

Pourquoi les recommandations sur le TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE n'évoluent pas ?

Patrice Lopes

CHU de Nantes

PolyClinique de l'Atlantique- St Herblain

Président du GEMVI

Liens d'intérêt : Aucun pour cette conférence

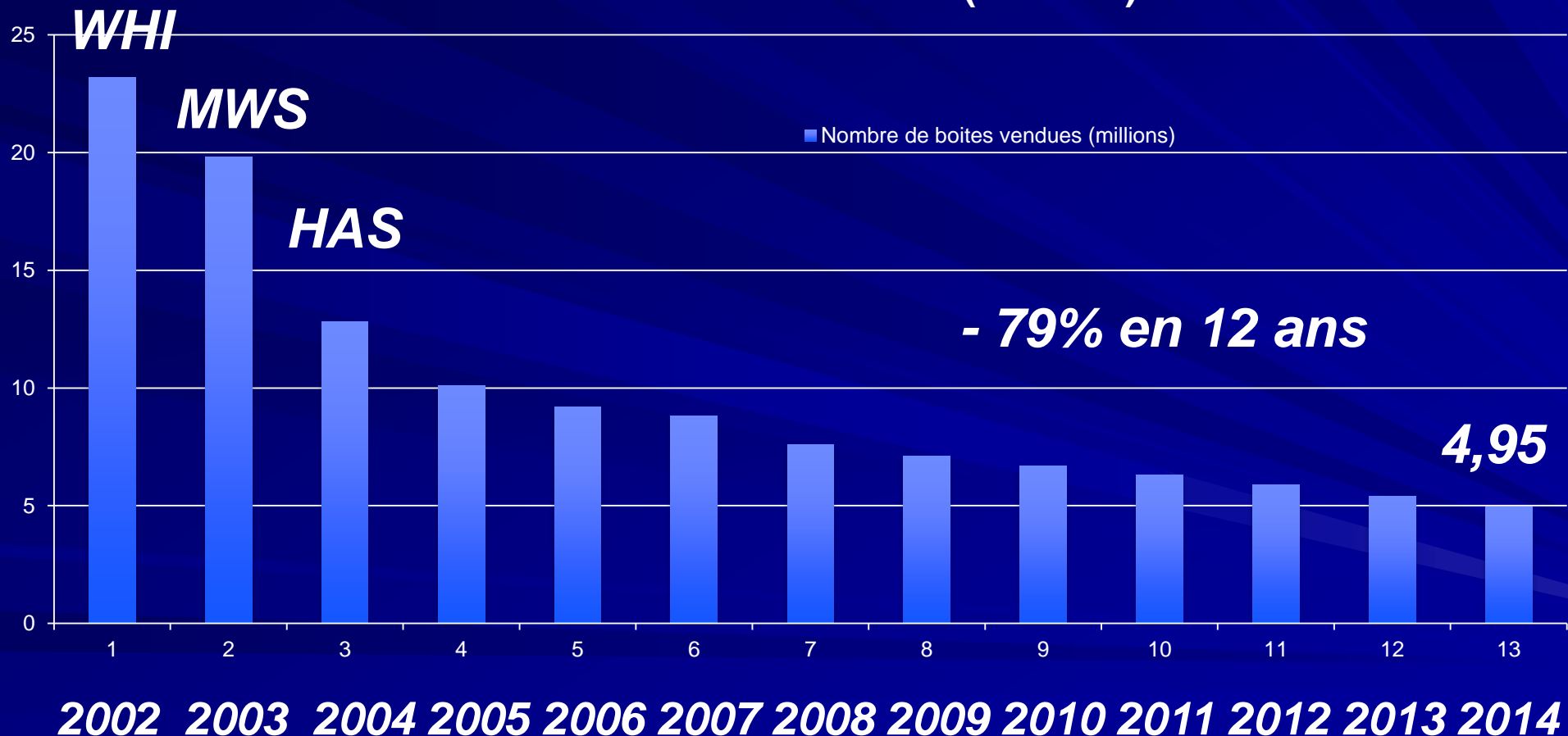
*Conférencier et consultant occasionnel pour AMS, Bayer healthcare,
Besins healthcare, Effik, GSK, IPRAD, Sanofi-pasteur, TEVA*

Les Recommandations

- La Haute Autorité de Santé
- Les Sociétés internationales
- Le GRIO- Le GEMVI
- Les Experts
- Le Gynécologue

THM de 2002 à 2014

Nombre de boîtes vendues (millions)



THM – recommandations ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

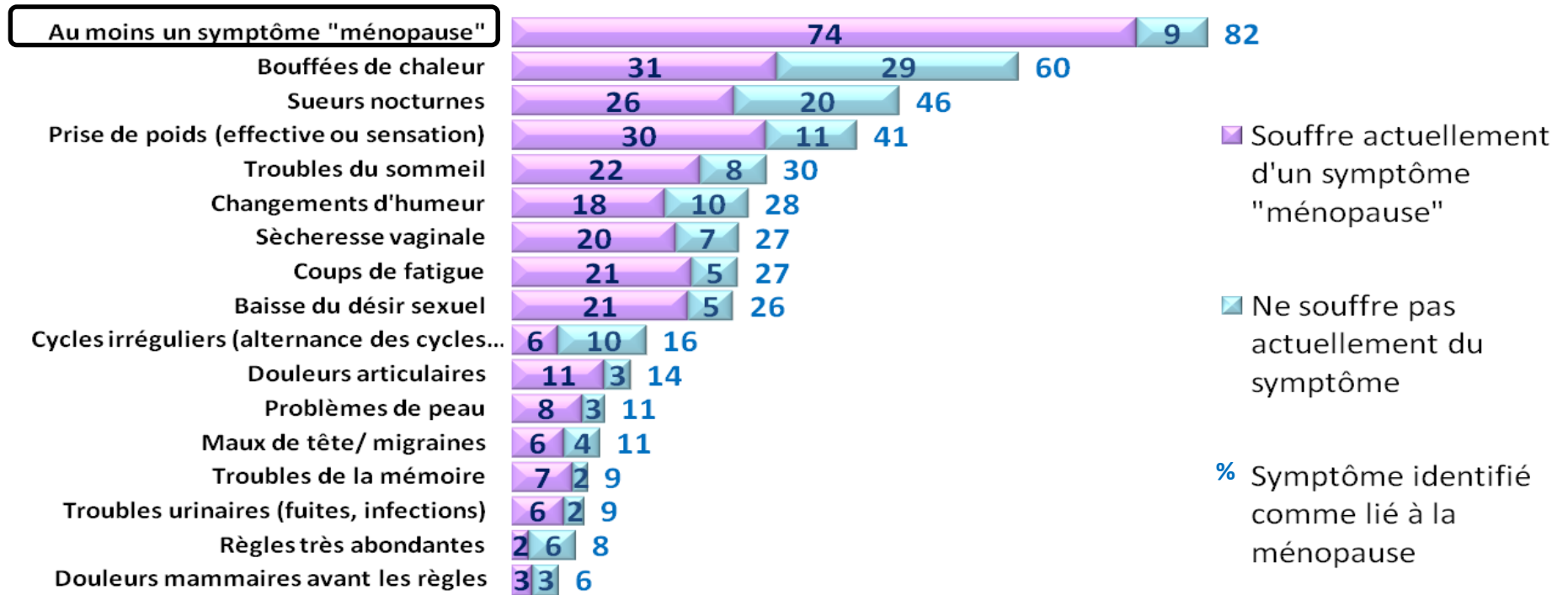
- 12/2/2008 : mise au point sur le THM
 - Comité d'experts épidémiologistes et biostatisticiens
 - Nouvelles données WHI, MWS, NIH
 - Cancers du sein et cancers de l'ovaire
 - Intégration de l'étude E3N et de MISSION
 - → Pas de Modification des recommandations de juin 2006
 - Chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause, un THM peut être instauré si la patiente le souhaite, à la dose minimal efficace, et ce tant que durent les symptômes
 - Ré-évaluation régulière de la balance B/R au moins une fois par an
- Ostéoporose chez la femme ménopausée : à envisager si syndrome climatérique gênant et/ou intolérance à un autre traitement indiqué dans la prévention de l'ostéoporose

Evaluation de la HAS pour les Traitements Hormonaux de la Ménopause (28 Mai 2014) : Maintien du remboursement du THM

■ Commission de transparence :

- 1/ bien peser l'intérêt du traitement hormonal eu égard aux symptômes et à leur impact sur la qualité de vie de la patiente
- 2/ De prescrire ces traitements dans le respect de leurs contre-indications, en particulier concernant le risque thromboembolique et de cancer du sein.
 - *Pas de modifications de ces recommandations en fonction des molécules et des voies d'administration*
 - *Risques de cancer du sein : 5% à 5 ans ?*

74% des femmes interviewées souffrent actuellement d'au moins un symptôme identifié comme lié à la péri-ménopause ou la ménopause



Base : 1001

Q8. Parmi les symptômes suivants, quels sont ceux que vous avez identifiés comme liés à la péri-ménopause ou la ménopause ? En souffrez-vous toujours actuellement ?

Evaluation de la HAS pour les Traitements Hormonaux de la Ménopause (28 Mai 2014) : Maintien du remboursement du THM

- Commission de transparence :
 - 3/ le traitement doit être ré-évalué régulièrement, au moins une fois par an, en prenant en considération l'évolution du rapport bénéfice/ risque. Cette ré-évaluation pourra s'accompagner d'une suspension temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et sa sévérité (exception de la ménopause précoce : THS)
 - 4/ Pour les troubles du climatère perçus par la patiente, suffisamment gênants pour altérer sa qualité de vie, le THM sera prescrit à la dose minimale efficace, pour une durée la plus courte possible

Les symptômes liés à la péri-ménopause ou ménopause touchent les femmes de 45 à 50 ans et persistent après 60 ans

	Ensemble	45 à 50 ans	61 à 65 ans
<i>Base</i>	1001	207	291
Au moins un symptôme « ménopause »	82%	94%	<u>73%</u>
Des bouffées de chaleur	60%	64%	<u>53%</u>
Des sueurs nocturnes	46%	51%	<u>35%</u>
Une prise de poids (effective ou sensation)	41%	40%	38%
Des troubles du sommeil	30%	36%	<u>23%</u>
Des changements d'humeur	28%	38%	<u>21%</u>
Une sécheresse vaginale	27%	26%	30%
Des coups de fatigue	27%	35%	24%
Une baisse du désir sexuel	26%	34%	<u>21%</u>
Des cycles irréguliers	16%	33%	<u>7%</u>
Des douleurs articulaires	14%	17%	11%
Des problèmes de peau	11%	10%	10%
Des maux de tête/ migraines	11%	17%	<u>5%</u>
Des troubles de la mémoire	9%	12%	8%
Des troubles urinaires (fuites, infections)	9%	10%	7%

Q8. Parmi les symptômes suivants, quels sont ceux que vous avez identifiés comme liés à la péri-ménopause ou la ménopause ?

Recommandations du GEMVI pour la prescription du THM

1/ Fixer un Objectif au THM

- Confirmer l'existence des symptômes de la ménopause
Évaluer les retentissements sur la qualité de vie
- Rechercher les indications du THM

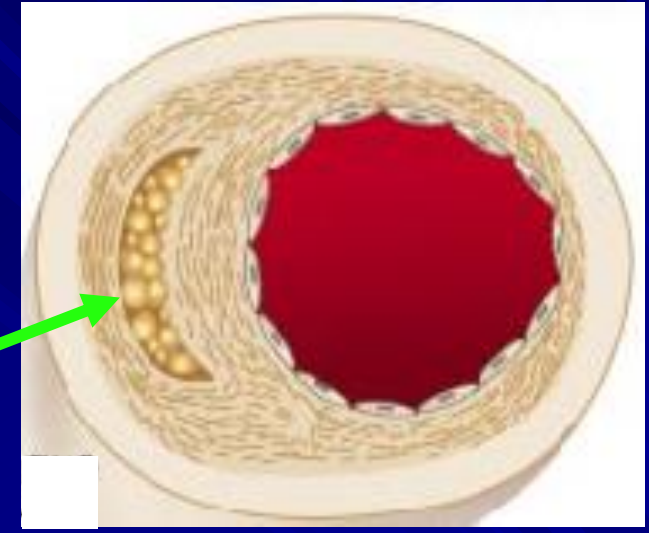
Le THM, en début de ménopause, est le meilleur traitement de prévention des fractures +++

HAS : Le traitement estrogénique ou estroprogestatif est le seul traitement ayant démontré son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans la population générale quel que soit le risque fracturaire initial. Les données de suivi de l'étude WHI montrent une disparition de cette efficacité après l'arrêt du traitement.

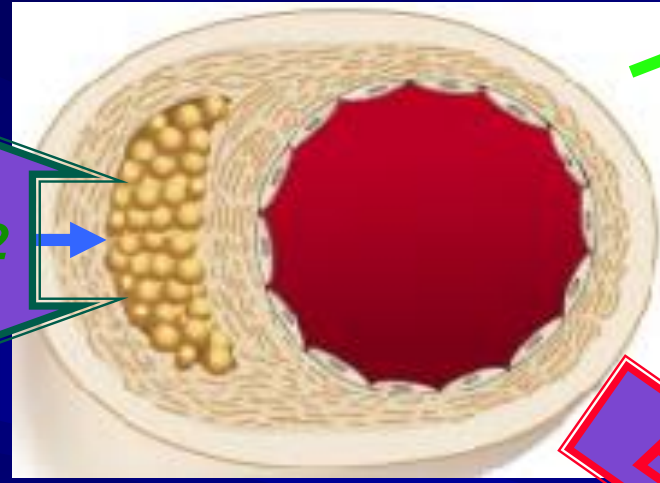
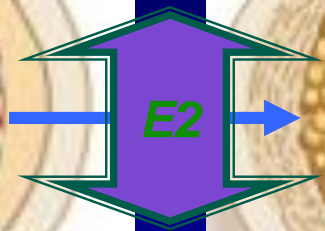
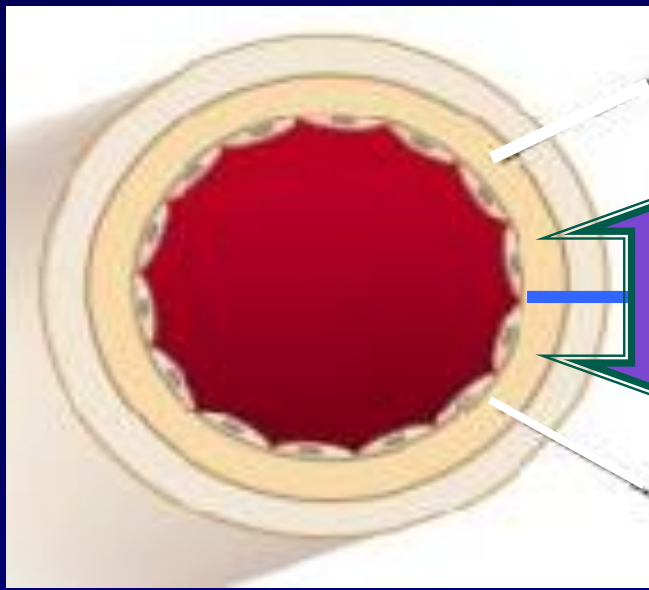
2/ Respecter les contre-indications en tenant compte :

- ***du respect de la fenêtre d'intervention thérapeutique***
- ***des molécules et des voies d'administration***

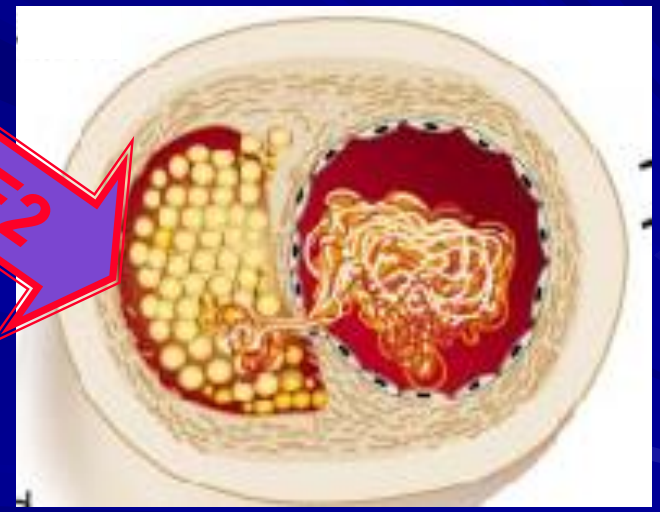
Stable



THM



Strie/Plaque

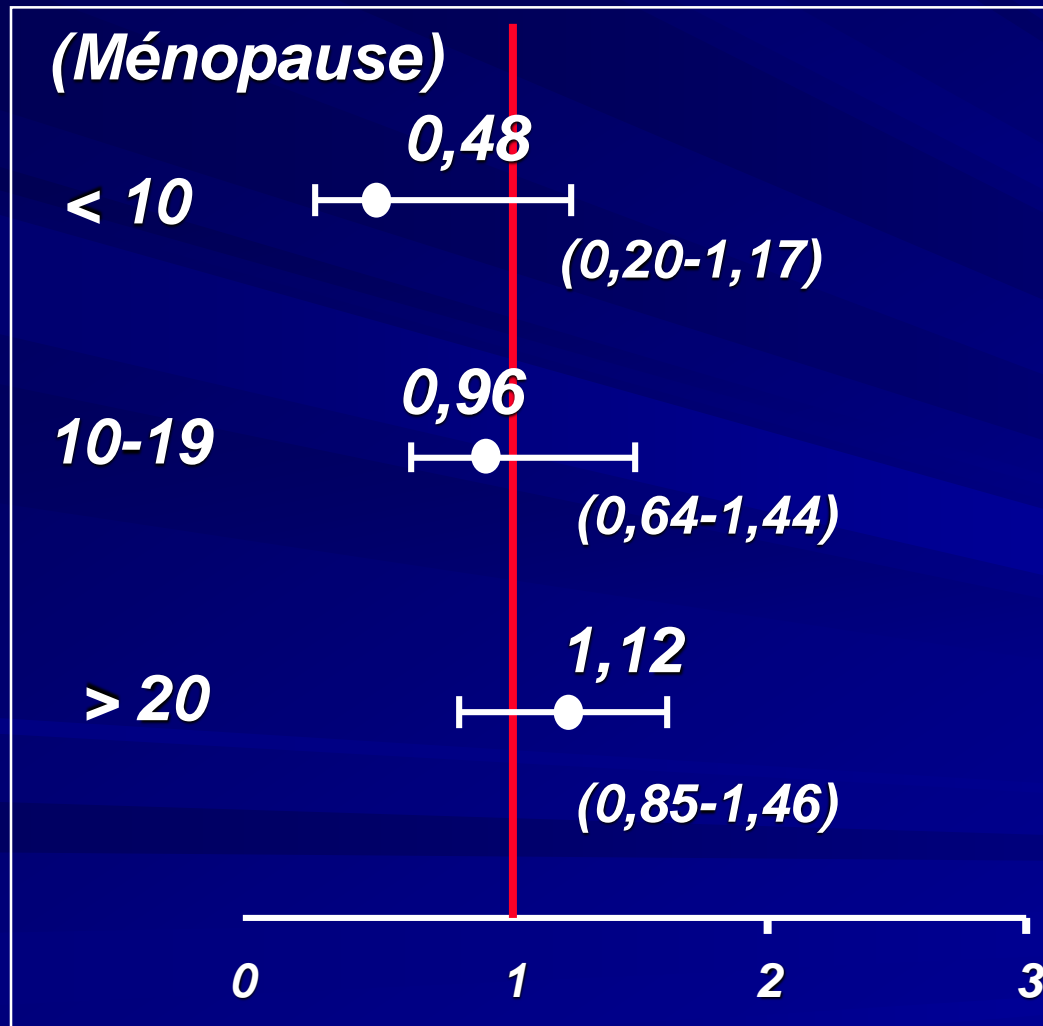


**Rupture
Thrombose**

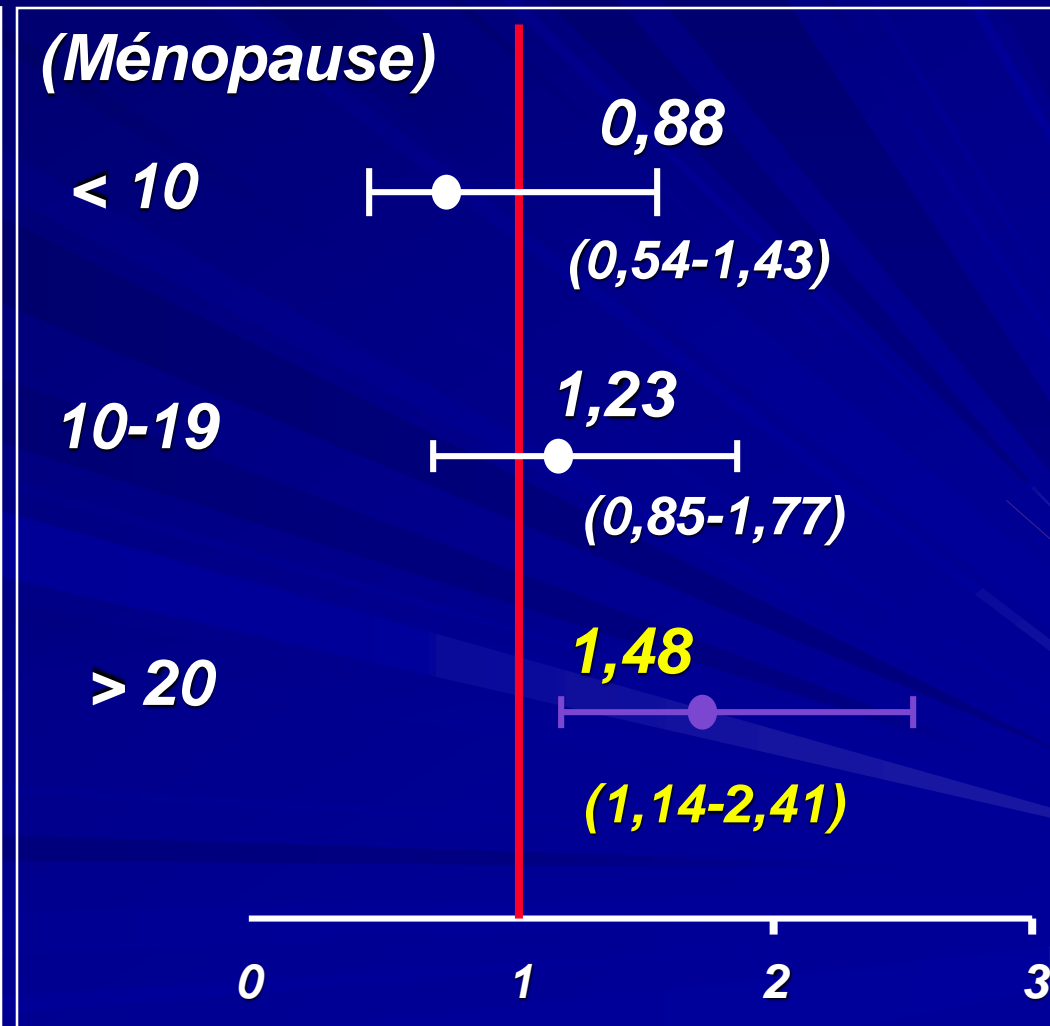
THM +
**Voie orale
PGS**

Risque coronarien en fonction de l'ancienneté de ménopause et le type de THM (WHI)

CEE



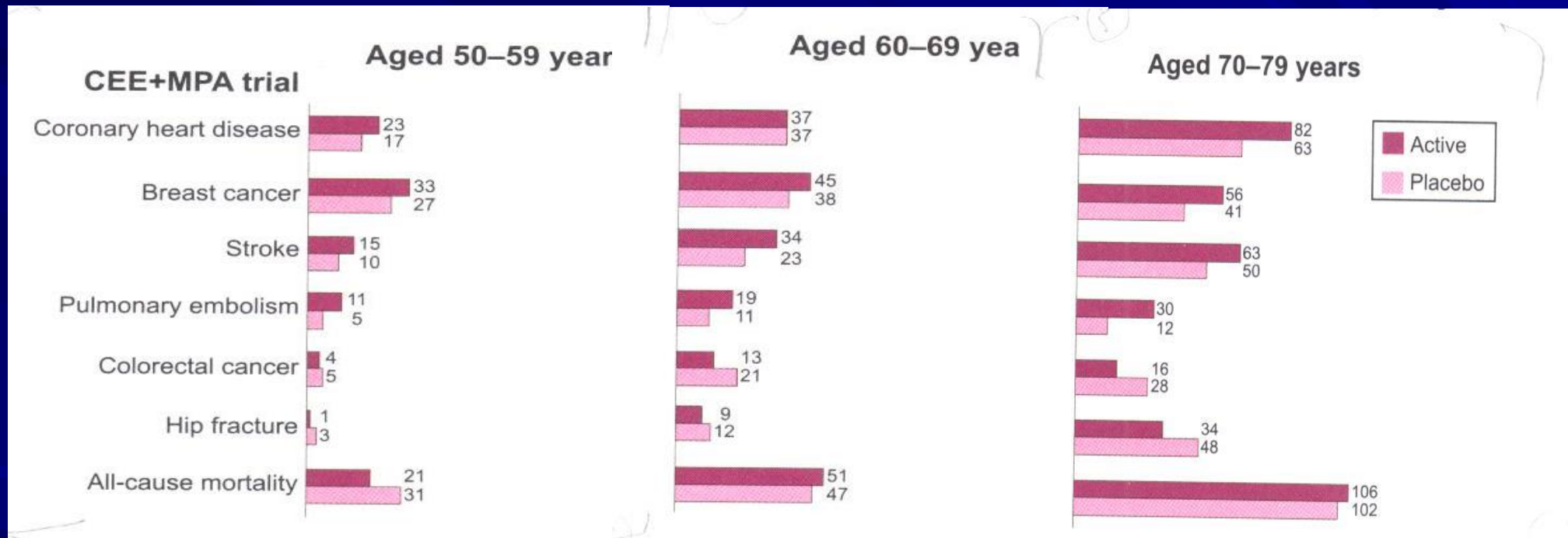
CEE +MPA



Management of Menopausal symptoms

Kaunitz A, Manson JAE

Obstet Gynecol 2015; 126.4:859-76



WHI. Risques Absolus pour 10 000AF

D'après Manson JE et al. JAMA 2013;310:1353-68

Prévention des risques vasculaires

Diminution des troubles cognitifs

■ **l'hypothèse de la fenêtre d'intervention**

– Salpeter (2006), Dops, Elite, Kronos

■ WHI : La publication finale (*Manson 2013*), avec un suivi ultérieur de cinq ans, a conclu à un bénéfice cardio-vasculaire pour les femmes traitées dans la tranche 50-59 ans,

– HR=0.65 (0.44-0.96)

■ HAS (2014) :

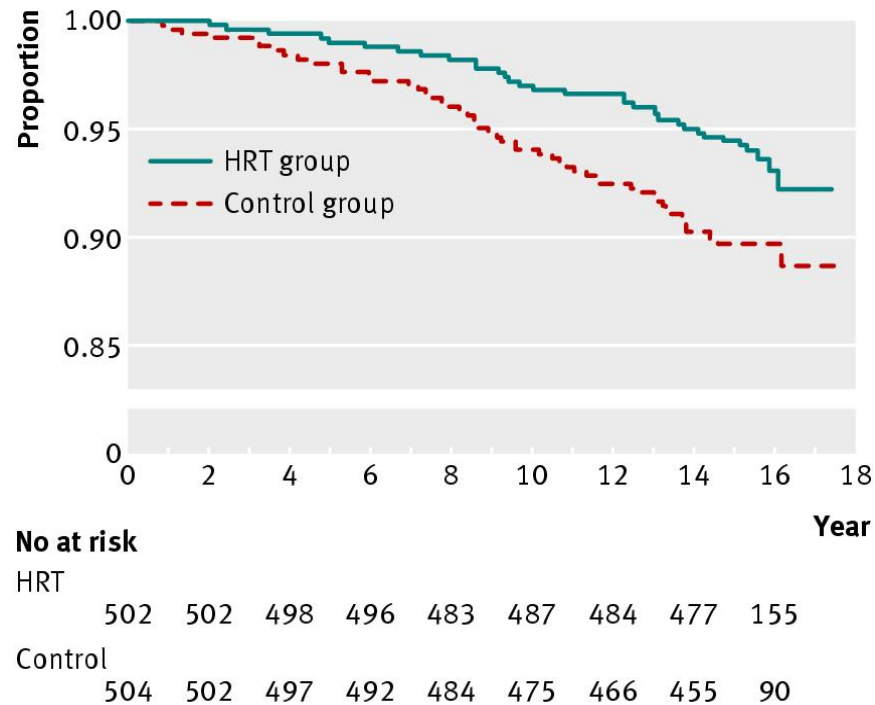
– *absence de diminution du risque de démence associée à la prise de THM, et peut-être augmentation chez les femmes âgées.*

DOPS

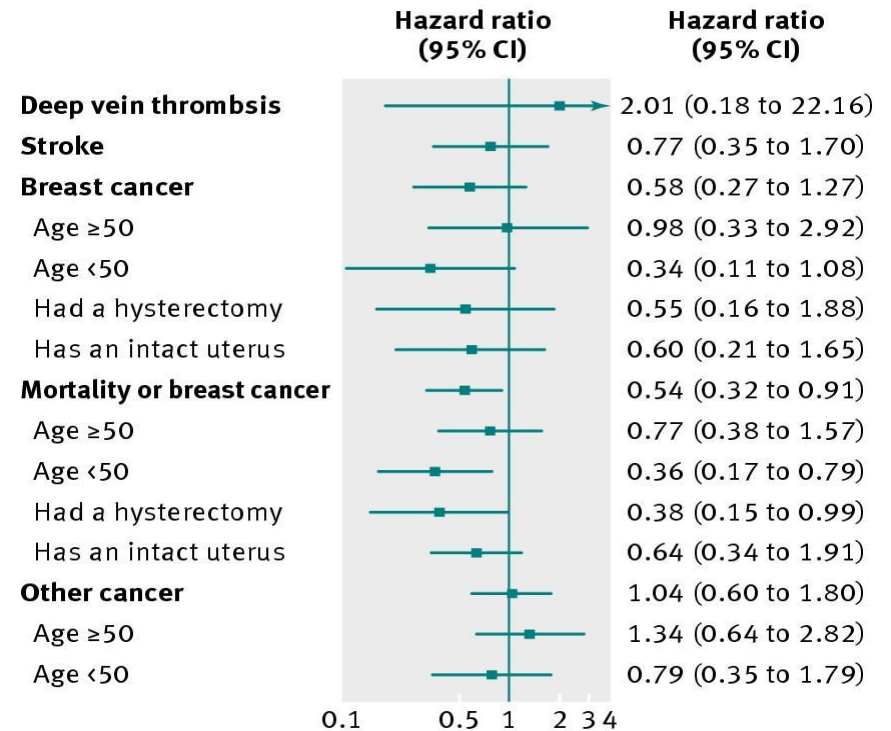
- Etude Ouverte prospective randomisée (DOPS : Danish Osteoporosis Prevention Study) planifiée initialement pour 20 ans.
- Danemark 1990-93. 2016 cas. Etude pendant 11 ans mais suivi ultérieur de la cohorte pendant 16 ans
- 1006 femmes de 45 à 58 ans, récemment ménopausée (m=7 mois) ont été randomisées (43 % de fumeuses) :
 - 502 THM (E2+NETA: trisequens*) ou E2 2mg (estrofem*) si Hysterectomie vs
 - 504 sans traitement

Effets du THM en cas de ménopause récente

Risque de décès ou d'admission à l'hôpital pour défaillance cardiaque ou infarctus du myocarde



Risque du THM



Schierbeck LL et coll; Effect of HRT on CV events in recently postmenopausal women : a randomised trial. BMJ oct 2012

Influence de la voie d'administration et de la posologie estrogénique sur le risque d'AVC

Type of HRT	Cases* (n=15 710)	Controls* (n=59 958)	Rate ratio (95% CI)	
			Crude	Adjusted†
None	92.27 (14 496)	93.12 (55 834)	1.00‡	1.00†
Transdermal route:	0.66 (103)	0.74 (44 1)	0.92 (0.74 to 1.14)	0.95 (0.75 to 1.20)
Low dose (≤50 µg)	0.48 (76)	0.64 (38 4)	0.78 (0.61 to 1.00)	0.81 (0.62 to 1.05)
High dose (>50 µg)	0.17 (27)	0.10 (57)	1.87 (1.17 to 2.98)	1.89 (1.15 to 3.11)
Oral route:	3.93 (618)	3.38 (202 5)	1.20 (1.09 to 1.33)	1.28 (1.15 to 1.42)
Low dose §	3.28 (515)	2.92 (175 3)	1.16 (1.04 to 1.29)	1.25 (1.12 to 1.40)
High dose §	0.66 (103)	0.45 (27 2)	1.51 (1.20 to 1.90)	1.48 (1.16 to 1.90)

*The model also included current users of tibolone, tibolone in combination with oestrogen-progestogen, and progestogen as well as former users of HRT (see table 2 for details).

†Adjusted for age, body mass index, smoking status, alcohol misuse, diabetes, hyperlipidaemia, hypertension, atrial fibrillation, cardiovascular disease, transient ischaemic attack, aspirin or other NSAID use, and history of hysterectomy or oophorectomy.

‡Reference category, defined as no prescription of HRT in the 12 months before index date.

§ Low dose of oral HRT defined by ≤0.625 mg of equine oestrogen or ≤2 mg of estradiol and high dose of oral HRT defined by >0.625 mg of equine oestrogen or >2 mg of estradiol.

General Practice Research Database

D'après Renoux C et al, BMJ 2010

Recommandations du GEMVI pour la prescription du THM

3/ Il faut Proposer

- Le respect de la fenêtre d'intervention thérapeutique
 - *Travaux nécessaires sur la prévention du déclin cognitif*
- Choisir en première intention les hormones bio-identiques
- Administrer les estrogènes par voie per-cutanée ou transdermique
 - *Limite : risque du cancer de l'endomètre*
- En absence de THM, un traitement local doit être proposé en cas de troubles génito-urinaire (SGU: Syndrome génito-urinaire)

4/ Evaluer la balance bénéfices/risques individuelle et en Informer la femme (cf lettre information des patientes site www.gemvi.org)

5/ Prendre une décision partagée avec la patiente

6/ Améliorer l'observance du THM surtout si prise non simultanée de l'estradiol et de la progestérone



International Menopause Society

promoting education and research on all aspects of adult women's health

www.imsociety.org



AMERICAN SOCIETY FOR
REPRODUCTIVE MEDICINE



Consensus Statement on MHT

Paris Novembre 2012



Recommandations internationales

ASRM, APMF, EMAS, Endocrine Society, FIGO, IMS, IOF, NAMS

- 1/ Le THM est le traitement le plus efficace pour les bouffées de chaleurs post ménopausiques, quel que soit l'âge, mais les bénéfices l'emportent nettement sur les risques pour les femmes de moins de 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause.
- 2/ Le THM est efficace et peut être indiqué dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les femmes à risque avant 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause.

Recommandations internationales

ASRM, APMF, EMAS, Endocrine Society, FIGO, IMS, IOF, NAMS

- 3/ Chez les femmes hystérectomisées, les estrogènes peuvent être prescrits seuls mais si l'utérus est en place, un progestatif doit leur être associé.
- 4/ Le traitement local, vaginal, par estrogènes à faible dose est à préférer pour les femmes qui se plaignent uniquement de sécheresse vaginale et de dyspareunie.
- 5/ Les risques thromboemboliques et d'AVC augmentent avec les estrogènes par voie orale mais restent faibles avant 60 ans. Des études d'observation soulignent un moindre risque avec la voie transdermique.

Recommandations internationales

- 6/ Le risque de cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans est un problème complexe. Le risque de cancer du sein est d'abord associé avec l'addition d'un progestatif aux estrogènes et lié à la durée d'utilisation. Le risque attribuable au THM est faible et diminue à l'arrêt du traitement.
- 7/ Les doses et la durée du traitement doivent être en accord avec les objectifs thérapeutiques, la sécurité et doivent être individualisés.
- 8/ L'utilisation des compléments alimentaires n'est pas recommandée.
- 9/ L'état actuel des connaissances ne permet pas d'indiquer l'administration de THM aux femmes qui ont eu un cancer du sein. Les Traitements non hormonaux doivent être prescrits en première intention

Recommandations internationales

- 10/ Le THM n'augmente pas le risque des maladies coronariennes pour les femmes en bonne santé de moins de 60 ans ou dans les dix ans suivant la ménopause
- 11/ Pour les femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée, le traitement systémique est recommandé au moins jusqu'à l'âge moyen habituel de la ménopause naturelle.
- 12/ L'option d'un THM doit être une décision individuelle fondée sur un objectif de qualité de vie et de bonne forme en tenant compte de facteurs de risque comme l'âge, la durée de la ménopause, les risques thromboemboliques, vasculaires (coronaropathie ou accident vasculaire cérébral (AVC) et de cancer du sein.

Des Recommandations parfois divergentes

- American Geriatric Society (AGS)
 - Listes des médicaments ne devant pas être utilisés après 65 ans : le THM
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
 - Pas d'arrêt systématique du THM à 65 ans mais évaluation bénéfice/risque individuel

Conclusions

- Les recommandations s'établissent sur la base du consensus ou le « primum non nocere » est dominant.
- Si l'« Evidence Based Medicine » constitue le fondement des recommandations, le principe de précaution l'emporte sur l'établissement personnalisé de la balance bénéfices-risques.
- Le Gynécologue doit prendre sa décision de prescrire un THM, selon l'évolution des données scientifiques internationales, après une information complète, permettant de partager la décision.