

Les médicaments de la ménopause: Approche pharmacothérapeutique

FARM 2129
Anne Spinewine
Pharmacie clinique
26.10.2006

Objectifs

- Définir la ménopause et citer les principaux symptômes
- Expliquer les objectifs de traitement chez la femme ménopausée
- 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: bénéfices 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*

Questions types posées par les patientes

Question 1

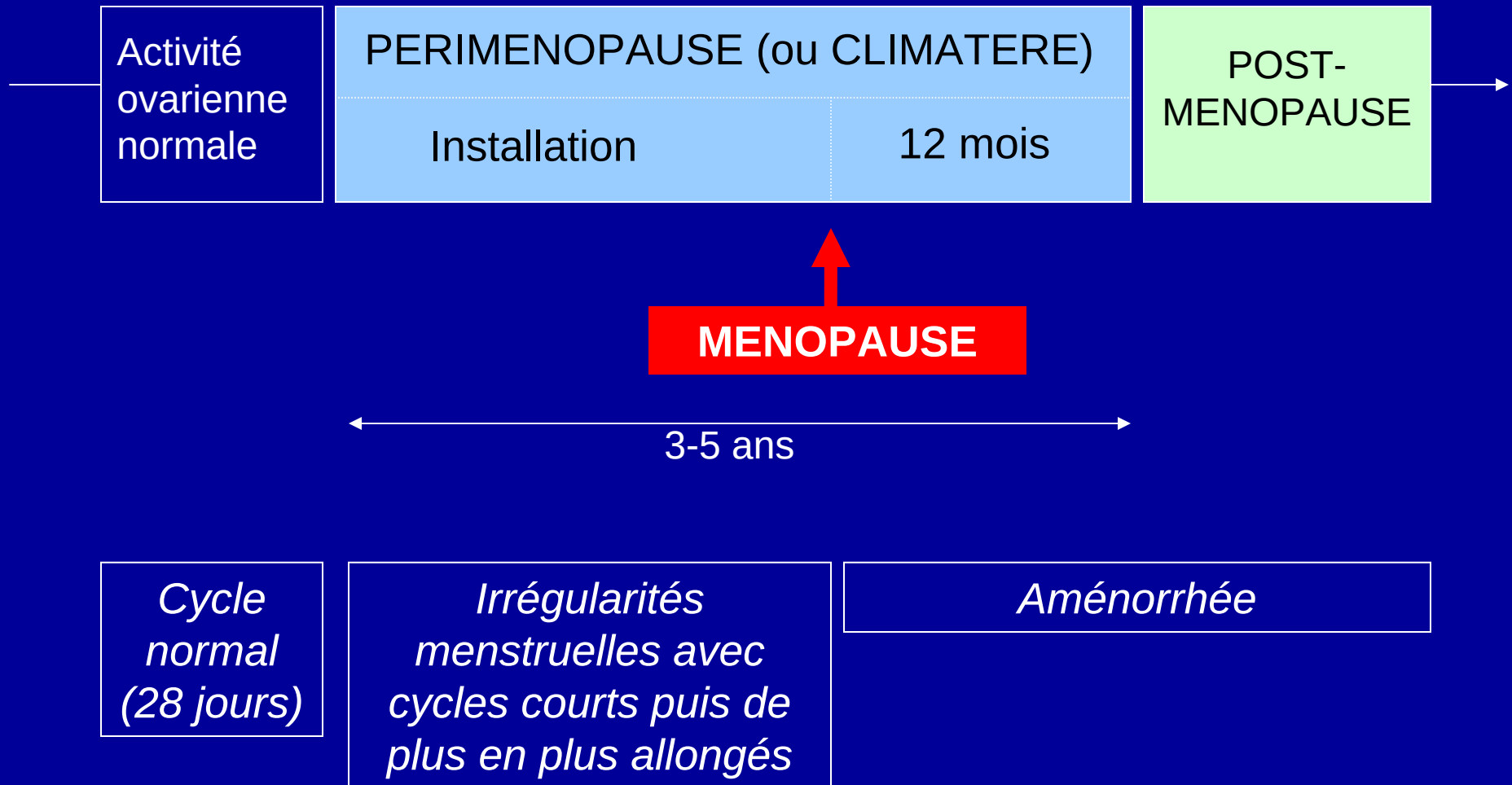
Mme X, 51 ans:

“ 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*

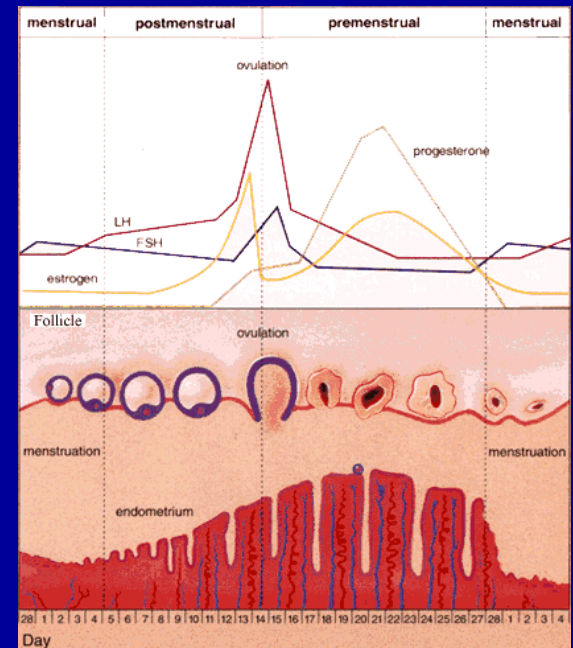
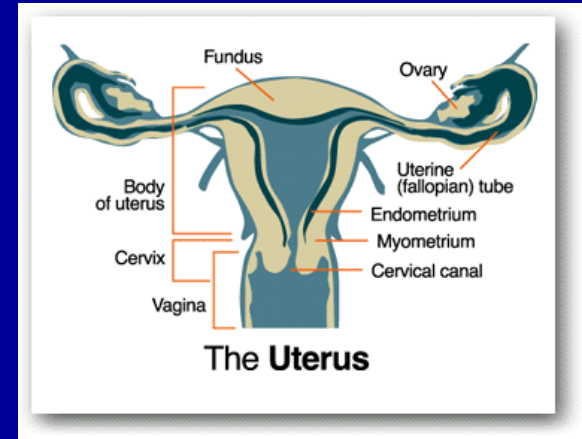
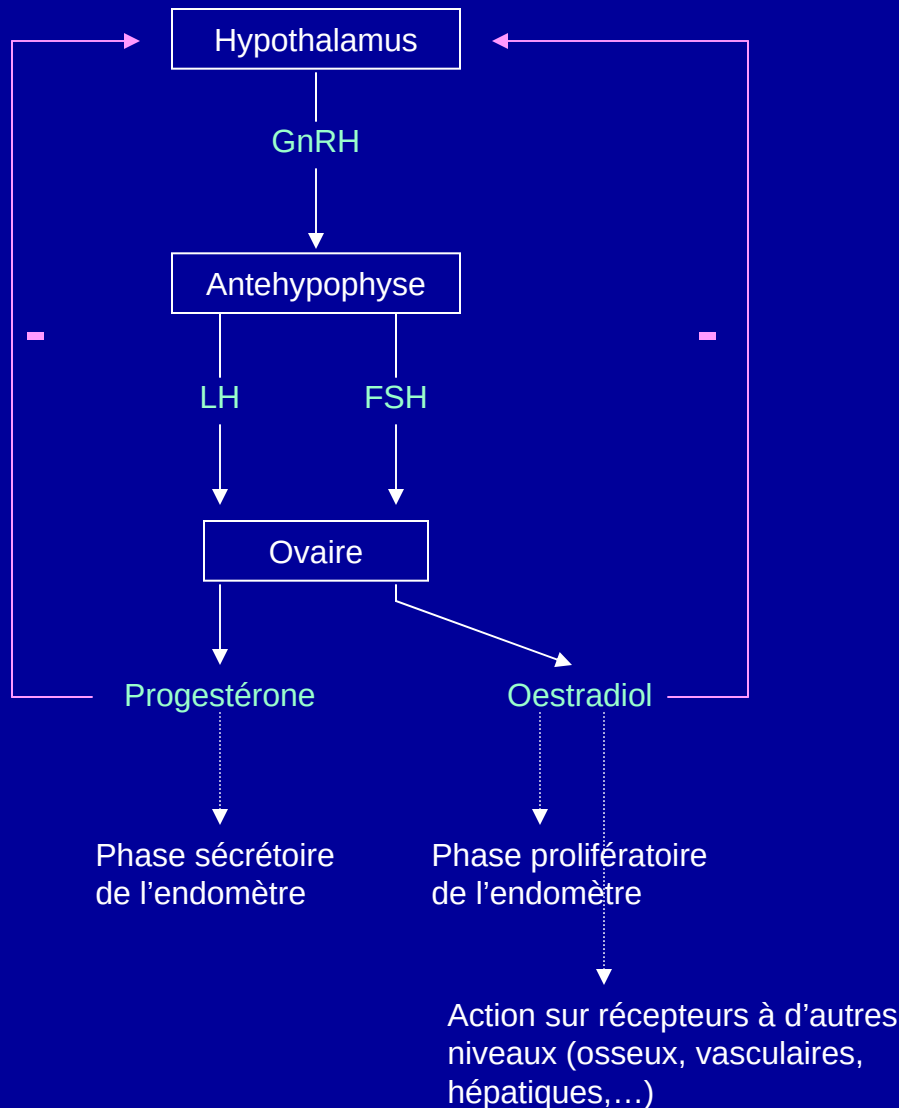
La ménopause: définition et symptômes (Q1)



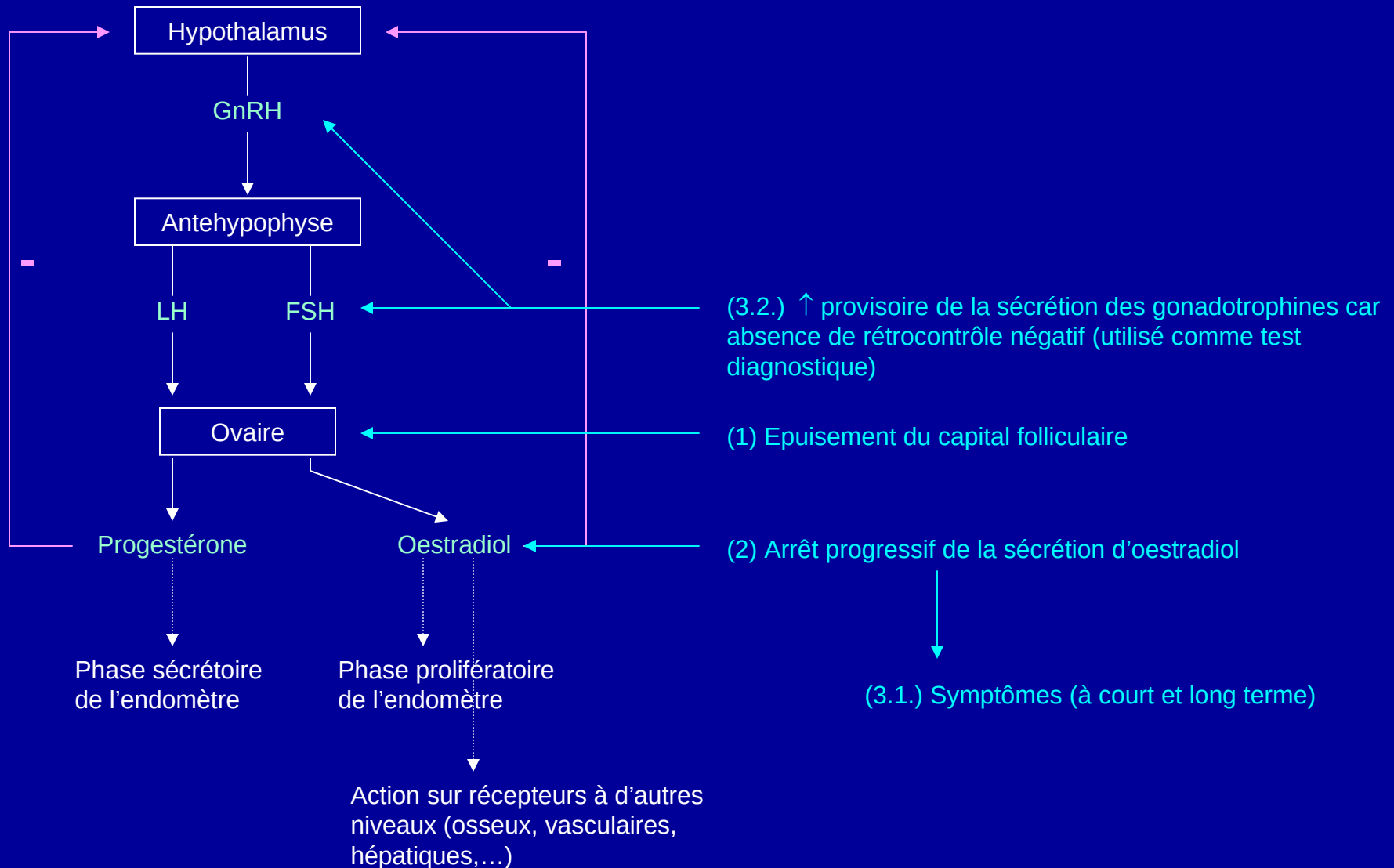
La ménopause: définition et symptômes (Q1)

- 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)

Questions types posées par les patientes

Question 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*

Objectifs de traitement (Q2)

Troubles vasomoteurs
et urogénitaux



Traitement:

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

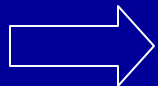
≠

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

MENOPAUSE: APPROCHE PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Quel est l'objectif du traitement?

Curatif (troubles vasomoteurs et urogénitaux)

→ Traitement à COURT terme

THS approprié*?

oui

non

THS classique

Adaptation de la dose et du type d'oestrogène aux plaintes de la patiente

En postménopause: envisager arrêt du Tx (3-5 ans) ou poursuite d'un Tx à long terme

Alternatives

"Hormonales":

- Progestatif
- Phytoestrogènes
- Tibolone (Livial®)

"Non-hormonales":

- Veralipride (Agreal®)
- Clonidine (Dixarit®)

Préventif (ostéoporose et cardiovasculaire)

→ Traitement à LONG terme

THS approprié*? → Bénéfices v risques?

oui

non

THS classique

Alternatives

- SERM (raloxifene)

- Spécifique à la pathologie considérée:
Non-pharmacologique
Pharmacologique

* THS inapproprié si: CI absolue; refus de la patiente; risques > bénéfices

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

Questions types posées par les patientes

Question 3

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?”

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*

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)
 - Risque cancer du sein – AVC (étude LIFT)
 - 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 (Gyno-soya[®], Bio-Climal[®], Phyto-soja[®], 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), sauf Gynosoya[®]
 - 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 (cancer mammaire?)?

Exemple de données « EBM »

Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms (Review)

Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub3.

http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001395/pdf_fs.html

Authors' conclusions

There is no evidence of effectiveness in the alleviation of menopausal symptoms with the use of phytoestrogen treatments.

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®) ! Effets secondaires**
- **Venlafaxine (Efexor®) (+ISRS)**
 - 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

Questions types posées par les patientes

Question 4

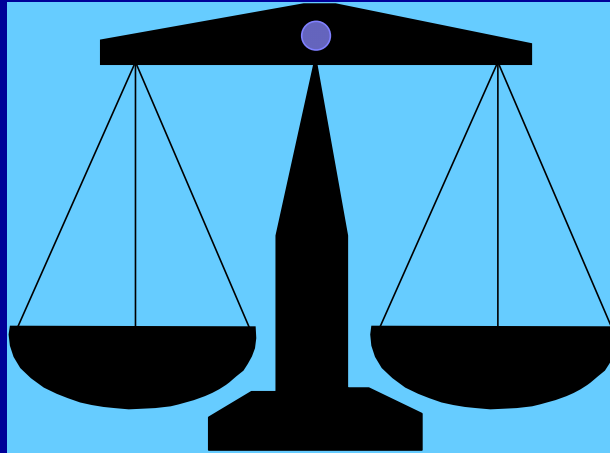
Mme X qui prend depuis plusieurs années du Cyclocur[®] (estradiol + norgestrel):

“ On a dit à la télévision que c’était dangereux pour le coeur et que ça pouvait donner des cancers. Est-ce vrai?”

→ *THS: bénéfices et risques*

Traitement à long terme (Q4)

THS



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

BENEFICES:

- Prévention de l'OP
- Prév. C' colorectal

RISQUES:

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

Traitement à long terme (Q4)

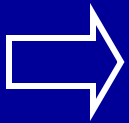
1.1. THS: bénéfices potentiels

- **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)

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:
 - Influence de la durée de traitement?



L'instauration d'un THS pour son effet cardioprotecteur ne se justifie pas!!! Il n'y a pas d'effet cardioprotecteur démontré!!!

Traitement à long terme (Q4)

1.2. THS: risques potentiels

- **Cancer du sein**

- Augmentation du risque (WHI, Million Women Study)
- 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
- Risque plus élevé avec doses élevées
- Evaluation *risque:bénéfice* essentielle chez
 - les patients à antécédents d'accident thromboembolique veineux
 - les patientes présentant des facteurs de risque

- **Autres**

- Incontinence urinaire (JAMA 2005;293:935-48)
- Démence (JAMA 2004;291:2947-58,2959-68)

Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force

U.S. Preventive Services Task Force*

This statement summarizes the U.S. Preventive Services Task Force recommendations on hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women and the supporting scientific evidence, and updates the Task Force's 2002 recommendations on hormone replacement therapy. The updated statement is based on the results of the Women's Health Initiative random-

ized, controlled trial, as well as the information in the 2002 summary of the evidence on this topic, which is available on the USPSTF Web site (www.preventiveservices.ahrq.gov).

Ann Intern Med. 2005;142:855-860.
For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

The USPSTF found good evidence that the use of combined estrogen and progestin results in both benefits and harms. Benefits include reduced risk for fracture (good evidence) and colorectal cancer (fair evidence). Combined estrogen and progestin has no beneficial effect on coronary heart disease (CHD) and may even pose an increased risk (good evidence). Other harms include increased risk for breast cancer (good evidence), venous thromboembolism (good evidence), stroke (fair evidence), cholecystitis (fair evidence), dementia (fair evidence), and lower global cognitive function (fair evidence). Because of insufficient evidence, the USPSTF could not assess the effects of combined estrogen and progestin on the incidence of ovarian cancer, mortality from breast cancer or CHD, or all-cause mortality. The USPSTF concluded that the harmful effects of combined estrogen and progestin are likely to exceed the chronic disease prevention benefits in most women.

- **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)

Million Women study

Une étude de cohorte récente, la *Million Women Study*, montre également un risque accru de cancer du sein lié à la substitution hormonale à base d'une association estroprogestative. Une donnée complémentaire fournie par la *Million Women Study* est qu'un risque accru de cancer du sein a aussi été observé en cas de substitution hormonale par un estrogène seul ou par la tibolone; l'augmentation du risque était toutefois moins prononcée par rapport à la substitution hormonale par une association estroprogestative. Ce qui est aussi nouveau dans la *Million Women Study*, c'est que cette augmentation du risque n'est pas influencée par le type d'estrogène ou de progestatif, ni par la voie d'administration de l'estrogène ou par les modalités d'utilisation du progestatif (continu ou séquentiel)

Extrait du répertoire commenté des médicaments

D'où vient la discordance entre les études d'observation et les études randomisées?

Folia octobre 2005, p 82

Ces dernières années, des résultats contradictoires ont été retrouvés avec certains médicaments (p. ex. antioxydants, traitement hormonal de substitution) entre des études randomisées et des études d'observation. L'explication la plus vraisemblable est le fait que certaines sources d'erreurs, en particulier les biais (erreurs systématiques) et les variables confondantes, sont plus difficiles à maîtriser dans des études d'observation. Les études randomisées, réalisées en double aveugle, apportent des éléments de preuve plus solides; les études d'observation ont toutefois leur place, p. ex. pour étudier des effets indésirables peu fréquents ou la valeur d'un médicament en situation réelle d'utilisation («real life»).

D'où vient la discordance entre les études d'observation et les études randomisées?

Folia octobre 2005, p 82

- Un autre exemple est celui du traitement hormonal de substitution (THS): des études d'observation ont suggéré un effet de protection cardiaque, tandis que des études randomisées n'ont pas montré d'effet bénéfique, et ont même montré un effet défavorable dans certains cas [voir Folia d'octobre 2003].

D'où vient cette discordance entre les résultats? La raison la plus vraisemblable est le fait que les sources d'erreurs, en particulier les biais (erreurs systématiques) et les variables confondantes, sont plus difficiles à maîtriser dans les études d'observation que dans les études randomisées.

Mauvaise compliance / arrêt du THS

100% femmes ménopausées
éligibles pour un THS

↓ 15-30%

THS prescrit

↓ <50%



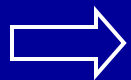
THS délivré par la
pharmacie

→ 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®)**
 - Avantage par rapport au THS classique:
 - effet protecteur envers les cancers mammaires oestrogénodépendants → indiqué en cas de risque élevé de cancer mammaire (atcd)
 - Attention: ne corrige pas les symptômes vasomoteurs/urogénitaux (peut même les aggraver en périménopause)
 - Enregistré uniquement dans le Tx/prévention de l'ostéoporose
 - CI si ATCD thrombose veineuse

Questions types posées par les patientes

Question 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*

THS: Modalités de traitement (Q5)

1. Type de traitement

Principe de base = substitution en oestrogènes

+

Association d'un progestatif chez les femmes non hystérectomisées

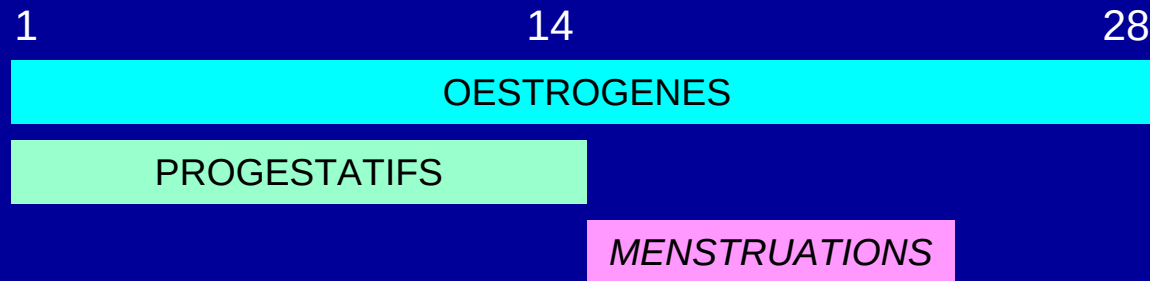
→ permet de s'opposer à l'action proliférative des oestrogènes sur l'endomètre, et donc de protéger l'endomètre de l'hyperplasie et du risque d'adénocarcinome subséquent

THS: Modalités de traitement (Q5)

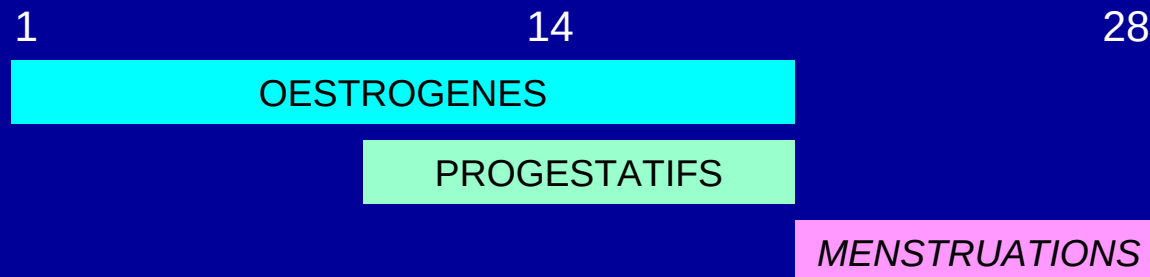
1.1 Traitement SEQUENTIEL

- 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 hystérectomisée, 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)**

- Oestradiol; 1 implant tous les 4 mois; évite E1PH
- Inconfort au moment du placement; problème de retrait si apparition effets secondaires (p ex TVP)

- **Voie intranasale (Aerodiol)**

- B oestradiol solubilisé dans eau; évite E1PH
- Efficacité prouvée dans le traitement des plaintes climatériques
- Effets secondaires locaux

THS: Modalités de traitement (Q5)

3. Choix de la dose d'oestrogènes

- Utilisation de doses minimales efficaces
- Prescription de demi-doses d'oestrogènes
 - en cas de mauvaise tolérance (pour ↓ mastodynies, 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)