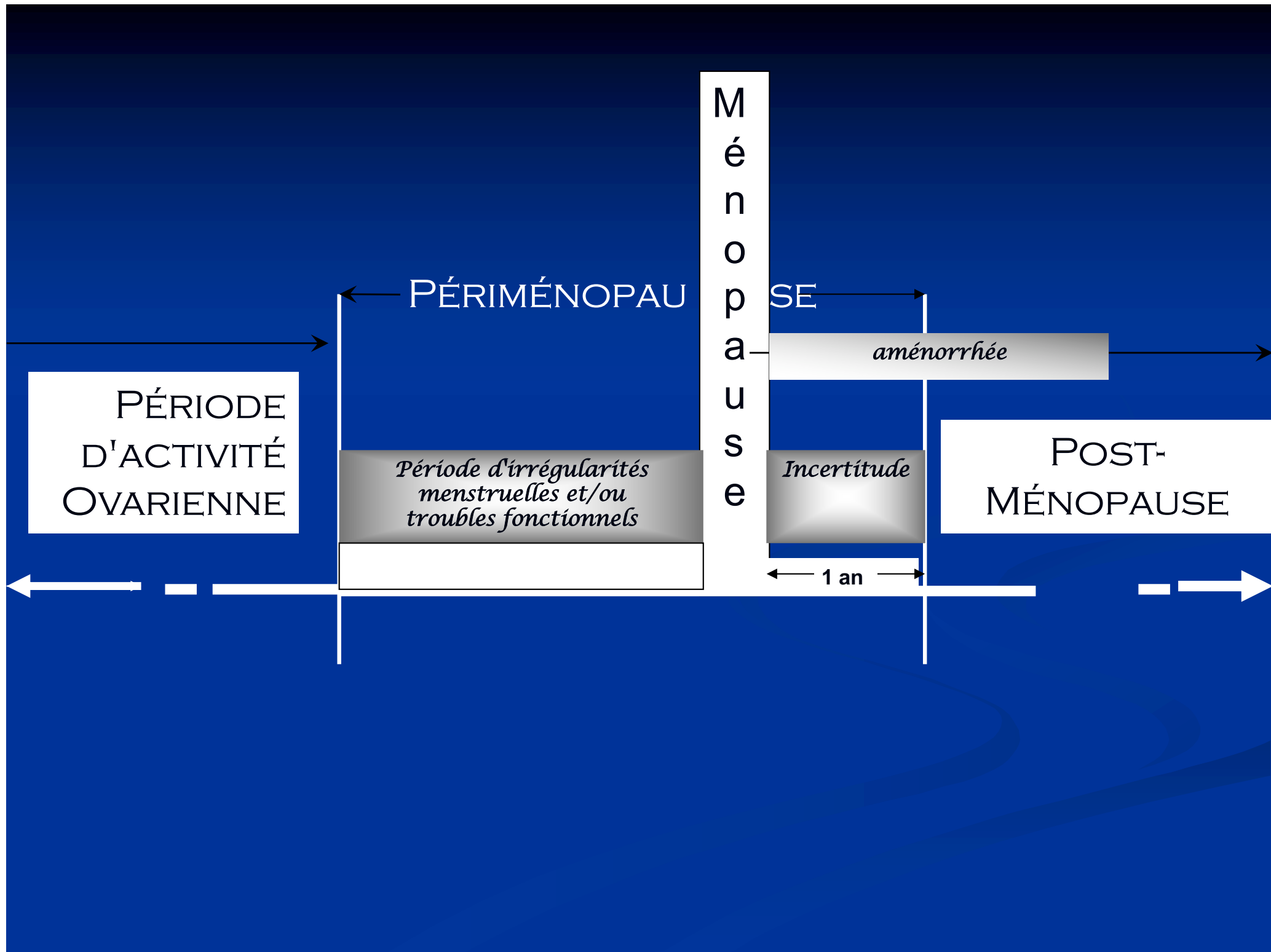


# Péri ménopause et ménopause du diagnostic à la prise en charge



Christian Jamin Paris





# PERIMENOPAUSE : DEFINITION DE L'O.M.S.

*"La périménopause est la période pendant laquelle apparaissent les signes biologiques et/ ou cliniques annonçant l'approche de la ménopause et, au moins, l'année qui suit les dernières règles".*



- Baisse de la réserve folliculaire
- Baisse de la qualité folliculaire résistance aux gonadotrophines
- Variabilité hormonale Raccourcissement du cycle
- vieillissement génomique
- Baisse de la fertilité Augmentation des fausses couches

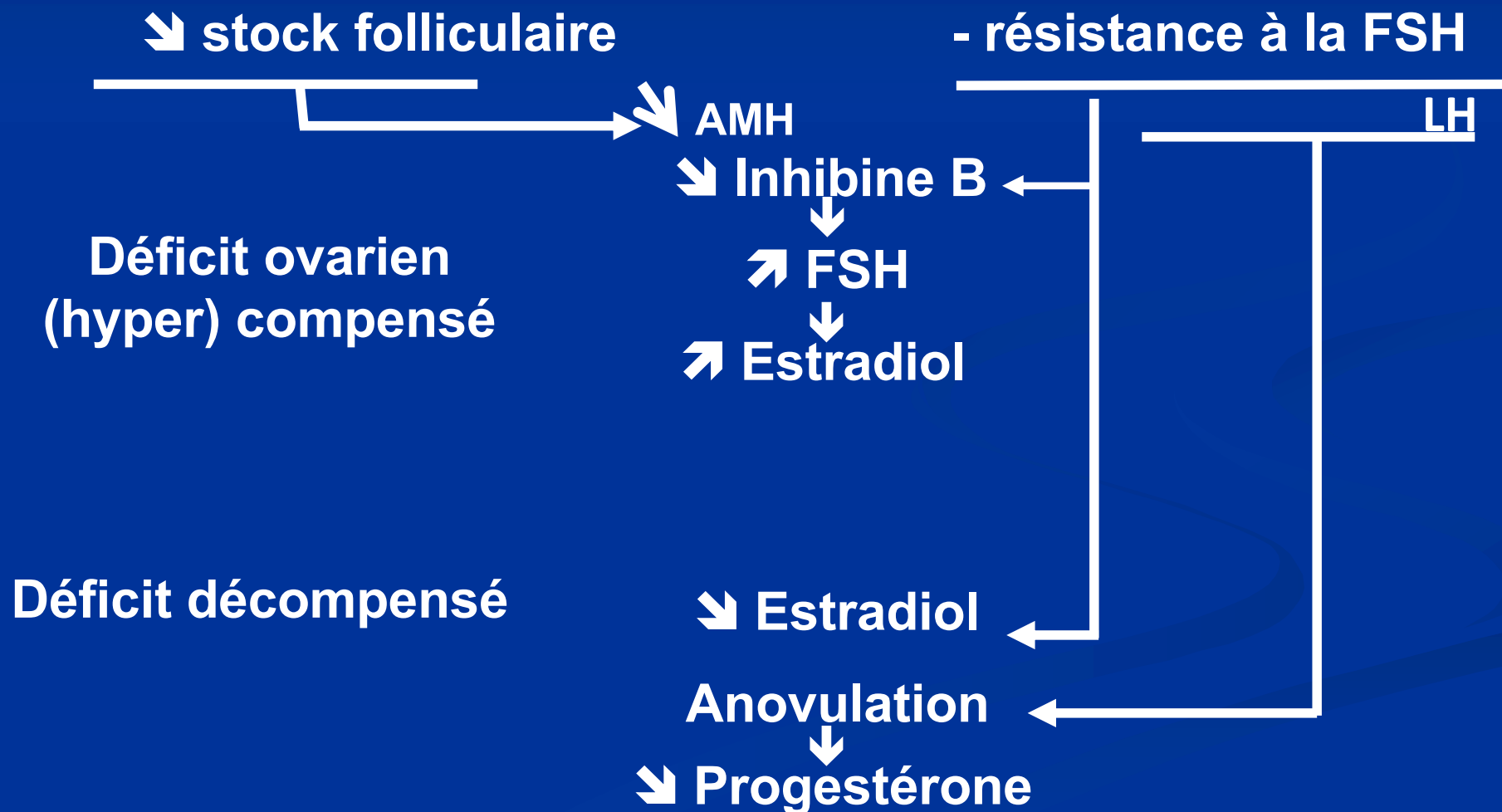
Ces modifications sont indépendantes

Le seul facteur commun est l'âge > Hétérogénéité folliculaire





# Evolution des sécrétions ovariennes après 35 ans



# Dosages hormonaux et diagnostic de la péri ménopause



- Forte instabilité hormonale intra et inter-individuelle de FSH et estradiol
- AMH ne permet pas de prédire l'âge de la ménopause et mal la fertilité



**Nécessité d'un diagnostic clinique:  
durée des cycles**

**BdC**

# Ce qui n'appartient pas à la péri ménopause



- Baisse de la testostérone DHEA
- Baisse de la mélatonine
- Baisse de l'hormone de croissance
- Prise de poids sarcopénie augmentation de la masse grasse
- Insulino résistance

# Manifestations cliniques de la péri ménopause

# fertilité

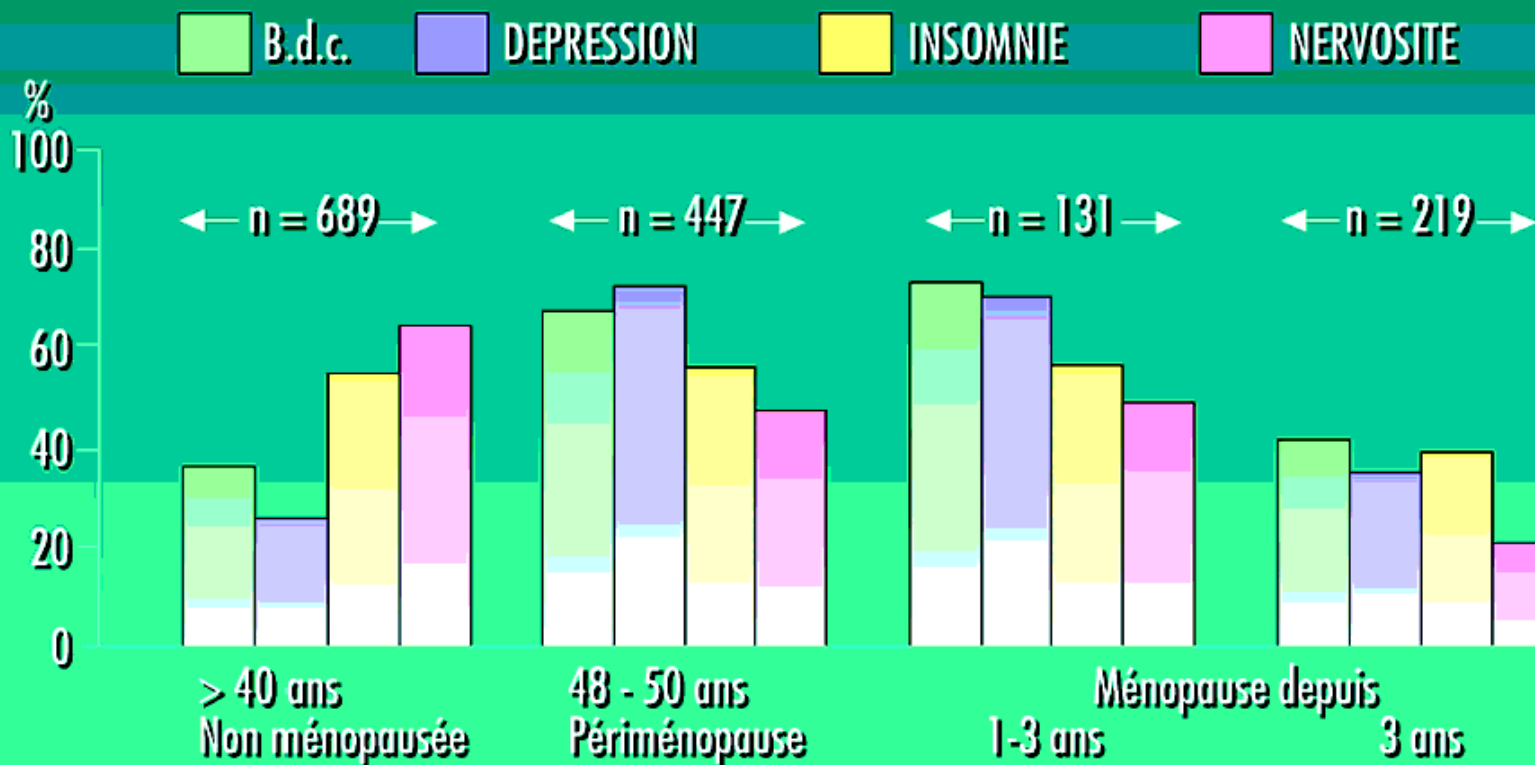


- La baisse de la fertilité débute 12 ans avant la ménopause à 38ans en moyenne mais physiologique dès 28 ans (1% des femmes)
- Liée au vieillissement du génome
- Débuter la prise en charge dès 6 mois d'absence de grossesse après 30 à 35 ans

# Fréquence de diverses manifestations fonctionnelles à partir de la quarantaine



## FREQUENCE DE DIVERSES MANIFESTATIONS FONCTIONNELLES A PARTIR DE LA QUARANTAINE



# variabilité



- Variables d'un cycle à l'autre suivant le type
- Suivant l'intensité de l'absence à l'intolérable
- Variable d'une période à l'autre
- Variable d'une femme à l'autre
- Variabilité du vécu (média études cliniques, modes...)

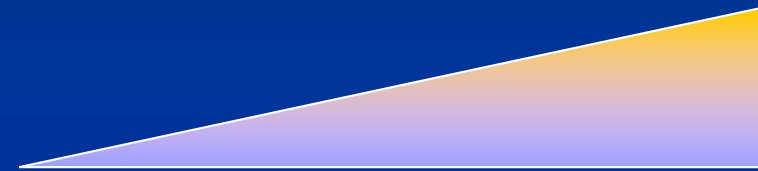
**Les variations sont liés à l'hétérogénéité folliculaire et dépendent de la qualité follicule recruté au cycle précédent**



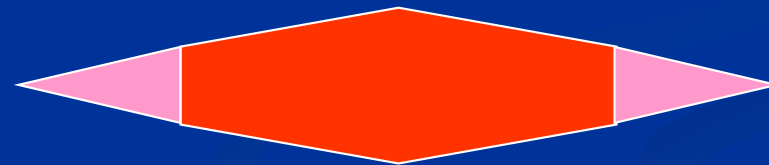
# Périménopause :

## 3 tableaux cliniques intriqués

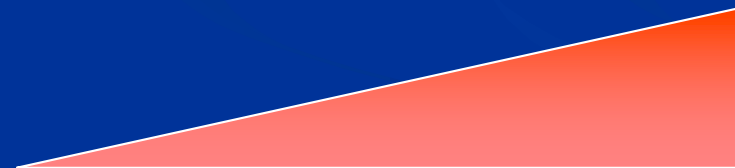
- troubles du cycle



- Hyperestrogénie :



- Hypoestrogénie :



Ménopause



# Prise en charge thérapeutique



- *Pas de traitement systématique*
- Cycle
- Seins
- Bdc carence estrogénique
- Risques potentiels
- Cas particuliers



- Pas de traitement systématique
- Cycle Duphaston® 10 jours par mois pilules E<sup>2</sup> E<sup>4</sup>?
- Seins
- Bdc carence estrogénique
- Risques potentiels
- Cas particuliers



# ménorragies

- Penser à l'endométriose et l'adénomyose surtout si dysménorrhée
- Écho IRM
- 20 à 40% des femmes à cet âge
- Rarement hormonales pure hypertrophie endométriale à l'écho
- SIU 52 mg
- Progestatifs sur de courtes durées, Pilules POP, E2, E4?



- Pas de traitement systématique
- Cycle
- **Syndrome pré menstruel, Seins**
- Bdc carence estrogénique
- Risques potentiels
- Cas particuliers

# Si hyper estrogénies



- Uniquement des progestatifs antigonadotropes
- Lutényl, Lutéran
- Jamais moins de 12 jours par cycle du 14 au 26<sup>ème</sup> j du cycle plus ? simple du 1 au 12 du mois
- Augmenter la durée jusqu'à disparition de la symptomatologie
- Non contraceptif
- Courte durée

# Méningiomes Lutéran® Lutényl® Colprone®



- • Confirmation d'une augmentation du risque de méningiome avec l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone ;
- • Augmentation du risque en fonction de la dose, de la durée de traitement et de l'âge de la patiente ;
- • Le risque est multiplié par 3,3 pour les femmes traitées depuis plus de 6 mois (3,4 pour l'acétate de chlormadinone);
- • Le risque est multiplié par 12,5 pour les femmes traitées à la dose de 5mg, 20 jours/mois pour une durée > 5 ans (risque multiplié par 7 à partir de 3,5 ans pour l'acétate de chlormadinone) ;
- • Le risque est multiplié par 3 pour les femmes de plus de 35 ans par comparaison aux femmes de 25 à 34 ans ;
- • Sur la base de ces résultats, l'ANSM estime que 100 cas de méningiomes sont attribuables à l'acétate de nomégestrol ou à l'acétate de chlormadinone par an.



- Informer les patientes du risque de méningiome ;
- Réévaluer le bénéfice-risque individuel ;
- Limiter la durée d'utilisation et la posologie aux doses minimales efficaces (effet dose cumulée) ;
- Réaliser une IRM cérébrale en cas de symptômes évocateurs d'un méningiome ;
- Réaliser une IRM pour les femmes de 35 ans déjà traitées depuis plus de 5 ans ;
- Réaliser une IRM
  - lors de l'initiation d'un traitement pour les femmes de plus de 35 ans en -traitement potentiel prolongé (à partir de 5 ans) ;
- Il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM lors de l'initiation d'un traitement chez les femmes plus jeunes (<35 ans) pour une durée de traitement courte ;





# Questions

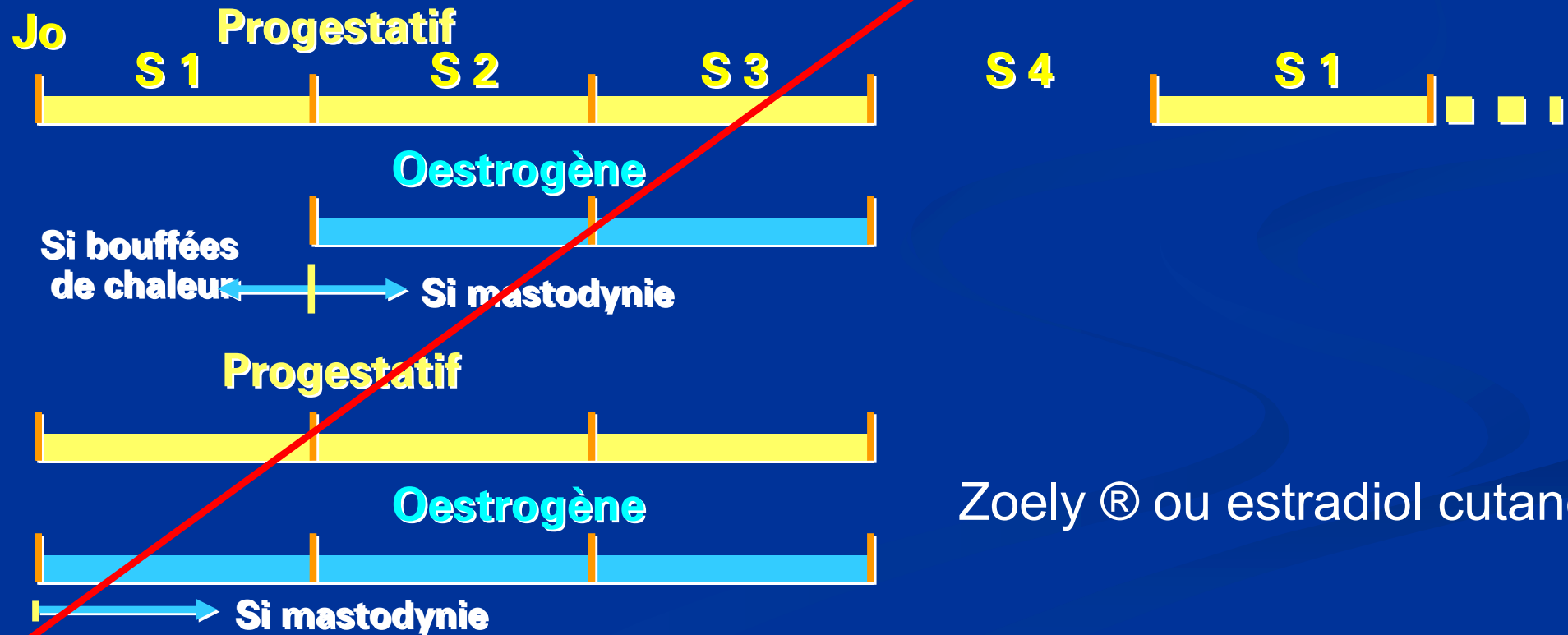
- Efficacité des POP
- Quid des autres progestatifs dienogest?
- Associations estroprogestatives et méningiomes? E4+DSP
- Autres risques cancers du sein, thromboses artériels, phlébites, perte osseuse des macroprogestatifs
- Antagonistes per os relugolix linzagolix



- Pas de traitement systématique
- Cycle
- Syndrome pré menstruel, Seins
- **BdC, carence estrogénique, contraception**
- Risques potentiels
- Cas particuliers

# Le schéma de freinage substitution

- Un progestatif antigonadotrope
- Administré 21 jours / 28
- Supplémentation oestrogénique naturelle



Zoely® ou estradiol cutané

# Questions



- Associations estroprogestatives
- Freinage substitution
- Zoely Qlaira
- Drovelis
- Antagonistes per os avec add back estradiol cutané + progestérone
- Place des traitements de l'insulino résistance cancers du sein et endomètre risque cardio vasculaire

# Cas particuliers



- Hystérectomie
- Antécédents de cancer du sein
- Endométriose adénomyose
- Risque artériel



# conclusions

- Période hormonalement compliquée
- Variabilité
- Traitement difficile variable
- Doutes sur l'innocuité thérapeutique reflux de l'utilisation de progestatifs

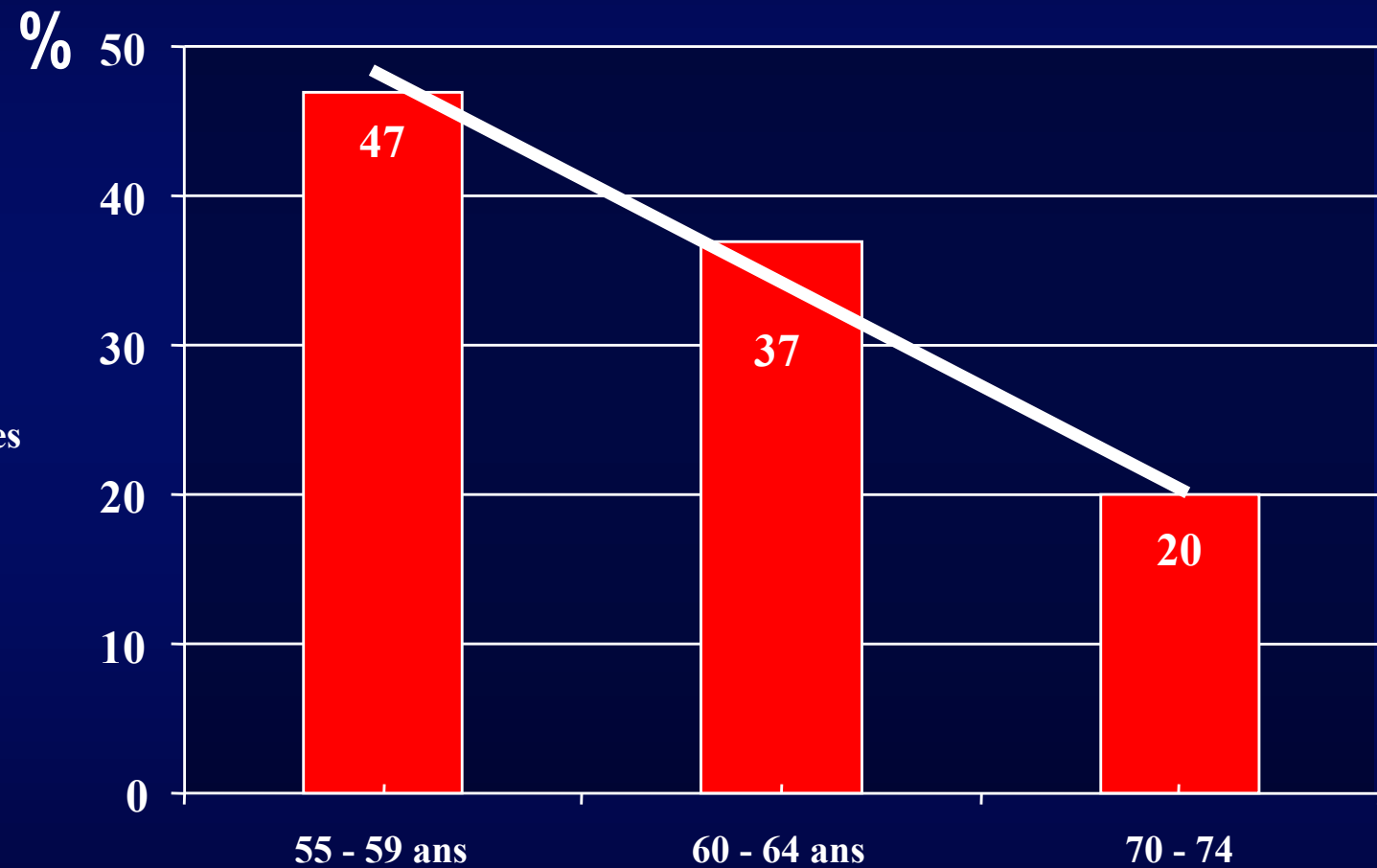
# Les manifestations de la ménopause

- Syndrome climatérique
- Bouffées de chaleur
- Troubles du sommeil
- Douleurs diffuses
- Syndrome génito urinaire sècheresse vaginale, troubles de la libido?
- Altération de la qualité de vie
  
- A plus long terme, origines mixtes ménopause-age
- Vieillesse cutané
- Sarcopénie
- Ostéoporose
- Incontinences d'urines
- Maladies coronarienne
- Démences, maladie d'Alzheimer

# Persistance des bouffées de chaleur selon l'âge

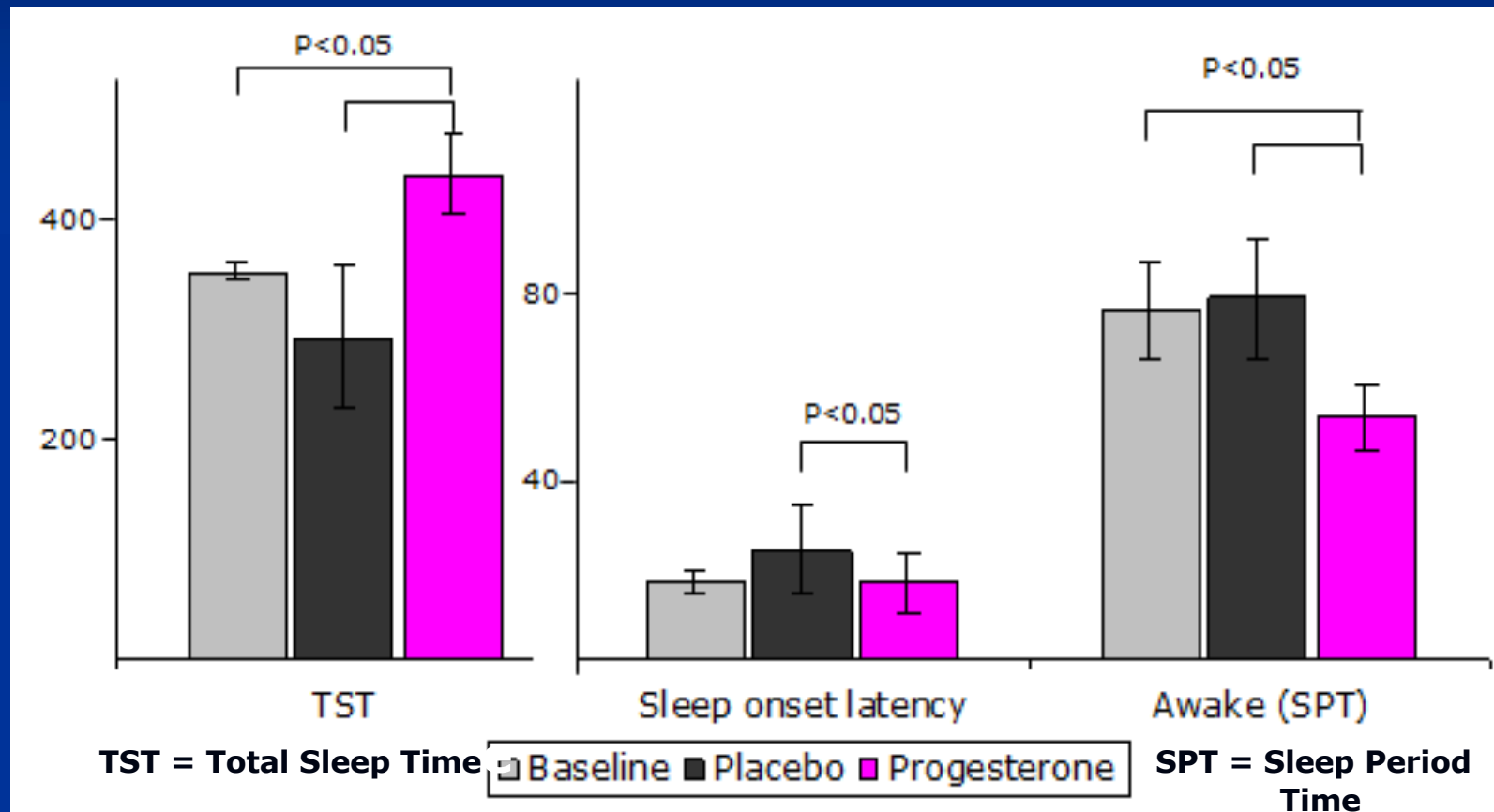
- n = 2763 (HERS)
- En moyenne = 18 ans
- post-ménopause
- Âge = 67 (55 – 88)
- 99 % = non hystérectomisées

■ Fréquente  
ou très fréquente





# La progestérone prévient les perturbations du sommeil



\* Paramètres EEG avant le traitement (Baseline), à J21 Placebo ou traitement avec de la progestérone (300mg/j)  
TST = Total Sleep Time  
SPT = Sleep Period Time

Women's Health Initiative

# WHI CEE/MPA Results: Overall Relative and Attributable Risk

2002

*Women 50 to 79 Years of Age at Baseline*

Event	Overall HR	Confidence Intervals		Attributable Risk per 10,000 Women/Year	Benefit per 10,000 Women/Year
		95% Nominal	95% Adjusted		
CHD	1.24	1.00–1.54	0.97–1.60	6	
Breast cancer	1.24	1.01–1.54	0.97–1.59	8	
Strokes	1.31	1.02–1.68	0.93–1.84	7	
VTE	2.11	1.58–2.82	1.26–3.55	18	
PE	2.13	1.39–3.25	0.99–4.56	8	
Colorectal cancer	0.56	0.38–0.81	0.33–0.94		7
Hip fractures	0.67	0.47–0.96	0.41–1.10		5
Total fractures	0.76	0.69–0.83	--		47

Cauley JA, et al. *JAMA*. 2003;290:1729-38; Chlebowski RT, et al. *N Engl J Med*. 2004;350:991-1004; Chlebowski RT, et al. *JAMA*. 2003;289:3243-53; Manson JE, et al. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34; Wassertheil-Smoller S, et al. *JAMA*. 2003;289:2673-84; Writing Group for the WHI Investigators. *JAMA*. 2002;288:321-33.

Women's Health Initiative

2004

# WHI CEE-Along Results: Overall Relative and Attributable Risk

*Women 50 to 79 Years of Age at Baseline*

Event	Overall HR	Confidence Intervals		Attributable Risk per 10,000 Women/Year	Benefit per 10,000 Women/Year
		95% Nominal	95% Adjusted		
CHD	0.91	0.75–1.12	0.72–1.15		5
Breast cancer	0.77	0.59–1.01	0.57–1.06		7
Strokes	1.39	1.10–1.77	0.97–1.99	12	
VTE	1.33	0.99–1.79	0.86–2.08	7	
PE	1.34	0.87–2.06	0.70–2.55	3	
Colorectal cancer	1.08	0.75–1.55	0.63–1.86	1	
Hip fractures	0.61	0.41–0.91	0.33–1.11		6
Total fractures	0.70	0.63–0.79	0.59–0.83		56

# Cancer du sein

# WHI....



- Etude randomisée double aveugle femmes âgée de 63 ans en moyenne
- Un sur risque variable suivant les publications entre 1,24-1,28 souvent à la limite de la significativité statistique
- En 2006 l'élévation ajustée sur d'autres facteurs de risque n'est plus statistiquement significative :  $RR = 1,20 (0,94-1,53)$  (Anderson GL Maturitas 2006)
- Pas d'élévation du risque en l'absence de traitement antérieur: 1,09 (0,86-1,40)
- Pas d'élévation du risque jusqu'à 7 ans de prise: 1,23 (0,90-1,67)
- Le risque est plus élevé chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes
- Promotion de cancers sous-jacents?



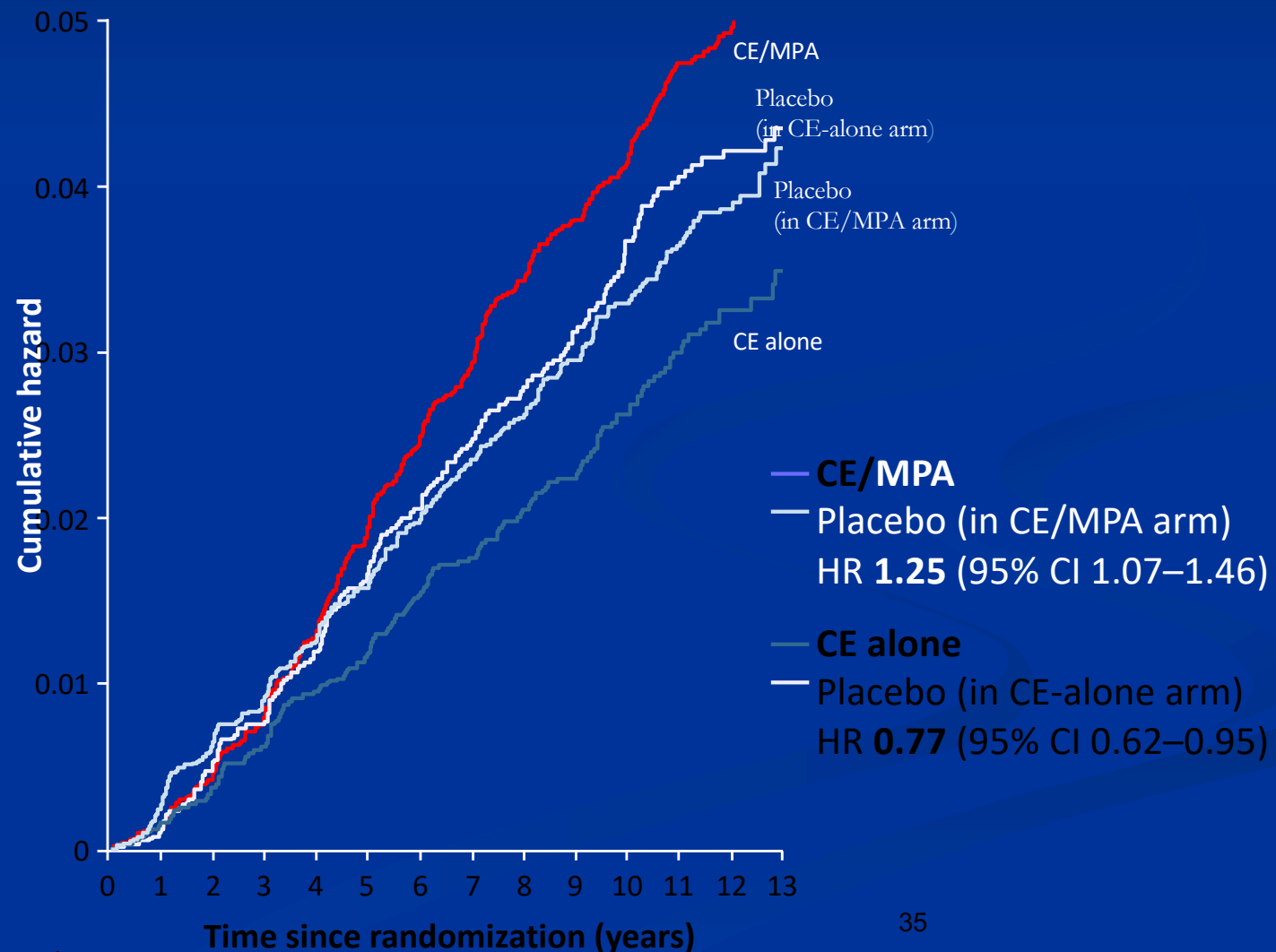
# ECE et cancer du sein: WHI

- 10 739 femmes ménopausées ayant eu une hystérectomie randomisées entre:
  - ECE 0,625 mg/j (5310)
  - Placebo (5429)
- Médiane de suivi 11,8 ans (9,1-12,9)
- Durée médiane d'utilisation des estrogènes: 5,9 ans (2,5-7,3)
- Réduction de l'incidence de la survenue d'un cancer du sein sous ECE: **HR = 0,77 (0,62-0,95)** , HR = 0,68 (0,49-0,95) chez les femmes les ayant réellement pris

# Risque de Cancer du Sein entre ECE+MPA et ECE seuls dans la WHI



Cumulative hazards, adjusted for age and race/ethnicity, for invasive breast cancer by randomization assignment in the WHI CE-alone and CE/MPA trials



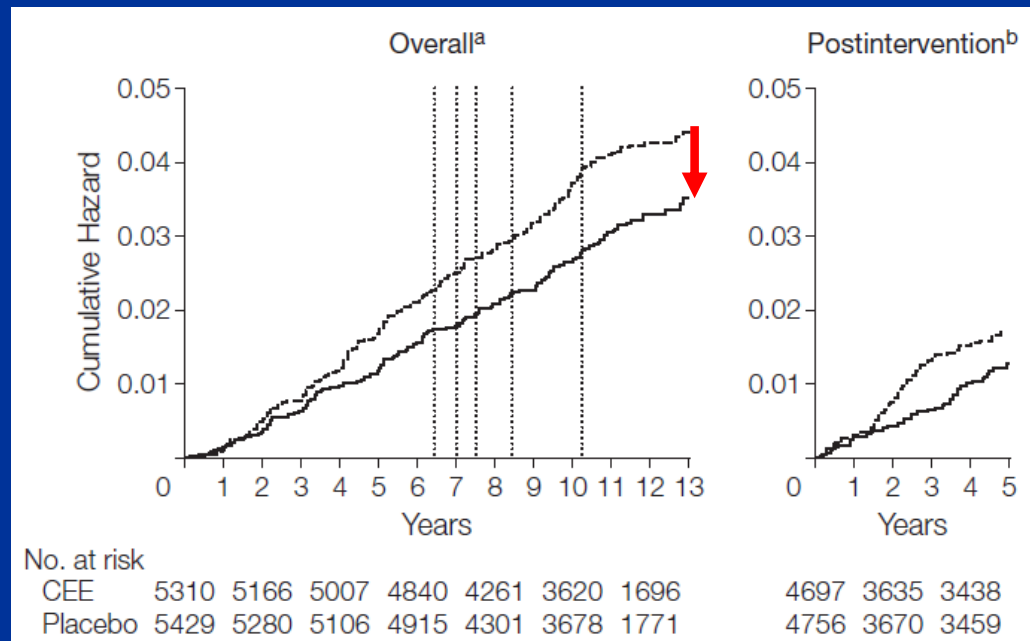
# Cancer du sein invasif avec ECE seuls : persistance de l'effet protecteur à long terme

Étude randomisée et contrôlée



## Cancers du sein invasifs

HR 0,77  
(0,62-0,95)  
 $p < 0,02$



Réduction de 23% du  
risque de cancer invasif

Persistance du bénéfice 6 ans  
après l'arrêt de ECE





# Estrogènes et cancer du sein

- Étude WHI « observationnelle » : 26 525 femmes ménopausées entre 50 et 79 ans et ayant eu une hystérectomie, recrutées entre 1993 et 1998 et suivies jusqu'en 2005
- Moyenne de suivi: 8,2 ans
- Pas de différence de risque de survenue d'un cancer du sein infiltrant entre 0,625 mg d'ECE et des doses inférieures: HR = 0,99 (0,65-1,48)
- Pas de différence de risque entre les estrogènes transdermiques et l'ECE et HR = 0,75 (0,47-1,19)
- Pas de différence entre l'oestradiol oral et l' ECE et HR = 1,20 (0,84-1,39)
- Pas de différence majeure en fonction du type d'estrogènes

# E3N/MGEN

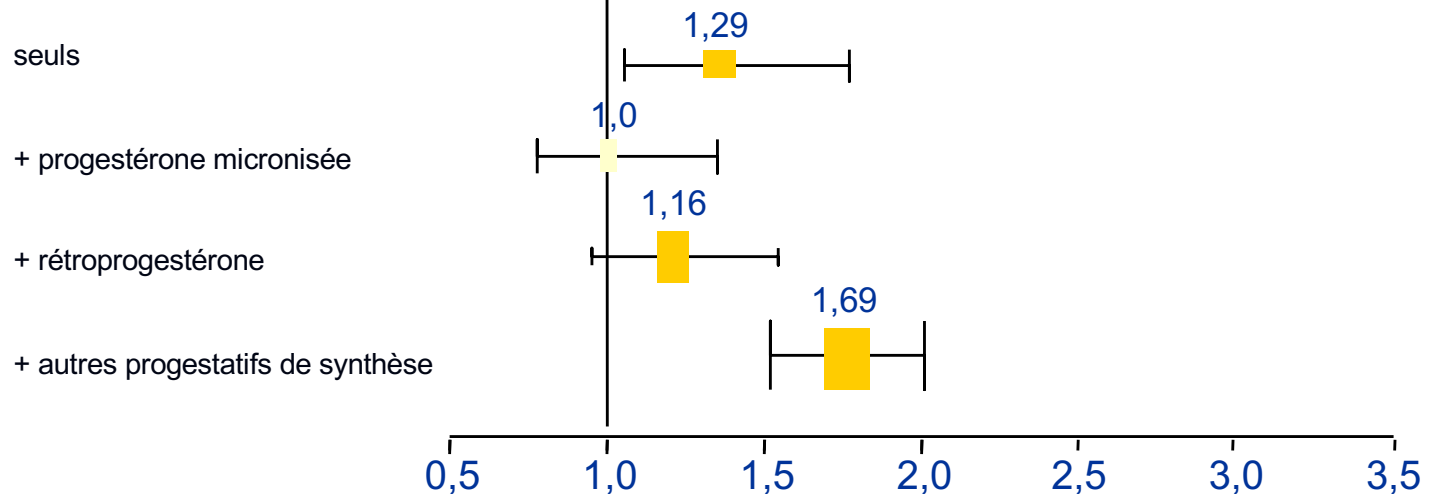


- Étude de cohorte menée entre 1990 et 2002
- 8,1 ans de moyenne de suivi
- 2354 cas de cancers du sein apparus parmi 80377 femmes:
  - Estrogènes seuls RR = 1,29 (1,02-1,65)
  - Estrogènes + progestérone: RR = 1,00 (0,83-1,22)
  - Estrogènes + dydrogestérone: RR = 1,16 (0,94-1,43)
  - Estrogènes + autres progestatifs: RR = 1,69 (1,50-1,91)

# Association entre différents THS et risque de cancer du sein E3N



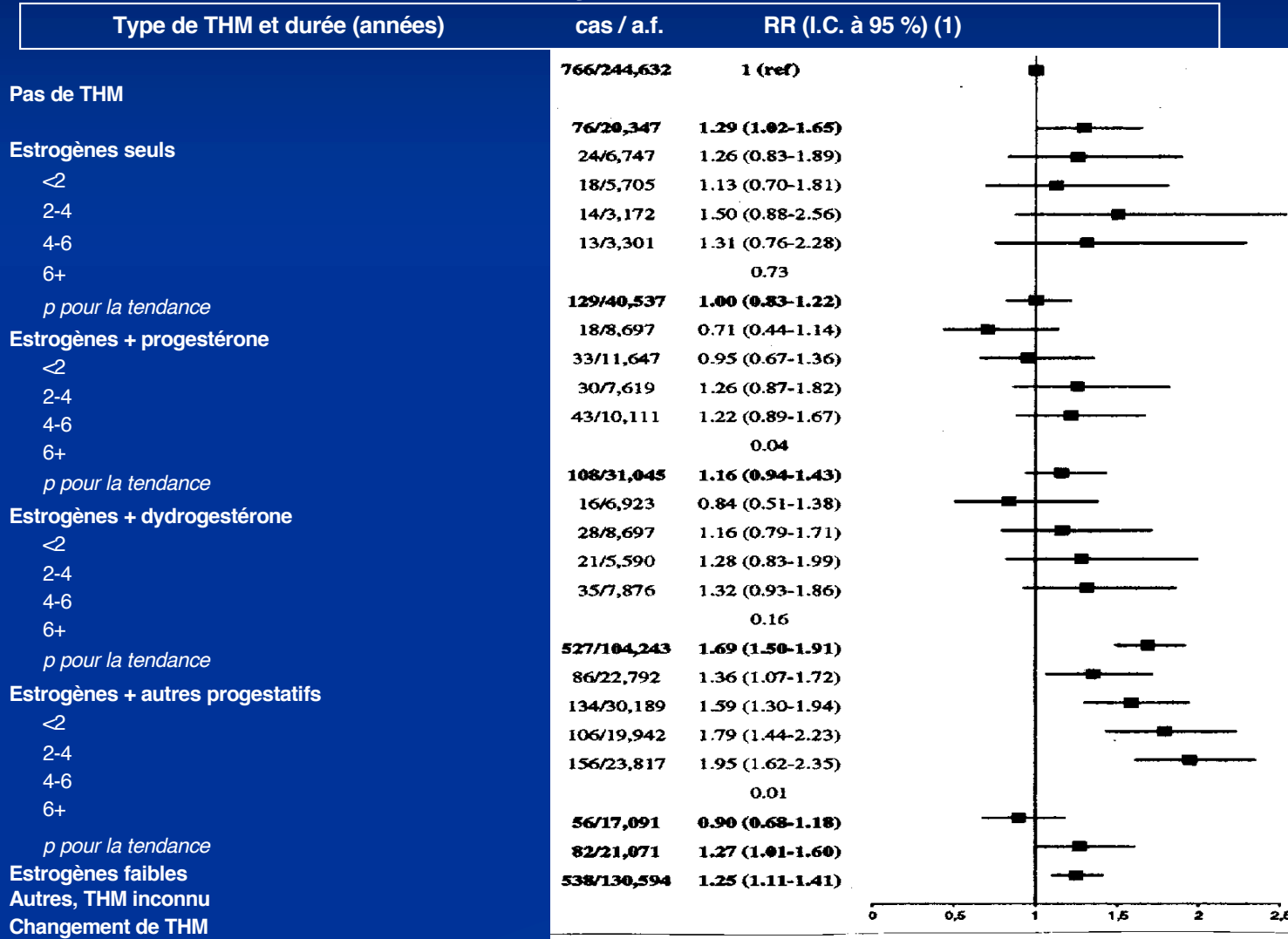
## Estrogènes



**Pas d'augmentation du risque de cancer du sein avec l'association  
estrogènes-progestérone naturelle RR= 1 et rétroprogestérone (RR = 1,16)**

## ETUDE E 3 N

### Résultats en fonction du type et de la durée du traitement



## Étude finlandaise: risques en fonction des progestatifs (pour $\geq 5$ ans)

Progestatifs	N	SIR	IC
Ac norethistérone	24 093	2,03	1,88-2,18
MPA	19 299	1,64	1,49-1,79
Dydrogestérone	1014	1,13	0,49-2,22
Autres	5804	2,07	1,76-2,04
Mixtes	39 727	1,73	1,61-1,84

# BRCA 1 ET 2, THS après annexectomie métaanalyse



- 1100 patientes
- HR = 0,98 (0,63-1,52) 2 études prospectives
- HR = 1,01 (0,66-1,54) 3 études
- Estrogènes seuls versus estrogènes + progestatifs: OR = 0,53 (0,25-1,15) 2 études prospectives
- Estrogènes versus estrogènes + progestatifs: OR = 0,62 (0,29-1,31) 3 études
- Faut-il effectuer une hystérectomie??



## ECE et cancer du sein

- Réduction de la mortalité sous ECE:  $HR = 0,62$  (0,39-0,97)  $p = 0,04$  (30 décès sous estrogènes, 50 sous placebo)
- Réduction de la mortalité par cancer du sein (6 versus 16)  $HR = 0,37$  (0,13-0,91)  $p = 0,03$
- Pas de réduction significative de l'incidence en cas de maladie bénigne des seins ou d'antécédent familial au premier degré



# THM et mortalité par cancers étude WHI

27 347 femmes, 18 ans de suivi

Cancer du sein	Nombres (%)	HR
ECE + MPA	61 (0,043) / 40 (0,030)	1,44 (0,97-2,15); p = 0,07
ECE seuls	22 (0,025) / 41 (0,046)	<b>0,55 (0,33-0,92); p = 0,02</b>

Cancers autres	Mortalité THM	Mortalité placebo	HR
ECE + MPA	8,3%	7,9%	1,06 [0,95-1,18]; P = 0,31
ECE seuls	8%	8,1%	0,99 [0,86-1,13]; P = 0,86
<b>Global tous cancers</b>	<b>8,2%</b>	<b>8%</b>	<b>1,03 [0,95-1,12]; P = 0,50</b>

Manson JE, JAMA. 2017;318(10):927-938





# THM et mortalité : étude danoise

- Étude de cohorte danoise 29 243 femmes âgées de 50 à 64 ans

	5 years of follow-up			10 years of follow-up			15 years of follow-up			20 years of follow-up		
	<i>n</i>	HR <sup>a</sup>	95% CI	<i>n</i>	HR <sup>a</sup>	95% CI	<i>n</i>	HR <sup>a</sup>	95% CI	<i>n</i>	HR <sup>a</sup>	95% CI
Mortality	510	0.85	0.69-1.05	1479	0.94	0.84-1.06	2931	1.00	0.92-1.08	4,098	1.00	0.93-1.07
CVD mortality	94	0.54	0.32-0.92	253	0.78	0.58-1.06	469	0.92	0.74-1.14	671	0.93	0.78-1.11
CRC mortality	36	1.05	0.51-2.17	98	0.67	0.41-1.09	179	0.65	0.46-0.93	222	0.64	0.46-0.89
BC mortality	33	0.67	0.28-1.60	114	1.24	0.82-1.87	230	1.33	1.00-1.77	308	1.34	1.05-1.72

décès dont 2155 par cancers



# Mortalité, THS et cancer du sein

- Méta-analyse de 40 études de cohorte et 2 études cas témoins:  
1 756 833 femmes
- Utilisation d'un THS avant le diagnostic:
  - Risque de décès par cancer du sein: HR = 0,88 (0,81-0,97)
  - Risque de décès toutes causes: HR = 0,79 (0,69-0,90)
- Utilisation en cours au moment du diagnostic:
  - Risque de décès par cancer du sein: HR = 0,82 (0,75-0,89)
  - Risque de décès toutes causes: HR = 0,72 (0,61-0,85)
- Utilisation d'un THS après le diagnostic
  - Risque de décès par cancer du sein: HR = 0,34 (0,21-0,53)
  - Risque de décès toutes causes: HR = 0,42 (0,29-0,62)

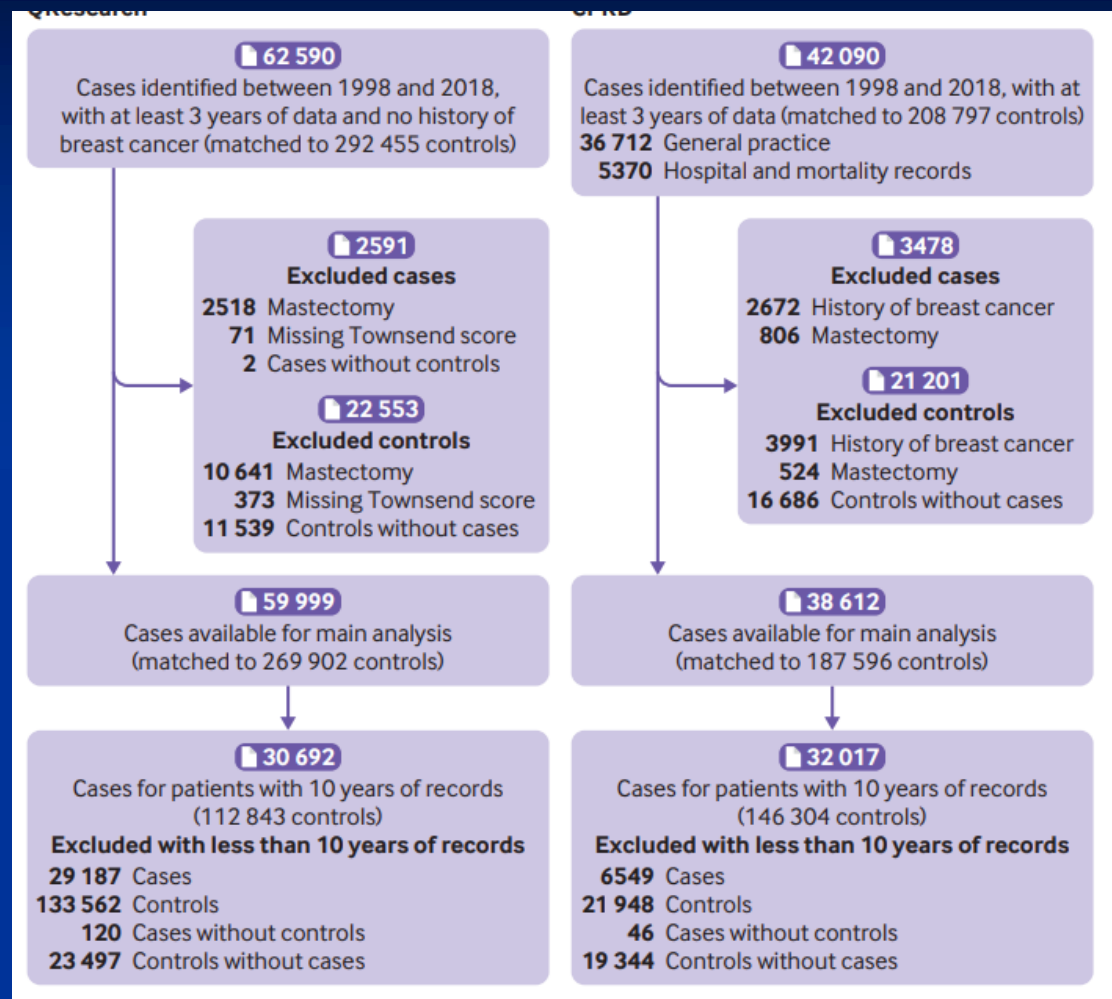
# THM et cancer du sein :

## Rappels

	RR (tous THS)
WHI E + P	1,26 (1,00 – 1,59)
WHI E seuls	0,77 (0,59 – 1,01)
MWS	1,66 (1,58 – 1,75)
E3N	1,29 (1,02 – 1,65)
E + Progestérone	1,00 (0,83 – 1,22)
E + Dydrogestérone	1,16 (0,94 – 1,43)

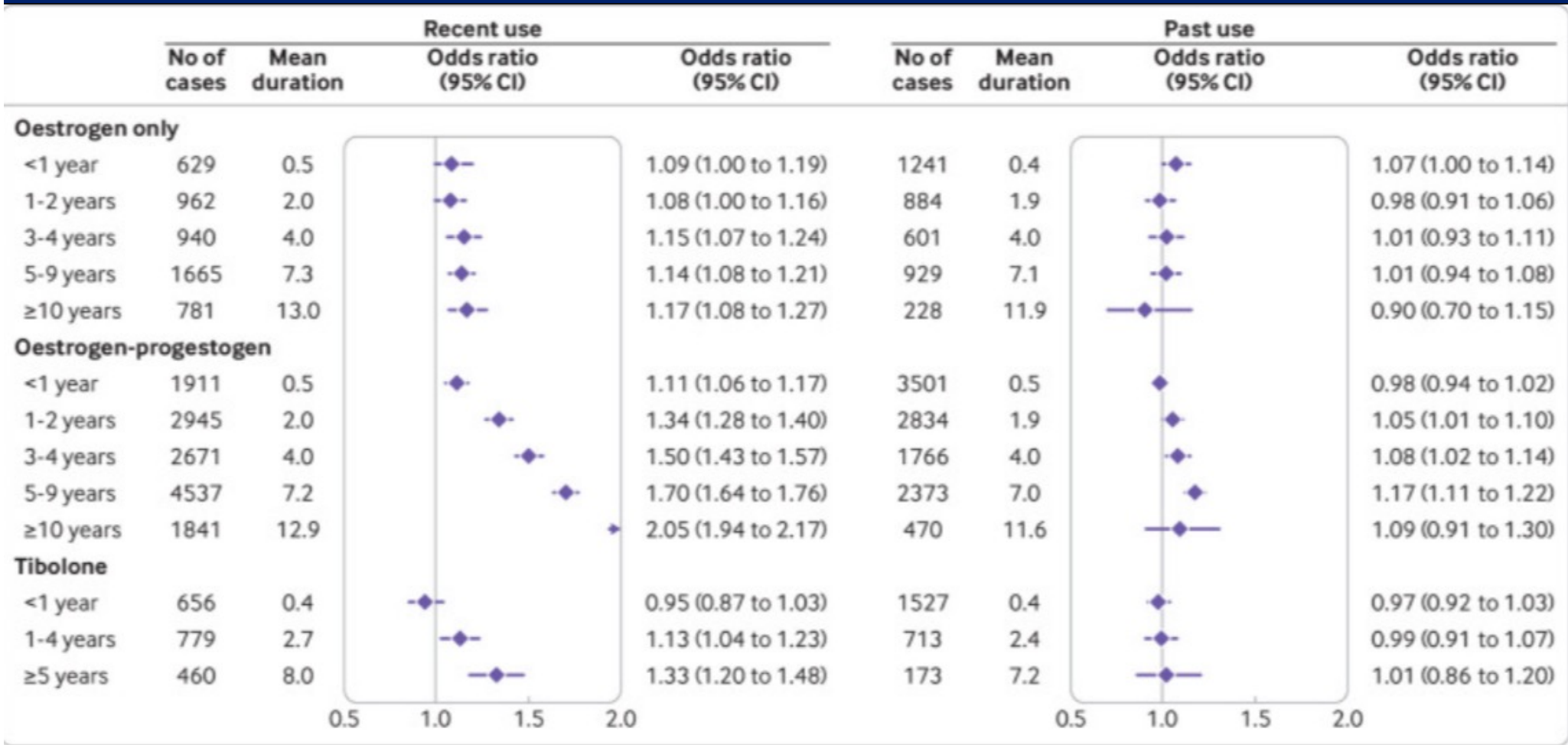
# Etudes récentes

UK general practices contributing to QResearch or Clinical Practice Research Datalink (CPRD), linked to hospital, mortality, social deprivation, and cancer registry (QResearch only) data.

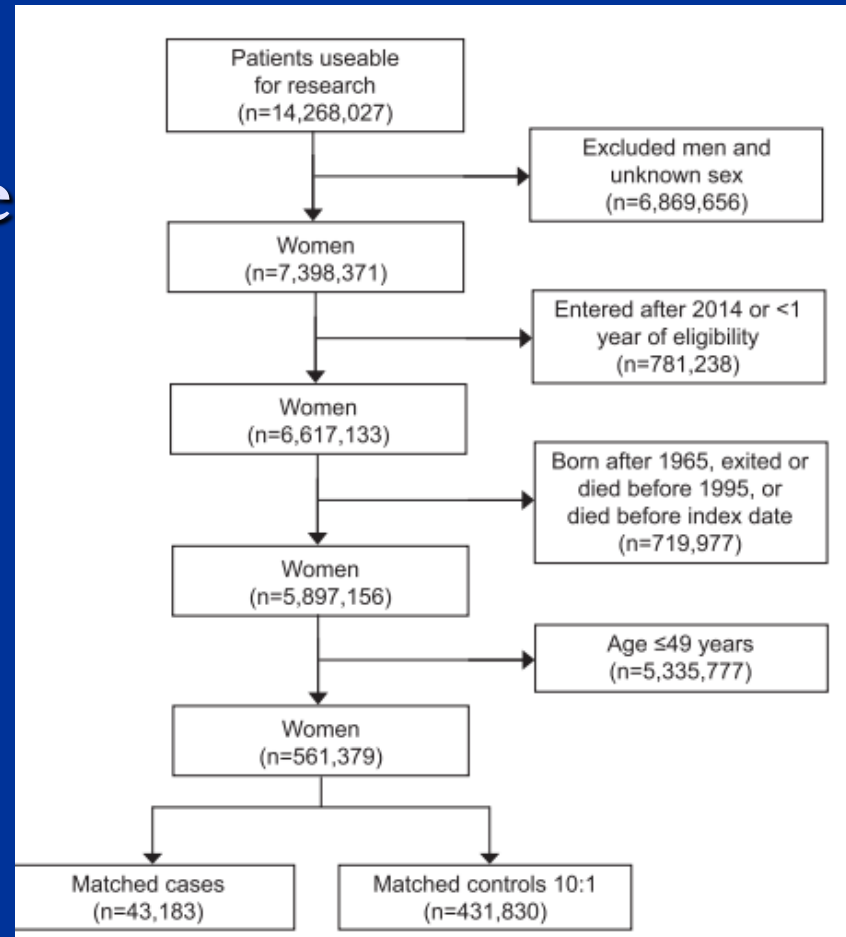


Cas 98611 témoins 457498 suivi 1998-2018

Vinogradova BMJ 2020;371:m3873 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3873>



# U.K. Clinical Practice Research Datalink. Suivi 7,5 ans





**Table 2. Hormone Use Among Women With Breast Cancer and Women in the Control Group**

Type of Hormone	Control Group (n=431,830)	Case Group (n=43,183)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Ever any menopausal HT*	62,753 (14.5)	7,280 (16.9)	1.19 (1.16–1.23)	1.12 (1.09–1.15)
Estrogen <sup>†</sup>				
No estrogen	373,019 (86.4)	36,391 (84.3)	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
Bioidentical	21,579 (5.0)	2,487 (5.8)	1.18 (1.13–1.23)	1.04 (1.00–1.09)
Animal-derived	28,184 (6.5)	3,311 (7.7)	1.20 (1.16–1.25)	1.01 (0.96–1.06)
Both	9,048 (2.1)	994 (2.3)	1.13 (1.05–1.20)	0.96 (0.89–1.03)
Progestogen <sup>‡</sup>				
No progestogen	410,256 (95.0)	40,352 (93.4)	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
Bioidentical	125 (0.03)	12 (0.03)	0.98 (0.54–1.77)	0.99 (0.55–1.79)
Synthetic	21,434 (5.0)	2,817 (6.5)	1.34 (1.28–1.39)	1.28 (1.22–1.35)
Both	15 (0.0)	2 (0.0)	—	—





# Comment comprendre la différence suivant le progestatif?

- C'est l'effet progestérone qui augmente les cancers du sein: effet puissance durée âge Coelingh Benning Breast Canc Res 2023;25:
- Effets pléiotropes des progestatifs:
  - Insulino résistance. L'insuline a des effets mitogènes. Les progestatifs ont un effet d'insulino résistance absent avec la progestérone . Les estrogènes augmentent l'insulino sensibilité Jamin J Canc Ther 2010;1:43-7
  - Effets sur les adipocytokines Hou Chinese Med J 2007;120:1592-6 Jamin Gynecol Obstet Fertil 2010;38:1-3
  - Effets différents sur les oncogènes Lalitikumar Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 4123
- Relation entre densité mammaire et cancers du sein Azum Breast Canc Res Treat 2020;182:555-79 JiangJ AMA Oncol. 2023;9(6):808-814. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0434

Les estrogènes +progestatifs augmentent la densité mammaire ce qui n'est pas le cas avec la progestérone Stute Climateric 2018;21:111-22

# Influence du type de THM sur les gènes impliqués dans le risque de cancer du sein

**Table 4.** Between treatment effects [a] (CEE/MPA vs. E<sub>2</sub>/P FC ratios) from Q-PCR of the thirteen genes affecting the IPA function “breast carcinoma”. [b]: Literature findings concerning increased expression of the respective gene on “breast carcinoma”.

Affymetrix ID	Genes	Predicted Effect [a]	Fold Change Ratio	Findings [b]
7937020	PRL	Increased	13.60	Increases
7980908	MKi-67	Affected	5.307	Affects
8089771	FBLN5	Affected	3.884	Affects
7912145	CD80	Affected	3.456	Affects
7965873	TNFRSF9	Increased	2.491	Increases
8122843	IGF1	Affected	1.708	Affects
8023646	ESR1	Increased	1.591	Increases
8135594	BCL-2	Increased	1.587	Increases
7951165	CAV1	Affected	1.518	Affects
8155849	PGR	Affected	1.226	Affects
8105111	ANXA1	Increased	1.062	Increases
7956120	FBXO4	Increased	-1.290	Decreases
7956120	ERBB3	Decreased	-1.741	Increases



# Conclusion

- Certains THM recrutent probablement des cancers RE+ infracliniques prés existants (durée d'apparition, pronostic, durée du sur-risque)
- Il peut exister également un biais d'avance au diagnostic (dépistage pronostic)
- Les estrogènes administrés seuls ont un effet bénéfique (incidence et mortalité) y compris chez les femmes avec une mutation BRCA
- Les données de mortalité sont globalement rassurantes
- Les données concernant les associations estrogènes progestérone(etro) naturelle sont rassurantes

# Cancer de l'endomètre

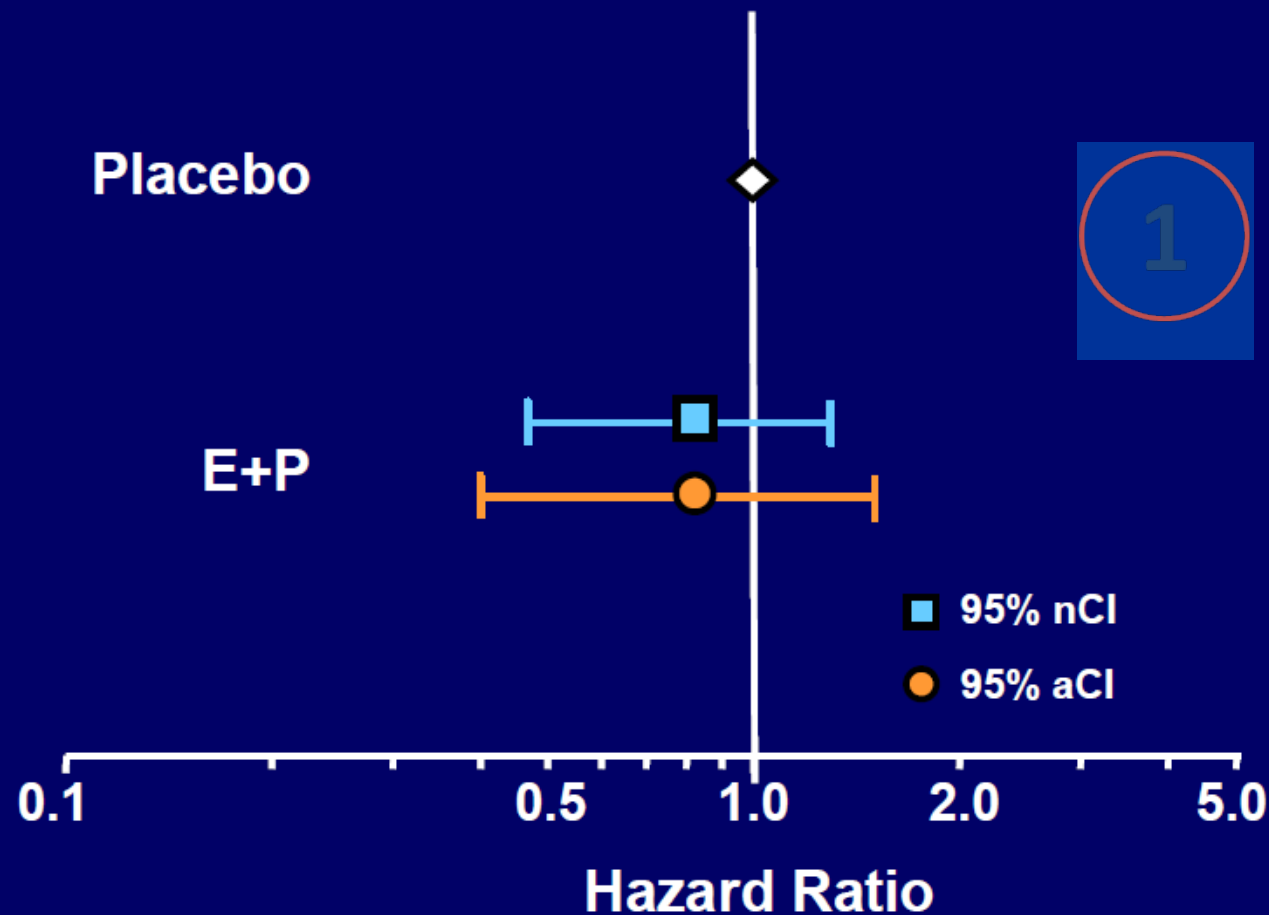
# Hyperplasies et cancer de l'endomètre



“Un traitement par estrogènes seuls augmente le risque d’hyperplasie de l’endomètre quelle que soit la dose et la durée du traitement entre 1 et 3 ans.

- Furness S *et al.* Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane database of Systematic reviews 2009, Issue 2

# WHI Results: Hazard Ratio for Endometrial Cancer With CEE/MPA



Incidence rate of endometrial cancer for the total study population was 62 cases per 100,000 person-years.  
Anderson GL, et al. *JAMA*. 2003;290:1739-48.



**Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial.**

## The Writing Group of the PEPI Trial

	Endometrial biopsy changes (n)					Total (n = 596)
	Placebo (n = 119)	Unopposed CEE (n = 119)	CEE + MPA (sequential) (n = 118)	CEE + MPA (continuous) (n = 120)	CEE + MP (sequential) (n = 120)	
Normal	116	45	112*	119*	114*	506 (85%)
Simple (cystic) hyperplasia	1	33 <sup>†</sup>	4	1	5	44 (7%)
Complex (adenomatous) hyperplasia	1	27 <sup>†</sup>	2	0	0	30 (5%)
Atypia	0	14 <sup>†</sup>	0	0	1	15 (2%)
Adenocarcinoma	1	0	0	0	0	1 (<1%)

\*,  $p = 0.16$  (normal vs. abnormal) vs. placebo; <sup>†</sup>,  $p < 0.001$  vs. placebo

### Etude randomisée en double aveugle de 3 ans

- Placebo
- CEE 0.625 mg/J
- EE, 0.625 mg/J + **MPA 10 mg/J** 12 jours/mois
- CEE 0.625 mg/J + **MPA, 2.5 mg/J/mois**
- CEE, 0.625 mg/J + **progestérone micronisée (MP) 200 mg/J** 12 jour/mois

1



# Dernière minute Bijuva®

- Bijuva mélange de 1mg d'estradiol et de 100 mg de progestérone en combiné continu vient d'avoir une AMM aux USA
- Une étude de phase 3 Replenish Trial confirme la protection endométriale n=
- Mirkin Maturitas 2015;81:28-35
- Lobo Obstet Gynecol 2018;132:161-70



**EPIC** = grande cohorte de 370000 femmes et 150 000 hommes(1992 and 2000 )  
23 centres dans 10 pays européens: Danemark, France, Allemagne, Grece, Italie,  
Hollande, Norvège, Espagne, Suède, UK.

2

- Au contraire des autres molécules, la “progestérone micronisée” montre une augmentation significative du risque de cancer endométrial

Characteristic	No. of Cases	No. of Noncases	Hazard Ratio	95% Confidence Interval	P for Heterogeneity
Progestin constituentd					
Micronized progesterone	26	2,231	2.42	1.53, 3.83	
Progesterone derivative	46	8,909	1.23	0.84, 1.79	
Testosterone derivative	46	13,685	1.09	0.74, 1.61	0.02

Fournier A, Dossus L, Mesrine S et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. Am J Epidemiol 2014;180(5):508-17.



2

E2 + progestérone micronisée : **HR = 1,80** ; IC95 : 1,38-2,34

E2 + dydrogestérone : **HR = 1,05** ; IC95 : 0,76-1,45

E2+ autres dérivés progestatifs: **HR = 0,79** ; IC95 : 0,60-1,05



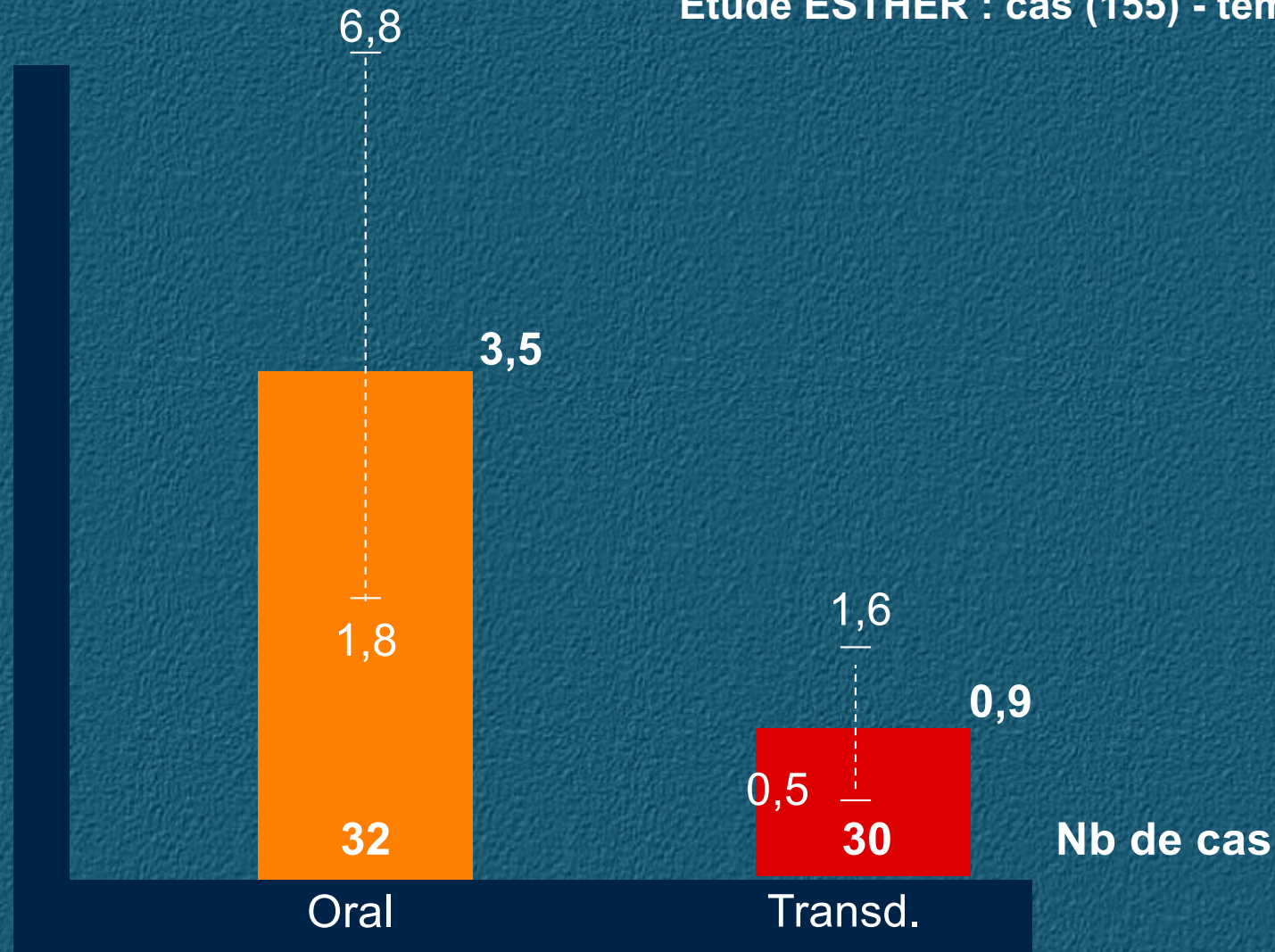
# Dydrogestérone (DYG) et endomètre

- 650 femmes ménopausées sur 1 an deux doses d'estradiol 1 et 2 mg en combiné continu la dose de 5mg protège l'endomètre Bergeron Maturitas 37 (2001) 191-19 Quereux Maturitas 2006;53:299-305
- 360 biopsie sur un traitement séquentiel E<sup>2</sup> 2mg+DYG 10mg 14j 1 hyperplasie 90% cycles réguliers Bergeron Gynecol Endocrinol 2000;14:275-81
- DYG 5 mg séquentiel suffisants si E<sup>2</sup> 1mg Ferenczy 2002;5:26-35

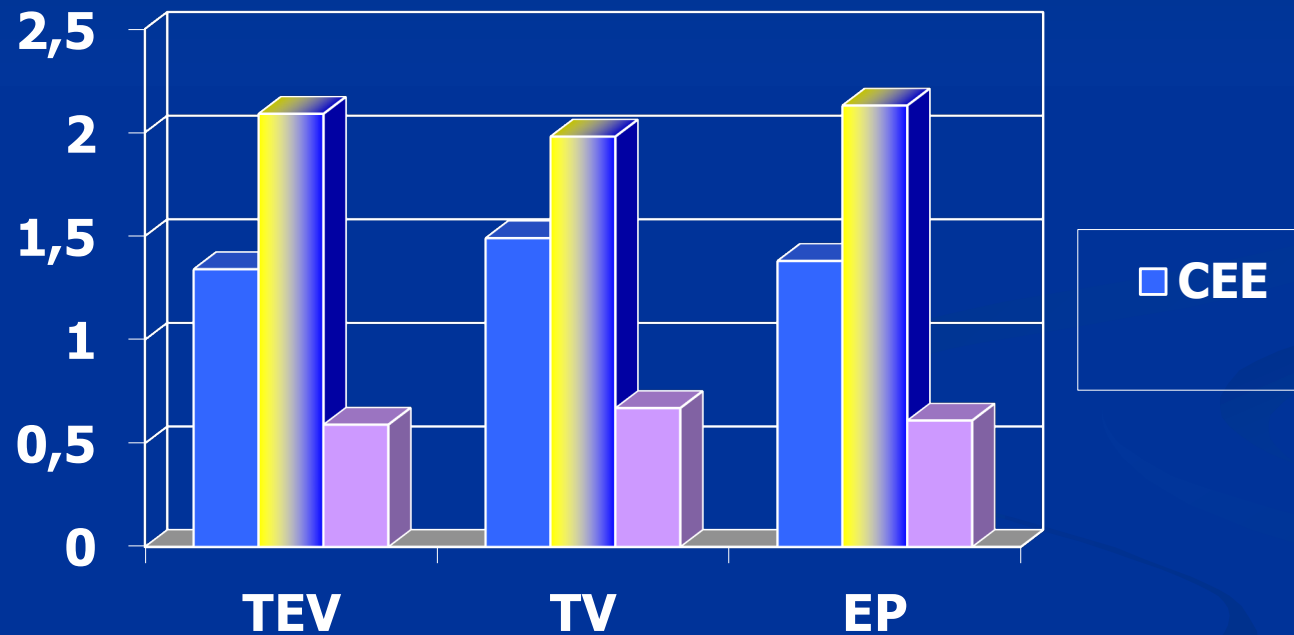
# Risques de TEV et EP

# Odds ratio du risque de thrombo-embolie veineuse THS per os/transd

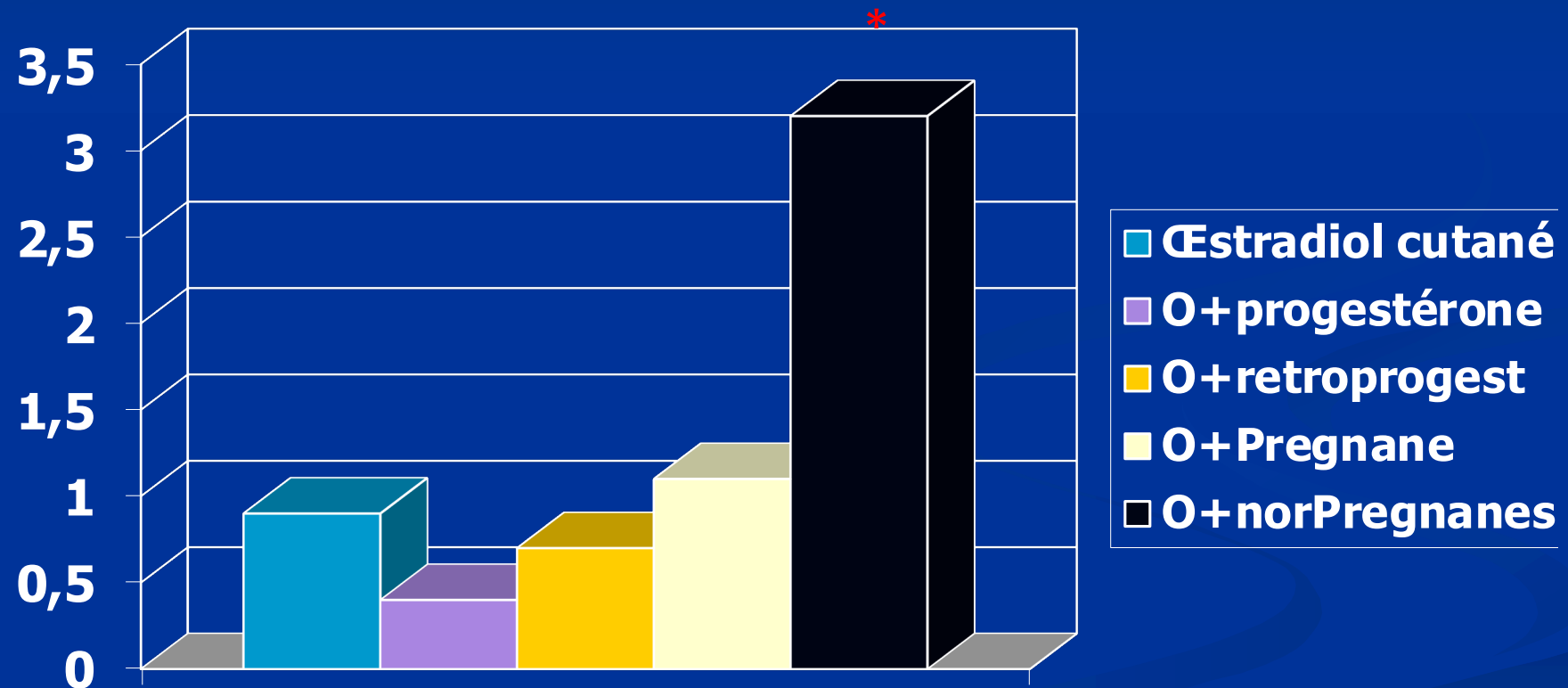
Etude ESTHER : cas (155) - témoins (381)



# Influence du progestatif pour les TEV dans WHI



# RR de TEV sous œstradiol cutané selon le type de progestatif associé

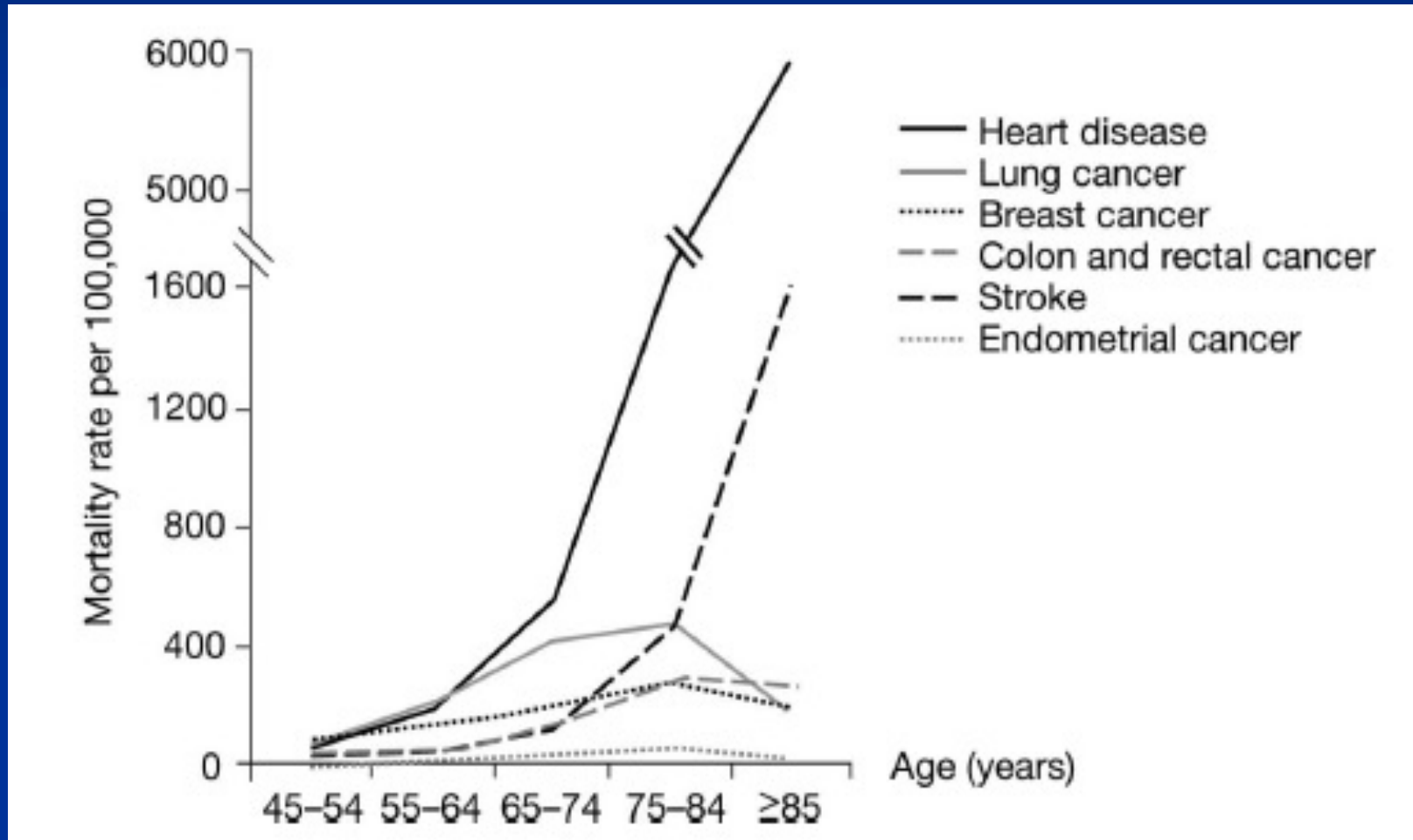


Scarabin,SFG,Helsinki,juin2005

# Risque coronarien

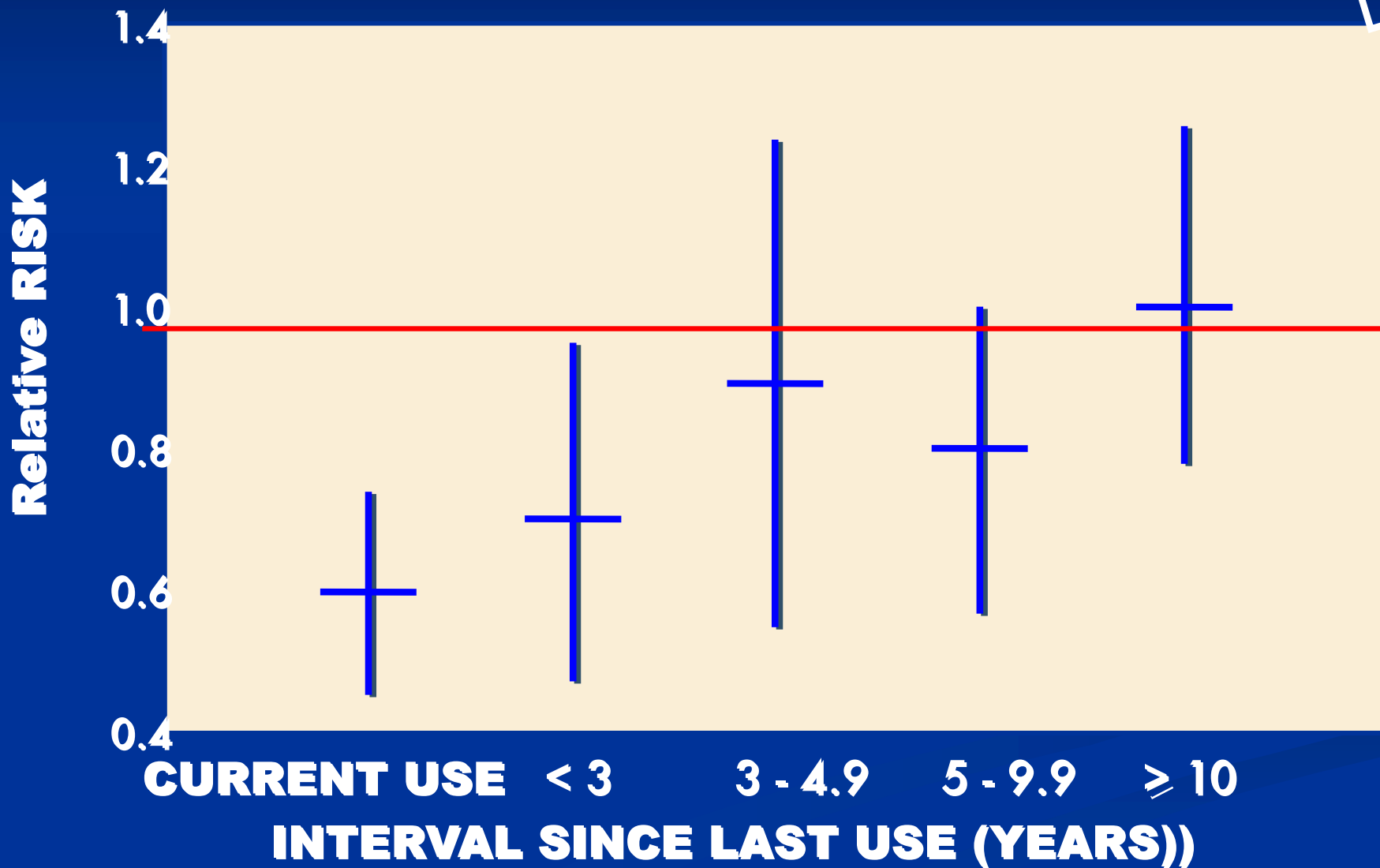


# Causes de mortalité chez la femme

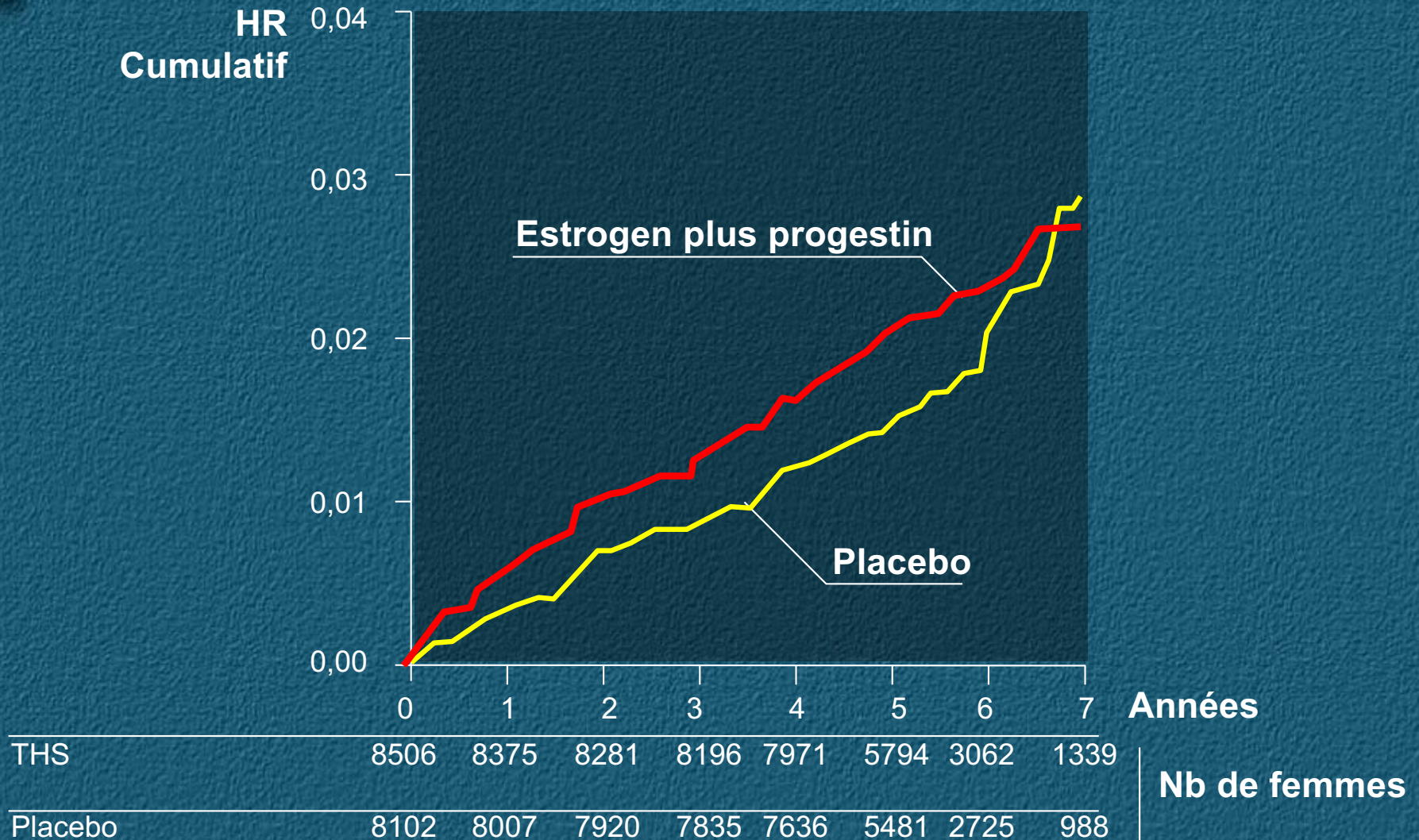


# C HD - (Nurses' Study)

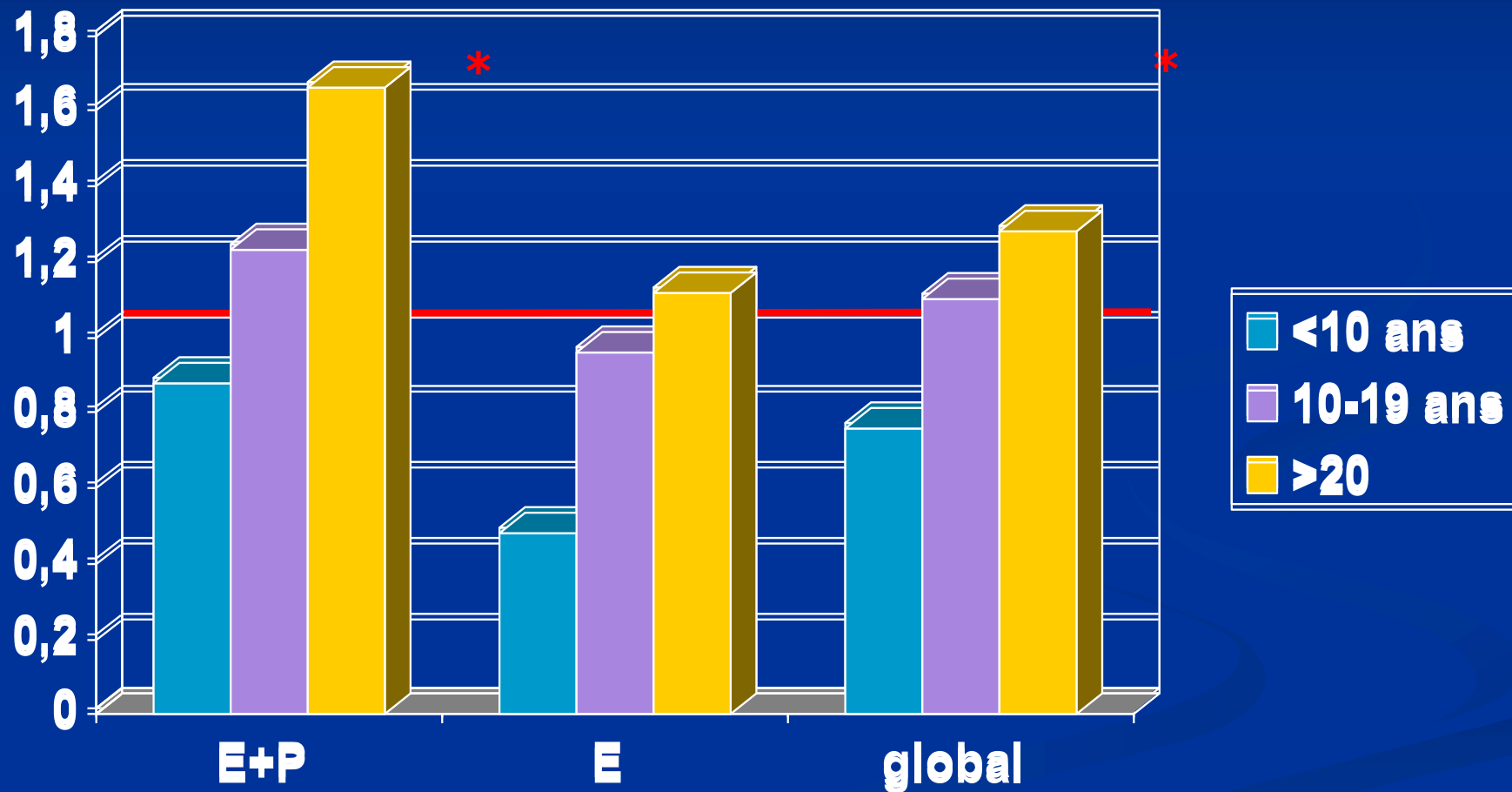
AVANT  
2002



# Etude WHI : évolution du risque coronarien au cours du temps



# WHI(s):RR DES CORONAROPATHIES ECE+ MPA SELON LE NOMBRE D'ANNEES DEPUIS LA MENOPAUSE



## Résultats étude DOBS

- Un THM débuté tôt et suivi pendant 10 ans diminue **significativement** ( $p < 0,015$ ) les événements CV (décès, infarctus du myocarde, défaillance cardiaque) versus absence de traitement

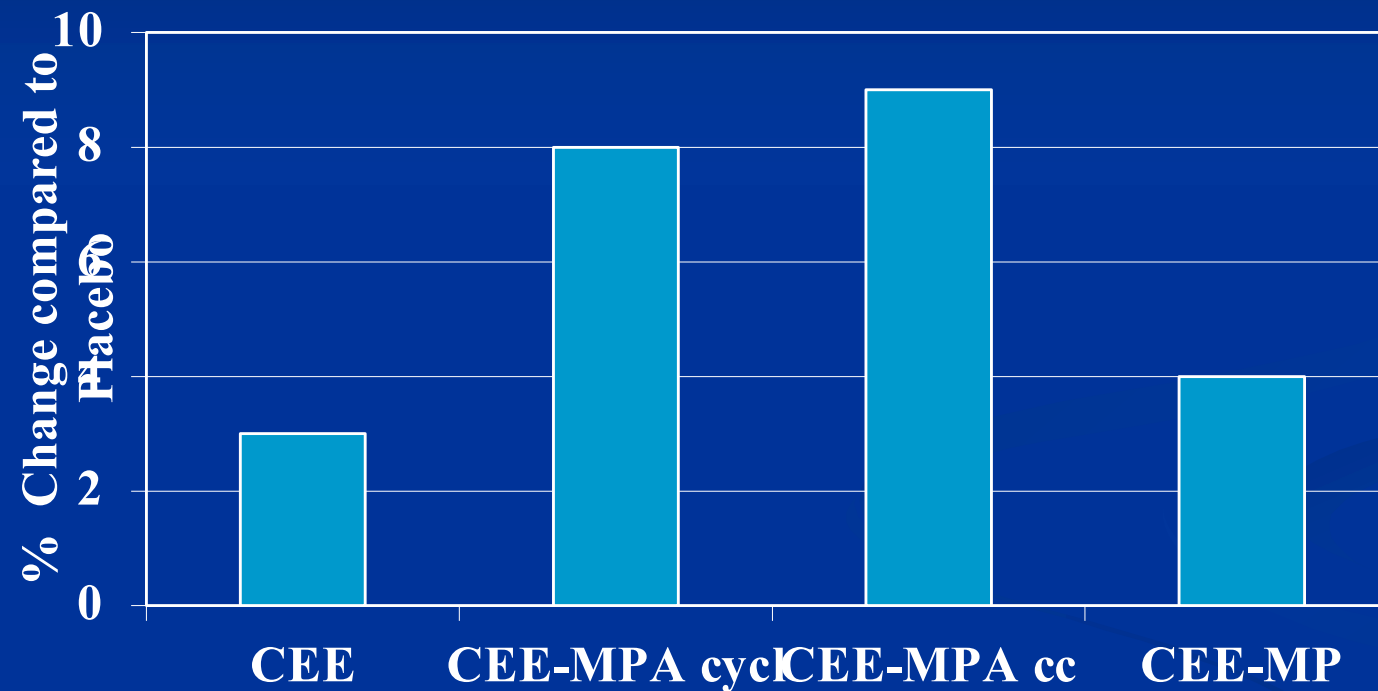
**Conclusions** After 10 years of randomised treatment, women receiving hormone replacement therapy early after menopause had a significantly reduced risk of mortality, heart failure, or myocardial infarction, without any apparent increase in risk of cancer, venous thromboembolism, or stroke.



# Fenêtre thérapeutique et progression de CIMT

- Le taux d'estradiol est inversement corrélé à l'épaisseur de l'intima média carotidienne CIMT lorsque l'apport d'E<sup>2</sup> est débuter dans les suites immédiates de la ménopause
- Pour les taux faibles 8,5MCM/an et les plus hauts 7,2mcm/an
- Le taux d'estradiol est corrélé à l'accroissement de CIMT lorsque les traitement par estradiol est débuté plus de 6 ans après la ménopause
- Pour les taux faibles 9,8 mcm/an et les plus hauts 11,7 mcm/an

# Progestatifs et glycémie 2h après prise de glucose PEPI

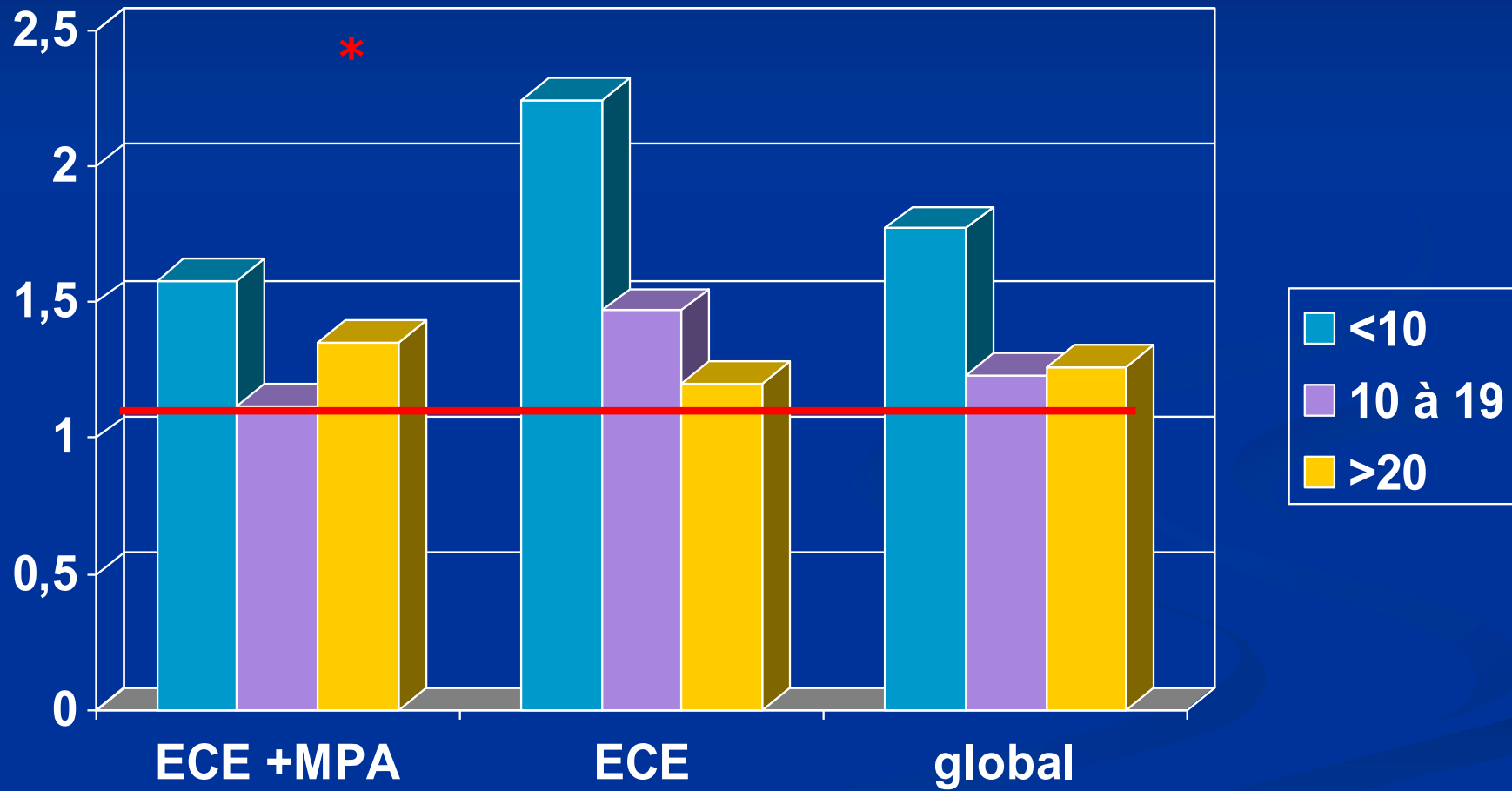


Barrett-Connor, Maturitas, 1997; 27: 261-74

# Le risque d'AVC

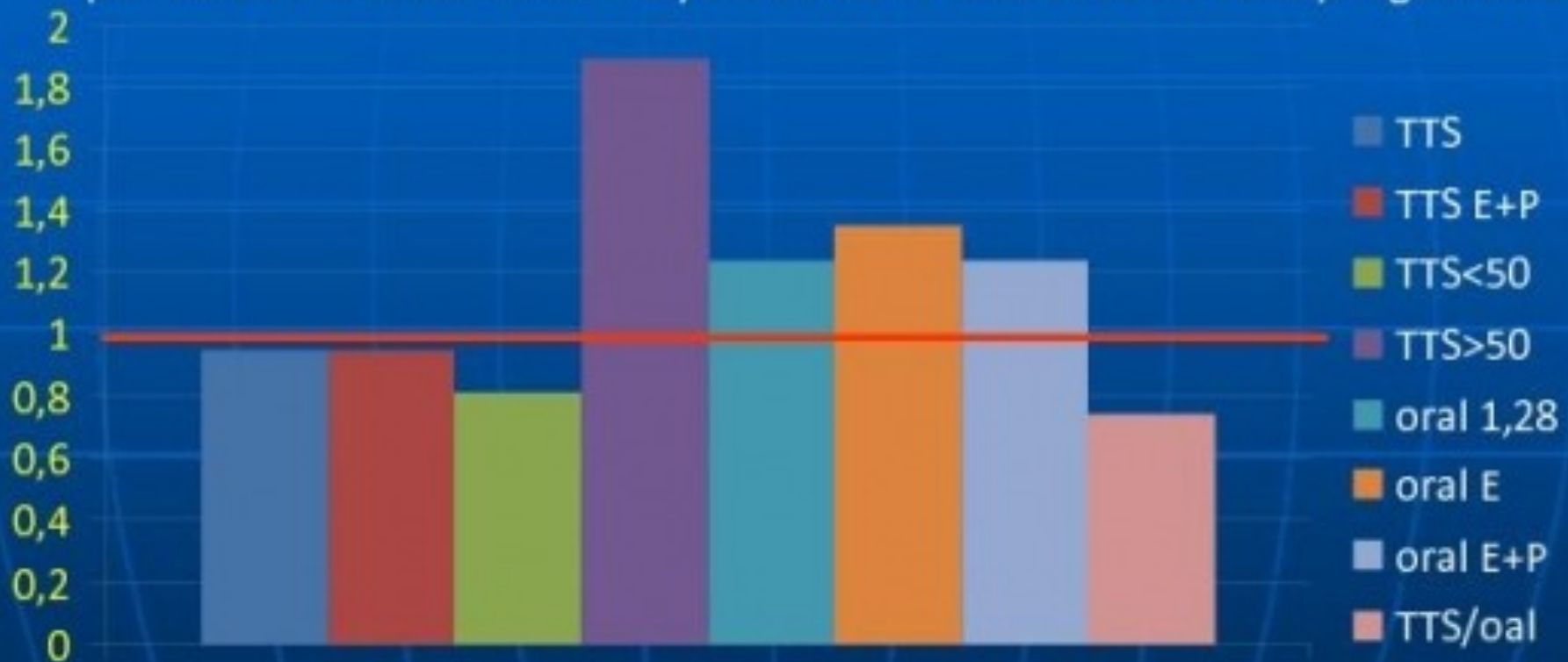


# WHI: RR d'AVC



# RR d'AVC suivant la voie d'administration

Lors du THM le risque d'AVC n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'estradiol par voie cutanée à doses moyennes ou faibles avec ou sans progestatifs

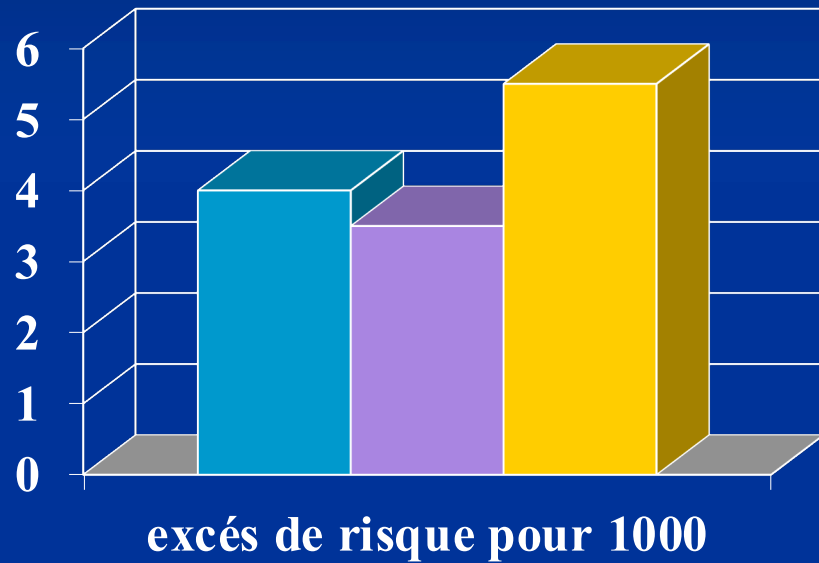


15 710 AVC ont été appariés à 59 958 témoins sur 20 ans  
Explication: Coagulation? Renine /angiotensine

N=15710 suivi 10 ans âge 50-79 ans

Renoux BMJ 2010;

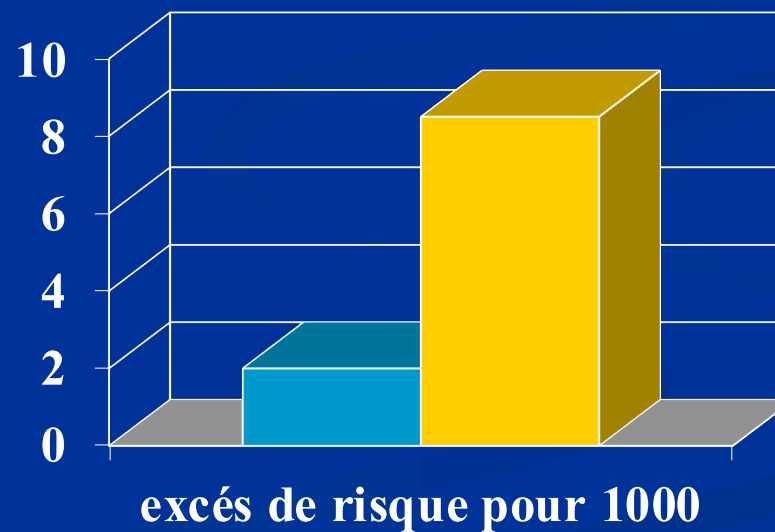
# Excès de risque d'événement coronariens



Rossouw, WHI, 2002

■ 50-  
59ans

AVC



■ 50-..

# Mortalité par infarctus et AVC augmentée dans l'année qui suit l'interruption du THM ?

Étude scandinave 2015

[J Clin Endocrinol Metab](#), 2015 Dec;100(12):4588-94. doi: 10.1210/jc.2015-1864. Epub 2015 Sep 28.

## Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy.

[Mikkola TS](#)<sup>1</sup>, [Tuomikoski P](#)<sup>1</sup>, [Lytinen H](#)<sup>1</sup>, [Korhonen P](#)<sup>1</sup>, [Hoti F](#)<sup>1</sup>, [Vattulainen P](#)<sup>1</sup>, [Gissler M](#)<sup>1</sup>, [Ylikorkala O](#)<sup>1</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**CONTEXT:** Current guidelines recommend annual discontinuation of postmenopausal hormone therapy (HT) to evaluate whether a woman could manage without the treatment. The impact of HT on cardiovascular health has been widely studied, but it is not known how the withdrawal of HT affects cardiovascular risk.

**OBJECTIVE:** We evaluated the risk of cardiac or stroke death after the discontinuation of HT. Design, Patients, Interventions, and Main Outcome Measures: Altogether 332 202 Finnish women discontinuing HT between 1994 and 2009 (data from National Reimbursement register) were followed up from the discontinuation date to death due to cardiac cause (n = 3177) or stroke (n = 1952), or to the end of 2009. The deaths, retrieved from the national Cause of Death Register, were compared with the expected number of deaths in the age-standardized background population. In a subanalysis we also compared HT stoppers with HT users.

**RESULTS:** Within the first posttreatment year, the risk of cardiac death was significantly elevated (standardized mortality ratio; 95% confidence interval 1.26; 1.16-1.37), whereas follow-up for longer than 1 year was accompanied with a reduction (0.75; 0.72-0.78). The risk of stroke death in the first posttreatment year was increased (1.63; 1.47-1.79), but follow-up for longer than 1 year was accompanied with a reduced risk (0.89; 0.85-0.94). The cardiac (2.30; 2.12-2.50) and stroke (2.52; 2.28-2.77) death risk elevations were even higher when compared with HT users. In women who discontinued HT at age younger than 60 years, but not in women aged 60 years or older, the cardiac mortality risk was elevated (1.94; 1.51-2.48).

**CONCLUSIONS:** Increased cardiovascular death risks question the safety of annual HT discontinuation practice to evaluate whether a woman could manage without HT.

Mikkola TS et al. Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy. [J Clin Endocrinol Metab](#), 2015 Dec;100(12):4588-94

# Effets du THM E+P sur 7 affections majeures (résumé des études d'intervention)

## Cancer sein

HERS	34/25	1.38 (0.82-2.31)
WEST	5/5	1.00 (0.30-3.50)
WHI	166/124	1.26 (1.00-1.59)
Total	205/154	1.27 (1.03-1.56)

## Cancer endomètre

HERS	2/5	0.39 (0.08-2.02)
WHI	22/25	0.83 (0.47-1.47)
Total	24/30	0.76 (0.45-1.31)

## Cancer colo-rectal

HERS*	11/16	0.69 (0.32-1.49)
WHI	45/67	0.63 (0.41-0.92)
Total	56/83	0.64 (0.45-0.92)

## Affections coronaires

HERS	179/182	0.99 (0.81-1.22)
WEST	14/12	1.20 (0.50-2.50)
WHI	164/122	1.29 (1.02-1.63)
Total	357/316	1.11 (0.96-1.30)

## AVC

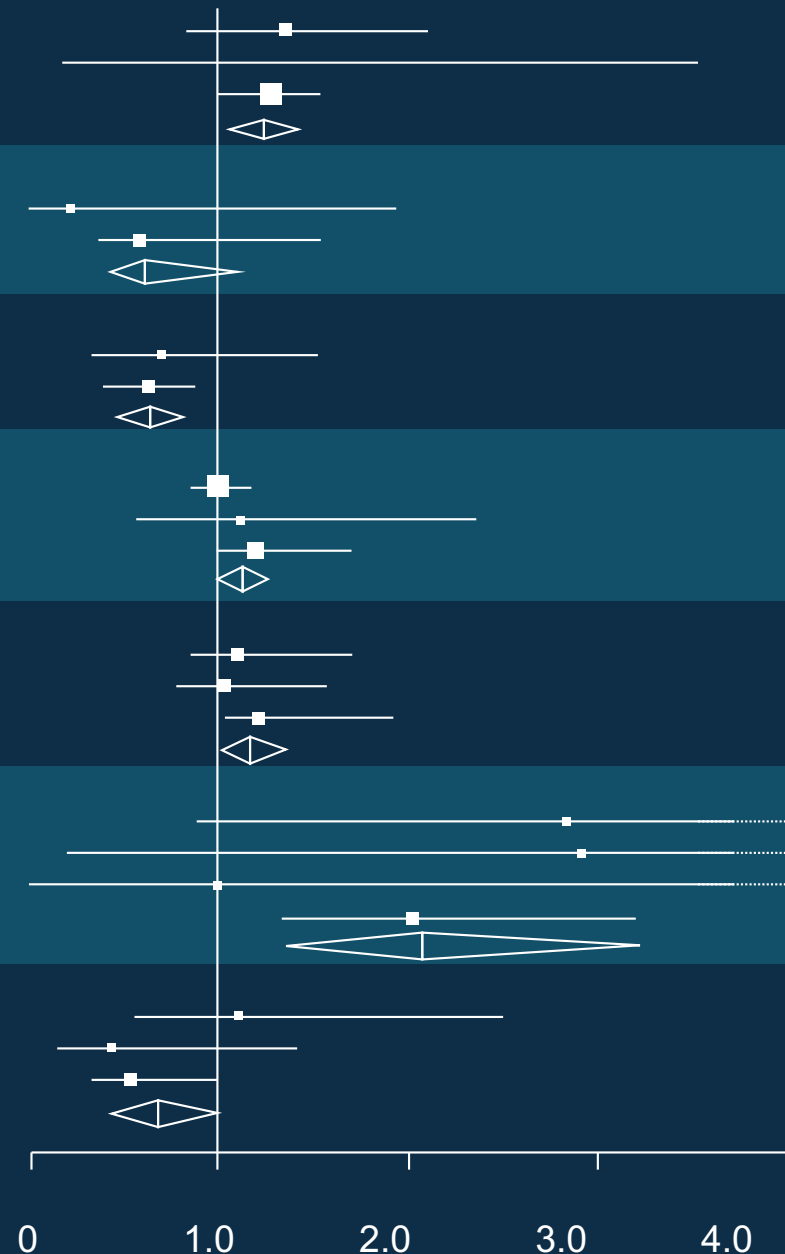
HERS	82/67	1.23 (0.89-1.70)
WEST	63/56	1.10 (0.80-1.60)
WHI	127/85	1.41 (1.07-1.85)
Total	272/208	1.27 (1.06-1.51)

## Embolie pulmonaire

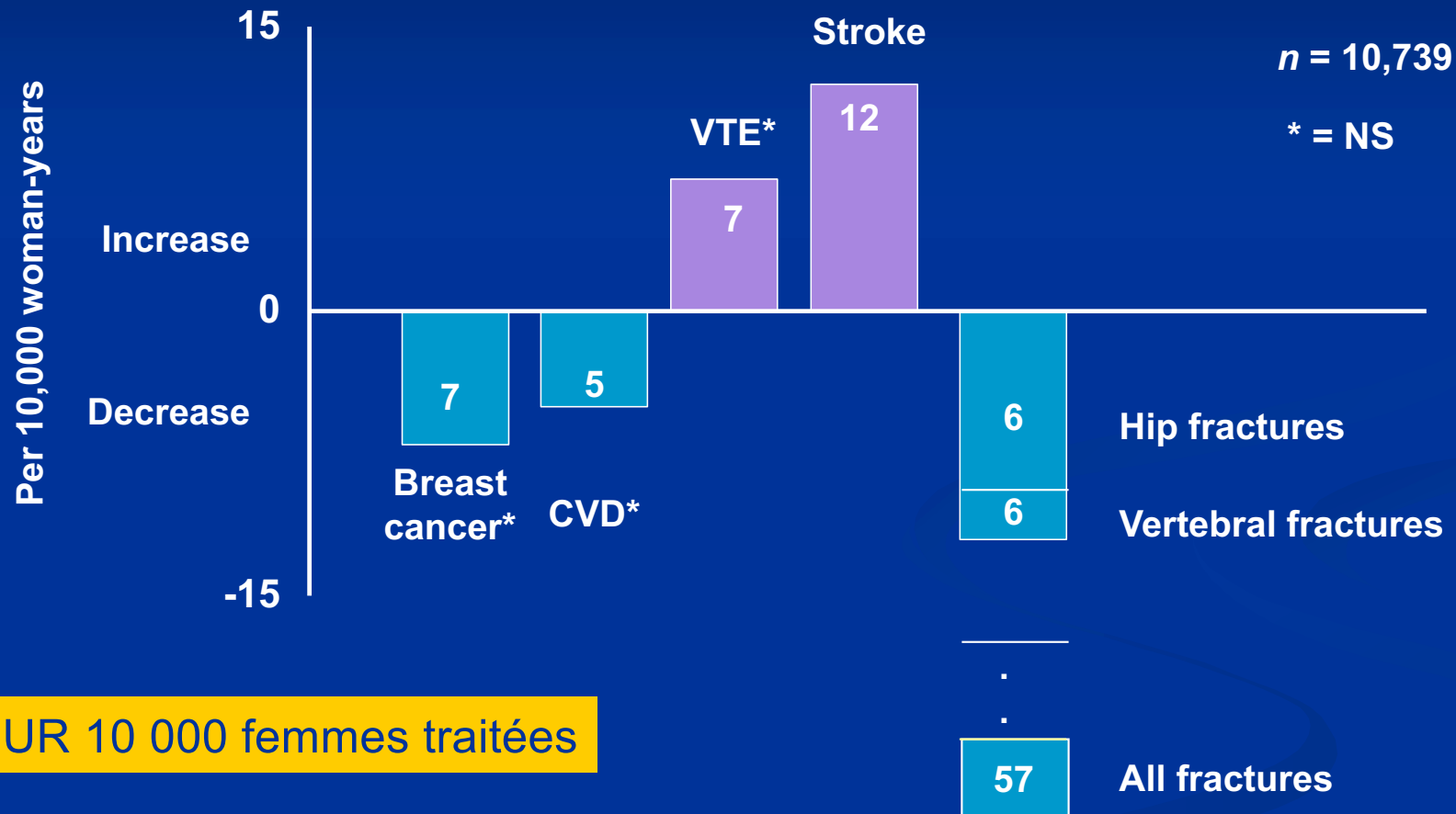
HERS	11/4	2.78 (0.89-8.74)
EVTET	3/1	2.92 (0.31-27.35)
WEST	2/2	1.00 (0.10-7.10)
WHI	70/31	2.13 (1.39-3.25)
Total	86/38	2.16 (1.47-3.18)

## Fracture col fémur

HERS	15/13	1.16 (0.55-2.44)
WEST	9/14	0.60 (0.30-1.40)
WHI	44/62	0.66 (0.45-0.98)
Total	68/89	0.72 (0.52-0.98)



# BENEFICES/RISQUES E2 SEUL PENDANT 7 ANS



POUR 10 000 femmes traitées

2004

WHI. Adapted from *JAMA* 2004;291:1701-12  
MacLennan A, Sturdee D. *Climacteric* 2004

# THM et mortalité: essais randomisés

- Mortalité toutes causes: pas d'excès, RR = 0,99 (0,94-1,05)
- Réduction de la mortalité si le THS est débuté dans les 10 ans suivant l'installation de la ménopause: RR= 0,70 (0,52-0,95)
- Mortalité par cancers: RR = 1,03 (0,93-1,14)
- Mortalité par cancer du sein
  - 3 essais estrogènes seuls: RR = 0,59 (0,25-1,41)
  - 1 essai E+P (WHI) : RR = 1,96 (0,98-3,94)



# Qui traiter?

THM systémique

- Syndrome climatérique gênant
- Bouffées de chaleurs
- Douleurs diffuses
- Insomnies
- Ostéopénie/ostéoporose ostéodensitométrie risque familial

Traitements locaux

- Sècheresse vaginales
- Estrogènes locaux hydratants acide hyaluronique

Peuvent être associés au traitement systémique



# Qui ne pas traiter

- Cancers hormono-dépendants (HD) endomètre sein
- Après TEV
- Pas après 10 ans de ménopause
- Pathologies HD lupus Behcet...
- Prudence risques familiaux: cancers HD, CV et autres
- facteurs de risques CV surtout AVC

# Comment?

Séquentiel avec règles

- Estrogène du 1 au 25 du mois progestatif les 14 dernier jour 12 au 25

Combiné discontinu sans règles pas toujours

- Estrogène et progestatif du 1 au 25 du mois

Combiné continu sans règles avec saignements pas si rares

- Estrogène plus progestatif en continu

Pas de progestatif si hystérectomie

# Quand traiter?

- En principe un an d'aménorrhée après 50 ans car risque de reprise de fonctionnement ovarien

- Mais ne pas trop attendre

syndrome climatérique maximum en début de ménopause

Perte osseuse et altération de l'architecture maxi à cette période

fenêtre d'intervention au plan coronarien

# Avec quoi

- Pas de progestatif ni progestérone si hystérectomie
- Privilégier l'estradiol cutané surtout lorsque l'âge avance
- Pas de progestatifs artificiels Privilégier la progestérone (200 mg) ou retro-progestérone mais retour des hémorragies de privation

# Combien de temps

- Un certain temps! (Fernand Raynaud)
- Arrêt disparition de l'indication, lassitude, peur (média induite ou faux sachants surtout du corps de santé!)
- Si apparition de pathologies hormonales dépendantes
- Si facteurs de risque vasculaire surtout AVC



# conclusions

- Les bénéfices du THM s'observent principalement s'il est débuté tôt
- Les risques de cancer du sein pourraient être augmentés lors des débuts précoces du traitement
- Les risques coronariens sont plus augmentés pour les traitements débutés plus de 10 ans après la ménopause avec les THM estrogènes oraux associés aux progestatifs artificiels  
Pas de données avec estradiol cutané + progestérone naturelle
- Les bénéfices osseux disparaissent à l'arrêt du THM
- Les risques de cancer du sein par THM combinés augmentent avec la durée du traitement
- Les risques induits par le THM: AVC, coronariens, TEV et cancers du sein augmentent avec l'âge **en valeurs relatives et absolues**
- Les THM sans progestatifs ou avec de la progestérone naturelle ou rétro progestérone n'augmentent pas les risques de cancer du sein
- Les risques de TEV ne sont pas augmentés par l'estradiol cutané avec la progestérone naturelle