

Les médicaments de la ménopause: Approche pharmacothérapeutique

FARM 22

Anne Spinewine

2003

Objectifs

- Définir la ménopause et citer les principaux symptômes
- Expliquer les objectifs de traitement chez la femme ménopausée
- Expliquer les différences entre le traitement à court terme et le traitement à long terme
- Citer les indications des différents types de préparations hormonales
- Discuter les bénéfices et risques relatifs du THS
- Discuter l'intérêt de l'administration du THS par voie non orale
- Expliquer les situations cliniques dans lesquelles des alternatives au THS classique peuvent/doivent être envisagées
- Appliquer les concepts théoriques à des cas pratiques de patientes vues à l'officine (interprétation des prescriptions, conseils et réponses aux questions)

Questions types posées par les patientes

1. Mme X, 51 ans:

“ Je n’ai plus été réglée pendant 2 mois mais je n’ai pas de bouffées de chaleur. Est-ce que je suis ménopausée?”

“ Il paraît que la ménopause ça rend les os cassants. Est-ce vrai?”

→ *Définition et symptômes de la ménopause*

2. Mme X à qui le Dr Y a prescrit de l’Oestrogel® pour la 1ère fois:

“Pourquoi est-ce que je reçois ce traitement? Ma voisine qui est également ménopausée ne prend pas de médicaments.”

“ Est-ce que je vais devoir prendre ce traitement toute ma vie?”

→ *Objectifs de Tx*

3.1. Mme à qui le Dr Y a prescrit de l’Oestrogel® pour la 1ère fois:

“ Est-ce que ce sont des hormones?”

“ Est-ce que mes bouffées de chaleur vont disparaître?”

Questions types posées par les patientes

3.2. Mme X se plaint de bouffées de chaleur mais ne prend rien pour les soulager: “ J’ai entendu parler de médicaments en vente libre contre les bouffées de chaleur. Est-ce efficace?”

→ *Tx à court terme des troubles vasomoteurs et urogénitaux*

4. Mme X qui prend depuis plusieurs années du Cyclocur[®] (estradiol + norgestrel): “ On a dit à la télévision que c’était dangereux pour le coeur et que ça pouvait donner des cancers. Est-ce vrai?”

→ *THS: bénéfiques et risques*

5. Mme X se présente avec une prescription de System[®] patches (estradiol) et Duphaston[®] comprimés (dydrogestérone):

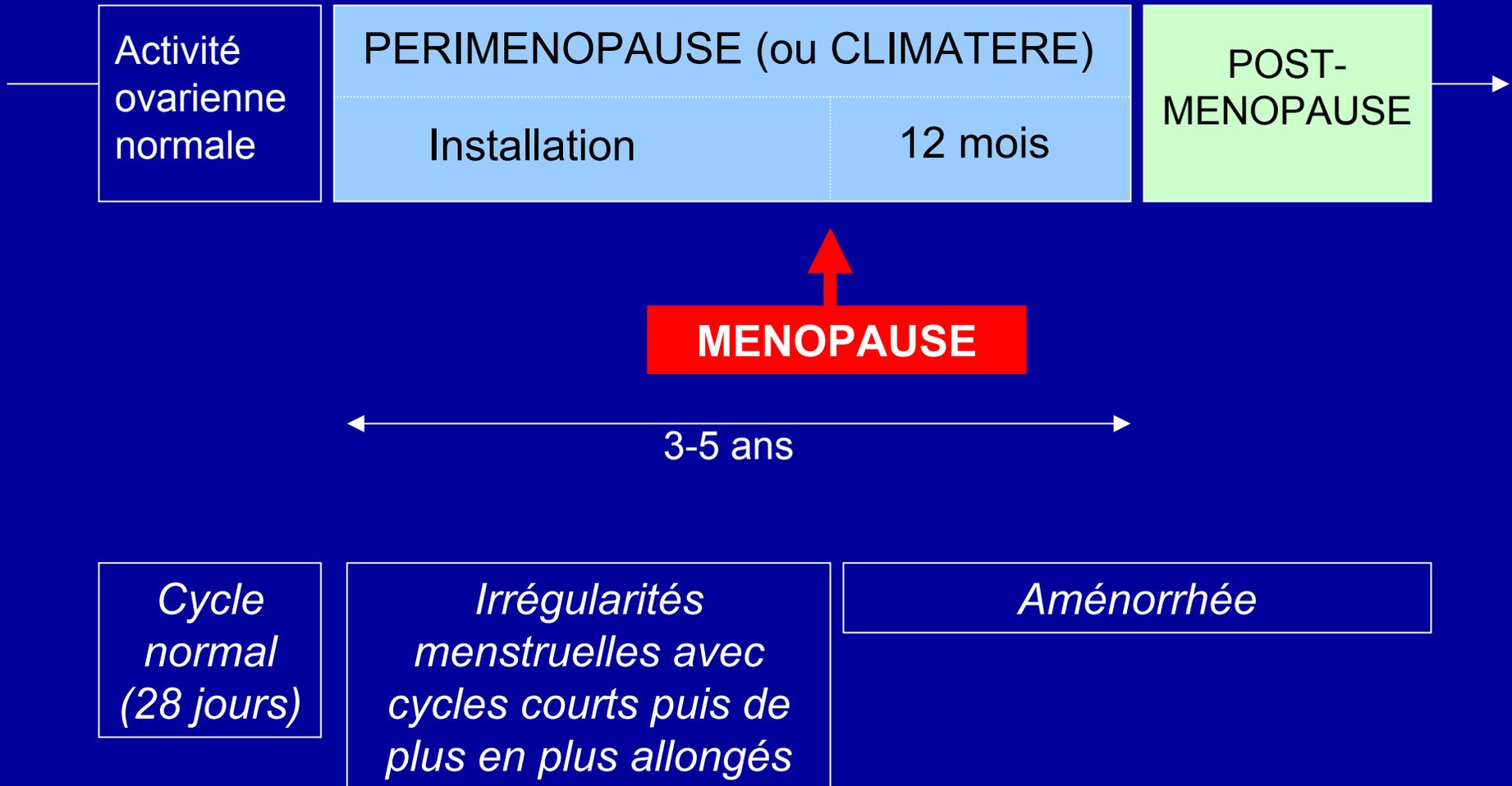
“ Pourquoi je dois prendre 2 médicaments différents?”

“ Est-ce que je vais de nouveau être réglée avec ça?”

“ Comment je dois faire avec les patches?”

→ *Modalités du THS*

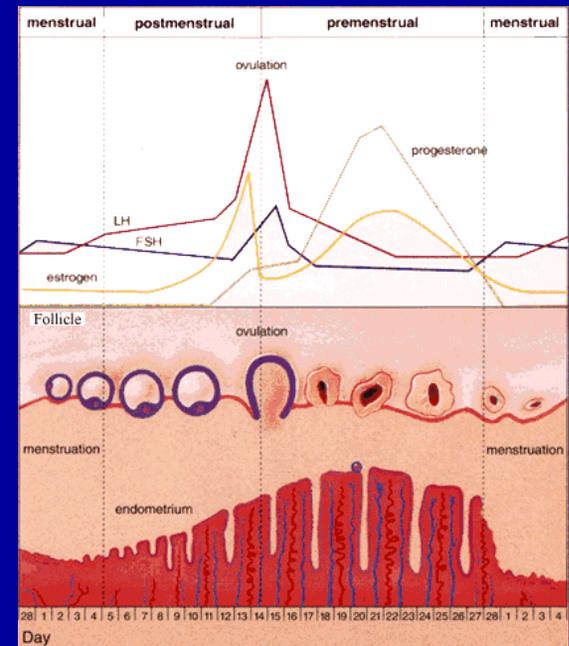
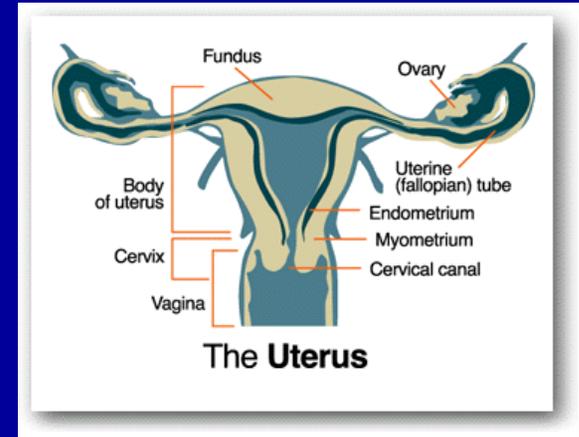
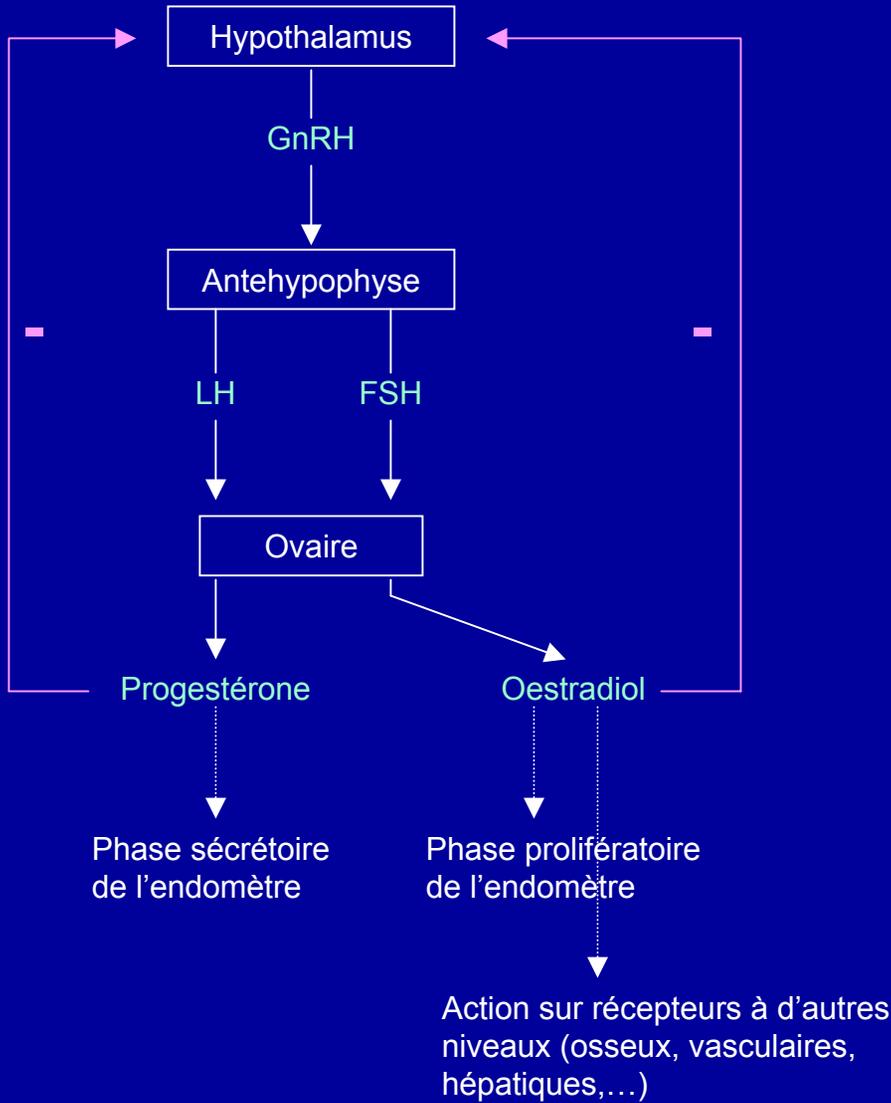
La ménopause: définition et symptômes (Q1)



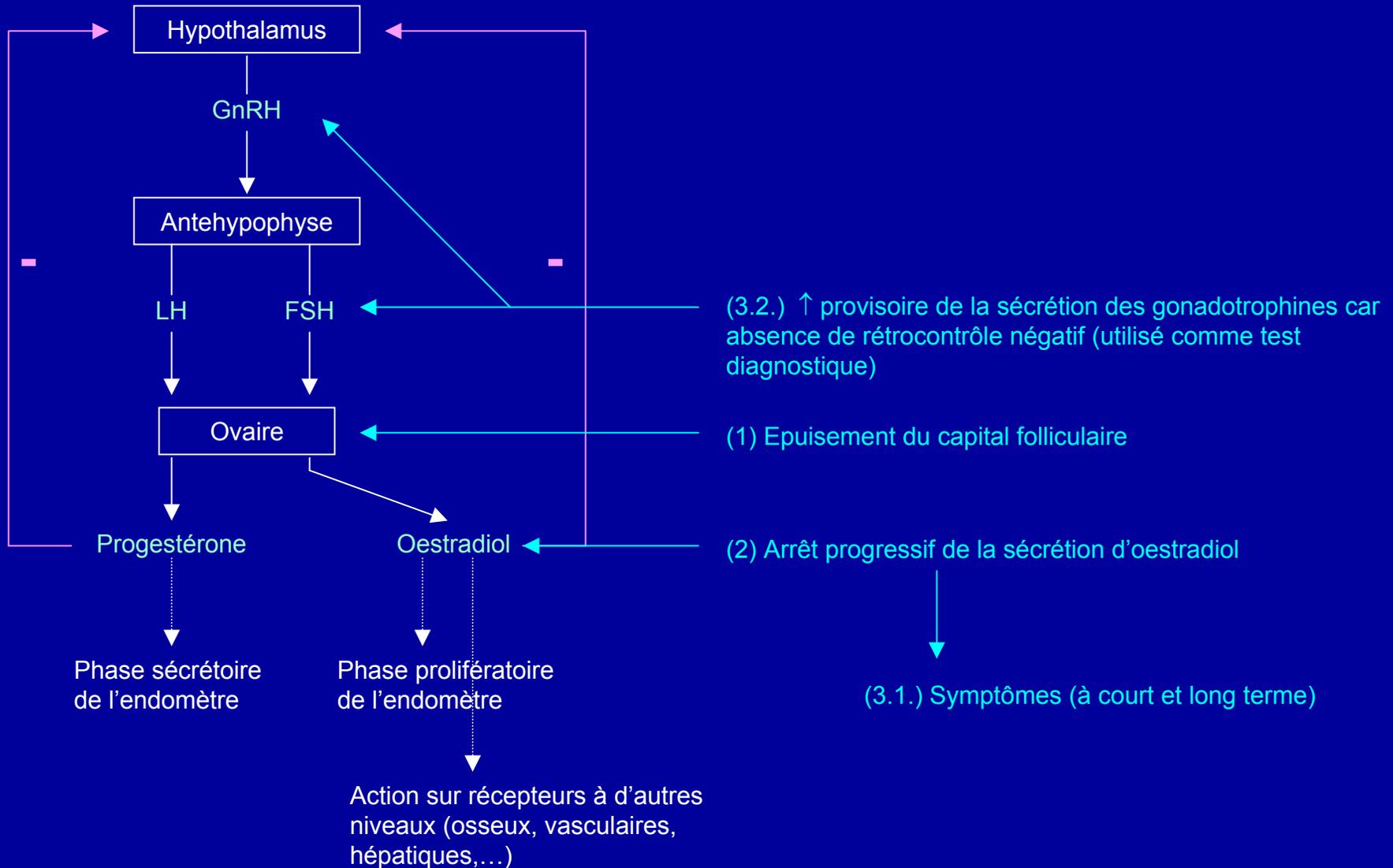
La ménopause: définition et symptômes (Q1)

- Ménopause
 - Dernier épisode de saignement menstruel chez la femme
 - Diagnostic “rétrospectif” (12 mois consécutifs d’aménorrhée)
- Périménopause ou climatère:
 - Troubles de l’ovulation -----> anovulation
 - Englobe: (1) la période précédant la ménopause (signes biologiques et souvent cliniques annonçant la ménopause)
(2) la période de 1 an suivant les dernières règles
- Post-ménopause:
 - Ménopause confirmée - commence 1 an après les dernières règles
 - Carence oestrogénique profonde et durable

Activité ovarienne normale



Ménopause: perte de la fonction des ovaires



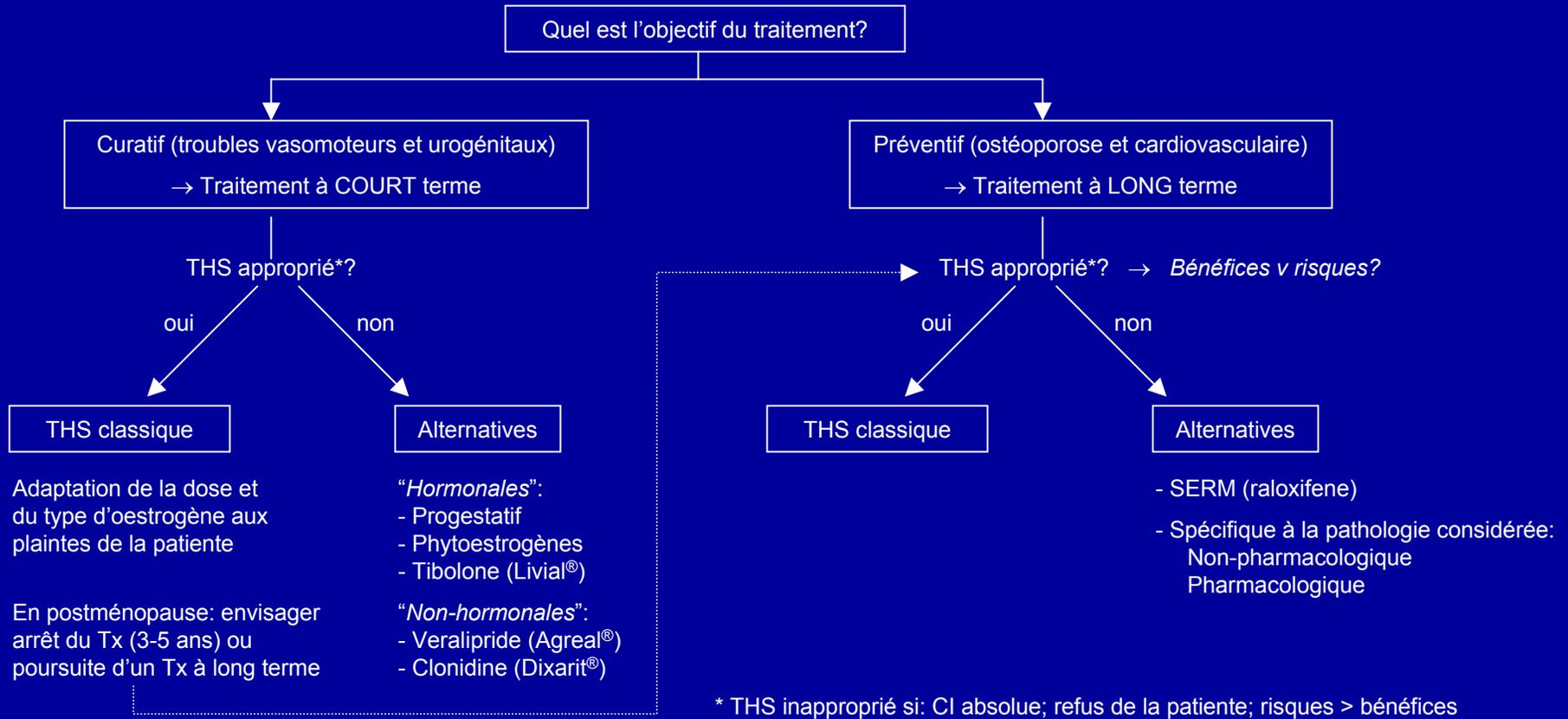
La ménopause: définition et symptômes (Q1)

- A court terme (< baisse brutale des taux d'oestrogènes)
 - Troubles vasomoteurs (60-75%)
 - Autres: psychologiques, cutanés, urogénitaux, locomoteurs
 - Grande variabilité inter-individuelle

➡ **Peuvent** être TRAITES
- A long terme (< déplétion d'oestrogènes dans tissus cibles)
 - Ostéoarticulaires: ostéoporose
 - Cardiovasculaires (maladies coronaires)

➡ **Doivent** être PREVENUS / TRAITES
(si patient à risque)

MENOPAUSE: APPROCHE PHARMACOTHERAPEUTIQUE



Lorsqu'un THS est instauré: paramètres relatifs à la modalité de Tx:

- Type de THS: oestrogènes seuls si hystérectomie
association oestroprogestative si utérus encore présent; séquentielle ou combinée (en fonction de l'âge de la patiente et des EII)
- Voie d'administration: orale ou non orale (voie non orale préférée si présence de certains facteurs de risque, si Tx des troubles urogénitaux)
- Doses: adaptées en fonction des plaintes de la patiente dans le Tx à court terme; doses réduites chez certaines femmes dans le Tx à long terme

CI absolues du THS classique: grossesse; hémorragies génitales non diagnostiquées; cancer mammaire ou endométrial oestrogénodépendant (en partie); insuffisance hépatique grave; porphyrie; antécédent de prurit gravidique; affections thrombo-emboliques

CI relatives: endométriose; fibromyomes; affections cardiovasculaires (sauf coronaropathies); HTA; antécédents de maladie thrombo-embolique; lupus érythémateux systémique; diabète; hypertriglycéridémie

Objectifs de traitement (Q2)

Troubles vasomoteurs
et urogénitaux



Traitement:

- Curatif
- A court terme
- Efficacité +++
- Effets secondaires: -

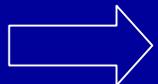
≠

Ostéoporose
Pathologies cardiovasculaires



Traitement:

- Préventif (± curatif)
- Long terme
- Efficacité ??
- Effets secondaires: +



- Chaque Tx doit être individualisé
- Il est essentiel que la patiente comprenne les objectifs de son Tx

Traitement à court terme (Q3)

A. Traitement hormonal de substitution (THS)

- Objectif: atténuer les symptômes liés à la ménopause
→ améliorer la qualité de vie des patientes
- Bénéfices: efficacité clairement démontrée
- Effet dose-dépendant: permet l'adaptation de la posologie aux symptômes
- Soulagement apparaissant au cours des premières semaines
- Nécessité d'adapter le traitement si persistance des symptômes après 3 mois
- Risques: peu d'effets secondaires; pas de risque majeur

Traitement à court terme (Q3)

- **Oestrogènes: voies d'administration:**
 - orale, transdermique, s.c., intranasale
- **NB: Oestriol (Aacifemine[®], Ortho-Gynest[®])**
 - Indiqué dans le traitement des plaintes urogénitales (irritation ou sécheresse vaginale, cystites et vaginites récidivantes)
 - Aucun effet sur l'OP - peu d'effet sur les bouffées de chaleur
 - Voie vaginale préférée à la voie orale
 - Conseils:
 - Consulter un médecin en cas de saignements vaginaux si utilisé sans association à un progestatif
 - Comprimés: à prendre le soir en dehors des repas (cycle entérohépatique)

Traitement à court terme (Q3)

B. Alternatives au THS classique

- **Progestatif seul**
 - En périménopause, 15 jours / mois, jusqu'à instauration de l'aménorrhée
- **Tibolone (Livial®)**
 - Propriétés progestagènes, oestrogènes et androgènes
 - Prise en continu sans ajout de progestatif
 - Enregistrée en Belgique uniquement pour le Tx des bouffées de chaleur (pas pour la prévention/Tx de l'OP)
 - Amélioration de la libido ?
 - Pas d'hémorragies de privation mais risque de spotting → à préférer chez les femmes dont la ménopause est bien établie

Traitement à court terme (Q3)

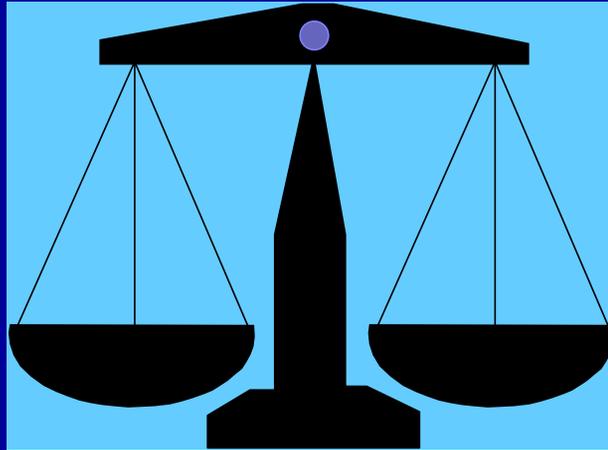
- **Phyto-oestrogènes (Bio-Climal[®], Phyto-soja[®], Promensil[®], Ymea[®],...)**
 - Composés issus de végétaux et possédant une activité oestrogénique faible ou anti-oestrogénique
 - lignanes (< céréales)
 - isoflavones (<soja): grande similitude de structure avec l'oestradiol; actifs après hydrolyse par la flore intestinale (variation inter-individuelle)
 - Pas enregistrés comme médicaments (nutriments)
 - Réduction des bouffées de chaleur (pas de suppression)
 - Peu d'études sur le métabolisme osseux
 - Limites: peu d'études contrôlées de leur efficacité; posologie mal définie; effets secondaires à long terme?

Traitement à court terme (Q3)

- **Véralipride (Agréal®)**
 - Neuroleptique (benzamide) → ne rétablit pas l'hypo-oestrogénie ménopausale
 - Tx rapide purement symptomatique des bouffées de chaleur
→ usage limité à quelques cures de 20 jours (+10 jours arrêt)
 - NB: risque de syndrome parkinsonien si usage prolongé
- **Clonidine (Dixarit®)**
- **Venlafaxine (Efexor®)**
 - Active sur les bouffées de chaleur (75mg/jour) mais pas enregistré pour cette indication en Belgique
 - Action indépendante de l'effet antidépresseur
 - Pourrait être envisagé chez patientes ménopausées et dépressives

Traitement à long terme (Q4)

THS



Peser le pour et le contre
(= bénéfices v risques)

BENEFICES:

- Prévention de l'OP
- Prévention cardiovasculaire

RISQUES:

- cancer du sein
- cancer de l'endomètre
- Thrombopathies
- Autres

Traitement à long terme (Q4)

1.1. THS: bénéfices potentiels

- **Prévention / traitement de l'ostéoporose**
 - Oestrogènes stimulent la formation des ostéoblastes et inhibent les ostéoclastes
 - Usage préventif et curatif
 - Effet sur la conservation de la masse osseuse démontré
 - Peu de données sur la prévention des fractures
 - Efficacité maximale quand Tx démarré rapidement après la ménopause (endéans 3 ans)
 - Questions en suspens:
 - Durée du Tx (7-10 ans, remis en cause)

Traitement à long terme (Q4)

- **Prévention cardiovasculaire**

- Effet bénéfique des oestrogènes sur le métabolisme lipidique et les cellules de la paroi vasculaire
- Prévention primaire
 - Nurse's Health study: effet cardioprotecteur
 - WHI: effet délétère > étude interrompue (JAMA 07/2002)
- Prévention secondaire:
 - Effet protecteur non confirmé (étude HERS)
- Questions en suspens:
 - bénéfice apporté par les oestrogènes seuls v associations oestroprogestatives?
 - Influence de la durée de traitement?



L'instauration d'un THS pour son effet cardioprotecteur ne se justifie pas!

Traitement à long terme (Q4)

1.2. THS: risques potentiels

- **Cancer du sein**

- Données actuelles: pas de risque important
- Risque en relation avec la durée du Tx
- Normalisation du risque relatif dans les 4-5 ans qui suivent l'arrêt du Tx

- **Cancer de l'endomètre**

- Risque réel (hyperplasie + adénocarcinome) si oestrogénothérapie sans progestatif
- Risque élevé avec l'oestradiol et les oestrogènes conjugués
- Chez les femmes non hysterectomisées: associer un progestatif (min 12-14 jours / mois)

Traitement à long terme (Q4)

- **Thrombopathies**

- ↑ risque (2-3x) d'accident thromboembolique veineux (thrombose profonde ou embolie pulmonaire) chez les femmes traitées
- Evaluation *risque:bénéfice* essentielle chez
 - les patients à antécédents d'accident thromboembolique veineux
 - les patientes présentant des facteurs de risque

- **Autres**

- **Women's Health Initiative Study (WHI) - JAMA 2002;288:321-33**
 - Essai randomisé contrôlé en double aveugle
 - 16608 femmes postménopausées; association oestroprogestative versus placebo
 - Arrêt prématuré après 5.2 ans de suivi suite à des résultats inquiétants de sécurité de traitement
 - Risques observés: ↑ incidence cancer du sein (x1.26), accident vasculaire cérébral (x1.41), accident cardio-vasculaire (x1.29), thrombose veineuse (x2)
 - Bénéfices observés: ↓ incidence fractures de la hanche, cancer colo-rectal
 - Qualité de vie: pas d'amélioration significative chez les femmes n'ayant pas de symptômes de la ménopause (NEJM mai 2003)

Mauvaise compliance / arrêt du THS

100% femmes ménopausées
éligibles pour un THS



15-30%

THS prescrit



<50%



THS délivré par la
pharmacie



30%

THS poursuivi
pendant > 3 mois

Mauvaise compliance / arrêt du THS: pourquoi?

- Prise de poids
- Saignements, pertes vaginales
- Autres effets secondaires (mastodynies,...)
- Peur du cancer
- Refus de rester toute sa vie sous dépendance hormonale
- Manque de connaissances / d'informations
- Présence de symptômes semblables au syndrome prémenstruel
- Schémas posologiques trop compliqués
- Prix trop élevé



Rôle important d'information adéquate par les pharmaciens !

Traitement à long terme (Q4)

2. Alternatives au THS classique

- **SERM: Raloxifene (Evista®)**
 - Avantages par rapport au THS classique:
 - effet protecteur envers les cancers mammaires oestrogénodépendants → indiqué en cas de risque élevé de cancer mammaire (atcd)
 - effet protecteur cardiovasculaire (étude MORE - à confirmer)
 - Attention: ne corrige pas les symptômes vasomoteurs/urogénitaux (peut même les aggraver en péri-ménopause)
 - Enregistré uniquement dans le Tx/prévention de l'ostéoporose

THS: Modalités de traitement (Q5)

1. Type de traitement

Principe de base = substitution en oestrogènes

+

Association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées

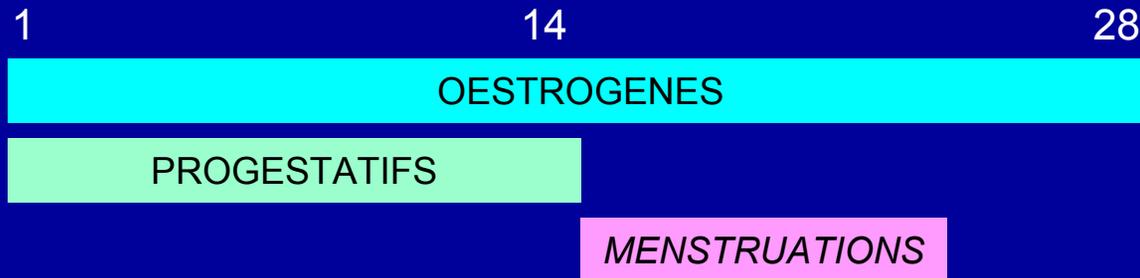
→ permet de s'opposer à l'action proliférative des oestrogènes sur l'endomètre, et donc de protéger l'endomètre de l'hyperplasie et du risque d'adénocarcinome subséquent

THS: Modalités de traitement (Q5)

1.1 Traitement SEQUENTIEL

- Destiné à la femme récemment ménopausée (<2-3ans)
- Accompagné de règles

→ Séquentiel continu (Trisequens[®], Femoston[®], Premplus[®],...)



→ Séquentiel cyclique (Climen[®], Diviva[®], Cyclocur[®])



THS: Modalités de traitement (Q5)

1.2. Traitement **COMBINE continu** (Activelle[®], Kliogest[®], ...)

- Destiné à la femme post-ménopausée
- Pas de règles (mais risque de spotting)



Remarque: chez la femme hysterectomisée, il n'est pas nécessaire d'associer un progestatif à l'oestrogène

THS: Modalités de traitement (Q5)

2. Choix de la voie d'administration

- **Voies non-orales (transdermique, sc, intranasale)**
 - Evite l'E1PH (accès systémique sans passage hépatique)
 - pas de modification du métabolisme hépatique induite par les oestrogènes oraux (stimulation \$ facteurs de coagulation, stimulation SRAA, ↑ \$ TG,...) --> administration de doses plus faibles
 - Amélioration du métabolisme de l'insuline

Préférer une THS non orale chez les femmes:

- hypertendues
- présentant une hypertriglycémie
- présentant une intolérance au glucose, au diabète
- présentant des risques de maladie hépato-biliaire
- présentant des risques de maladie thrombo-embolique
- fumeuses

THS: Modalités de traitement (Q5)

- **Voie transdermique**

- Patches (oestrogènes ± progest) - conseils du pharmacien:
Appliquer sur la fesse, le tronc ou le haut du bras ou de la cuisse
Ne pas appliquer sur les seins ni 2x de suite au même endroit
Changer tous les 3-4 jours ou toutes les semaines
- Gel: doses approximatives et difficilement contrôlables
sur l'abdomen, les cuisses, les bras (pas les seins)

- **Voie vaginale**

- Oestrogènes (crèmes et ovules): surtout utiles pour les plaintes urogénitales
- Progestatifs
 - capsules vaginales (Utrogestan®): visée systémique et non locale!
 - dispositif intra-utérin (lévonorgestrel, Mirena®): actif 5 ans

THS: Modalités de traitement (Q5)

- **Voie sous-cutanée (Meno-implant)**
- **Voie intranasale (Aerodiol)**

THS: Modalités de traitement (Q5)

3. Choix de la dose d'oestrogènes

- Prescription de demi-doses d'oestrogènes
 - en cas de mauvaise tolérance (pour ↓ mastodynie, rétention hydrosaline,... et donc ↑ compliance)
 - dans la prise en charge de l'atrophie génitale
 - lors de l'instauration d'un THS chez des femmes ménopausées depuis plusieurs années
 - lors de l'instauration d'un THS chez une femme ménopausée avec un reliquat de sécrétion oestrogénique (femmes obèses)
- Autres voies

Test au progestatif

- Permet de confirmer la ménopause (via une appréciation de l'imprégnation oestrogénique endométriale)
- Concrètement: prise d'un progestatif (p ex Duphaston® 10mg, Colpro® 5 mg, Utrogestan® 100mg) 10 jours par mois pendant 3 mois consécutifs
 - si pas de saignement de privation
 - = pas de sécrétion d'oestrogène au préalable
 - la patiente est ménopausée