré la peur du risque de développer un cancer du sein pour 7 d'entre elles ;
- regret d'avoir été obligée d'arrêter leur traitement car reprise des désagréments de la ménopause à l'arrêt de ce dernier pour 2 d'entre elles ;
- ces informations ont conforté leur peur vis à vis de la prise d'hormones pour 9 d'entre elles ;

## **3. Discussion :**

Cette enquête est une étude épidémiologique descriptive analysant la prise en charge de la ménopause par les MG et l'évolution de cette dernière depuis 2003. Cette analyse a été faite à partir des données recueillies auprès de MG d'une part et d'autre part de femmes ménopausées. Les objectifs sont :

- L'évaluation des pratiques des MG dans la prise en charge de la ménopause avant 2003 et notamment en ce qui concerne les modalités de prescription des THS ;
- L'étude de l'impact de la publication des grandes études épidémiologiques et des polémiques qui en ont découlées sur ces pratiques. Un état des lieux succinct concernant la prise en charge des femmes ménopausées par les médecins généralistes à l'heure actuelle pourra ainsi être réalisé;
- Etude des réactions provoquées chez les patientes par le climat d'incertitude concernant les risques liés à la prise d'un THS et de l'impact sur leur vécu de la prise en charge de leur ménopause ;

Cette enquête se base sur un échantillon de 104 médecins généralistes travaillant en milieu urbain et sur un échantillon de 104 femmes ménopausées depuis 10 ans et moins urbaines suivies dans différents cabinets de médecine générale à Paris et dans le Val de Marne. Les deux populations étudiées étant de petite taille, on rappelle que l'ensemble des résultats donnés n'a aucune valeur significative épidémiologiquement parlant.

Ce type d'étude s'expose à de nombreux biais méthodologiques.

### **3.1. Biais méthodologiques :**

Le principal biais est lié au recrutement des MG et des patientes.

En ce qui concerne les MG tout d'abord :

- Il s'agit de MG travaillant en milieu urbain, ce qui amène à deux conséquences. D'une part, ils travaillent à proximité de milieux universitaires, certains sont maîtres de stage ou enseignants dans un département de médecine générale et enfin ont facilement accès à des formations médicales continues. Ce type d'implication dans la formation modifie probablement l'intérêt porté à la ménopause et la sensibilité à l'actualisation des données médicales. D'autre part, leurs patientes sont des femmes urbaines qui sont susceptibles d'être pour la plupart actives professionnellement ou retraitées, ce qui a pour implication que ces dernières doivent être plus enclines à adopter une démarche préventive et ont une accessibilité plus importante à une prise en charge médicale. De même, les cabinets de médecine générale étant localisés dans des zones géographiques différentes, les patientèles de ces médecins doivent présenter des caractéristiques sociales, économiques et ethniques différentes ce qui implique également des biais.

- Leur recrutement ne s'est pas fait par randomisation et bien que la mise en contact avec ces derniers se soit fait de façon assez aléatoire par les pages jaunes et en fonction de s'ils étaient joignables ou non par téléphone à leur cabinet, la plupart de ceux ayant accepté de participer à l'enquête étaient intéressés par le sujet de cette thèse, ce qui implique un biais.

En ce qui concerne les femmes ménopausées ayant participé à l'enquête :

- Les mêmes réflexions qui viennent d'être énoncées concernant les patientes des MG peuvent être faites puisque les cabinets de médecine générale où elles ont été recrutées sont dans des zones géographiques différentes (variantes ethnico-socio-économiques).

- Comme pour les MG, le recrutement des femmes ménopausées ne s'est pas faite par randomisation mais au bon vouloir des patientes selon qu'elles étaient intéressées ou non par le sujet de l'enquête, qu'elles avaient le temps ou non d'y participer, de même que l'étude impliquait l'exclusion des patientes ne sachant pas lire ni écrire le français.

Initialement la réalisation de deux enquêtes avait été initiée dans l'idée de diminuer les biais ceci afin de conforter les résultats de l'une par les résultats de l'autre et donc dans l'objectif de renforcer la valeur des résultats de cette étude. Les nombreux biais propres à chacune des deux études et surtout le fait que les femmes ménopausées recrutées et les médecins recrutés, exceptés quelques uns, n'aient rien avoir les uns avec les autres (pour des raisons techniques) ont empêché par la suite tout appariement entre les deux études.

- Un autre biais important, qui n'avait également pas été anticipé, est lié aux questions à réponse ouverte. En effet, un certain nombre de questions des deux questionnaires ne proposaient pas de réponses et ne précisaient pas le nombre de réponses à donner ce qui a donné lieu à des difficultés d'interprétation en rapport avec : - le nombre de réponses multiples ; - le regroupement rendu nécessaire de plusieurs réponses avec le risque de trahir l'idée originale énoncée ; - la difficulté de cibler une tendance dans les réponses notamment vis à vis des pratiques médicales ; - l'absence totale de réponse pour certains du fait de l'absence de réponses dirigées.

## **3.2. THS :**

### **3.2.1. Prescription de THS par les médecins généralistes:**

Dans notre étude, 94,5% des MG prescrivaient des THS à leur patientes avant 2003 ceci est comparable aux données de la seule étude que nos recherches ont trouvé sur ce thème qui elle trouve une prévalence de MG prescripteurs de THS avant 2002 de 95,78% sur une population de 237 MG dans le Nord-Pas de Calais publié dans la revue française *mt médecine de la reproduction* [69].

Les réponses proposés dans l'item évaluant les indications dans lesquelles les THS étaient prescrits sortant des indications académiques, nous n'avons pas réussi à trouver d'étude comparative. Il est rassurant de voir que l'item intitulé "souci esthétique et moral" n'a été coché par aucun médecin et que, bien que 40 médecins prescrivent des THS dans l'idée d'une "prévention globale des complications liées à la ménopause", ce qui va à l'encontre de

la tendance actuelle des recommandations de débiter un THS pour une indication précise, on observe que l'objectif de la prescription d'un THS pour l'ensemble de ces médecins est purement médical.

### **3.2.2. Evolution de la prescription de THS par les médecins généralistes après 2003 :**

L'enquête du Nord-Pas de Calais estimait que 89,43% des MG avaient modifié leur prescription depuis 2002 contre 88% dans notre étude, ce qui est quasiment superposable. Par contre la proportion de médecins estimant avoir baissé leur prescription de plus de 50% est estimé à 62,2% contre 56,4% dans notre étude dont 30% (soit 16,9%) qui ont complètement arrêté de prescrire des THS. Ce dernier chiffre est donc moins important que dans l'étude utilisée comme référence, ce qui peut s'expliquer par la réalisation de leur étude très peu de temps (5 mois) après la publication des recommandations de l'Afssaps, mais il est d'autant plus impressionnant que les auteurs de cette étude ne mentionnent pas d'abandon de la prescription de THS par les médecins.

Notre étude montre une tendance des MG à prescrire depuis 2003 :

- plus d'estrogène naturel, au dépend de l'éthinyl estradiol (la proportion de médecins ayant prescrit des ECE dans le cadre du THS est anecdotique, ce qui correspond aux données nationales sur la faible utilisation des ECE en France dans la prise en charge de la ménopause),
- préférentiellement par voie transdermique au dépend de la voie orale, les gels remportant apparemment plus de succès que les patches,
- plus de progestérone naturelle micronisée (multiplié par 2) au dépend de tous les autres types de progestatifs en dehors des assimilés à la progestérone naturelle comme le Duphaston,
- le choix du schéma d'administration du THS ne semble pas avoir été influencé.

Cette tendance semble avoir également été constatée dans notre étude référente bien que la nature du progestatif ne semble pas avoir été étudiée.

Ces préférences pour l'utilisation d'estrogène et de progestatif naturels, faiblement dosés et pour l'utilisation de la voie transdermique nous renvoient clairement aux théories du professeur Mauvais-Jarvis.

Il apparaît clairement que la polémique ayant fait rage en ce qui concerne la durée d'exposition des femmes ménopausées au THS vis à vis du risque de cancer du sein a eu un véritable retentissement sur la pratique des MG. En effet on s'aperçoit qu'avant 2003, 87% des médecins prescrivaient en moyenne un THS pour plus de 5 ans, alors qu'après 2003, au moins 65% le prescrivent pour moins de 5 ans. Cette donnée est confirmée par l'étude Nord-

Pas de Calais, quoique dans cette dernière, la différence est moins flagrante puisque la proportion de médecins prescrivant un THS pour une durée supérieure ou égale à 5 ans est passée de 84,99% avant 2002 à 66,20% en 2004. D'après ces deux études il semble donc que l'Afssaps et l'HAS ont rempli leur objectif de sensibilisation des médecins pour que le THS soit prescrit au maximum 5 ans.

### **3.2.3. Evolution de la prescription des alternatives au THS par les médecins généralistes:**

Toujours d'après l'étude qui nous sert de référence, on apprend que pour la prévention de l'ostéoporose, avant 2002, le THS était prescrit d'emblée par 93,3% des MG mais son évolution en 2004 n'est pas précisée, seule l'information selon laquelle 22,8% des MG prescrivent d'emblée un traitement alternatif au THS et que dans la majorité des cas il s'agit d'un biphosphonate. Bien que la problématique ne soit pas posée de la même manière que dans notre étude, il ressort toutefois que les prescriptions d'alternatives au THS ont augmenté et que les biphosphonates semblent avoir une place importante.

Cette constatation nous fait pointer le doigt sur deux conséquences/effets pervers du principe de précaution et du climat alarmiste des autorités de santé vis à vis du THS :

- Les médecins, de leur propre gré ou à la demande de leurs patientes, ont diminué leur prescription de THS à cause du risque de cancer du sein mais en contre-partie un peu moins des deux tiers d'entre eux ont augmenté la prescription d'autres produits. Il est étonnant de réagir ainsi car, mise à part la question de leur efficacité vis à vis des troubles de la ménopause, certains de ces produits sont très récents et n'ont donc pas le recul des THS. Leur tolérance à long terme n'est donc pas connue et pourtant certains médecins n'hésitent pas à les prescrire et à exposer leurs patientes à certains risques non connus, ceci malgré la leçon donnée par l'exemple du THS dans la décision thérapeutique du praticien.

- Un autre problème se pose en ce qui concerne les 27 médecins n'ayant pas augmenté la prescription d'alternatives au THS car si parmi eux une moitié sont septiques quant aux choix et aux recommandations de l'Afssaps et "combattent" pour le maintien du THS en première intention dans les troubles de la ménopause, l'autre moitié applique le principe de précaution et n'ont donc pas augmenté la prescription d'autres classes thérapeutiques. On peut poser la question du devenir de la prise en charge des patientes de ces médecins qui du coup se retrouvent sans option pour essayer de soulager leurs maux, sans parler du risque d'abandon du suivi gynécologique si important pour les femmes. Si pendant de nombreux siècles, il est à regretter que l'abstention thérapeutique n'est pas fait plus souvent partie des options thérapeutiques proposées aux femmes ménopausées, cette réflexion n'est pas forcément vraie de nos jours. Il faut rappeler que c'est parce que aucun des traitements de cette époque n'avaient fait la preuve d'une quelconque efficacité et que leur nocivité n'est pas

difficile à imaginer que l'on peut raisonner ainsi. La situation actuelle est très différente, le THS n'ayant plus à faire ses preuves en ce qui concerne son efficacité sur le syndrome climatérique et les complications de l'ostéoporose.

### **3.2.3. Prévalence de l'utilisation d'un THS chez les femmes ménopausées :**

La prévalence dans notre échantillon est de 60% dépassant nettement les prévalences retrouvées dans les autres études françaises oscillant entre 20,5% et 39% selon les tranches d'âge étudiées [70], [71], [72] et l'enquête de la Sofres effectuée à la demande de l'ANAES en avril 2004 estime cette prévalence à 25,5% chez les femmes ménopausées âgées de 45 à 70 ans [73]. Les biais liés au recrutement et l'investissement des médecins prescripteurs sont probablement à l'origine de cette prévalence aussi élevée.

On remarquera juste que l'âge de survenue de la ménopause de notre échantillon est similaire aux moyennes françaises [74].

D'après les données recueillies de l'Enquête Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM), réalisée par la société IMS Health entre mai 1998 et mai 1999, les femmes ménopausées sont suivies en consultation en médecine de ville pour les troubles liés à la ménopause et à la périménopause par un MG dans 52% des cas et par un gynécologue dans 48% des cas [74]. Notre enquête ne permet pas la mesure de ce critère. Nous savons juste que 66,7% des femmes sont suivies par un gynécologue, sans préciser si leur suivi gynécologique est double ou non. L'étude conduite par Organon en collaboration avec IMS estime que les prescriptions de THS proviennent à 27,4% des MG et à 72,6% des gynécologues [74] mais de même que précédemment notre étude est moins précise et nous permet juste d'estimer que 37% des THS sont initiés par les gynécologues, 29% le sont par les MG, les 34% restant ne précisent pas qu'elle était la spécialité du médecin initiateur du THS. Nous pouvons juste dire qu'il semblerait que dans notre étude les gynécologues soient discrètement plus souvent à l'origine de l'initiation du THS que les MG.

Les réponses des patientes évaluant les motivations de la prise du THS nous semblent rassurantes, car elles nous amènent à penser que ces patientes ont principalement été mises ou sont sous THS pour des raisons justifiées médicalement. Par contre, les items "pour prévenir l'ensemble des manifestations liées à la ménopause", "pour des raisons esthétiques" et "pour retarder le vieillissement (pilule de jouvence,...)" correspondent à des motifs appartenant à une autre époque, comme on a pu le voir à travers le récit de l'historique du THS, qui n'ont plus aucune raisons d'être à l'heure actuelle. On peut donc s'inquiéter du fait qu'ils aient été cochés, en particulier le premier qui l'a été par 65% des femmes de l'étude. Toutefois, l'interprétation de ces réponses doit sans doute être modérée car parmi les patientes ayant

évoqué des raisons esthétiques et celles attribuant au THS la capacité de retarder le vieillissement, une seule patiente est sous THS pour cette unique raison. Par contre, 9 femmes parmi les 65% qui ont répondu "pour prévenir l'ensemble des manifestations liées à la ménopause" n'ont coché aucun item justifiant médicalement la prise d'un THS ce qui laisse particulièrement perplexe. On ne peut qu'espérer que ces patientes aient mal interprétées cet item et qu'à travers "ensemble des manifestations" elles entendaient troubles vasomoteurs, ostéoporose,... Malheureusement les erreurs de conception des questionnaires ne nous permettrons pas de répondre à cette question.

#### **3.2.4. Evolution de la prise en charge de leur ménopause après 2003 :**

D'après l'enquête de la Sofres de 2002 [70], 33% des femmes ménopausées déclaraient avoir changé de THS au moins une fois, pour soulager la patiente des inconvénients de ce dernier le plus souvent. Par la suite aucune étude n'a été retrouvée notamment une cherchant à quantifier les changements et les arrêts de THS en rapport avec la publication des études anglo-saxonnes et des recommandations de l'Afssaps de 2003. Malgré les biais liés à une proportion non négligeable de patientes n'ayant pas répondu à toutes les questions et à un risque d'amalgame entre arrêt à cause de la peur engendré par la polémique de risque de cancer du sein et arrêt pour cause de mauvaise tolérance ou de difficultés de compliance, notre étude semble montrer une augmentation importante des arrêts définitifs du THS concernant au total 63% des patientes de l'étude. La décision de cet arrêt revient à la patiente dans environ la moitié des cas, principalement par peur du risque de cancer du sein, et au médecin. Concernant les raisons du MG, l'étude [69] estime que pour 59,18% des MG, le risque médico-légal est à l'origine de la modification ou de l'arrêt du THS, en plus du risque de cancer du sein cité par 73,47% des MG, ce qui vient compléter notre enquête.

## **4. Conclusion :**

Comme notre étude le confirme, en France, la majorité des femmes sont prises en charge en ce qui concerne leur ménopause par leurs médecins généralistes. Bien que plus de la moitié d'entre elles consulte un gynécologue, le médecin généraliste reste leur premier interlocuteur.

Si l'angoisse suscitée par la publication des recommandations de l'Afssaps en 2003 a au moins permis d'améliorer les pratiques vis à vis des THS en corrigeant certaines pratiques potentiellement dangereuses pour les patientes (exclusion des femmes à risques, prescription d'hormones dites naturelles, voies d'administration transdermiques,...), elle a également eu pour conséquence de faire peur à 20 % des médecins généralistes interrogés qui, pour la



plupart, ont décidé de ne plus prescrire de THS et pour un plus petit nombre de ne plus prendre en charge les femmes ménopausées. Les raisons principalement invoquées à cet abandon sont le principe de précaution, le risque médico-légal, la complexité des données, la rapidité avec laquelle les connaissances évoluent, le manque de connaissance, ou encore le manque de temps nécessaire à une prise en charge personnalisée, claire et consentie par la patiente. Ce travail soulève de nombreuses questions qui restent en suspend parmi lesquelles on peut énumérer les suivantes:

- qui va prendre en charge les femmes ménopausées en ce qui concerne les troubles liés à leur ménopause ?

- que proposer à ces femmes pour les soulager des troubles qui les incommode, voire les handicapent ? alors que toutes les classes médicamenteuses autres que l'hormonothérapie substitutive ont moins de recul dans le temps que cette dernière ?

- comment assurer une formation suffisante et continue en gynécologie médicale, spécialité médicale à part entière, aux médecins généralistes alors que le CES de gynécologie n'existe plus, et qu'ils sont censés avoir une connaissance globale de toute la médecine ?

- comment une prise en charge personnalisée, comprenant tous les aspects que nous avons évoqué, est-elle réalisable en une consultation de médecine générale, avec les modalités qu'on lui connaît à l'heure actuelle, alors même qu'une étude de l'AFEM montre que 98% des gynécologues estiment que les consultations pour THS sont plus longues, dont 55% d'entre eux jugent qu'elles sont beaucoup plus longues ?

## Conclusion Générale

Tout au long de ce mémoire nous avons pu constater à quel point la ménopause et sa prise en charge est un sujet complexe qui dépasse largement la problématique médicale et les enjeux multiples du THS. Ce travail montre que l'examen d'un sujet très particulier comme la ménopause, qui n'est pas une pathologie, amène à des observations et à des réflexions, sur le plan sociologique, scientifique et médical, communes à bien d'autres domaines de la médecine.

Comme on l'a vu, la ménopause n'est ni un phénomène récent ni une originalité occidentale. Quelque soit la culture et l'époque des civilisations étudiées, on retrouve des constantes dans la façon dont ces sociétés l'ont appréhendé. Parmi celles-ci, on peut citer la constance de la corrélation entre le statut accordé à la Femme dans la société (exception faite peut-être du Japon) et l'intérêt porté par cette même société à la physiologie féminine, notamment à la ménopause et à ses tracas. On peut également évoquer la diabolisation quasi-systématique des phénomènes physiologiques féminins qui s'explique probablement par l'ignorance de leurs mécanismes complexes, par leur caractère visuel apparaissant comme effrayant, et par le déni de l'homme face à l'animalité du corps humain. Ce n'est que très tardivement qu'en Occident, les médecins se sont réellement débarrassés des fantasmes diabolisant le corps de la femme.

Si, malgré les différences culturelles, des similitudes frappantes existent dans les représentations de la ménopause, il en va différemment pour la symptomatologie décrite par les femmes ménopausées et le vécu qu'elles en ont. Dans les sociétés où la femme ménopausée bénéficie d'une image positive, les troubles de la ménopause ne suscitent que peu de plaintes, et ne se présentent pas comme un problème majeur. A l'inverse lorsque la ménopause est synonyme de perte du statut social, les plaintes sont importantes, et elle est vécue comme un véritable handicap. Bien que les pays industrialisés aient complètement médicalisée la ménopause, on s'aperçoit que la manière dont la femme, quelque soit son statut social et son origine, vit sa ménopause dépend étroitement des changements sociaux qui l'accompagnent. Cette approche anthropologique n'est pas pour autant absolue, l'inverse pouvant se voir.

La ménopause est à l'origine de troubles fonctionnels dont la physiologie est mal connue. Ces troubles sont en rapport, au moins partiellement, avec une carence estrogénique. Toutefois, chez la femme ménopausée l'intensité des troubles fonctionnels et l'existence de troubles annexes de caractère psychosomatique semblent être induites et exacerbées par la

non-acceptation de sa nouvelle condition. Inversement, ils semblent moindres voire inexistants lorsque la femme accède à un état de bien-être supérieur à celui qu'elle connaissait antérieurement. Nous concluons donc que si la carence estrogénique est synonyme de ménopause, elle est loin d'être la seule à intervenir dans la genèse des plaintes liées à la ménopause, en effet, les facteurs environnementaux, notamment sociétaux, semblent y jouer un rôle non négligeable. Si on développe cette idée, il apparaît clairement que la prise en charge des femmes ménopausées ne peut pas se limiter à la seule substitution hormonale mais doit s'intégrer dans une prise en charge beaucoup plus globale où le médecin généraliste en tant qu'interlocuteur privilégié prend toute son importance.

L'historique des prises en charges des femmes ménopausées au cours de l'histoire nous a montré que les premiers traitements efficaces sont très récents, datant du milieu du 20<sup>ème</sup> siècle. Auparavant les rares femmes ménopausées accédant à une prise en charge médicale se voyaient proposer des thérapeutiques au mieux totalement inefficaces, conséquence de l'ignorance de la physiologie et physiopathologie humaines, en particulier féminines, des médecins.

Deux constations riches d'enseignements, nous semblent importants:

- La symptomatologie attribuée à la ménopause correspond à une liste de symptômes plus fréquemment retrouvés chez les femmes ménopausées que dans le reste de la population féminine, ceci sans que leurs physiopathologies puissent être clairement attribuées à la ménopause elle-même. De ce fait, un certain nombre de symptômes, n'ayant aucun rapport avec la ménopause, ont été mis sur son compte et se sont retrouvés à être pris en charge avec les mêmes moyens thérapeutiques que le syndrome climatérique. Cette constatation aurait peu d'intérêt si la iatrogénie de ces traitements était insignifiante. Malheureusement ceci était loin d'être le cas car, comme on a pu le voir, la dangerosité de ces traitements s'ajoutait souvent à leur non-efficacité.

- Pendant de nombreux siècles, les médecins ont traitées les femmes ménopausées avec comme motivation première de les "sauver" du danger du poison (sang impur) qui s'accumulait en elles et "menaçait leur santé mentale et physique" et non pour les soulager d'éventuels maux. Si le thème de la ménopause et de sa prise en charge est rarement évoqué dans la littérature historique, le nombre de thérapeutiques utilisés de l'Antiquité au milieu du 20<sup>e</sup> siècle pour traiter les femmes ménopausées est lui paradoxalement important. Pendant cette longue période, les femmes ont ainsi été exposées de façon injustifiée à la toxicité et à l'invasivité de nombreux traitements, même si elles ne souffraient de rien. Beaucoup plus récemment, la politique de santé publique française des années 1990 qui, dans un souci d'économie de santé et de prévention, encourageait les médecins à prescrire des THS de façon

quasi-systématique à toutes les femmes ménopausées, qu'elles soient ou non symptomatiques, remisant de ce fait la ménopause au rang de pathologie, nous montre à quel point l'histoire peut se répéter malgré les erreurs du passé.

L'expérience et l'histoire nous montrent que souvent "le mieux est l'ennemi du bien". Sous couvert de bonnes intentions, les médecins se sont empressés d'exposer leurs patientes à des risques inconnus, souvent non négligeables. L'histoire de la médecine montre de multiples exemples de cet excès de zèle, reconnaissons toutefois que, malgré les dommages collatéraux, cela a pu contribuer aux progrès thérapeutiques. Ce qui peut paraître choquant dans le cas de la ménopause, c'est qu'il ne s'agit pas d'une maladie et que l'on ne meurt pas de la ménopause. Il est regrettable que les médecins n'aient pas optés pour la voie de la raison et de la sagesse, et qu'ils n'aient pas suivi Soranos d'Ephèse et Fothergill qui prônaient l'abstention thérapeutique en mettant en avant le danger potentiel des thérapeutiques utilisées et l'absurdité de traiter systématiquement toutes les femmes ménopausées. Ces comportements imprudents, si fréquents dans l'histoire de la médecine, trouvent probablement leurs origines dans la frustration du médecin face à son impuissance à guérir son malade, et à l'enthousiasme suscité par l'apparition de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Dans le cas du THS, c'est l'importance du nombre de femmes exposées à des risques graves, des centaines de millions à travers le monde, qui est impressionnant et qui a contribué à l'émotion, aux polémiques et au climat alarmiste.

L'accumulation des scandales médicaux de la deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle et la reconnaissance récente des droits des malades, ont permis la dénonciation des abus médicaux liés à la toute puissance du savoir médical et l'introduction de contre-pouvoirs allant dans le sens de la protection des malades de façon à tenter d'éviter que de telles aberrations se reproduisent. La création de commissions d'éthique, travaillant en accord avec les agences du médicament, et l'essor de la médecine basée sur les preuves (Evidence Based Medicine) en sont des éléments importants. Cependant, la solution d'un problème en appelle un nouveau, et de nouvelles difficultés vont apparaître. Les dérives d'un système de santé de plus en plus procédurier, associé à un risque médico-légal de plus en plus pesant, pouvant engendrer le désinvestissement du médecin, l'importance et les limites de l'épidémiologie en sont des exemples. L'histoire du THS est particulièrement intéressante car il met parfaitement en évidence ces problématiques qui concernent l'ensemble de la médecine moderne.

Dans le cas du THS, on mesure toute la fragilité des conclusions des études épidémiologiques et leur difficulté d'interprétation. Sans parler des discordances des résultats

d'une étude à l'autre, on ne peut être que dubitatif devant les multiples possibilités de biais susceptibles de rendre caduc les conclusions d'une enquête. Après plus de vingt ans d'études épidémiologiques, il est toujours impossible d'obtenir la réponse claire et objective que réclame le médecin prescripteur sur les effets adverses des THS. L'épidémiologie et la biostatistique sont devenues incontournables et indispensables en tant qu'outils clés de la médecine fondée sur les preuves, mais doivent-elles se substituer à l'expérience du clinicien ? Il est clair que, grâce à la sophistication des outils mathématiques et informatiques, l'épidémiologie a pris une position qui marginalise l'observation clinique, mais une réflexion plus globale, respectueuse des deux approches, serait sans doute plus bénéfique pour une meilleure médecine.

Toutes les conclusions de ce travail sur la prise en charge de la ménopause et l'évolution de la prescription du THS s'orientent vers une même conclusion à savoir d'encourager une médecine personnalisée. En effet, à travers ce mémoire, nous sommes arrivés à l'idée qu'il n'y avait pas une ménopause mais des ménopauses et, de même, qu'il n'existait pas un THS mais des THS. Dès lors on se rend compte que le fantasme de nos sociétés modernes d'une médecine de plus en plus protocolisée n'est pas compatible avec la réalité de cette dernière. Comme les sociétés savantes et l'HAS le rappellent, un interrogatoire et un examen clinique minutieux associés à l'écoute de la demande de la patiente sont la base d'une prise en charge personnalisée. Le rôle du médecin reprend ainsi toute son importance vis à vis des décisions qui seront prises dans la stratégie thérapeutique proposée à la patiente, en lui évitant des risques iatrogènes inutiles et en renforçant sa confiance vis à vis de son médecin. En France, les politiques de santé actuelles, en encourageant plus une médecine quantitative que de qualité, ne permettent malheureusement pas de réunir les conditions nécessaires à un tel exercice (temps de consultation, actualisation et maîtrise des connaissances).

En allant dans le sens d'une prise en charge personnalisée et globale (intégrant des approches sociologique, psychologique et médicale) de la femme ménopausée, les conclusions de ce mémoire placent le médecin généraliste au centre de la stratégie décisionnelle de cette prise en charge. Notre enquête épidémiologique confirme également cette tendance en montrant que, bien que plus de la moitié d'entre elles consulte un gynécologue, le médecin généraliste reste leur premier interlocuteur. Cette place est confortée par le paysage médical actuel, conséquence des politiques de santé successives de notre pays. En effet, rappelons que la gynécologie-obstétrique est une spécialité en voie de désertification, dans laquelle, par nécessité, les versants chirurgical et obstétrical prennent de plus en plus de place, au dépend de la gynécologie médicale. La suppression programmée de la gynécologie médicale en tant

que spécialité universitaire, qui pourtant avait eu tant de mal à naître, va également dans cette direction. Il apparaît clairement que d'ici une dizaine d'années si les choses continuent dans ce sens, les médecins généralistes porteront donc toute la responsabilité de la prise en charge de la ménopause. Pourtant l'analyse de notre étude soulève plusieurs difficultés qui devront être prise en compte. Si l'angoisse suscitée par la publication des recommandations de l'Afssaps en 2003 a au moins permis d'améliorer les pratiques vis à vis des THS en corrigeant certaines pratiques potentiellement dangereuses pour les patientes (exclusion des femmes à risques, prescription d'hormones dites naturelles, voies d'administration transdermiques,...), elle a également été à l'origine du désengagement d'une proportion non négligeable de ces médecins vis à vis de la prise en charge de leurs patientes ménopausées pour toutes les raisons qui ont pu être invoquées. Comme nous l'avons déjà vu, de nombreuses questions restent donc en suspend dont la principale reste de savoir si, dans l'avenir, les médecins généralistes auront à leur disponibilité les moyens nécessaires à une prise en charge des femmes ménopausées telle qu'elle a pu être décrite dans ce mémoire.

## Bibliographie

- [1] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : *Risks of Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2002, 288, pp321-333.
- [2] AFEM : *Résultats de l'enquête AFEM LE PRATICIEN ? SES PATIENTES ET LE THS EN 2004 : ce qui a changé*. En direct de l'AFEM.  
<http://www.menopauseafem.com/medical/index.html>
- [3] Heritier F. : *Anthropologie de la ménopause* dans Sureau S., Heritier-Auge F., Epelboin S. and al. : *Stéroïdes, ménopause et approche socio-culturelle*, Paris : Ed. Elsevier, 1998 : 11-22.
- [4] Arnaud R. : *La ménopause à travers l'histoire, de l'Antiquité à nos jours – 245p*. Th : Med. : Dijon, 1991, n°91DIJOM129
- [5] Astruc J. : *Catalogue chronologique des auteurs qui ont écrit sur les maladies des femmes – xxxp*. Ed. Caveau1761.
- [6] Fothergill L.: *Of the management proper at the cessation of the menses*. Medical observations an 1776; 5: 160-186.
- [7] Anonyme : *Olympe de Gouge*. Wikipédia, encyclopédie libre.  
[http://fr.wikipedia.org/wiki/Olympe\\_de\\_Gouge](http://fr.wikipedia.org/wiki/Olympe_de_Gouge)
- [8] De Gardanne Ch. P. L. : *De la ménopause , ou de l'âge critique des femmes*, Paris : Ed. Méquignon-Marvis, 1821.
- [9] DE GARDANNE Ch. P. L. : *Avis aux femmes qui entrent dans l'âge critique*, Paris : Ed. Gabon, 1816.
- [10] Beclar : *Essai sur les maladies auxquelles les femmes sont le plus fréquemment exposées à l'époque de la cessation des menstrues*, 1802.
- [11] De Beauvoir S. : *Le deuxième sexe I* Ed. idées/gallimard, 1949, 510 p.
- [12] Delanoe D.: *Sexe, croyances et ménopause* Ed. Hachette Littérature, 2006, 261 p.
- [13] Naamane-Guessous S. : *Printemps et automne sexuels : puberté, ménopause, andropause au Maroc*, Ed. Autres temps, 2000.
- [14] Lock M. : *Ambiguities of aging : Japanese experience and perceptions of menopause*, 1986. Lock M., Kaufert P., Gilbert P.: *Cultural construction of the menopausal syndrome: the japanese case* Maturitas, 1988, 10: 317-332. LOCK M.: *Encounters with aging: mythologies of menopause in Japan and North America* University of California, Berkeley, London, 1993.
- [15] La Fontaine J. : *Homicide and suicide among the Gisu* dans *African Homicide and Suicide* Princetown University Presse, 1960 : 94-129.
- [16] Heritier F. : *Le sang du guerrier et le sang des femmes* dans *Masculin/Féminin*, Paris : Ed. Odile Jacob, 1996, 332 p.
- [17] Beyene Y. : *Cultural significiance and physiological manifestation of menopause. A biocultural analysis* Culture, Medicine and Psychiatry, 1986, 10: 47-71.
- [18] Martin C., Block J.E., Beyene Y. and al. : *Menopause without symptoms: the endocrinology of menopause among rural Mayas Indians* American Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1993, 168: 1839-1845.

- [19] Devereux G. : *The psychology of feminine genital bleeding. An analysis of Mohave Indian puberty and menstrual rites*, The International Journal of Psycho-Analysis, 1950, 31: 1-21.
- [20] Davis D. : *The meaning of menopause in a Newfoundland fishing village Culture*, Medicine and Psychiatry, 1986,10: 73-94.
- [21] Pline l'Ancien : *Histoire naturelle*. VII, XIV, 61, Paris : Ed. Les Belles Lettres, 1947.
- [22] Soranos d'Ephese : *Maladies des femmes* Paris : Les Belles Lettres, 1988, livre I, tome I.
- [23] Anonyme : *Acupuncture*. Wikipédia, encyclopédie libre.  
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Acupuncture>
- [24] Drapeau C. : *Acupuncture et ménopause* Guide ressources, 1993, 8, n°9.
- [25] Anonyme: *opothérapie*. Dictionnaire des termes de médecine, 26<sup>e</sup> édition Garnier-Delamare.
- [26] Brown-Sequard C.E., D'Arsonval A. : *Expérience démontrant la puissance dynamogénique chez l'homme d'un liquide extrait de testicules d'animaux* Archives de physiologie normale et pathologique, 1889, V : 651-658.
- [27] King : *Etude comparative de l'efficacité des extraits de corps jaunes ou de follicules ou d'ovaires séchés par rapport aux neuroleptiques sur la sédation des bouffées de chaleur*, 1928, cité dans [4].
- [28] Salles C., Urfalino P.: *Au bénéfice du doute : Les "notables de la ménopause" face aux risques du Traitement Hormonal Substitutif* Sept. 2004.  
[www.atoute.org/au\\_benefice\\_du\\_doute.pdf](http://www.atoute.org/au_benefice_du_doute.pdf) .
- [29] Wilson R.A.: *Roles of estrogen et progesterone in breast and genital cancer* JAMA 1962, 182: 327-331.
- [30] Wilson R.A., Wilson T .A.: *The fate of the nontreated postmenopausal woman : a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave* Journal of the American Geriatrics Society, 1963, 11: 347-362.
- [31] Wilson R.A. : *Feminine forever* New-York, M.Evans, 1966, 244p.
- [32] Ziel H., Finkle W. : *Increased risks of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens* NEMJ 1975, 293: 1167-1170.
- [33] Quint B.C. : *Changing patterns in endometrial adenocarcinoma* American Journal of Obstetrics and Gynecology,1975: 498-501, cité dans [28].
- [34] Smith D.C. and al. : *Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma* NEJM, 1975: 1167-1170, cité dans [28].
- [35] Adam L., Hersh and al. : *Prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause aux Etats Unis* JAMA-français, 2004, 291 : 47 – 53, cité dans [28].
- [36] Netter A. *Vaincre sa ménopause* Paris : Albin Michel, 1981, 200p.
- [37] Bercovici JP, Mauvais-Jarvis P. : *Physiological basis of steroid hormone therapy by percutaneous approach* La presse médicale, 1971, 18, 79(38) : 1675-1678.
- [38] Mauvais-Jarvis P., Bercovici JP. : *Hormone therapy by percutaneous route. Physiological bases. Clinical Applications* Thérapeutique, 1972, 48(5) :403-406
- [39] Anonyme : *Rapport d'orientation ANAES / Afssaps sur le THS de la ménopause*, 11 mai 2004. <http://www.afssaps.sante.fr/pdf/10/roths.pdf> .
- [40] Levy E. : *Le coût de la ménopause non traitée. Une évaluation pour la France de 1986 – 1987* Médecine méditerranée (2 ; 1998 ; Marseille), La ménopause Paris : INSERM, 1988, 81–99.
- [41] Levy E. *Peut-on établir un rapport entre les coûts et les bénéfices(directs ou indirects) des traitements de la ménopause ?* dans Conférence de consensus "Médicaliser la ménopause ?", 1991.



- [42] Braz da Silva J. *Le THS chez la femme ménopausée : Le rôle du médecin généraliste* Th. : Med. : Caen, 1993, n°93CAEN3118.
- [43] Stampfer M.J., Colditz G.A. and al. : *A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease* NEJM, 1985, 313(17) : 1044-1049.
- [44] Grodstein F. and al. *A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease* Ann Intern Med, 2000, 133(12) : 933-941.
- [45] Psaty B.M. and al. *A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women* Arch. Inter. Med., 1993, 153(12): 1421-1427.
- [46] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer : *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women without breast cancer* Lancet, 1997, 350: 1047-1059.
- [47] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women* Journal of American Medecine Association, 2002, 288: 321–333.
- [48] The Women's Health Initiative Study Group : *Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study* Controlled Clinical Trials, 19, 9819: 61–109.
- [49] Women's Health Initiative Steering Committee *Effects of combined equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Healthinitiative randomized controlled trial* JAMA, 2004, 291: 1701–1712.
- [50] The Million Women Study Collaborators *Breast cancer and hormone replacement therapy in the MillionWomen Study* Lancet, 2003, 362: 419–427.
- [51] The Million Women Study Collaborative Group *The Million Study : Design and Characteristics of the Study Population* Breast Cancer Res., 1999, 1: 73–80.
- [52] Doucot C. : *Traitement Hormonal Substitutif et Risque de Cancer du Sein : Les Généralistes et les Médiats – 91p., Th. : Med. : Paris 6, Saint Antoine, 2006.*
- [53] Masnon J.E. and al. *Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease* NEJM, 2003, 349(6): 523-534.
- [54] Arnal J.F. and al. *Effets vasculaires des estrogènes* Med. Sci., 2003, 19(12): 1226-1232.
- [55] Anonyme (Prescrire Rédaction): *Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cancer du sein : attention au sein* La Revue Prescrire, 2003, 23(235) : 27-33.
- [56] Beaufiles M. : *Risques et bénéfices du THS* Journal MASSON, 2004, 4, 23 : 49-53.  
<http://www.masson.fr> .
- [57] Rozembaum H. : *analyse de septembre 2003, sur le site de l'AFEM,*  
<http://www.menopauseafem.com/medical/index.html> .
- [58] Afssaps : *Communiqué de presse du 12/07/2002 : Risques du traitement hormonal substitutif de la ménopause.* <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/020703c.htm> .
- [59] AFEM : *Communiqué de presse du 15/07/2002 : A propos de l'arrêt de l'étude W.H.I.* <http://www.menopauseafem.com/medical/index.html> .
- [60] Afssaps : *mise au point sur les bénéfices et les risques liés à la consommation d'un THS -octobre 2002.* <http://agmed.sante.gouv.fr> .
- [61] Afssaps : *Communiqué de presse : Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause.* <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/030103.htm>
- [62] Afssaps : *Lettre aux prescripteurs. Mise au point sur le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause. Mise à jour : 30/01/2003.*  
<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp030103.htm>

- [63] Afssaps : *Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)* – Déc. 2003. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp031202.pdf>
- [64] Afssaps – ANAES : *Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause RAPPORT D'ORIENTATION* 11 Mai 2004. <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/roths.pdf> .
- [65] Fournier A., Berrino F., Riboli E. and al. : *Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort* Int. J. Cancer; 2005, 110, 114(3): 448-454.
- [66] Scarabin P.Y., Oger E., Plu-Bureau G. and al *Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk* The Lancet, 2003, 362, 9382: 428-432.
- [67] Canonico M., Oger O., Plu-Bureau G. and al. *Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens. The ESTHER study* Circulation, 2007, 115: 840-845.
- [68] Espie M., Daures J.P., Chevallier T. and al. *Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: Results from the MISSION study, prospective phase* Gynecological Endocrinology, 2007, 23(7): 391-397.
- [69] Duriez M., Dubois N., Brabant G. : *La prescription de traitement hormonal de la ménopause dans le Nord-Pas de Calais : quels changements depuis 2002 ?* Mt médecine de la reproduction, 2006, 8, 1 : 61-65.
- [70] Afssaps : *Traitement hormonal de la ménopause : Caractéristiques de l'utilisation en France ; Effets sur la survenue de cancers du sein et d'évènements cardiovasculaires en France; Proposition d'études complémentaires.* Rapport. Septembre 2005. <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/th1005.pdf> .
- [71] Delanoë D.: *Histoires de la ménopause d'ici et d'ailleurs.* Age Santé Société. Paris : Ed. Berger Levrault, 1999, pp 87-107.
- [72] Le Goaziou M.F. : *Approche de la prise en charge des femmes ménopausées en médecine générale* La revue du Praticien – Médecine générale, 1998, 12, 441 : 35-44.
- [73] Jamin C. : *Résultats de l'enquête Mathis* 18<sup>èmes</sup> journées de gynécologie de Nice et Côte d'Azur, 25-26-27 mai 2000. <http://pro.gyneweb.fr/sources/congres/nice/00/jamin2.htm>
- [74] Anonyme : *La ménopause et ses complications – La demande de soins* Gynécologie et santé des femmes. [http://www.cngof.asso.fr/d\\_cohen/coB\\_14.htm](http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_14.htm)

## ANNEXE I

### Les traitements médicamenteux actuellement prescrits ou en cours d'évaluation :

#### 1. La clonidine (*Catapressan*) :

C'est un agoniste  $\alpha$ -2 à action centrale prescrit dans l'objectif de soulager les femmes ménopausées de leurs bouffées de chaleur depuis 1974. Quelques études randomisées ont montré que la clonidine était, dans cette indication, plus efficace qu'un placebo, tandis que d'autres études n'ont montré aucune différence par rapport au placebo. Dans des études comparatives clonidine vs traitement hormonal estroprogestatif, ce dernier se révèle largement plus efficace. De plus, les nombreux effets secondaires de la clonidine ont contribué à ce qu'elle soit peu utilisée. La posologie à laquelle la clonidine doit être prescrite dans son indication contre les bouffées de chaleur n'est pas définie, certains recommandent de prendre 50 à 75  $\mu$ g par jour en 3 prises et d'autres préconisent de prendre 1 à 2 cp à 0,15 mg par jour, selon sa tolérance (hypotension orthostatique), en 2 prises journalières.

Réf.: *Traitement des plaintes liées à la ménopause* mars 2004; Centre belge d'information pharmacothérapeutique.

#### 2. Les antidépresseurs type Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), (*fluoxétine, paroxétine, venlafaxine*):

Leur effet bénéfique sur les bouffées de chaleur a été remarqué lors de la mise sous traitement antidépresseur, de femmes ménopausées souffrant ou présentant des antécédents de cancer du sein, chez qui un traitement hormonal était donc contre-indiqué. Une amélioration vis à vis des bouffées de chaleur a été constatée. D'un point de vue épidémiologique, une méta-analyse a été réalisée sur l'ensemble des études cliniques menées pour évaluer l'efficacité et les effets secondaires des traitements non hormonaux pour le soulagement des bouffées de chaleur. Les conclusions sont formulées ainsi : les antidépresseurs type ISRS diminuent significativement, mais très modestement, le nombre de bouffées de chaleur quotidiennes, puisque en moyenne la diminution est de l'ordre d'une bouffée de chaleur par jour, ce qui est minime par rapport aux effets de l'estrogénothérapie. A noter que si l'on s'intéresse de plus près aux études, on remarque que seule la paroxétine diminue significativement la fréquence des bouffées de chaleur. De plus la majorité des essais cliniques rassemblés dans cette méta-analyse semblent de valeur épidémiologique faible ou médiocre (femmes incluses prenant du tamoxifène, durée de suivi le plus souvent très courte (6 semaines), résultats très hétérogènes).

Réf. : Nelson HD, Vesco KK, Haney E et coll.: *Non hormonal therapies for menopausal hot flashes: A systematic review and meta-analysis*. JAMA 2006; 295(17):2057-71.

#### 3. La gabapentine (*Neurontin*) :

Les scientifiques prêtent à cet antiépileptique la vertu de contrôler la température du corps en régularisant le flux de calcium à travers la membrane des cellules. C'est selon cette

hypothèse qu'ils supposent que la gabapentine réduirait les bouffées de chaleur. Selon un article publié par une équipe de gynécologie obstétrique de l'université de Rochester dans la revue *Obstetrics and Gynecology* en 2006, la gabapentine serait aussi efficace que les estrogènes, cela dit l'échantillon de femmes ménopausées étudié ne comprenait que 60 sujets (20 pour le THS, 20 pour la gabapentine et 20 pour le placebo). De plus les résultats de l'étude montrent une augmentation de la survenue d'effets secondaires tels que des céphalées, nausées ou désorientation (1).

Par ailleurs dans une méta-analyse publiée dans JAMA, en 2006, à partir de 24 essais cliniques randomisés à double insu évaluant l'efficacité des traitements non hormonaux proposés aux femmes ménopausées dans le traitement des bouffées de chaleur, deux concernant spécifiquement l'efficacité de la gabapentine. Cette méta-analyse suggère une efficacité très modeste de la gabapentine, de l'ordre d'une BdC en moins par jour (2).

Réf.1 : Sireesha Y. Reddy, Hiral Warner, Thomas Guttuso and al.: *Gabapentine, Estrogen and placebo for treating hot flushes: A randomized controlled trial* Obstet. Gynecol., 2006; 108: 41-48.

Réf.2 : Heidi D. Nelson, Kimberly K. Vesco, E. Haney and coll.: *Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: Systematic review and meta-analysis* JAMA, 2006; 295: 2057-2071.

#### **4. Le véralipride (Agréal) :**

Neuroleptique de type benzamide, présentant une activité gonadotrope qui a montré à travers de nombreuses études cliniques de bons résultats sur le soulagement des bouffées de chaleur aussi bien en terme d'intensité que de fréquence. On donne 100mg par jour de véralipride pendant 20 jours. Dans 80% des cas, les bouffées de chaleur régressent après cette 1<sup>re</sup> cure. Si les BdC réapparaissent, la cure doit être renouvelée. L'inconvénient du véralipride réside dans sa mauvaise tolérance au long cours avec la survenue de troubles extra-pyramidaux et d'un risque de syndrome de sevrage. En conséquence, son utilisation est limitée à 3 cures maximums.

Réf.1 : Stearns V., Ulmer L., Lopez JF, Smith Y and al. *Hot flushes* Lancet, 2002, 7, 360(9348) : 1851-1861.

Réf. 2 : Prescrire mars 1995, tome 15, n°149 : 191-192.

#### **5. Le proxibarbal (Centralgol, Axeen):**

Il s'agit d'un barbiturique sédatif léger, qui n'est plus commercialisé en France. Il trouve toujours dans les pays où il est encore commercialisé, en Suisse par exemple, son indication dans le traitement symptomatique des bouffées de chaleur et des manifestations neurovégétatives (irritabilité et troubles du sommeil) de la ménopause via son action centrale. Sa posologie est de 2 cp à 300mg par jour. En 1992, le proxibarbal représentait, en France, plus de la moitié des traitements non hormonaux prescrits dans la prise en charge de la ménopause. Mais la publication de cas exceptionnels de thrombopénie immuno-allergique en rapport avec la prise de proxibarbal au début des années 90 va considérablement freiner la prescription de ce traitement dans une période où la prescription d'un THS est de rigueur, pour finalement être retiré du marché.

Réf.1 : Fain O., Taleb C., Frilay Y. And al.: *Thrombopenic purpura caused by proxibarbal* Revue Medecine interne, 1993, 14(5):356;

Réf.2 : Quereux C., Taurelle R., Tamborini A. : *Treatment of psycho-neuro-autonomic disorders of*

## **6. La béta-alanine (Abufène) :**

C'est un acide aminé non-protéogénique qui s'opposerait à certaines vasodilatations périphériques. Il est utilisé pour traiter les bouffées de chaleur de la ménopause. La posologie recommandée est de 500 à 1000 mg par jour pendant des périodes de 5 à 10 jours jusqu'à l'inhibition des Bdc. En cas de réapparition de ces dernières, il est nécessaire de recommencer une nouvelle cure selon les mêmes modalités. Il n'y a pas de limitation de durée. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le niveau de service médical et le rapport efficacité/effets indésirables rendus par l'Abufène sont faibles, cependant, L'HAS le propose comme alternative au THS chez les femmes souffrant de Bdc et ne pouvant prendre d'estrogènes ou chez qui les doses ne peuvent pas être augmentées (1).

En 1981, une étude française avait été menée, comparant en terme de fréquence l'efficacité du véralipride et de la  $\beta$ -alanine sur les Bdc. Les résultats de cette étude montraient une supériorité significative du véralipride sur la  $\beta$ -alanine (2). Jusqu'à présent, la  $\beta$ -alanine n'a jamais fait preuve d'une efficacité supérieure à celle du placebo. La revue *Prescrire* recommande, depuis octobre 2005, d'éviter ce médicament, sans activité démontrée, qui est à l'origine d'effets indésirables avérés tels que des perceptions de sensations anormales (3).

Réf. 1: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), commission de la transparence, avis du 21/09/2005 concernant l'Abufène 400mg.

Réf. 2: Renaud R., Macler J. ; Sem. Hop., 1981 Feb 18-25 ; 57(7-8) : 353-5.

Réf. 3: Revue *Prescrire*, oct. 2005, No 265, p-669.

*Remarque :* En 1989, les traitements médicamenteux les plus prescrits en France dans le cadre du traitement de la ménopause, en dehors du THS, sont la  $\beta$ -alanine, le proxibarbal et le véralipride. Ils ont tous trois reçus l'AMM et représentent 39% des prescriptions de l'ensemble des traitements de la ménopause (THS inclus) en 1989.

## **7. Les phytoestrogènes :**

Il s'agit de constituants végétaux (isoflavones), qui bien que non stéroïdiques présentent une affinité pour les récepteurs aux estrogènes. On les trouve naturellement dans le soja et le trèfle en grande quantité. Leur utilisation dans le traitement des bouffées de chaleur prend sa source dans la constatation épidémiologique faite en Asie du Sud-Est et au Japon, que les femmes asiatiques se plaignent beaucoup plus rarement que les femmes européennes de Bdc. Les différences culturelles, climatiques voire génétiques pouvant intervenir dans l'explication de cette constatation n'ont pas été prises en compte et le régime asiatique traditionnel riche en soja a été vigoureusement promu. Les phytoestrogènes ont connu un essor explosif qui s'explique par plusieurs raisons.

Premièrement, ils n'ont pas le statut de médicament mais celui de "produit naturel", ce qui est actuellement synonyme "d'inoffensif et même de bénéfique" pour le grand public. D'une part les patientes peuvent les acheter librement en pharmacie tout en étant rassurée puisqu'il ne s'agit *que de plantes inoffensives*. D'autre part, n'étant pas régulés par les

agences du médicament, rien ne peut contraindre les firmes les commercialisant à apporter des preuves tangibles de l'efficacité et de l'absence de risque à long terme des phytoestrogènes. La publicité dans les médias grand public pour ces produits, et leur omniprésence dans toutes les vitrines des pharmacies d'officine font qu'il est quasiment impossible de ne pas en avoir entendu parlé.

L'analyse méthodologique de la bibliographie concernant l'évaluation de l'efficacité des traitements destinés à réduire la gêne occasionnée par les Bdc est très délicate du fait de l'importance de l'effet placebo constaté dans ce domaine, de l'évolution naturelle des symptômes tendant à disparaître spontanément, de la grande hétérogénéité dans l'expression des symptômes ressentis d'une patiente à l'autre, ce qui nécessite l'inclusion d'un nombre élevé de patientes. De plus, concernant plus spécifiquement les phytoestrogènes, il existe une variabilité interindividuelle très importante du métabolisme des isoflavones, et les produits proposés possèdent des teneurs en substance active très variables, ce qui les rend difficilement comparables.

#### ***Concernant les bouffées de chaleur :***

Une simple alimentation riche en soja, sans supplément alimentaire à forte teneur en isoflavones, n'a pas démontré de diminution de la fréquence des bouffées de chaleur. La prise de suppléments composés d'extraits de soja à forte teneur en isoflavones montre des résultats variables. Sur 11 essais cliniques, seuls 4 montrent une amélioration significative à la fin de l'étude en terme de fréquence de Bdc, et parmi ces 4 essais, 2 d'entre eux sont très critiquables méthodologiquement parlant. De plus, si on regarde avec précision les résultats des 2 restants, au mieux 2 bouffées de chaleur par semaine seront évitées.

La prise de suppléments composés d'extraits de trèfle à forte teneur en isoflavones n'a pas démontré de différence par rapport au placebo dans 3 essais randomisés en double aveugle. Seul un essai a montré une diminution statistiquement significative de la fréquence des Bdc mais sa faible valeur épidémiologique le décrédibilise (30 femmes incluses, pas de placebo).

#### ***Concernant une éventuelle prévention du risque de fracture ostéoporotique :***

Aucune preuve n'a été donnée de leur intérêt. Les essais cliniques randomisés réalisés sont peu convaincants. Si l'un d'eux a montré, après 6 mois de régime apportant 80mg/ jour d'isoflavones, une diminution de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée uniquement au niveau lombaire, plus marquée (environ 1%) dans les groupes n'ayant pas reçu d'isoflavones. Un autre essai a montré que la génistéine, une isoflavone naturelle, permet d'augmenter significativement la DMO au niveau du fémur et du rachis lombaire, mais **aucun** d'entre eux n'a apporté la preuve d'une diminution du risque de fracture au niveau du rachis lombaire comme au niveau du fémur. A noter que l'absence de preuve d'efficacité de ces substances a été souligné par la North American Menopause Society (NAMS) en 2002 et par une conférence de consensus du National Institutes of Health (NIH) américain en 2001.

#### ***Concernant les risques au long court des phytoestrogènes :***

Il n'existe pas de risque à long terme à la consommation alimentaire normale de soja chez l'adulte.

Concernant une supplémentation au long court par phytoestrogènes, de grandes

interrogations existent et persisteront tant que des essais contrôlés évaluant la nocivité de chacun de ces produits n'auront pas été effectués, ceci d'autant plus qu'il n'existe aucune standardisation des doses dans les préparations vendues au public, et que sous l'appellation de phytoestrogènes on peut aussi bien trouver des extraits de plantes comme des produits de synthèse. Les données actuelles sont les suivantes :

- Aucune modification tissulaire de l'endomètre n'avait été observée au cours des essais cliniques effectués. Cependant ces essais sont peu nombreux et de courte durée (3 mois) ;
- Il a été montré *in vitro* et chez les rongeurs que les isoflavones ont un effet sur la prolifération de l'épithélium lobulaire mammaire, ce qui ne semble pas être le cas chez les femmes ;
- L'apparition d'une lymphopénie ( $<500/\text{mm}^3$ ) a été observée chez les femmes ménopausées pendant le traitement sans qu'aucune conséquence clinique ne soit observée.

Réf.1 : V. Ringa : *Les alternatives au traitement hormonal substitutif de la ménopause : le point épidémiologique* Journal Masson, 2004, 33, 3.

Réf.2 : revue Prescrire *Les phytoestrogènes chez les femmes ménopausées : peu d'effets avérés pour un risque qui reste à évaluer*, Sept. 2003, Tome 23, No242 : 603-608.

## **8. Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) : Raloxifène (Evista):**

Un dérivé non-stéroïdien, le raloxifène est un anti-estrogène de 2<sup>ème</sup> génération qui possède une action antagoniste sur les récepteurs estrogéniques au niveau du tissu mammaire alors que son activité est agoniste sur les récepteurs estrogéniques du tissu osseux, de l'utérus et vis à vis du métabolisme des lipides.

Son efficacité a été démontrée, dans l'étude MORE, pour freiner la perte osseuse post-ménopausique et diminuer l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées à risque d'ostéoporose et chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. En se fixant sur les récepteurs aux estrogènes présents à la surface des os, le raloxifène active ces derniers ce qui ralentit le métabolisme osseux en diminuant la résorption ostéoclastique. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été donnée pour la "prévention des fractures vertébrales non traumatiques chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose".

Réf.1 : Ettinger B. And al. *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-years randomized clinical trial* JAMA, 1999, 282 (7): 637-645 + corrections: (22): 2124.

*Remarques* : Le raloxifène diminue l'incidence des tassements vertébraux radiologiques d'environ 2% (en valeur absolue), ce qui représente une réduction de 50% du risque de fracture vertébrale, en prévention primaire et d'environ 4% (en valeur absolue), en prévention secondaire (c'est à dire en cas de fracture vertébrale préexistante) soit une réduction de 30% du risque de fracture vertébrale.

- Il n'a été montré aucun effet sur l'incidence des fractures non vertébrales (col du fémur).

Une diminution importante du risque de cancer du sein invasif à récepteurs estrogènes positifs, chez les femmes ménopausées traitées par raloxifène, a également été constatée dans les critères secondaires d'évaluation de l'étude MORE (réduction du risque de 76% de l'incidence des nouveaux cancers du sein invasifs possédant des récepteurs aux estrogènes

(RR= 0,24 [0.13-0.44]<sup>95%</sup> chez les femmes traitées pendant 3 ans, après un suivi moyen de 40 mois) (1). Ces résultats ont été confirmés par l'étude RUTH publiée en 2006, ceci aussi bien chez les femmes présentant ou non un risque élevé de cancer du sein (RR= 0,56 [0,38-0,83]<sup>95%</sup>, 170 femmes devant être traitées pendant cinq ans par le raloxifène vs placebo pour prévenir l'apparition d'un cancer du sein invasif chez une seule femme). Par contre aucun effet n'a été démontré concernant l'incidence de cancer du sein in situ (2).

Aucun effet bénéfique n'a été constaté sur les symptômes climatériques (bouffées de chaleur, sécheresse des muqueuses), au contraire toutes les études montrent une augmentation modérée mais significative des BdC chez les femmes traitées par le raloxifène (1 et 2).

Les effets secondaires rapportés sont nombreux :

- Augmentation importante de la survenue d'accidents thromboemboliques (TVP, EP) avec un risque de survenue 3 fois plus fréquent sous raloxifène que sous placebo (RR=3,1 [1,5-6,2]<sup>95%</sup>) (1). Cette donnée est confirmée par l'étude CORE (RR = 2,17) mais l'augmentation épidémiologique n'est plus significative ([0,83-5,70]<sup>95%</sup>). Précisons que l'étude CORE correspond à la prolongation du suivi des femmes ménopausées sous raloxifène de l'étude MORE pendant 4 années supplémentaires, ce qui correspond à une exposition totale de 8 ans au raloxifène (2 et 3).

- Crampes (7%), bouffées de chaleur (10%), œdème périphérique (6%), liquide dans la cavité endométriale (3% des femmes ayant bénéficié d'une échographie transvaginale), affections de la vésicule biliaire (1). Ces effets secondaires sont confirmés dans l'étude RUTH (2).

- Risque augmenté de développer un diabète ou d'aggraver un diabète sucré préexistant (1,2% sous raloxifène contre 0,5% sous placebo).

Le raloxifène a, comme les estrogènes, un effet favorable sur le profil lipidique de la femme ménopausée (diminution modérée du cholestérol total et du LDL-cholestérol sans augmenter les triglycérides). Il n'augmente pas le risque coronarien (RR= 0.95 [0.84-1.07]<sup>95%</sup>). Cependant une augmentation du nombre de décès dus à un accident vasculaire cérébral (AVC) chez les femmes prenant du raloxifène (59/5044) par rapport à celles recevant un placebo (39/5057) a été mise en évidence dans l'étude RUTH (RR= 1.49 [1-1.24]<sup>95%</sup> sans pour autant qu'il y ait d'augmentation significative du nombre d'AVC).

Contrairement au tamoxifène (anti-estrogène de 1<sup>re</sup> génération), le raloxifène présente une très bonne tolérance endométriale. En effet l'étude MORE puis l'étude CORE, montrent qu'il n'existe pas d'augmentation de l'incidence des métrorragies, pas d'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre et pas d'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre pour une exposition au raloxifène au bout de 8 ans.

L'étude EURALOX a été menée afin de comparer l'effet du THS en continu et du raloxifène chez des femmes ménopausées (exclusion des femmes souffrant de symptômes sévères) dans 19 pays entre 1997 et 2000. En terme de qualité de vie, le THS s'est montré supérieur au raloxifène pour la dimension mémoire/concentration, les symptômes vasomoteurs et la vie sexuelle (4).



### **En pratique :**

- Le raloxifène est un traitement de l'ostéoporose et pas de la ménopause.

- Les recommandations françaises publiées par l'HAS, rédigées à partir des recommandations de bonnes pratiques de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES, ancienne HAS), des avis de la commission de la transparence et de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (Inpes), proposent l'utilisation du raloxifène dans les indications suivantes : Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique afin de réduire le risque de fracture vertébrale uniquement chez des femmes :

- o présentant ou ayant un antécédent de fracture par fragilité, quel que soit le T-score à la DMO,
- o ou ayant une DMO avec un T-score < ou égal à -3 isolée
- o ou avec un T-score < ou égal à -2,5 mais associé à au moins 1 facteur de risque de fracture.

La durée du traitement par raloxifène recommandée dans ces situations est d'au moins 4 ans. Les arguments qui feront discuter ce choix par rapport aux autres traitements (THS, bisphosphonates, parathormone, ranélate de strontium) seront l'absence de CI° au raloxifène, l'existence d'un faible risque de fracture non vertébrale chez une patiente avec syndrome climatérique peu gênant (6).

- La revue *Prescrire* juge le raloxifène comme "éventuellement utile" pour la prévention primaire ou secondaire des tassements vertébraux chez les femmes ménopausées à risque accru d'ostéoporose. Elle précise qu'il devrait être réservé en cas de contre-indications au traitement estrogénique mais que le raloxifène est également contre-indiqué en cas d'antécédents thromboemboliques. Par ailleurs, elle note que ce traitement peut être envisagé chez les femmes cumulant des risques élevés de cancer du sein et de fracture vertébrale (5).

- Les recommandations belges, émises par l'école de santé publique de l'Université Libre de Bruxelles (ULB), ainsi que le rapport européen public d'évaluation, émis par l'Agence européenne des médicaments (EMA), concernant le raloxifène sont en accord avec les recommandations-françaises (7 et 8).

Réf.1 : Cummings SR and al. *The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial* JAMA, 1999, 281(23): 2189-2197.

Réf. 2: Barrett-Connor E and al. *for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) "Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women.* NEJM, 2006,355:125-37.

Réf.3 : Siris ES and al. *for the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. "Skeletal Effects of Raloxifene After 8 Years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study* J. Bone Miner. Res., 2005, 20:1514-1524.

Réf.4 : Voss S., Quail D., Dawson A. and al. : *A randomised, double-blind trial comparing raloxifène HCI and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on compliance and quality of life* Br. J. Obstet. Gynaecol. 2002, 109: 874-85.

Réf.5 : La revue *Prescrire* juillet-août 2000, 20, No208 : 538-539.

Réf.6 : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr), Recommandation pour la pratique clinique *Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose* , juillet 2006.

Réf.7 : [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/optruma/124398fr1.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/optruma/124398fr1.pdf), "Optruma – Raloxifène – Résumé EPAR à l'intention du public", 2006.

Réf.8 : [www.ulb.ac.be/esp/gras/x11.htm](http://www.ulb.ac.be/esp/gras/x11.htm), P. Chevalier, "Les médicaments de l'ostéoporose

ménopausique" juin 2002.

### 9. La tibolone (*Livial*):

La tibolone est un stéroïde de synthèse présentant une faible activité estrogénique ainsi qu'une activité progestative, elle est modérément androgénique. Sa molécule est structurellement proche de la 19 nor-testostérone (*norethynodrel*). Elle est prescrite dans le cadre de la correction des symptômes liés à la ménopause (troubles vasomoteurs, troubles trophiques génito-urinaires, troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie)). Ses effets sont les suivants :

- Dans un essai clinique réalisé en 1999, la tibolone a montré une meilleure efficacité sur les symptômes climatiques que le placebo. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo incluant 775 femmes ménopausées, les deux critères majeurs pris en compte étaient les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. Les pourcentages de femmes sorties de l'essai ont été élevés dans le groupe placebo (14.6%) et très faibles dans le groupe traité (<2%) (1).

- Une autre étude, datant de 1998, a montré que la tibolone était aussi efficace que le THS sur les symptômes cliniques. L'essai avait pour objectif de comparer les effets de la tibolone (*Livial*) et du  $\beta$ -estradiol associé à de l'acétate de noréthistérone (*Kliogest*), administrés en continu pendant 48 semaines. Les 437 femmes ménopausées de l'étude ont reçu l'un ou l'autre traitement après randomisation. Les critères évalués comprenaient les bouffées de chaleur, les sudations nocturnes, leur comportement sexuel et la sécheresse vaginale. Les deux traitements se sont accompagnés d'une diminution significative du nombre de bouffées de chaleur et de la sécheresse vaginale, avec une discrète supériorité du THS sur la tibolone. Concernant le comportement sexuel, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Les différences les plus nettes ont porté sur la fréquence des saignements génitaux beaucoup moins fréquents sous tibolone (33,8%) qu'avec le traitement de référence (58,2%). De façon globale, les mêmes effets secondaires (mastodynies, œdèmes et nausées) ont été observés avec les deux traitements mais les cas de mastodynies ont été moins nombreux avec la tibolone (20%) qu'avec le THS (54%) (2).

Toutefois, le risque de cancer du sein sous tibolone est encore mal évalué car plusieurs études sur ce thème ont des résultats discordants. Dans l'étude de cohorte anglaise "Million Women Study" (MWS), un risque accru de cancer du sein sous tibolone a été rapporté, moins important que sous un traitement estroprogestatif mais plus important qu'avec un traitement par estrogènes seuls (3). Ceci bien qu'une autre étude ait montré que la densité du tissu mammaire à la mammographie n'augmente pas lors d'un traitement par tibolone (4).

Une étude vient compléter la précédente en ce qui concerne les « spotting » (métrorragies) sous tibolone. Cette étude ouverte porte sur 113 femmes ménopausées, depuis 6 à 36 mois, à qui on a laissé le choix de prendre un traitement par tibolone (58) ou de ne prendre aucun traitement (55) et chez qui on a cherché à étudier l'évolution de la fréquence des saignements dans le temps pendant une période de 6 ans. Durant les 6 premiers mois de l'étude, les cas de saignements vaginaux étaient nettement plus nombreux dans le groupe sous tibolone que dans le groupe non traité, mais au-delà de 6 mois l'aménorrhée a été complète chez 90% des femmes sous tibolone et chez 31% des femmes ne prenant aucun traitement.

Par ailleurs cette même étude montre que la cytologie vaginale s'est améliorée sous tibolone et semble montré que la tibolone n'est pas d'action proliférative sur l'endomètre (5). Sous traitement par tibolone, l'épaisseur de l'endomètre, surveillée par échographie, reste peu importante et peu différente de celle mesurée chez des femmes ménopausées ne prenant aucun traitement (6).

L'ensemble des résultats publiés, évaluant l'effet de la tibolone sur le métabolisme lipidique, est homogène et concorde pour dire que la tibolone:

- diminue nettement et significativement (20 à 25%) le taux sanguin de triglycérides ;
- diminue le taux d'HDL cholestérol et d'apolipoprotéine A1 dans le sang ;
- maintient ou abaisse légèrement le taux de LDL-cholestérol et de cholestérol total dans le sang (7).

- La tibolone entraîne une augmentation de la fibrinolyse mais sans avoir d'incidence sur les facteurs de la coagulation (8).

- Les effets de la tibolone sur la densité minérale osseuse ont bien été établis dans un certain nombre de publications, montrant une augmentation de la DMO chez les femmes ménopausées recevant de la tibolone, ceci aussi bien au niveau du rachis lombaire, du col du fémur et du radius (9). Cependant la réduction du risque de fracture osseuse restait à démontrer. L'essai clinique LIFT était destiné à évaluer l'efficacité de la tibolone (1.25mg/jour) dans la réduction de nouvelles fractures vertébrales chez des femmes ménopausées, de plus de 60 ans, souffrant d'ostéoporose. Cette étude montre une réduction de 50% du risque de fracture vertébrale mais a été arrêtée en cours devant l'observation d'une augmentation significative du nombre de cas d'accidents vasculaires cérébraux. Il est important de noter que parmi tous les essais cliniques ayant étudié la tibolone, c'est le premier qui observe cet effet secondaire, et que dans les quatre centres français participant à l'étude, aucun n'a relevé de cas d'AVC chez les patientes traitées (10).

Il est intéressant de noter que grâce à la bonne tolérance et de la facilité de prise (1 cp par jour) de la tibolone, des études ont pu porter sur l'observance du traitement par tibolone par les patientes sur de longue durée. Elles ont montré de très bons résultats par rapport à l'observance du THS. Sur une période de 8 ans de suivi, une étude montre que le pourcentage d'abandons du traitement par tibolone ne dépasse pas 2.66 % (11).

Réf.1: Helmond F.A. and al. *Dose-reponse analysis of effects of tibolone on climateric symptoms in highly symptomatic subjects with at least seven hot flushes and sweats per day* 9<sup>th</sup> International Menopause Symposium, Yokohama, 1999.

Réf.2 : Hammar M., Christau S., Nathorst-boos J. And al. *A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms* Br. J. Obstet. Gynaecol., 1998, 105: 904-911.

Réf.3 : Beral V. *Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study* Lancet, 2003, 362: 419-427.

Réf.4 : Valdivia I. And al. *Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estriol or conventional hormone replacement therapy* Clinical Drug Investig., 2000, 20 (2): 101-107.

Réf.5 : Morris E.P., Wilson P.O., Robinson J. and al. : *Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women* Br. J. Obstet. Gynaecol, 1999, 106: 954-959.

Réf.6 : Egarter Ch. And al. : *Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climateric complaints* Maturitas; 23: 55-62.

Réf.7 : Mendoza N. and al. : *Lipid effects , effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17  $\beta$ -estradiol for hormone replacement therapy in women with "surgical menopause"*

Maturitas, 2000, 37: 37-43.

Réf. 8: Bjarnason NH, Bjarnason K. and al.: *Tibolone : influence on markers of cardiovascular disease* J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82: 1752-1756.

Réf. 9: Studd J. and al.: *A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures* Obstetrics and gynecology, 1998, 92 (4): 574-579.

Réf. 10: Communiqué de presse de l'Afssaps du 16 février 2006.

Réf.11 : Ginsburg J. and al. : *Clinical experience with Tibolone over 8 years* Maturitas, 1995, 21: 71-76.

## **10. Les bisphosphonates :**

Il s'agit d'une classe médicamenteuse utilisée dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse spontanée, ou induite par la parathormone ou d'autres peptides d'origine tumorale, en se fixant de façon permanente sur la surface des os ce qui inhibe l'activité ostéoclastique. En juillet 2006, l'HAS a publié des recommandations concernant la prévention, le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose. On y retrouve les indications des bisphosphonates en France dans la prise en charge des femmes ménopausées. Ces recommandations ont été éditées sur les bases des travaux de l'Afssaps, de la commission permanente de la Nomenclature Générale des Actes Professionnels, de la Commission de la Transparence et sur des anciens travaux de l'ANAES sur ce thème.

Actuellement, en France, trois bisphosphonates disposent de l'AMM: l'*étidronate*, l'*alendronate* et le *risédronate*. Nous allons reprendre succinctement les données ayant participé à l'obtention de l'AMM de ces 3 produits, en nous concentrant uniquement sur le bénéfice obtenu en terme de réduction du risque fracturaire (raison pour laquelle l'ostéoporose a intérêt à être traité) :

### **10.1. L'étidronate (Didrocal, Didronel) :**

C'est un bisphosphonate de première génération. Il a reçu l'AMM pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avec au moins une fracture vertébrale. Sa place est actuellement très réduite compte tenu du niveau de preuve anti-fracturaire inférieur à celui des autres bisphosphonates. Deux études randomisées contrôlées montrent une diminution significative du taux de nouvelles fractures vertébrales sous traitement à 2 ans mais d'une part cet effet ne se confirme pas la troisième année et d'autre part cette diminution n'est plus significative si on considère les trois années de l'étude. De plus le nombre de sujets inclus dans ces 2 études est faible. Aucune étude contrôlée ne démontre une réduction du risque fracturaire au niveau de la hanche ou du poignet. Le schéma thérapeutique recommandé est séquentiel, il correspond à la prise de 400mg par jour pendant 14 jours, suivi d'un arrêt pendant six semaines au cours duquel la patiente reçoit une supplémentation vitamino-calcique.

Réf. 1: Storm T., Thamsborg G and al. : *Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis* N.E.J.M.,1990, 322: 1265-1271.

Réf. 2: Poursuite de l'étude Storm avec publication en 1996; Watts NB, Harris ST and al. *Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis* N.E.J.M., 1990, 323: 73-79.

### **10.2. L'alendronate (Fosamax) :**

C'est un bisphosphonate de seconde génération, qui a obtenu l'AMM pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque ostéoporotique élevé

(alendronate 5mg), pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique (alendronate 10mg et 70mg). Il réduit l'incidence des fractures vertébrales après un an de traitement et celle des fractures non vertébrales après deux ans de traitement chez les femmes ostéoporotiques ayant 70 ans d'âge moyen.

*Concernant la réduction du risque de survenue de fractures vertébrales, les deux principaux essais cliniques sont :*

- L'étude FIT 1, un essai randomisé contrôlé d'une durée totale de 3 ans, qui a comparé la survenue de nouvelles fractures vertébrales radiologiquement décelables chez 2027 femmes, âgées de 55 à 81 ans, présentant une ostéoporose fémorale et au moins une fracture vertébrale. Le premier groupe a reçu de l'alendronate 5mg par jour pendant deux ans, puis de l'alendronate 10mg par jour pendant un an. Le deuxième groupe a reçu un placebo. Au final, par rapport au groupe placebo, on observe dans le groupe traité par alendronate une réduction de 47% de l'incidence des fractures vertébrales (RR=0,53 [0,41-0,68]<sup>95%</sup>) et de façon plus détaillée, une réduction de 55% de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales symptomatiques (RR=0,45 [0,27-0,72]<sup>95%</sup>) et une diminution de 90% des fractures multiples. De plus il est intéressant de signaler que la réduction du risque de fracture vertébrale et de fracture symptomatique est équivalente quel que soit l'âge, la DMO au col fémoral et le nombre de fractures pré-existantes (1).

- L'étude FIT 2 est une étude contrôlée randomisée incluant 4432 femmes âgées de 54 à 81 ans présentant une ostéoporose fémorale sans fracture vertébrale, chez qui on a comparé pendant 4 ans l'action de l'alendronate vs placebo. Les patientes reçoivent pendant 2 ans une dose de 5mg par jour puis de 10 mg par jour les deux années suivantes. Le critère principal étudié est la survenue de nouvelles fractures cliniques (périphériques et vertébrales). Les résultats de cette étude de niveau méthodologique 1 montrent une diminution de 44% du risque de fracture vertébrale (RR=0,56 [0,39-0,80]<sup>95%</sup>) et une réduction du risque de fracture vertébrale symptomatique de 36% (RR=0,64 [0,5-0,82]<sup>95%</sup>) (2).

*Concernant la réduction significative du risque de fractures non vertébrales :*

- L'étude FOSIT est un essai randomisé contrôlé contre placebo multicentrique et international. Son objet est l'étude des effets de l'administration quotidienne d'alendronate (10 mg par jour), chez 1908 femmes ménopausées présentant une DMO basse (T-score < -2DS). Les résultats montrent une réduction significative de 47% du nombre de fractures non vertébrales après un an de traitement par alendronate (10 mg par jour) (3).

- Deux méta-analyses confirment ces résultats. Premièrement la méta-analyse de Cranney (11 essais randomisés) objective une réduction du nombre de fractures périphériques de 49% (RR=0,51 [0,38-0,69]<sup>95%</sup>). Deuxièmement la méta-analyse de Papapoulos (6 essais randomisés) montre une réduction de 45% ([0,16-0,64]<sup>95%</sup>, p= 0,007) du nombre de fractures de hanche, chez les femmes ayant un T-score ≤ -2 DS avec une fracture vertébrale, et de 55% ([0,29-0,72]<sup>95%</sup>, p= 0,0008) chez les femmes ostéoporotiques selon la définition de l'OMS.

La preuve d'un effet antifracturaire a été démontrée à 4 ans (contre placebo) mais il n'est pas possible de conclure à une efficacité antifracturaire au-delà de ce même délai même si le gain de masse osseuse persiste après 10 ans d'un traitement quotidien par alendronate 10 mg (4).

Le seul inconvénient de l'alendronate tient à ses effets secondaires. En effet il existe un risque d'œsophagite, d'où l'importance de ses conditions d'administration : à jeun, une demi-heure avant le petit déjeuner avec un grand verre d'eau sans se recoucher.

Réf.1 : Black DM, Cummings SR and al.: *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group* Lancet, 1996, 348: 1535-1541.

Réf.2 : Cummings SR, Black DM and al.: *Effect of alendronate on fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial* JAMA, 1998, 280: 2077-2082.

Réf.3 : Pols HA, Felsenberg D and al.: *Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group* Osteoporos. Int., 1999, 9: 461-468.

Réf. 4: *Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique*, Afssaps janv. 2006.

### 10.3. Le risédronate (Actonel) :

Ce bisphosphonate de 3<sup>e</sup> génération a l'AMM dans quatre indications :

- Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales ;
- Le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée pour réduire le risque de fracture de hanche ;
- La prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose
- La prévention primaire et le traitement de l'ostéoporose cortisonique.

Le risédronate existe sous deux formes galéniques une avec prise quotidienne (*Actonel 5mg*, 1cp par jour) et l'autre avec prise hebdomadaire (*Actonel 35mg*, 1cp par semaine). Parmi les nombreuses études réalisées visant à démontrer l'efficacité antifracturaire du risédronate, nous en avons retenu deux qui nous semblent être les plus pertinentes :

◦ L'étude VERT-NA est une étude multicentrique américaine, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, réalisée sur 3 ans, portant sur 2458 femmes ménopausées ostéoporotiques ambulatoires présentant au moins une fracture vertébrale initiale, traitées quotidiennement avec risédronate 5 mg et étudiant la survenue de fractures vertébrales ou non vertébrales. On constate une diminution significative de 41% de l'incidence des nouvelles fractures vertébrales sur trois ans, avec une diminution de 65% après un an de traitement. De même, on constate une diminution significative de 39% de l'incidence des fractures non vertébrales après 3 ans de traitement par rapport au placebo (1).

• L'étude VERT-MN menée sur trois ans est un essai randomisé contrôlé contre placebo, conduite chez 1226 femmes ménopausées ostéoporotiques, ayant au moins deux fractures vertébrales, chez qui on a étudié l'efficacité antifracturaire obtenue par l'administration quotidienne de 5 mg de risédronate. Là encore le bénéfice thérapeutique est significatif avec une réduction de 49% du risque de nouvelle fracture vertébrale, avec une réduction de 61% après la première année de traitement (RR=0,67 [0,44–1,04]<sup>95%</sup>). Le risque de survenue d'une nouvelle fracture non vertébrale est également réduit de façon significative de 33% (2).

- Enfin, une méta-analyse récente de 8 essais randomisés contre placebo, issue de la base

de données Cochrane conclut que le risédronate est efficace sur les fractures vertébrales avec une réduction significative de 36% (RR=0,64 [0,52–0,77]<sup>95%</sup>) et non vertébrales avec une réduction significative de 27% (RR=0,73 [0,61–0,87]<sup>95%</sup>), de plus il ne présente pas de problèmes importants de tolérance. Dans cette méta-analyse, ont été également pris en compte des études étudiant le risédronate en prise cyclique ou encore à des posologies inférieures à celles de l'AMM (3).

Deux observations sont toutefois à soulever. La première souligne le fait que les études de haut niveau de preuve statistique qui ont été réalisées sur le risédronate ont étudié ses effets chez des femmes présentant un antécédent de fracture vertébrale. L'efficacité antifracturaire du risédronate chez des femmes ménopausées sans antécédent de fracture vertébrale (prévention primaire) n'a pas été étudiée, bien que l'AMM soit donnée pour cette indication. La deuxième concerne le fait que la majorité des études concerne le risédronate 5mg en prise journalière, et non le risédronate 35 mg en prise hebdomadaire. Seule l'efficacité densitométrique a été démontrée comme similaire entre les deux.

Par ailleurs les effets indésirables et les précautions d'administration rapportés pour le risédronate sont les mêmes que pour l'alendronate.

Réf.1 : Harris ST, Watts NB and al.: *Effects of risédronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group* JAMA, 1999, 282: 1344-1352.

Réf.2 : Reginster J, Minne HW and al.: *Randomized trial of effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group* Osteoporos. Int., 2000, 11: 83-91.

Réf.3 : Cranney A., Waldegger L. And al. *Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis* Cochrane Dataire Syst. Rev., 2003, 4: CD004523.

## **11. La parathormone (PTH ; tériparatide, Forsteo) :**

Les fragments 1-34 de PTH recombinante humaine sont proposés comme traitement initial des formes sévères d'ostéoporose post ménopausique lorsqu'il existe déjà au moins deux fractures vertébrales avec un T-score  $\leq -2.5$  DS. Ce traitement diminue de façon significative l'incidence de nouvelles fractures vertébrales et périphériques, mais il est sans effet sur les fractures du col du fémur. L'essai NEER randomisé contre placebo a testé l'efficacité du tériparatide 20  $\mu$ g par jour chez 1637 femmes ménopausées ostéoporotiques ayant des fractures vertébrales, sur une durée moyenne de 19 mois. L'analyse montre une diminution du risque de fracture vertébrale de 65% ([0,45–0,78]<sup>95%</sup>,  $p < 0,001$ ) et de 77% [0,09–0,60]<sup>95%</sup> pour les fractures vertébrales multiples, et le risque de fracture périphérique est diminué de 53 % (RR=0,47 [0,25–0,88]<sup>95%</sup>) sans aucun effet démontré sur les fractures du col fémoral (1).

Le tériparatide n'a pas actuellement d'AMM pour le traitement de l'ostéoporose mais une demande a été récemment soumise aux Etats-Unis et en Europe. Les inconvénients de ce traitement résident, d'une part dans le fait que pour être efficace il est nécessaire de pratiquer une injection quotidienne de tériparatide 20  $\mu$ g tous les jours, d'autre part que la durée maximale de traitement ne doit pas dépasser 18 mois. Par ailleurs, les contre-indications doivent être respectées (enfant, adulte jeune, antécédent de tumeur osseuse, radiothérapie, hyperparathyroïdie primitive, ostéopathie type maladie de Paget, ostéomalacie, insuffisance

rénale sévère). Les effets indésirables notés sont modérés, il s'agit principalement de crampes des membres inférieurs, de nausées et de céphalées.

Réf.: Neer RM, Arnaud CD and al. *Effect of parathyroid hormone (1 – 34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis* N.E.J.M., 2001; 344: 1434 – 1441.

### **11. Le ranelate de strontium (Protelos) :**

Il s'agit d'une nouvelle molécule, porteuse de deux atomes de strontium. Les études menées chez l'animal montrent une stimulation de la formation osseuse via un double mécanisme (il agirait à la fois sur l'ostéof ormation et sur la résorption ostéoclastique). Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il a été testé en prévention de la perte osseuse post-ménopausique et comme traitement de la perte osseuse. Les deux premières études incluant un nombre significatif de patientes sont très récentes :

- L'étude SOTI est une étude de phase III multicentrique randomisée contre placebo, conduite chez 1649 femmes ménopausées, d'âge moyen 70 ans, ostéoporotiques (T-score = -2.4 DS) ayant au moins une fracture vertébrale, dont la moitié a reçu 2 g par jour de ranelate de strontium pendant 3 ans. A noter que toutes les patientes ont également reçu une supplémentation vitamino-calcique. Cette étude montre une réduction significative :

- du risque de fracture vertébrale de 49% ( $[0,26-0,64]^{95\%}$ ) dès la première année de traitement et de 41% à trois ans de traitement ( $[0,27-0,52]^{95\%}$ ) ;

- du risque de fracture vertébrale clinique de 52% ( $[0,20-0,71]$  avec un  $p = 0.003$ ) dès la fin de la première année et de 38% ( $[0,17-0,53]^{95\%}$ ) après trois ans de traitement (1).

- L'étude TROPOS est également une étude de phase III multicentrique randomisée contre placebo. Elle a été conduite chez 5091 femmes ménopausées, d'âge moyen 77 ans, ostéoporotiques, dont plus de la moitié présente un antécédent de fracture vertébrale, chez qui la survenue de fractures vertébrales et/ou périphériques a été étudiée. La moitié d'entre elles ont reçu, après tirage au sort, du ranelate de strontium 2g par jour et l'autre moitié un placebo, ceci pendant trois ans. Cette étude montre une réduction significative :

- du risque de fracture vertébrale de 39% ( $[0,27-0,49]^{95\%}$ ), qu'il s'agisse de femmes ayant ou non un antécédent de fracture vertébrale ;

- du risque de première fracture vertébrale de 45% ;

- du risque de fracture non vertébrale de 16% (RR=0,84  $[0,702-0,995]^{95\%}$ ) ;

- du risque de fracture ostéoporotiques majeures (hanche, poignet, bassin, sacrum, côtes, sternum, clavicule, humérus) de 19% ( $p = 0.031$ ) ;

- du risque de fracture fémorale de 36%, mais uniquement dans une sous-population de 1977 femmes de l'étude dites à haut risque (âge  $\geq 74$  ans et T-score  $< -3$  DS). Une réduction du risque de fracture du col du fémur de 15% est observée dans cette étude, toutes patientes confondues, mais elle n'est pas significative (2).

Le ranelate de strontium (2 g) doit être administré en une prise le soir, deux heures après le dîner, de façon à obtenir une biodisponibilité optimale, cette dernière étant réduite par l'administration simultanée d'aliments et de calcium.

Les effets indésirables rapportés lors des études sont essentiellement la survenue transitoire de diarrhées, nausées et céphalées disparaissant après trois mois de traitement. Du fait de la



survenue de complications thromboemboliques veineuses chez 0.7% des patientes traitées par ranelate de strontium au cours des études de phase III (RR=1,42 par rapport aux patientes sous placebo), des précautions d'utilisation sont nécessaires chez les patientes à risque de complications thromboemboliques veineuses.

Réf.1 : Meunier PJ, Roux C. and al. : *The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis* N.E.J.M., 2004, 350: 459 – 468.

Réf.2 : Reginster JY, Seeman E. And al.: *Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2005, 90: 2016 – 2022.

## **12. Calcium:**

Il est important de rappeler que la supplémentation calcique n'a pas les mêmes effets à chaque âge de la vie. En effet si elle prend tout son intérêt lors des périodes de vie carencées en estrogènes, c'est à dire avant la puberté et à la ménopause ; entre la puberté et la ménopause son intérêt est négligeable, en excluant bien sur les situations pathologiques de carence en estrogènes.

Par ailleurs, il est difficile d'évaluer l'effet de la supplémentation calcique seule sur la densité osseuse et le risque fracturaire car la plupart des études utilisent l'association calcium – vitamine D. L'étude de la littérature ne permet de conclure au bénéfice du calcium que dans certaines populations spécifiques telles que les sujets âgés institutionnalisés. De même les études réalisées ne permettent pas de conclure quant au lien entre la prise de calcium et le risque de fracture.

Pour résumer, on peut dire que la supplémentation vitamino-calcique est utile mais insuffisante à elle seule pour traiter l'ostéoporose. Dans les cas où les apports alimentaires sont insuffisants, la prescription de calcium devient alors indispensable en association avec un traitement anti-ostéoporotique. Selon l'Agence française de sécurité des aliments, les apports journaliers recommandés en calcium sont de 900mg par jour chez les femmes en période d'activité génitale, et de 1200mg par jour chez les femmes ménopausées après 65 ans.

Réf.: Smith E.L., Gilligan C and al.: *Calcium supplementation and bone loss in middle-aged women* Am. J. Clin. Nutr., 1989, 50: 833 – 842.

## **13. Vitamine D :**

La vitamine D est une vitamine liposoluble possédant un pouvoir antirachitique, dont la carence entraîne des conséquences pathologiques. Elle provient de deux sources, l'alimentation, qui en apporte de petites quantités, et surtout de sa synthèse cutanée à partir du 7 déhydrocholestérol, qui est transformé en cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). Elle agit en augmentant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. La vitamine D seule n'a pas l'AMM dans la prévention ou le traitement de l'ostéoporose. Par contre, en association avec le calcium, elle a reçu une AMM pour la correction des carences vitamino-calciques chez les sujets âgés et, en association avec les traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

Les bénéfices de cette supplémentation vitamino-calcique varient selon les études et les deux principaux critères modifiant les résultats de ces études sont l'institutionnalisation et l'âge des patientes traitées. Dans l'étude de Chapuy apparaît une réduction significative du

risque de fracture du col fémoral (OR=0,70 [0,62–0,78]) et des autres fractures non vertébrales (OR=0,70 [0,51–0,91]) chez des femmes âgées en moyenne de 84 ans institutionnalisées que l'on a supplémenté en vitamine D 800UI par jour et en calcium 1200 mg par jour pendant trois ans (1). La méta-analyse de Bischoff-Ferrari, qui reprend 7 essais sur les fractures non vertébrales et 5 essais sur les fractures de hanche, conforte l'étude de Chapuy en montrant que la supplémentation en vitamine D (700 à 800 UI par jour) et calcium réduit significativement le risque de fracture de hanche de 26% (RR=0,74 [0,61–0,88]<sup>95%</sup>) ainsi que le risque de fracture non vertébrale de 23% (RR=0,77 [0,68–0,87]<sup>95%</sup>) comparativement au placebo ou à la supplémentation par calcium seul (2).

Au contraire, l'étude de Porthouse, un essai randomisé contrôlé ayant pour objectif d'étudier l'intérêt de la supplémentation en calcium (1000 mg par jour) et en vitamine D (800UI par jour) dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques chez 3314 femmes ménopausées de plus de 70 ans, ne montre aucun bénéfice c'est à dire aucune réduction significative du risque de fracture, aussi bien concernant le risque de fracture clinique (symptomatique) (RR=1,01 [0,71-1,43]<sup>95%</sup>) que le risque de fracture du col du fémur (RR= 0,75; IC [95%]) (3).

De même dans l'étude RECORD, l'étude de la supplémentation quotidienne en calcium (1000mg par jour) seul ou en association avec de la vitamine D<sub>3</sub> (800 UI par jour), en comparaison avec le placebo, chez une population de 5292 sujets âgés de plus de 70ans, comportant 85% de femmes, n'a pas montré de différence significative quel que soit le traitement reçu sur une période d'étude 5 ans environ. L'incidence des fractures, quelque soit leur nature, dans les trois groupes étudiés est de 12,6% dans le groupe calcium seul, de 13,3% dans le groupe calcium-vitamine D<sub>3</sub> et de 12,6% dans le groupe placebo. De même, il n'existe aucune différence significative si on regarde plus précisément l'incidence des fractures de hanche (4).

Réf.1 : Chapuy M.C., Arlot M.E. and al. : *Vitamine D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women* N.E.J.M., 1992, 327: 1637 – 1642.

Réf.2 : Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C. and al.: *Fracture prevention with vitamin D supplementation: a metaanalysis of randomized controlled trials* JAMA, 2005, 293: 2257 – 2267.

Réf.3 : Porthouse J, Cockayne S and al.: *Randomised controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care* BMJ, 2005, 330: 1003 - 1006.

Réf.4 : Grant AM, Avenell A and al.: *Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium OR vitamin D; RECORD): a randomised placebo-controlled trial* Lancet, 2005, 365: 1621-1628.

Pour résumer, si l'intérêt de la supplémentation vitamino-calcique pour lutter contre la fragilité osseuse est clair chez les sujets carencés, la divergence des résultats concernant l'effet anti-fracturaire chez les sujets non carencés, en dehors du cas des sujets de plus de 80 ans et institutionnalisés, ne permet pas de se prononcer.

## ANNEXE II

### La physiologie de la ménopause d'hier à aujourd'hui :

Avant de poursuivre l'historique du THS, nous ferons quelques rappels pour faire le point sur les connaissances actuelles de la physiologie de la ménopause, sachant que certains aspects restent encore mal connus.

#### 1. Hypothèses avancées au cours du XXe siècle [4]:

La ménopause résulterait d'un déficit de l'activité métabolique des ovaires lié à leur sclérose, conséquence de l'accroissement du nombre des cicatrices laissées à la surface des ovaires au cours de la vie génitale. Cette sclérose rendrait impossible l'ovulation et serait donc à l'origine de l'arrêt des règles. *Norris 1919.*

La ménopause se traduirait par une chute du taux d'estrogènes circulants. *Franck et Zondek 1929/1930.*

Lors de la ménopause, il existerait une sécrétion exagérée de gonadotrophines, essentiellement de FSH, ainsi qu'une augmentation du volume de l'hypophyse. *Fruhmann et Zondek 1929.*

Les travaux de Meyer ont mis en évidence un rétrocontrôle négatif des estrogènes sur la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines. Ceci amène à la conclusion que l'hypersécrétion hypophysaire observée à la ménopause serait due à une défaillance ovarienne primitive. *Albright 1936.*

La stimulation des ovaires par les gonadotrophines serait de moins en moins efficace avec l'avancement de l'âge de la femme de telle sorte que chez la femme ménopausée, les gonadotrophines n'auraient plus aucun effet sur l'ovaire. La ménopause serait la conséquence d'une perte de réceptivité ovarienne à la stimulation hypophysaire. *Watson 1938.*

La ménopause serait liée à l'épuisement du capital folliculaire des ovaires et l'arrêt définitif des menstruations serait la conséquence de la disparition complète des ultimes follicules ovariens. *Hertig 1944.*

Zondek décrit la ménopause en trois étapes hormonales, en 1951, Klotz et Jayle y ajouteront une quatrième étape :

- phase hyperhormonale ou hyperfolliculinie pré-ménopausique : sécrétion d'estrogènes en excès par rapport à celle de progestérone ;
- phase oligo-hormonal ou hypofolliculinie ménopausique : aménorrhée progressive secondaire à la privation estrogénique ;
- phase prolaniurique : hyperprolaniurie accompagnée d'une hyperphénolstéroïdurie par hypersécrétion des estrogènes surrenaliens dépourvus d'action génitale ;
- retour au repos hormonal avec diminution progressive de la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines et chute des phénolstéroïdes.

La pré-ménopause est une période d'ovulations anormales, qui est suivie d'une diminution de la qualité des corps jaunes. *Gold et Fard 1967.*

Pour Fluhmann, Zondek et Albright, les bouffées de chaleur sont liées à l'hypersécrétion hypophysaire. Cette théorie est réfutée en 1976 par Mulley et Mitchell, qui ont montré que les femmes ménopausées hypophysectomisées, ou présentant une insuffisance de l'antéhypophyse, souffraient de phénomènes vasomoteurs identiques à ceux des femmes ménopausées non hypophysectomisées. Avant cette publication, soit des années 20 aux années 60, les femmes ménopausées se sont donc vues prescrire de la testostérone du fait de son action freinatrice sur l'activité hypophysaire. A noter que si l'efficacité de la testostérone vis à vis des bouffées de chaleur était très relative, ses effets virilisants eux étaient francs.

*Remarque* : certaines thérapeutiques associant la testostérone, ou un autre androgène, à des estrogènes et de la progestérone ont été récemment retirés du VIDAL, mais ils y figuraient encore dans les années 90 (Gynodian, Trioestrine) avec pour indication de soulager les troubles immédiats de la ménopause.

## **2. Ce que l'on sait actuellement sur la ménopause :**

La ménopause se traduit par un arrêt des règles consécutif à l'épuisement du capital folliculaire chez la femme aux environs de 51 ans. La carence hormonale qui en résulte est la cause des symptômes du climatère.

### **2.1. Physiologie de l'ovaire :**

Le développement folliculaire qui aboutit à l'ovulation correspond à un phénomène épisodique conduisant à seulement 400 ovulations entre la puberté et la ménopause, alors que 7 millions de follicules primordiaux sont initialement présents dans les ovaires lors de la vie embryonnaire. Il s'agit donc d'un phénomène très minoritaire par rapport au processus d'atrésie folliculaire ;

A chaque cycle, tout au long de la vie génitale, lorsqu'un follicule arrive à maturation, simultanément environ un millier de follicules dégèrent par un mécanisme intensif d'apoptose génétiquement programmée. Ainsi l'atrésie folliculaire représente l'activité ovarienne principale. L'atrésie des follicules se réaliserait par l'intervention de gènes (Bc 12, Bax,...) régulant l'activité endonucléasique, responsables de la fragmentation de l'ADN des cellules de la granulosa.

La FSH intervient en stimulant la croissance d'un certain nombre de follicules, et donc les sauve de l'atrésie. La FSH joue donc le rôle d'hormone anti-apoptotique et permet ainsi d'aboutir à la sélection d'un follicule dominant puis à l'ovulation de ce dernier ;

Les cellules de la granulosa synthétisent et sécrètent un peptide dont la principale fonction, connue à ce jour, consiste à freiner la sécrétion hypophysaire de FSH et à un moindre degré de LH, c'est-à-dire d'assurer un rétrocontrôle négatif de l'ovaire sur l'hypophyse. Ce peptide a été appelé l'inhibine.

### **2.2. La périménopause :**

On considère qu'une femme est ménopausée 12 mois après la dernière menstruation constatée, mais avant d'arriver à cette aménorrhée définitive physiologique, de nombreux changements se produisent que l'on réunit sous le terme de périménopause ;

A partir de l'âge de 38 ans en moyenne, la vitesse de décroissance du capital folliculaire ovarien s'accélère ;

La périménopause débute lorsque le nombre de follicules devient inférieur à environ 10 000 à 20 000 follicules primaires ;

A un stade précoce de la périménopause, alors même que les cycles sont encore réguliers et ovulatoires, il existe une sensible mais significative diminution de la fertilité, traduisant une incapacité partielle des ovocytes à être fécondé correctement. A cette même période, on constate une augmentation significative des taux plasmatiques de FSH, notamment en début de cycle, qui va ensuite se maintenir;

L'origine de l'élévation précoce de la FSH, alors que les sécrétions de LH et d'estrogènes sont encore normales, n'est pas encore complètement comprise. Trois mécanismes plausibles ont été proposés, mais ils restent à ce jour encore incomplètement démontrés:

Le tarissement progressif de la sécrétion d'inhibine par les cellules de la granulosa, conséquence de l'épuisement du capital folliculaire, serait en partie à l'origine de l'élévation précoce de la FSH ceci en levant progressivement le rétrocontrôle hypophysaire ;

Il se produirait une modification de la sensibilité hypothalamique au rétrocontrôle de l'estradiol ;

Une possible diminution de la sensibilité ovarienne aux gonadotrophines, principalement à la FSH, c'est à dire l'apparition d'une résistance progressive de l'ovaire à la FSH y contribuerait également ;

A un stade plus avancé de la périménopause, on constate l'apparition de plus en plus fréquentes de cycles dys- ou anovulatoires, les menstruations deviennent irrégulières, les cycles s'allongent et parfois même on constate des périodes d'aménorrhée prolongée. Les dosages hormonaux réalisés à ce stade montrent :

- des taux de FSH élevés ;
- une diminution et une irrégularité de la sécrétion de progestérone par le corps jaune (insuffisance lutéale à l'origine des anovulations) ;
- des taux d'estradiol élevés responsable d'une hyperestrogénie relative ou absolue ;
- à noter que si on pratique un test progestatif à ce stade, il sera positif (c'est-à-dire qu'après 10 jours de traitement par de la progestérone, l'arrêt provoque la survenue d'une hémorragie de privation);

Au fur et à mesure que la ménopause, à proprement parlé, se rapproche, les variations de la production d'estradiol font alterner des périodes d'hypoestrogénie et d'hyperestrogénie.

### **2.3. La ménopause :**

Elle va succéder à la périménopause au bout d'un délai plus ou moins long selon les femmes, allant de un à huit ans. Elle se caractérise par l'arrêt complet et définitif du fonctionnement des ovaires.

Au moment de la ménopause, les taux d'estrogènes, aussi bien d'estradiol (E2) que d'estrone (E1), décroissent brutalement, du fait de l'inactivité ovarienne, et on assiste à une inversion du rapport E2/E1 qui devient inférieur à 1. L'estrone devient le principal estrogène circulant chez la femme ménopausée, ceci s'explique par le fait que le taux de conversion de

l'androsténone, d'origine surrénale, en estrone augmente avec l'âge et notamment double au moment de la ménopause. A noter que les sécrétions estrogéniques ovariennes sont très faibles mais pas nulles.

*Rappel :* Les androgènes produits par la corticosurrénale, surtout l'androsténone, subissent une aromatisation périphérique, via la Cytochrome P450 aromase, principalement au niveau du tissu adipeux, ce qui est à l'origine de la production d'estrone périphérique. L'estrone, importante réserve en estrogène à demi-vie longue, est transformée en estradiol, au niveau de l'utérus et des seins, sous l'effet d'une sulfatase et de la  $17\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase.

- La fin du capital folliculaire, et donc des activités ovariennes, explique les taux de progestérone très faibles, inférieurs à ceux observés durant la phase folliculaire chez la femme jeune ;

La production d'androgènes diminue également à la ménopause, mais de façon moindre que celle des estrogènes (taux de production de la testostérone abaissé de 50%, celui de l'androsténone de 40%), ce qui entraîne une hyperandrogénie relative. Elle est principalement d'origine surrénale, cependant la production ovarienne n'est pas négligeable dans la phase post-ménopausique;

Les taux de FSH et de LH augmentent et restent élevés en plateau (le taux de FSH est 10 à 15 fois plus élevé que les taux observés en début de phase folliculaire chez la femme jeune, tandis que le taux de LH est environ trois fois plus élevé). Cette hypersécrétion en plateau va persister toute la vie, si bien qu'un taux faible de FSH chez la femme âgée est signe d'insuffisance hypophysaire ;

Au rôle joué par l'inhibine dans l'élévation du taux de FSH va se surajouter l'accélération de la sécrétion pulsatile de la GnRH responsable de l'augmentation importante et permanente des taux de LH et FSH. Cette augmentation de la sécrétion de GnRH s'explique par l'effondrement des taux d'estradiol qui libère ainsi l'hypothalamus du rétrocontrôle négatif auquel il était soumis pendant la période d'activité génitale ;

En dehors des bouffées de chaleur, les symptômes du climatère sont la conséquence directe de la carence estrogénique. Il s'agit de la sécheresse vaginale, de l'atrophie des muqueuses génitales, des troubles urinaires et de la diminution du volume des seins et de l'utérus ;

La physiologie des bouffées de chaleur reste quant à elle toujours inconnue. Ces bouffées de chaleur seraient la conséquence de perturbations des centres de la thermorégulation. Trois facteurs ont été suggérés comme pouvant participer à l'origine de ces perturbations, suite à des réactions en cascade, mais ces hypothèses restent à démontrer :

- Chute brutale de la sécrétion d'estrogènes ;
- Apparition d'anomalies du métabolisme des catécholamines (système  $\alpha$ -adrénergique) dans l'hypothalamus : libération excessive de deux neurotransmetteurs (norépinéphrine, sérotonine) ;
- Sécrétion pulsatile de LH ;

*Remarque.* : Les bouffées de chaleur touchent en France environ 70% des femmes ménopausées. Elles sont à l'origine d'un malaise temporaire durant environ 30 minutes. Elles sont généralement précédées de céphalées, puis une sensation de chaleur ou de brûlure apparaît, partant de la tête puis s'étendant à l'ensemble du corps, associée à des palpitations, suivie de sueurs profuses prédominant à la partie supérieure du corps. Outre ce malaise, elles sont souvent responsables d'insomnie et de fatigue.

La carence estrogénique est responsable d'une résorption osseuse accélérée prédominant au niveau de l'os trabéculaire (vertèbres), venant accentuer la diminution de la masse osseuse liée à l'âge et aux autres facteurs de risque d'ostéoporose (âge, sexe féminin, antécédents familiaux d'ostéoporose, sédentarité, carence vitamino-calcique, tabagisme, alcoolisme, faible poids, faible indice de masse corporelle, pathologies ou traitements inducteurs d'ostéoporose) ;

Le rôle des estrogènes dans la physiopathologie de l'athérosclérose et des accidents coronariens n'est pas clair, mais au vue du retard de 10 à 15 ans dans la survenue du pic d'infarctus du myocarde chez la femme par rapport à l'homme, il est suggéré que les estrogènes protègeraient contre les accidents vasculaires et coronariens. Les mécanismes d'action des estrogènes proposés pour expliquer cet éventuel effet protecteur contre le risque cardiovasculaire seraient :

- Un effet sur l'endothélium vasculaire et sur la synthèse de NO ;
- Une augmentation des flux artériels ;
- Un effet "anti-plaque";
- Une augmentation du HDL-cholestérol et une diminution du LDL-cholestérol ;

Certains décrivent une troisième étape, appelée *la postménopause*, faisant suite à l'arrêt définitif des menstruations. Pendant cette période, le corps s'adapterait à son nouveau statut hormonal et aux changements physiques qui en découlent. C'est au cours de cette période d'adaptation que les phénomènes vasomoteurs régresseraient.

## ANNEXE III

### Présentation des produits utilisés dans le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause :

#### 1. Les estrogènes :

##### 1.1. Effets physiologiques des estrogènes endogènes (données actuelles) :

En résumant les connaissances actuelles, les mécanismes d'action des estrogènes font intervenir deux voies :

Les effets d'origine non-génomique des estrogènes sont liés à l'effet direct de l'estradiol à deux niveaux. D'une part, l'estradiol serait responsable d'une activation des canaux potassiques au niveau de la membrane plasmique engendrant une libération extra-cellulaire de potassium ainsi qu'une relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires, qui serait à l'origine d'une vasodilatation (céphalées). Par ailleurs, il serait à l'origine d'une augmentation de la libération de NO. Cette hypothèse est utilisée pour tenter d'expliquer l'effet protecteur des estrogènes endogènes vis à vis du risque cardio-vasculaire.

la voie génomique est à l'origine de la quasi-totalité des effets des estrogènes. Cette voie fait intervenir des récepteurs à estrogènes localisés dans le noyau des cellules de certains tissus de distribution spécifique, définissant ainsi des tissus cibles. Ces récepteurs sont présents surtout au niveau des organes sexuels féminins mais aussi au niveau d'autres organes comme l'hypothalamus, l'hypophyse, le foie et l'os. Actuellement, deux types de récepteurs à l'estrogène ont été identifiés, appelés  $\alpha$  et  $\beta$ , et un troisième est en cours d'identification. L'interaction des enzymes avec ces récepteurs est à l'origine des modifications de la transcription de certains gènes et de la synthèse des protéines correspondantes, à l'origine des effets des estrogènes que nous allons décrire ci-dessous. Réf. « *Les médicaments* » 3<sup>e</sup> édition – Pr Pierre Allain- CdM Editions mise à jour en juillet 2005.

##### 2.1.1. Les effets périphériques :

Il s'agit principalement d'une action proliférative sur le tractus génital mais pas seulement. Il s'agit essentiellement d'action sexuelle empêchant d'une part chez la femme adulte l'involution des caractères sexuels, et préparant d'autre part le corps de la femme à une éventuelle grossesse. Des taux d'estrogènes circulants vont dépendre :

- la trophicité de la muqueuse vaginale ; Les estrogènes augmentent l'épaisseur de cette dernière en augmentant la prolifération cellulaire et en inhibant la desquamation des couches superficielles ;
- le col utérin : ils interviennent en favorisant l'ouverture de l'exocol et en stimulant la sécrétion des glandes de l'endocol de façon à obtenir une glaire cervicale abondante et filante, adaptée à une éventuelle fécondation ;



*Remarque* : Les estrogènes interviennent sur les caractères d'autres sécrétions telles que la salive et le mucus nasal.

- l'épaisseur de l'endomètre et la trophicité du myomètre ;
- les caractères de la muqueuse des trompes et la trophicité de la musculature tubaire ;
- la trophicité des ovaires ;
- la trophicité des petites lèvres, des glandes de Skène et Bartholin ;
- la trophicité des muqueuses urétrale et vésicale ;

*Remarque* : muqueuse buccale dépendrait également des taux d'estrogènes circulants.

- la trophicité des glandes mammaires puisque le développement du tissu glandulaire est stimulé par les estrogènes via la multiplication des canaux galactophoriques ;
- l'activité et l'abondance des annexes cutanées, les estrogènes s'opposant à celle des androgènes ;

### **2.1.2. Les effets centraux :**

L'estradiol :

- freine la libération de GnRH et de FSH ;
- régule le cycle hormonal ;
- en milieu de cycle favorise la sécrétion de LH par l'hypophyse ;
- stimule la sécrétion de prolactine.

### **2.1.3. Les effets métaboliques :**

#### **2.1.3.1. Sur le métabolisme de l'os :**

Les estrogènes endogènes ont une action primordiale sur la constitution et le maintien de la masse osseuse, protégeant la femme de l'ostéoporose. Pour cela, ils interviennent à différents niveaux du métabolisme osseux :

- augmentent la trame protéique osseuse ;
- favorisent directement l'absorption intestinale de calcium ;
- facilitent l'action de la calcitonine qui inhibe la résorption ostéoclastique de l'os ;
- diminuent la sensibilité de l'os à la résorption engendrée par la PTH ;
- augmentent la synthèse de vitamine D<sub>3</sub> et l'absorption intestinale de calcium en augmentant la sécrétion de PTH ;
- effet direct sur l'activité ostéoblastique ;

#### **2.1.3.2. Sur le métabolisme lipidique :**

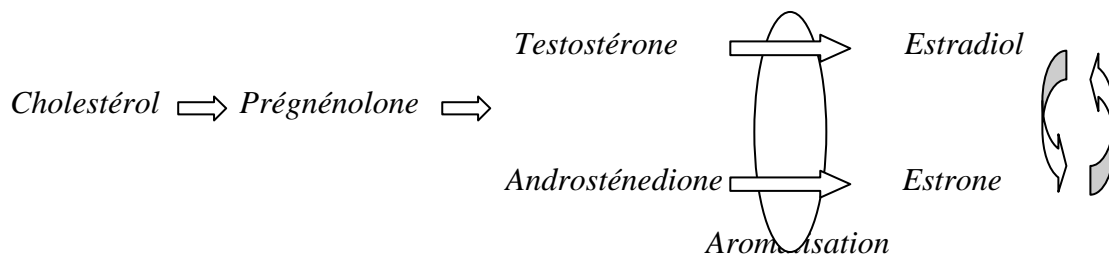
Les estrogènes endogènes seraient à l'origine :

- d'une diminution du cholestérol total avec diminution du LDL et VLDL cholestérol et augmentation du HDL cholestérol ;
- d'une diminution des triglycérides ;

*Remarque* : Ce retentissement sur le métabolisme lipidique est également utilisé (avec les effets vasodilatateur et libérateur de NO) actuellement pour tenter d'expliquer le risque moindre d'accident cardio-vasculaire et d'infarctus du myocarde chez la femme non ménopausée.

## 1.2. Estrogènes naturels et semi-naturels :

Le terme "d'estrogènes naturels" est utilisé pour désigner des molécules estrogènes endogènes (c'est à dire des estrogènes retrouvés physiologiquement dans l'organisme humain). Les trois estrogènes retrouvés dans la circulation sanguine sont l'estrone (E1), l'estradiol (17 $\beta$ -estradiol ou E2) et l'estriol (E3). Comme tous les stéroïdes, ils sont biosynthétisés dans l'organisme à partir du cholestérol, puis de la prégnénolone. La testostérone et l'androsténédione sont les précurseurs directs des estrogènes:



*Remarque :* Les enzymes nécessaires à cette aromatisation sont localisées dans les ovaires, le foie, les tissus adipeux, les muscles et certains tissus tumoraux comme les adénocarcinomes canauxiers.

Avant la ménopause, les estrogènes sont principalement sécrétés par les ovaires sous l'effet de la LH, leur catabolisme s'effectue essentiellement dans le foie avec élimination des métabolites dans la bile.

Durant la grossesse, on les trouve en quantité abondante, du fait d'une nouvelle sécrétion placentaire très importante, leurs métabolites sont excrétés majoritairement dans les urines.

À partir de la ménopause, l'arrêt complet du fonctionnement des ovaires est à l'origine de l'effondrement des taux d'estrogènes circulants. À partir de ce moment, les androgènes surrénaliens deviennent la seule source d'estrogènes comme on l'a vu précédemment.

Lorsqu'ils circulent dans le sang, les estrogènes sont liés à une globuline spécifique et à l'albumine. À noter que l'estrogène circulant retrouvé dans le sang en quantité la plus abondante, physiologiquement, est le sulfate d'estrone et non l'estradiol. Arrivé au niveau d'un tissu cible, la forme non liée pénètre passivement dans les cellules, puis dans le noyau de cette dernière. L'estrogène se fixe alors à son récepteur protéique lié à l'ADN afin d'induire des modifications de transcription.

Avant de détailler les composés utilisés en thérapeutique, rappelons sommairement la pharmacocinétique des estrogènes administrés par voie orale, qu'ils soient de synthèse ou naturels, ce qui aidera à la compréhension plus tard de certaines discussions.

### ***Pharmacocinétique des estrogènes administrés par voie orale :***

Les estrogènes administrés par voie orale après avoir traversé rapidement la barrière intestinale, où commence leur dégradation métabolique, subissent d'emblée un premier passage hépatique par la voie de la veine porte. Au cours de ce passage hépatique, l'estradiol est transformé à 90% en estrone, ceci est à l'origine d'une augmentation importante du taux

d'estrone circulant qui, du coup, dépasse très largement le taux d'estradiol circulant et inverse le rapport E2/E1 qui devient très inférieure à 1 (physiologiquement, en l'absence de prise d'estrogènes exogènes, le rapport plasmatique E2/E1 est toujours supérieur à 1). Cette augmentation du taux d'estrone plasmatique serait le témoin d'une accumulation de ces hormones au niveau du foie. Cette hyperestrogénie hépatique serait responsable d'un certain nombre de modifications métaboliques :

- cholestase à l'origine de lithiase biliaire ;
- augmentation des protéines porteuses (SBG, TBG, EBG) ;
- forte stimulation de la synthèse d'angiotensinogène avec risque d'HTA ;
- augmentation de la synthèse des lipides à effet athérogène ;
- diminution de la synthèse d'antithrombine III, de la protéine S et du fibrinogène, à l'origine d'une augmentation du risque de complications thromboemboliques ;
- effet d'induction enzymatique plus ou moins prononcé selon le composé et le métabolite concerné ;
- dégradation métabolique intense en composés sulfo et glycuconjugués, d'activité estrogénique moindre ;

Les effets métaboliques indésirables reprochés aux estrogènes pris par voie orale sont, pour certains d'entre eux, la conséquence de l'importance du premier passage hépatique, qui conduit à une accumulation hépatique importante de métabolites estrogéniques. Il s'agit de l'hypothèse qui a amené le professeur Mauvais-Jarvis à développer la voie d'administration transdermique des estrogènes. Cependant actuellement cette question n'est pas claire et fait encore débat, un certain nombre d'éléments sont à prendre en compte :

- Les estrogènes naturels et semi-naturels administrés *per os* ont des effets métaboliques certains, mais moins prononcés que ceux des estrogènes de synthèse: pas d'action sur le métabolisme hydrocarboné, mais augmentation de l'angiotensinogène, le substrat de la rénine, diminution de l'anti-thrombine III. Au niveau du métabolisme des lipides, si l'augmentation de l'HDL-cholestérol semble établie, leur action sur les triglycérides et les VLDL reste discutée.

- Pour certains, l'effet de passage hépatique primitif ne serait que très réduit pour l'estradiol par rapport à certaines molécules comme la trinitrine pour laquelle cet effet est effectivement important.

- Ces mêmes auteurs avancent le fait que de toute façon l'estradiol est métabolisé par le foie au cours des quelques 800 passages hépatiques dans les 24 heures suivant son administration et soulève la question de l'impact du premier passage hépatique face à ces 800 passages.

- Cela étant, l'étude *ESTHER* du Dr Scarabin a bien montré que le risque thrombotique était multiplié par trois en cas de prise de THS par voie orale par rapport aux femmes prenant un THS par voie percutanée ou ne prenant pas de THS. Cette étude montre également que cette augmentation du risque par trois est la conséquence d'une accumulation de ces hormones au niveau du foie.

- La signification physiologique réelle du rapport E2/E1 n'a jamais été établie.

### **2.1.1. L'estradiol :**

Le 17 $\beta$ -estradiol, appelé communément estradiol (symbolisé par E2), est l'estrogène naturel ayant l'activité biologique la plus forte. Donnée par voie orale, comme on l'a vu ci-dessus, il est rapidement métabolisé en estrone en quantité importante et perd donc très rapidement son activité estrogénique. Il a donc fallu imaginer des moyens pour améliorer l'efficacité et la biodisponibilité de l'estradiol en thérapeutique.

Ainsi, on trouve différentes formes d'administration de l'estradiol :

#### **2.1.1.1. Administration par voie orale :**

Le 17 $\beta$ -estradiol administré par voie orale est lié à deux types de préparation :

##### **2.1.1.1.1. L'estradiol micronisé :**

Le processus de micronisation permet la préparation d'estrogènes naturels ou semi-naturels sous une forme galénique particulière (via la micronisation des cristaux de la molécule estrogénique) qui facilite son absorption et son transfert à travers la muqueuse intestinale, ce qui réduit leur métabolisme initial à ce niveau. En outre, cette formulation permettrait d'éviter le premier passage hépatique. Ceci permettrait donc de limiter l'oxydation métabolique en estrone de conserver une concentration importante d'estradiol.

Citons quelques exemples de préparation commercialisée (dans tous les cas, l'estradiol micronisé est associé à de l'estriol) :

*Estrofem* 2mg (Laboratoire NovoNordisk)  
*Provames* 0.1mg (Laboratoire Cassenne)  
*Oromone* 2mg (Laboratoire Lipha Santé)

*Remarque :* La popularisation de ce procédé revient au Dr Rozembaum. Il voulait à l'origine utiliser les estrogènes micronisés pour la contraception estroprogestative de façon à diminuer ses effets secondaires, comme cela était le cas pour le THS, afin de rassurer les femmes vis à vis de leurs craintes face aux traitements hormonaux. Mais ce projet n'a pu aboutir car la micronisation n'a pu apporter une activité estrogénique suffisamment importante pour être antagonodotrope.

##### **2.1.1.1.2. Le valérianate (valérate) d'estradiol :**

Cette molécule résulte de l'estérfication de l'estradiol en C17 par l'acide valérique. Elle entre dans la famille des estrogènes semi-naturels. Son intérêt réside, d'une part dans sa meilleure liposolubilité qui favorise son absorption intestinale par voie lymphatique et lui permet donc d'échapper en partie au premier passage hépatique. D'autre part, la fraction du valérate d'estradiol subissant le premier passage hépatique, est moins facilement métabolisé par les enzymes hépatiques que l'estradiol lui-même, du fait de estérfication en position C-17.

*Exemple:* Progynova 1 et 2mg (Schering)

*Remarque :* L'estradiol micronisé et le valérate d'estradiol ont une biodisponibilité et un comportement comparables dans l'organisme. Après absorption d'une dose de 2 mg de l'un d'entre eux, il se produit une élévation précoce et très importante de l'E1 plasmatique (4 à 6 fois le taux avant administration), pour une augmentation du taux d'E2 moins marquée, aboutissant à un rapport d'E2/E1 plasmatiques inférieur à 1. Le pic de concentration plasmatique d'E2 est atteint à la trentième minute, puis sa concentration diminue nettement de façon telle qu'au bout de 7 heures ce taux n'est plus que de 50% du taux maximal, au cours

des 17 heures suivantes, ce taux se modifie peu. Une prise quotidienne de 2 mg assure une concentration plasmatique moyenne d'E2 comprise entre 50 et 100 pg/mL. A l'arrêt du traitement, la concentration en E2 revient aux mêmes valeurs qu'avant administration en 2-3 jours. Plus de 60% de l'estradiol absorbé est excrété dans les 24 heures suivant l'absorption orale, sous forme de métabolites sulfo- et glycuconjugués, à 90% dans les urines et le reste par voie fécale.

### **2.1.1.2. Administration par voie cutanée :**

L'estradiol administré par voie transdermique existe sous deux présentations :

#### **2.1.1.2.1. Estradiol en gel cutané:**

Son mode d'utilisation consiste à s'appliquer soigneusement quotidiennement une dose de gel sur une zone cutanée suffisamment large (avant bras, ventre ou cuisses). La pharmacocinétique montre que le stockage initial de l'estradiol dans les tissus adipeux sous cutanés est transitoire, il est suivi d'une diffusion systémique lente, essentiellement par voie lymphatique. Le taux d'E2 plasmatique commence à augmenter dans les 3 heures suivant l'application, il se maintient par la suite pendant au moins douze heures, puis au delà de dix-huit heures le taux chute. Le taux d'E1 plasmatique augmente plus tardivement, trois à six heures après, et de façon moins marqué.

<i>Exemples :</i>	Oestrodose 0.75mg par dose	(Besins Iscovesco)
	Oestrogel 1.5mg par dose	(Besins Iscovesco)
	Estreva 0.5mg par dose	(Theramex)
	Delidose 0.5 et 1mg par dose	(Orion Pharma)

*Remarque:* La dose appliquée est d'environ 1.5 mg et l'absorption cutanée représente environ 10% de la dose appliquée, la quantité moyenne d'estradiol absorbé par dose quotidienne appliquée correspond donc à 150 pg par dose.

#### **2.1.1.2.2. Estradiol en patch ( timbre):**

Il se présente sous la forme d'un réservoir autocollant contenant une réserve de gel d'estradiol qui diffuse dans la peau à travers une membrane qui régule la vitesse de pénétration de l'estradiol, ceci permet d'obtenir des taux d'E2 circulants plus stables dans le temps. L'absorption et la diffusion se font également principalement par voie lymphatique. La durée d'efficacité d'un patch est approximativement de trois jours et demi, d'autres sont à renouveler tous les sept jours.

<i>Exemples:</i>	<i>Estraderm : TTS 2 / 4 / 8 mg par timbre, soit 0.025 / 0.05 / 0.1 mg d'estradiol/jour (Novartis)</i>
	<i>Menorest : 0.025 / 0.0375 / 0.05 / 0.075 / 0.1mg par jour (Novartis)</i>
	<i>Oesclim : 0.025 / 0.0375 / 0.05 / 0.075mg par jour (Fournier)</i>
	<i>Dermestril : 0.025 / 0.05 / 0.1mg par jour (Rottapharm)</i>
	<i>Dermestril septem :0.025 / 0.05 / 0.075mg par jour, 1 patch tous les sept jours</i>
	<i>System : 3.2 mg par timbre (Janssen-Cilag)</i>
	<i>Climara : 0.05mg par jour, 1 patch tous les sept jours (Schering)</i>
	<i>Femsept : 0.05 / 0.075 / 0.1 par jour, 1 patch tous les 7 jours (Merck Lipha Santé)</i>
	<i>Thaïs : 0.025 / 0.05 / 0.1mg par jour (Besins Iscovesco)</i>
	<i>Thaïs sept : 0.025 / 0.05 / 0.075 / 0.1mg par jour, 1 patch tous les sept jours</i>

#### **2.1.1.2.3. Avantages et inconvénients du gel et du patch :**

##### **2.1.1.2.3.1. Estradiol en gel :**

*Avantages:*

- avantages de la voie cutanée (*cf plus bas*)

*Inconvénients :*

- compliance difficile à respecter du fait de l'administration quotidienne, à peu près à heure fixe, et du mode d'administration. Autant d'éléments considérés comme astreignants de la part des patientes ;

- Consistance jugée répugnante par certaines patientes ;

2.1.1.2.3.2. Estradiol en patch :

*Avantages :*

- Avantages de la voie cutanée ;
- Moins astreignant et plus pratique du fait du changement de patch 1 à 2 fois par semaine par rapport aux applications quotidiennes de gel à heure fixe ;
- Evite les pics plasmatiques quotidiens d'estradiol permettant d'assurer une imprégnation estrogénique plus stable au cours du nyctémère ;

*Inconvénients :*

- réactions allergiques locales non rares (<20%) avec érythème plus ou moins prurit, et donc utilisation contre-indiquée en cas de terrain allergique ;

- mauvaise adhésion sur certains types de peau avec risque de décollement du patch ;
- L'été gêne esthétique ressentie par certaines femmes ;

- les patchs semblent plus efficaces sur les symptômes centraux et mieux tolérés globalement que les gels percutanés selon une étude épidémiologique comparant l'efficacité et la tolérance de l'estradiol administré par voie cutanée par différents modes ; *Réf. : « Traitement hormonal et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique : comparaison de l'efficacité des voies percutanée et transdermique » Ribot C., Tremollières F. , Pouilles JM, Louvet JP.*

**2.1.1.3. Avantages de la voie cutanée sur la voie orale :**

L'estradiol administré par voie transcutanée présente les avantages suivants :

- l'estrogène est délivré à l'organisme sous sa forme physiologique, à dose efficace, tout en conservant un rapport E2/E1 plasmatique physiologique (>1). Les timbres assurent une imprégnation estrogénique stable sur 24 heures et un profil hormonal le plus physiologique possible ;

- Shunt du premier passage hépatique permettant d'éviter les éventuelles conséquences de ce dernier ;

- L'estradiol administré par voie cutanée présente des effets métaboliques superposables à ceux des estrogènes endogènes c'est à dire sans effet au niveau du métabolisme des hydrocarbures, des facteurs de coagulation et du substrat de la rénine (l'angiotensine) et au niveau du métabolisme lipidique, sans effet sur l'équilibre des lipoprotéines en dehors d'une possible diminution des triglycérides et des VLDL-Cholestérol ;

**2.1.1.4. Administration par voie nasale :**

Alors qu'actuellement la quasi-totalité des spécialités disponibles pour les voies orale et cutanée sont disponibles. L'estradiol est le seul estrogène administrable par voie nasale (Aerodiol Laboratoire Servier). Il n'est pas remboursé par la Sécurité Sociale. Par ailleurs, des effets indésirables locaux ont été recensés, et des interrogations sont soulevées face aux risques d'une exposition intermittente à de fortes concentrations plasmatiques d'estradiol

après chaque pulvérisation nasale. Réf. : *Prescrire Rédaction* « Estradiol par voie nasale – Aerodiol- la voie nasale pour un estrogène : gadget » ; *Revue Prescrire* 2002 ; 22 (228) : 325-327.

### **2.1.2. L'estrone :**

L'estrone, ou E1, possède une activité estrogénique très faible comparée à celle de l'estradiol, peut être converti en estradiol E2 dans l'organisme comme on l'a déjà vu plus haut. Aux posologies auxquelles l'estrone est habituellement administré, aucun effet métabolique n'a été décelé.

En thérapeutique, on le retrouve principalement dans deux composés :

#### **2.1.2.1. Le diacétate de 16-hydroxyestrone :**

Il présente une activité estrogénique très faible, il est surtout utilisé pour améliorer la trophicité du tractus génital.

#### **2.1.2.2. Les Estrogènes Conjugués Equins (ECE) :**

Les ECE sont des estrogènes sulfoconjugués qui sont classés dans la famille des estrogènes semi-naturels. Le plus connu et le plus utilisé, surtout aux Etats Unis, se nomme "Prémairin" (Laboratoire Wyeth), il est également l'estrogène le plus étudié au monde. Il se compose de sulfate d'estrone, environ 50%, et d'autres estrogènes naturels sulfoconjugués biologiquement actifs (estradiol, équiline et déhydroéquiline, équilénine et déhydroéquilénine principalement), et l'ensemble de ses constituants sont extraits de l'urine de juments gravides (d'où le terme d'"équins"). La biodisponibilité du sulfate d'estrone est comparable à celle des dérivés de l'estradiol absorbés par voie orale.

*Remarque* : Leur faible prix de revient et leur bonne tolérance, comparés aux estrogènes de synthèse, vont leur faire supplanter progressivement, tout au long de la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle, les autres classes d'estrogènes aux Etats Unis.

*Critiques émises à l'encontre des ECE:*

- L'administration de 1,25mg d'ECE multiplie par 2 le taux plasmatique initial d'estradiol (E2) et par 5 à 20 fois celui d'estrone ("qui n'est pas l'estrogène majeur chez la femme" comme le rappelle le docteur Hertoghe (Bruxelles)).
- Suite à son administration, des composés n'existant pas physiologiquement chez la femme apparaissent dans la circulation sanguine à des concentrations élevées (au moins 40% de substances étrangères au corps de la femme, dont le sulfate d'équiniline). Ces taux peuvent rester non négligeables jusqu'à 3 mois après l'interruption d'un traitement par ECE. Par exemple, l'équiline est retrouvée à des taux plasmatiques 20 fois supérieure à celui de l'estradiol, 24 heures après l'ingestion, sa concentration est encore au quart de la valeur du pic plasmatique. D'après certains pharmacologues, dont l'américaine Mahrla Ahlgrimm, ceci pourrait avoir pour conséquence de "conduire à une sécrétion excessive des récepteurs hormonaux, avec les effets secondaires qu'on imagine".
- Le docteur Thierry Hertoghe va encore plus loin dans ses hypothèses en affirmant que "les ECE stimulent les globulines qui transportent les hormones dans le sang. Un excès de globulines va séquestrer et donc neutraliser des hormones aux propriétés anti-cancer, telles les

hormones thyroïdiennes. Il s'en suit une baisse de la résistance immunitaire et peut être une plus grande sensibilité au cancer".

- Les ECE sont à l'origine de modifications métaboliques 3 à 4 fois plus importantes que celles observées avec l'estradiol.

- Il semble que leurs avantages sur l'estradiol ne soient pas évidents.

Ces critiques ont été apportées pour tenter d'expliquer les résultats des études WHI et MWS, et nous nous y référerons au moment où nous développerons ces études.

*Remarque :* Les ECE sont les seuls estrogènes utilisables par voie intraveineuse, dans ce cas leur délai d'action n'est que de quelques minutes. Ils sont utilisés ainsi en cas d'hémorragie génitale ou extra-génitale en urgence pour leur pouvoir hémostatique à action instantanée.

### **2.1.3. L'estriol :**

C'est le métabolite d'élimination principal de l'estradiol et de l'estrone. Son pouvoir estrogénique est faible, notamment par rapport à celui de l'estradiol. L'estriol présente une spécificité d'action sur le tractus génital bas, principalement au niveau du vagin, et est utilisé en application locale pour son pouvoir trophique. La prise d'estriol ne modifie pas les taux plasmatiques d'E2 ni d'E1 et n'entraînent pas d'effets métaboliques décelables.

*Exemples:* Physiogine cp, ovules, crème vaginale (Théramex)  
Colpotrophine ovules, crème gynécologique (Organon)

## **2.2. Les estrogènes de synthèse :**

### **2.2.1. L'éthinyl-estradiol (EE) :**

Dans la prise en charge de la ménopause, ils sont surtout utilisés, comme les ECE, aux Etats Unis. Le radical éthinyl introduit en position 17 $\alpha$  sur l'estradiol (17 $\alpha$ -éthinyl-17 $\beta$ -estradiol) le rend très difficilement métabolisable par le foie. Il en découle plusieurs conséquences :

- L'activité estrogénique est 50 fois supérieure à celle de l'estradiol administré par voie orale. Cette activité est tellement importante qu'elle lui permet d'avoir un effet anti-gonadotrope, raison pour laquelle l'EE est l'estrogène exclusif des préparations estroprogestatives contraceptives.

*Remarque :* Son administration isolée n'a pratiquement plus d'indication chez la femme en dehors de quelques situations thérapeutiques très spécifiques comme certains traitements anti-androgènes ou certaines infertilités cervicales.

- l'EE subit une fixation hépatique intense responsable des effets d'induction enzymatique et des modifications métaboliques importantes observées lors de son administration, 200 à 600 fois plus qu'avec l'estradiol. Ainsi l'EE apparaît comme l'estrogène ayant les inconvénients métaboliques les plus nets : augmentation des taux de triglycérides et VLDL, augmentation du rapport HDL-Chol./LDL-Chol., risque d'altération de la tolérance au glucose, augmentation du substrat de la rénine et diminution du taux d'antithrombine III.

- Sa demi-vie plasmatique est longue, de l'ordre de 15 à 25 heures. L'étude de la pharmacocinétique de l'EE montre que ce dernier est rapidement absorbé au niveau du tube digestif et, qu'après son passage hépatique sa biodisponibilité atteint 40 à 60%. Son pic de



concentration plasmatique est atteint en une à trois heures, puis son taux diminue progressivement pour ne plus représenter qu'environ 3 % de la dose ingérée à la 24<sup>ème</sup> heure. Contrairement à l'estradiol, l'EE ne se lie pas à la Sex Hormone Binding Globuling (SHBG) mais se lie très fortement, de façon non-spécifique, à l'albumine sérique (environ 98,5%). Il en découle trois conséquences, d'une part une diffusion rapide de l'EE dans l'organisme, d'autre part une augmentation des concentrations sériques de SHBG et une demi-vie plasmatique plus longue (diminution d'EE non lié). Dans la muqueuse de l'intestin grêle, l'EE subit une conjugaison en glucuronides, sulfoconjugués et autres métabolites qui sont soumis à un cycle entérohépatique avant d'être éliminés à 40% dans les urines et à 60% dans la bile.

Il existe des variations interindividuelles assez larges concernant la pharmacocinétique de l'EE, par exemple la demi-vie peut varier de 6 à 24 heures, ce qui explique en partie les différences d'activité thérapeutique et de tolérance d'une patiente à l'autre pour une même dose administrée.

### **2.2.2. Les dérivés du stilbène :**

Il s'agit d'estrogènes non stéroïdiens dont la structure s'éloigne le plus de celle des estrogènes naturels ou semi-naturels. Leur activité estrogénique a été utilisée depuis 1938.

Ils n'ont plus d'indication thérapeutique chez la femme depuis que la bromocriptine a remplacé le Dienestrol dans le blocage de la montée laiteuse et l'arrêt de la lactation. De plus l'administration de Diéthylstilbestrol (Distilbène) est devenue formellement contre-indiquée en début de grossesse, notamment dans le traitement des menaces de fausses couches, car celle ci provoquait des malformations de la filière génitale responsables d'infertilité et favorisait l'apparition d'éléments d'adénose vaginale à haut risque de développement d'adénocarcinome chez les filles naissant de ces grossesses. Actuellement, le diéthylstilbestrol et le fosfestrol sont uniquement utilisés dans le traitement du cancer de la prostate.

## **2. Les progestatifs :**

Comme nous le verrons plus tard, les progestatifs doivent être systématiquement associés aux estrogènes dans le THS de la ménopause chez les femmes non hystérectomisées, comme le recommande la conférence de consensus de 1979 aux Etats Unis, de façon à annuler le risque de cancer de l'utérus lié à la prise d'estrogènes seuls.

### **2.1. Effets physiologiques de la progestérone :**

La progestérone est un progestatif endogène. Comme on l'a vu plus tôt, elle a une action progestative, c'est à dire qu'elle est capable :

- de provoquer la formation de la dentelle utérine par un endomètre préalablement soumis à l'influence des estrogènes ;
- de maintenir la gestation chez une femelle gravide castrée ;

Elle est essentiellement synthétisée par les ovaires et, à un moindre degré, par les surrénales et le placenta au cours de la deuxième partie de la grossesse. Il existerait également une synthèse non endocrine, notamment au niveau des neurones. Elle est biosynthétisée à partir du cholestérol.

Sa sécrétion n'est pas continue au cours du cycle menstruel. Déclenchée par la LH, elle

apparaît juste avant l'ovulation et se poursuit au cours de la deuxième partie du cycle. Sa chute à la fin du cycle participe au déclenchement de la menstruation. S'il y a fécondation, le trophoblaste sécrète l'hormone chorionique qui maintient en fonction le corps jaune sécrétant la progestérone.

La distribution de la progestérone est partagée entre le plasma et les tissus. Dans le plasma, on la trouve sous forme libre et sous forme conjuguée à l'albumine et à la transcortine. Sa demi-vie plasmatique est d'environ trente minutes. Sa concentration est faible pendant la première partie du cycle puis s'élève considérablement pendant la phase lutéale. Dans les tissus, la progestérone, molécule lipophile, se fixe dans les graisses d'où une libération progressive peut se faire.

Son catabolisme s'effectue essentiellement dans le foie où elle est transformée en prégnanedione puis en prégnanolone et enfin en prégnanediol.

*Remarque :* La progestérone est un intermédiaire métabolique stéroïdien pouvant conduire à la testostérone, à l'aldostérone ou encore au cortisol.

Son action résulte de son interaction avec des récepteurs nucléaires à l'origine de la modification de la transcription de gènes cibles. Ses effets sont les suivants :

- l'endomètre, tissu de l'organisme le plus riche en récepteurs nucléaires, subit des transformations sécrétoires à l'origine de l'apparition de la dentelle utérine, le rendant apte à la nidation de l'œuf fécondé ;
- la contractilité utérine se voit diminuée via une action antagoniste vis à vis des estrogènes au niveau du myomètre ;
- le tarissement de la sécrétion de la glaire cervicale qui devient de mauvaise qualité au niveau du col utérin ;
- au niveau des trompes, le nombre de cellules ciliées est réduit ainsi que la sécrétion de fluide ;
- elle n'agit que sur un tissu mammaire préparé par les estrogènes, et en synergie avec eux pour induire une prolifération alvéolo-acineuse. Ceci explique la discrète poussée congestive mammaire survenant en fin de cycle menstruel.
- elle joue un rôle dans la régulation de la sécrétion des gonadotrophines, par l'intermédiaire de la LhRH hypothalamique, elle inhibe la sécrétion de ces dernières, mais seulement à des doses élevées (effet recherché dans la contraception);
- effet hyperthermisant à l'origine d'une augmentation de 0,5°C de la température corporelle en deuxième partie de cycle ;
- à des doses très élevées, une très faible activité androgénique et anti-androgénique a été mis en évidence chez le rat ;
- elle possède une action anti-estrogène en accélérant le catabolisme de l'estradiol en estrone ;
- les effets métaboliques de la progestérone naturelle sont peu marqués en dehors d'une activité anti-aldostérone, responsable d'une diminution de la réabsorption du sodium, et d'une inhibition de l'augmentation de la perméabilité capillaire induite par l'estradiol.
- Une action sédative en potentialisant l'effet du GABA sur le canal GABA<sub>A</sub> ;

## **2.2. La progestérone naturelle utilisée en thérapeutique :**

L'utilisation en thérapeutique de la progestérone naturelle présente un inconvénient majeur lorsqu'elle est administrée par voie orale. En effet, elle est rapidement et quasi-totalement métabolisée au niveau du foie et un effet biologique ne peut être observé qu'à des doses importantes. C'est pourquoi, pour obtenir un effet thérapeutique, il faut utiliser :

### **2.2.1. La progestérone naturelle micronisée :**

Cette formulation permet à la progestérone de conserver son effet thérapeutique malgré une administration par voie orale. Cependant, elle présente des inconvénients non négligeables puisque d'une part, son action thérapeutique semble irrégulière du fait d'une absorption variable d'une patiente à l'autre, et d'autre part sont rapportées des manifestations secondaires non observées avec la progestérone naturelle injectable de référence. Elle est utilisée en cas d'insuffisance de sécrétion de progestérone endogène et donc trouve sa place dans le traitement substitutif de la ménopause. A noter qu'il est possible d'utiliser ces comprimés par voie intra-vaginale, ce qui lui confère une meilleure biodisponibilité et une diminution des effets secondaires.

*Exemple :* Utrogestan (Besins Iscovesco) cp de 100 ou 200 mg (durée d'action de 10 à 12H);  
Estima 100 ou 200 mg (Effik) ;  
Progesterone Biogaran 100 ou 200 mg ;  
Progestérone Teva 100 ou 200 mg ;

### **2.2.2. Les progestérones injectables :**

On trouve la progestérone et les progestérones à action prolongée. Ces dernières sont obtenues par estérification d'un groupe hydroxyle ajouté en position 17  $\alpha$  de la progestérone. Ils ont l'avantage d'être beaucoup plus difficilement métabolisable par l'organisme. Leur indication principale est d'assurer une contraception chez les femmes incapables de prendre correctement leur contraception par voie orale. Ces préparations à libération prolongée pendant trois mois permettent une imprégnation permanente par le progestatif à concentration élevée.

*Exemple :* Dépo-Provera IM 150 mg (Upjohn).

## **2.3. Les progestatifs de synthèse utilisés en thérapeutique :**

Il s'agit de substances synthétisées à partir du noyau stéroïdien de base de la progestérone (prégnane). Les variations infinies de structure permises font que certains progestatifs de synthèse ne possèdent pas d'action "progestative" telle qu'on l'a défini plus haut. De plus, certains possèdent une autre activité hormonale, androgénique par exemple. Le point commun à tous les progestatifs de synthèse est leur activité par voie orale, contrairement à la progestérone elle-même. On peut les classer en 3 sous-familles selon leur structure chimique et les propriétés biologiques qui en découlent :

### **2.3.1. Les molécules proches de la progestérone (groupe des prégnanes) :**

Ces molécules ne possèdent pas d'effets métaboliques connus.

#### **2.3.1.1. La rétroprogestérone (6-déhydrorétroprogestérone):**

Il s'agit d'une progestérone dans laquelle la configuration de trois centres carbonés est inversée, et qui possède une double liaison en 6-7. Le résultat obtenu est la conservation

d'une activité malgré son administration per os tout en lui conservant toutes les propriétés de la progestérone sauf les effets centraux.

*Exemple :* Duphaston 10 mg (D U Phar).

### **2.3.1.2. La médrogestone :**

Elle est utilisée dans les insuffisances lutéales, dont dans le traitement de la ménopause, dans le traitement de l'endométriose et dans le traitement de certaines hémorragies fonctionnelles. Elle est à l'origine d'un aspect sécrétoire de l'endomètre d'excellente qualité. Elle ne possède aucun effet androgénique ni d'action anti-gonadotrope.

*Exemple :* Colprone 5 mg (Wyeth France).

### **2.3.1.3. Les dérivés de la 19-norprogestérone :**

Le terme "nor" signifie qu'un groupe méthyle de la structure du stéroïde a été supprimé, ici il s'agit du méthyl-19 de la molécule de progestérone naturelle. Trois composés sont utilisés :

- La **démégestone**, *Lutionex (Laboratoire Roussel)*, possède toutes les propriétés biologiques de la progestérone naturelle, avec la particularité d'avoir une activité importante par voie orale (1 mg de démégestone per os correspond à 10 mg de progestérone IM). Ses indications thérapeutiques sont identiques à celles de la progestérone naturelle.

- La **promégestone**, *Surgestone (Laboratoire Cassenne)*, a pour particularités d'avoir une affinité très élevée et d'être sélective pour le récepteur de la progestérone (au point que cette molécule est utilisée comme marqueur de référence de ce récepteur). Son activité est 20 à 50 fois supérieure à celle de la progestérone naturelle. Cette activité très puissante découle de sa forte affinité pour le récepteur. Grâce à cette puissante activité, la promégestone possède une activité anti-estrogène puissante sans avoir d'effet androgénique.

- L'**acétate de nomégestrol**, *Lutenyl 5 mg (Laboratoire Theramex)*, possède une puissante activité progestative ainsi qu'une activité anti-estrogénique et anti-gonadotrope, tout en étant dénuée d'activité androgénique.

### **2.3.2. Les dérivés de la 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérone (groupe des prégnanes) :**

Il s'agit d'hormones synthétiques qui ne ressemble pas tout à fait à la progestérone secrétée par l'organisme. Ces composés ont la faculté d'être métabolisés en dérivés de la testostérone du fait de la présence d'un hydroxyle en position 17. La structure dioxygénée en 17 et 20 permet une scission de la chaîne latérale par les enzymes du métabolisme, ce qui conduit à ces dérivés androgéniques. L'effet androgénique clinique observé avec ces produits est faible bien qu'ils semblent être à l'origine de la masculinisation fœtale observée chez l'animal de laboratoire. Cette observation contre-indique leur utilisation pendant la grossesse. Ces dérivés conservent toutes les propriétés de la progestérone, notamment leurs propriétés extra-gestatives sur l'endomètre sont beaucoup plus puissantes et intenses que celles de la progestérone à doses équivalentes. Les effets centraux sont également conservés avec un pouvoir anti-ovulatoire très supérieur à celui de la progestérone. Les effets métaboliques de cette classe semblent être faibles. Ils sont utilisés dans le THS, pour seconder un corps jaune défaillant en deuxième partie de cycle et comme contraceptif par leur effet antigonadotrope. Citons :

- L'**acétate de chlormadinone** : *Lutéran 2 et 5 mg (Solymes)*

- L'**acétate de médroxyprogestérone (MPA)**, *Prodasona 200 mg (Upjohn)*, du fait de ses propriétés glucocorticoïdes, ce dernier présente des effets métaboliques minimes mais avec un risque d'augmentation du plasminogène plasmatique et un risque d'induction d'une HTA.

*Critiques émises à l'encontre du MPA:*

- Le MPA possède une action glucocorticoïde non négligeable et une action légèrement androgénique;

- Le docteur américain Morris Notelovitz explique que le MPA "semble neutraliser les effets positifs qu'exercent les estrogènes sur le coeur et les vaisseaux" s'appuyant sur le modèle de Clarkson (étude de guenons ovariectomisées soumise à une diète hyperlipémiante et substituées par différents schémas d'hormonothérapie). En effet, d'après cette étude, et donc chez la guenon, le MPA s'oppose partiellement à la protection cardio-vasculaire initiée par les estrogènes, ce qui n'est pas le cas de la progestérone naturelle". Il s'appuierait également sur d'autres études, dont les références n'ont pas été retrouvées, qui montreraient que le MPA "peut favoriser l'athérosclérose et augmenter la résistance à l'insuline";

- Plusieurs études auraient fait apparaître un effet du MPA sur la prolifération mammaire *in vitro*;

Comme pour l'ECE, le MPA a été la cible de toutes ces critiques lors de la parution des résultats de la WHI et de la MWS pour justifier la survenue des effets cardio-vasculaires dans la population traitée.

*Remarque :* Nous ne parlerons pas ici de l'acétate de cyprotérone (*Androcur*) qui n'est pas utilisé dans le THS de la ménopause.

### **2.3.3. Les norstéroïdes (groupe des estranes ou norandrostanes) :**

Ces dérivés trouvent leur origine dans la constatation que la testostérone possède un certain nombre de propriétés progestatives en particulier sur l'endomètre. C'est avec l'idée de diminuer les effets androgéniques de la testostérone et d'augmenter ses effets progestatifs que la 19 nortestostérone a vu le jour (absence du groupement méthyle en position C-19 de la testostérone). Malheureusement ces dérivés restent des androgènes puissants, ils ne peuvent donc être utilisés pendant la grossesse du fait du risque réel de masculinisation fœtale. En dehors de la grossesse, ils ne peuvent être prescrits qu'en cures courtes pour éviter la survenue de phénomènes de virilisation. Ces dérivés de la nortestostérone sont rapidement actifs par voie orale et très puissants (il s'agit des progestatifs de synthèse dont l'action endométriale est la plus prononcée). Ce sont eux qui ont les effets métaboliques les plus établis : diminution des TG, diminution de l'HDL-Cholestérol, tendance à l'hyperinsulinisme, rétention hydrosodée et pour certains, diminution de l'anti-thrombine III. Citons :

- L'**acétate de noréthistérone**, *Primolut-Nor 10 mg (Laboratoire Schering)* ;
- **Lynestrénol**, *Orgamétil 5 mg (Laboratoire Organon)* ;

## ANNEXE IV

### Questionnaire destiné aux médecins généralistes

---

**1/ prescrivez-vous actuellement, dans le cadre de votre pratique médicale, des traitements Hormonaux Substitutifs (THS) de la ménopause à vos patientes ?**

OUI

NON

**2/ Quelles sont, dans votre pratique médicale actuelle, les principales indications et motivations vous ayant amené à prescrire ce traitement ?**

Syndrome climatérique mal toléré

Prévention de l'ostéoporose

○ En prévention primaire

○ En prévention secondaire

Souci esthétique et moral

Prévention globale des complications liées à la ménopause

A la demande de la patiente

Autres :

**3/ Les nouvelles recommandations (Collège de gynécologie, HAS, Afssaps) pour la prescription et le suivi du THS publié en 2003- 2004 et les débats qui en sont nés, ont-ils modifié vos habitudes de prescription depuis?**

OUI

NON

**4/ Si oui, décrivez succinctement de quelle manière :**

- **Continuez-vous à prendre en charge les femmes ménopausées ?**

OUI

NON

- **la proportion de vos patientes mise sous THS s'en est-elle trouvée modifiée ?**

OUI

NON

Indiquez grossièrement la proportion de vos patientes ménopausées sous THS *avant* et *après* ce changement :

- **vous prescrivez toujours des THS, mais avez modifié :**

○ l'estrogène utilisé (naturel, conjugué équin, de synthèse (éthynyl estradiol)) ;

▪ *avant* :

▪ *après* :

○ le progestatif utilisé (micronisé type Utrogestan, dérivé prégnane type Lutéran, dérivé nor-prégnane type Surgestone, rétro-progestérone type Duphaston) ;

▪ *avant* :

▪ *après* :

○ le schéma de prescription (continu ou séquentiel) ;

▪ *avant* :

▪ *après* :

○ la voie d'administration (per os, patch transdermique, gel, injectable)

▪ *avant* :

▪ *après* :

○ durée totale du traitement ;

▪ *avant* :

▪ *après* :



## ANNEXE V

### Questionnaire anonyme destiné aux patientes ménopausées depuis moins de 10 ans

1. **Quel âge avez vous ?**  
A quel âge avez vous été ménopausée?
2. **Votre médecin traitant est :**

	homme	femme
Consultez-vous un gynécologue :	homme	femme
3. **Vos connaissances sur la ménopause ont été construites à partir :**  
(une ou plusieurs réponses, les classer par ordre d'importance de 1 à 4)

- Des femmes ménopausées de votre entourage (famille, amies, collègues)	1	2	3	4
- La télévision, la radio, la presse	1	2	3	4
- de votre ou vos médecins	1	2	3	4
- Autres (précisez)	1	2	3	4
4. **A travers votre expérience personnelle, que représente la ménopause pour vous.**  
(Une ou plusieurs réponses possibles; caractériser ce critère selon votre vécu : A = Soulagement; B = Indifférence; C = Gêne; D = Angoisse)

- L'arrêt des règles	A	B	C	D
- L'arrêt de la fertilité	A	B	C	D
- Une altération de la qualité de vie (bouffées de chaleur, transpiration, dépression, insomnie, sécheresse vaginale, fatigue, maux de tête, etc..)	B	C	D	
- Une altération de votre santé (ostéoporose, augmentation du risque cardiovasculaire, du risque de cancer colo-rectal)	B	C	D	
- Une altération de votre image corporelle (prise de poids, altération de la peau ou des cheveux, relâchement des tissus, fonte des muscles accompagné d'une augmentation des graisses, etc..)	B	C	D	
- Un changement de place en tant que femme dans la société	B	C	D	
- Le vieillissement	B	C	D	
5. **Avez-vous déjà pris un Traitement Hormonal Substitutif (THS) de la ménopause ?**

Oui	Non
-----	-----

**Si oui, allez directement à la question 7**  
*Si non, répondez à la question 6, puis passez directement à la question 11.*
6. **Pourquoi n'avez-vous jamais pris de traitement hormonal (THS)**  
(une ou plusieurs réponses possibles)  
Vous n'avez jamais ressenti de gêne en rapport avec votre ménopause.  
Vous présentez des contre-indications à la prise du traitement (THS).  
Vous êtes contre la prise de médicaments en dehors d'une absolue nécessité.  
La ménopause est une étape naturelle de la vie qui ne doit pas nécessiter la prise de médicaments.  
Vous n'avez jamais parlé à votre médecin des troubles liés à la ménopause, bien qu'ils soient une gêne pour vous.  
Votre médecin ne vous a jamais proposé un traitement THS .  
Autres (précisez) :
7. **Quelles sont les motivations qui vous ont fait commencer ce traitement THS.** (une ou plusieurs réponses possibles)
  - Une altération de la qualité de vie (bouffées de chaleur, etc..)
  - Vous souffrez ou vous avez un risque de souffrir d'ostéoporose
  - Pour améliorer la qualité des rapports sexuels
  - Pour de raisons d'esthétique



- Pour prévenir l'ensemble des manifestations liées à la ménopause.
  - Pour retarder le vieillissement (pilule de jeunesse, etc...)
  - Autres (précisez) :
- 8. Qui a été l'initiateur de ce traitement ?**
- C'est vous qui en avez parlé à votre médecin
  - C'est votre médecin généraliste qui vous en a parlé le premier.
  - C'est votre gynécologue qui vous en a parlé le premier.
- 9. Votre traitement a-t-il été arrêté ou modifié au cours de ces dernières années (2003-2004) suite aux nouvelles recommandations de prescriptions du traitement hormonal substitutif ?**
- |  |     |     |
|--|-----|-----|
|  | Oui | Non |
|--|-----|-----|
- 10. - Si oui**
- Suite à votre demande
  - Suite à celle de votre médecin
  - Quelle a été en quelques mots l'explication fournie par votre médecin ?
  - Le traitement a-t-il été arrêté ?
  - Le traitement a-t-il été modifié ?
  - Si oui, comment le traitement a-t-il été modifié
  - Nouveaux médicaments, nouveaux dosages
  - Schéma d'administration (traitement en continu ou avec pause mensuelle)
  - Voies d'administration (patch, gel, comprimés, etc..)
  - Remplacement par un autre traitement de type bisphosphonates, phytoestrogènes (soja), etc..
- |  |     |     |
|--|-----|-----|
|  | Oui | Non |
|  | Oui | Non |
- 11.** Comment avez-vous vécu la prise en charge de votre ménopause suite aux nombreuses informations parues dans les médias sur les risques du THS ?
- 12.** Votre médecin a-t-il su apporter des réponses claires aux questions que vous vous posiez suite à ces informations ?
- |  |     |     |
|--|-----|-----|
|  | Oui | Non |
|--|-----|-----|
- Pensez-vous que son accompagnement répondait à la situation ?**
- 13. Cette expérience a-t-elle modifié la relation que vous entreteniez avec votre médecin ?**
- |  |     |     |
|--|-----|-----|
|  | Oui | Non |
|--|-----|-----|
- Si oui, dans quel sens ?

Bonjour,

Je m'appelle Coline Bégué, je suis interne en Médecine générale et prépare actuellement un travail de recherche sur l'évolution de la prescription du Traitement Hormonal Substitutif (THS) de la ménopause par les médecins généralistes suite à la publication de grandes études cliniques et à la surmédiation qui en a découlé en 2003/2004 et dont vous avez probablement entendu parler.

L'étude s'intéresse également à vous mesdames. En effet, elle va essayer de d'évaluer l'impact de cette surmédiation sur votre vécu de femme ménopausée, et de préciser le rôle que votre médecin généraliste a pu jouer dans la prise en charge de votre ménopause.

Pour cela je laisse à votre disposition des questionnaires anonymes. Vos réponses contribueront, je l'espère à améliorer l'écoute et la prise en charge des femmes au cours de cette période de leur vie, qui n'est pas toujours très bien vécue.

Une fois rempli, vous pouvez laisser ce questionnaire au secrétariat du cabinet médical. Toutes vos remarques seront les bienvenues. Si certaines questions ne vous paraissent pas claires n'hésitez pas à me contacter, par mail, par téléphone, ou par l'intermédiaire de votre médecin, pour de plus amples explications.

Merci par avance de votre participation. Si vous êtes intéressée par cette étude et que vous désiriez prendre connaissance de la thèse finale, n'hésitez pas à me le faire savoir via le questionnaire ci dessous.

Coline Bégué

(06 22 16 76 07 colinebegue@hotmail.com)