

# **Guide pratique pour la prise en charge de la ménopause**

**2<sup>ème</sup> édition, 2023**



# TABLE DES MATIÈRES

Introduction -----	1
Impact de la Ménopause -----	5
Essentiels de la Prise en Charge -----	13
Choisir le Traitement -----	17
Hormonothérapie et Cancer -----	20
Quand Référer au Spécialiste -----	24
Suggestions de Solutions aux Problèmes Fréquents -----	29
Considérations Particulières -----	34
Médecine Complémentaire et Alternative -----	40
Nouvelles options thérapeutiques -----	42
Abréviations -----	45
Tables 1-6 Produits disponibles au Canada – Traitements hormonaux -----	46
Tables 7 Produits non-hormonaux disponibles pour la méno- pause au Canada -----	52
Remerciements-----	54

## INTRODUCTION

La transition ménopausique peut être une période de perturbation significative et de stress pour les femmes. Les symptômes associés à la ménopause peuvent avoir un effet majeur sur la qualité de vie des femmes. Assurer une gestion sûre et efficace de ces symptômes en atténuant les risques possibles pour la santé après la ménopause sont des rôles essentiels à assumer par les professionnels de la santé.

Dans ce guide de poche, nous résumons les recommandations formulées dans les lignes directrices scientifiques publiées par cinq sociétés médicales: « The Canadian Menopause Society (CMS) / la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (CMS / SOGC 2021) », « International Menopause Society (IMS 2016) », « Menopause Society , (NAMS 2022) » , et « Endocrine Society (ES 2015). »

- La publication du rapport sur le volet combiné estrogènes-progestatifs de l'étude « Women's Health Initiatives (WHI) » en 2002 a suscité une grande incertitude quant aux recommandations à offrir aux femmes ménopausées. Le rapport a provoqué une tempête dans les médias, car ces derniers ont conclu que l'utilisation d'estrogènes conjugués (EC) et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) chez les femmes ménopausées était associée à un risque accru de cancer du sein, de maladie coronarienne (MC) et d'accident vasculaire cérébral (AVC). L'utilisation du traitement hormonal de la ménopause (THM) chez les femmes a été largement abandonnée au cours des années qui ont suivi.

## INTRODUCTION (SUITE)

- La réanalyse des résultats de cette étude et la publication subséquente des résultats de l'étude WHI portant uniquement sur les estrogènes, ont suggéré que la réponse initiale négative suite aux résultats de l'analyse WHI était excessive. Il est essentiel de noter que les études d'hormonothérapie de WHI n'ont pas été conçues pour évaluer les risques du THM chez les femmes symptomatiques. Elles ont plutôt été conçues pour déterminer si les avantages de l'hormonothérapie constatés dans les études d'observation menées auprès de femmes ménopausées plus jeunes (principalement les avantages cardiaques) s'appliquaient également aux femmes plus âgées. Il s'est avéré que non.
- En règle générale, l'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ne devrait être instaurée que chez les femmes âgées de moins de 60 ans ou moins de 10 ans après la ménopause. La déclaration de NAMS note que les femmes de plus de 60 ans ou plus de 10 ou 20 ans du début de la ménopause qui initient THM sont à risque absolu plus élevé de MCAS, TEV et AVC que les femmes initiant le THM plus tôt en ménopause.

### *Indications de l'hormonothérapie*

- Les quatre documents des lignes directrices des sociétés scientifiques indiquent que l'hormonothérapie (estrogène plus progestatif chez les femmes avec utérus, estrogène seul chez les femmes sans utérus) représente le traitement le plus efficace pour contrer les symptômes

## INTRODUCTION (SUITE)


vasomoteurs (SVM) incommodants chez les femmes ménopausées, avec ou sans symptômes climactériques additionnels.

- Le document de NAMS note également que l'hormonothérapie est approuvée par la « Food and Drug Administration (FDA) » des États-Unis pour quatre indications: les symptômes vasomoteurs incommodants; la prévention de la perte osseuse; l'hypoestrogénisme causé par un hypogonadisme, une castration ou une insuffisance ovarienne prématurée (IOP), et les symptômes génito-urinaires.

### ***Choix du traitement***

- Les lignes directrices stipulent que le THM doit être individualisé et adapté en fonction des symptômes de chaque femme, du besoin de prévention des maladies chroniques, des antécédents personnels et familiaux, des résultats des études scientifiques pertinentes ainsi que des préférences et attentes propres à chacune. Le choix du traitement doit être réévalué périodiquement.

### ***Le dosage***

- Les lignes directrices reconnaissent qu'en choisissant une forme de traitement hormonal, la dose « appropriée » est celle qui minimise les risques tout en offrant des avantages. Pour les femmes plus âgées, des doses plus faibles réduisent le risque cardiovasculaire.
- Pour les femmes présentant un risque accru de TEV, une 

## INTRODUCTION (SUITE)

forme d'estrogène transdermique à la dose efficace la plus faible est recommandée.

- Chez les femmes avec utérus en place, une dose appropriée de progestatif (ou MSRE dans la formulation combinée CEATS) doit être associée à l'estrogène pour permettre de contrer les effets prolifératifs de l'estrogène systémique sur l'endomètre.

### *Durée traitement*

- Les lignes directrices conviennent que la durée du THM pour les femmes devrait être individualisée, car les données scientifiques de suivi à long terme concernant l'utilisation du THM et les risques associés sont compliqués. Cette individualisation du traitement doit tenir compte du niveau de contrôle des symptômes et de son effet sur la qualité de vie, ainsi que du risque individuel de cancer, de maladie coronarienne et de TEV.
- Chaque ligne directrice recommande que la décision de poursuivre le THM soit réévaluée au moins une fois par an. Il ne semble y avoir aucune justification scientifique d'imposer des limites à la durée du THM.
- Des traitements prolongés à base d'estrogènes seuls pourraient être plus appropriés en raison du profil de risque plus favorable.
- Toutes les lignes directrices recommandent également que les femmes qui subissent une ménopause précoce

## INTRODUCTION (SUITE)

avant 45 ans) soient avisées qu'il est préférable d'utiliser un traitement hormonal, au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (51 ans). Cette recommandation est liée aux avantages démontrés sur la santé et qualité de vie en contrôlant les symptômes de la ménopause, la prévention de la perte osseuse, l'amélioration des problèmes cognitifs et de l'humeur, et la prévention des maladies cardiaques (études observationnelles).

## IMPACT DE LA MÉNOPAUSE

### *Symptômes vasomoteurs (SVM)*

- Les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes) sont une raison fréquente pour les femmes de consulter un médecin. 60 à 80% des femmes seront sujettes aux SVM pendant la transition ménopausique. Bien que la physiologie exacte des SVM ne soit pas bien comprise, on pense que ceux-ci représentent un dysfonctionnement du système thermorégulateur, probablement secondaire à des modifications dans le taux des hormones reproductives. L'activité hypothalamique des neurotransmetteurs KNDy, et spécifiquement la neurokinine B semble être impliquée. Les antagonistes des récepteurs de la neurokinine B semblent prometteurs comme traitement non hormonal des SVM.
- Les SVM sont associés à des modifications circulatoires physiologiques, avec vasodilatation initiale suivie de vasoconstriction.

## IMPACT DE LA MÉNOPAUSE (SUITE)

- Bien que 50% des femmes fassent l'expérience des SVM pendant 7 ans ou moins, 15% peuvent en avoir pendant 15 ans ou plus.
- Les SVM sont associés à une diminution de la qualité du sommeil, de l'irritabilité, de la difficulté à se concentrer et à une réduction de la qualité de vie, ainsi qu'à un moins bon état de santé en général. Les femmes atteintes de SVM ont des paramètres sanguins cardiovasculaires moins favorables que celles sans SVM et peuvent développer un risque accru d'être atteintes de maladie coronarienne.
- L'hormonothérapie de la ménopause (estrogène systémique seul ou avec une protection appropriée de l'endomètre chez les femmes avec utérus) représente actuellement le traitement standard pour la réduction des SVM. L'utilisation d'un progestatif seul peut être efficace dans le contrôle des SVM, mais l'innocuité d'un traitement à long terme n'a pas encore été établie. Les antidépresseurs ISRS / ISRN, les gabapentinoïdes, la clonidine ou l'oxybutynine peuvent réduire les SVM chez certaines femmes qui présentent des contre-indications à l'hormonothérapie ou qui souhaitent l'éviter.
- À l'arrêt du THM, les symptômes vasomoteurs réapparaissent chez environ 50% des femmes, quel que soit le nombre d'années depuis la ménopause ou la durée d'utilisation du THM. Il n'y a pas de consensus à savoir s'il est préférable d'arrêter spontanément le traitement hormonal ou de le réduire progressivement lorsqu'on désire cesser le THM.

# IMPACT DE LA MÉNOPAUSE (SUITE)

## *Humeur et fonction cognitive*

- Les symptômes d'allure dépressive augmentent pendant la transition vers la ménopause (par opposition aux groupes d'âge plus jeunes et plus âgés), tout comme le risque de dépression clinique.
- Il semble y avoir un risque accru de dépression après hystérectomie (avec ou sans ovariectomie bilatérale) et chez les femmes avec IPO.
- Les facteurs suivants peuvent influencer ou atténuer le risque de dépression pendant les années de transition: la présence et la sévérité des SVM (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes), la survenue d'événements stressants, les problèmes de sommeil, les antécédents de dépression et, plus important encore, les antécédents de fragilité de l'humeur liée à la reproduction (trouble dysphorique prémenstruel, dépression postpartum ou altérations de l'humeur pendant la grossesse). À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de preuves scientifiques pour appuyer l'utilisation du THM en association avec le traitement de la dépression, mais l'utilisation de l'estradiol transdermique a montré des effets antidépresseurs chez les femmes en péri ménopause avec une dépression majeure.
- L'oubli, la difficulté à se concentrer et d'autres symptômes cognitifs légers sont fréquents dans la quarantaine. Trois essais randomisés contrôlés (ERC) importants ont montré des effets neutres du THM sur la fonction cognitive lorsqu'initiée au début de la période post-

## IMPACT DE LA MÉNOPAUSE (SUITE)

ménopausique.

- Des études d'observation ont mis en évidence des associations entre l'initiation précoce du traitement hormonal en ménopause et un risque réduit de développer la maladie d'Alzheimer. Des études impliquant des femmes en ménopause chirurgicale précoce suggèrent que le traitement aux estrogènes améliore la fonction cognitive.
- Par contre les femmes qui ont initié un THM après l'âge de 65 ans ont présenté une altération de la mémoire et un risque accru de démence. Les femmes aux stades précliniques de la démence sont peut-être les plus vulnérables sur le plan cognitif à un effet indésirable du THM.

### ***Ostéoporose et symptômes somatiques***

- L'ostéoporose post-ménopausique résulte de l'impossibilité d'atteindre le pic de densité osseuse, d'une perte osseuse accélérée après la ménopause, d'une perte osseuse liée à l'âge ou d'une combinaison de facteurs.
- La perte osseuse accélérée en post-ménopause est induite par le manque d'estrogènes. La probabilité de fracture sur 10 ans chez un individu peut être estimée à l'aide de modèles tels que FRAX ou CAROC ; ces modèles intègrent divers facteurs de risque pour estimer la probabilité de fracture à 10 ans. Par conséquent, les seuils d'intervention pour le traitement peuvent être basés sur la probabilité de fracture sur 10 ans. Les changements de mode de vie devraient faire partie de la stratégie de traitement. Le choix du traitement pharmacologique doit

## IMPACT DE LA MÉNOPAUSE (SUITE)

être basé sur un équilibre entre efficacité du traitement, risque et coût.

- Les options thérapeutiques incluent le THM (chez des femmes sélectionnées), les bisphosphonates, les modulateurs sélectifs des récepteurs d'estrogènes (MSRE) tel que le raloxifène, les inhibiteurs des protéines liantes – RANK (denosumab), ou l'hormone parathyroïdienne (etriparatide), ou romosozumab.
- La dose standard du THM (estrogène et protection adéquate de l'endomètre) prévient la perte osseuse chez la plupart des femmes ménopausées en bonne santé en inhibant la résorption osseuse et en réduisant le taux de remodelage osseux induit par l'interaction RANK / RANK-protéine liante.
- Les ERC et les études d'observation montrent que les doses standard d'estrogénothérapie hormonale (TE) et de THM réduisent l'incidence de fractures ostéoporotiques, y compris les fractures de la colonne vertébrale, de la hanche et de toutes les fractures autres que la colonne vertébrale, chez les femmes ménopausées, même celles sans ostéoporose. Le THM est le traitement le plus approprié pour la prévention des fractures au début de la ménopause.
- Sauf contre-indication, l'administration de contraceptifs oraux, de TE ou de THM est optimale pour réduire le risque d'ostéoporose chez les femmes ménopausées tôt ou prématurément, plutôt que d'autres agents spécifiques pour le traitement de l'ostéoporose.

## IMPACT DE LA MÉNOPAUSE (SUITE)

- La prévalence de l'arthrose augmente après la ménopause. Il existe des preuves de l'effet bénéfique des estrogènes endogènes et exogènes sur la santé des articulations. Les femmes du groupe estrogènes seuls dans l'étude WHI avaient nettement moins de remplacements articulaires de la hanche et du genou que celles du groupe placebo.

### *Maladie cardiovasculaire*

- Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de morbidité et de mortalité chez les femmes ménopausées.
- Les stratégies de prévention primaire comprennent l'arrêt du tabac, la perte de poids, le contrôle de la tension artérielle, les exercices aérobiques réguliers, le contrôle du diabète et des lipides.
- L'estrogénothérapie amorcée au moment de la ménopause est probablement cardioprotectrice. Dans l'étude WHI, le ratio de risque de maladie coronarienne chez les femmes qui avaient initié le TH  $\leq 10$  ans après la ménopause était de 0,50.
- L'initiation du THM  $>10$  ans après la ménopause ou après 60 ans est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires.
- L'utilisation du THM pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires n'est recommandée dans aucune ligne directrice. Les femmes à haut risque d'événements

## IMPACT DE LA MÉNopause (SUITE)

cardiovasculaires devraient bénéficier d'une prise en charge non hormonale des symptômes de la ménopause. Les femmes à risque modéré d'évènements cardiovasculaires si on leur propose une THM, devraient utiliser de préférence des estrogènes par voie transdermique plutôt que par voie orale. L'utilisation de progestérone micronisée est préférable chez les femmes à risque élevé ayant besoin d'une protection de l'endomètre.

- Dans une revue Cochrane, le risque d'accident vasculaire cérébral n'était pas accru chez les femmes ayant initié un THM oral à moins de 60 ans ou moins de 10 ans après la ménopause, mais les femmes qui avaient initié un THM à partir de 60 ans ou plus de 10 ans après la ménopause présentaient un risque accru.

### ***Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM)***

- Le syndrome génito-urinaire de ménopause (SGUM) englobe les symptômes de la sphère génitale et vésicale associés au déficit en estrogènes après la ménopause. Les symptômes peuvent inclure la sécheresse vaginale, les brûlements et irritation vulvaire; les symptômes d'ordre sexuel tels que la diminution de la lubrification et de la douleur pendant l'activité sexuelle; les symptômes urinaires tels que l'urgence mictionnelle, la dysurie et les infections urinaires récidivantes.
- Les options thérapeutiques de première ligne incluent les lubrifiants et / ou les hydratants vaginaux.

## IMPACT DE LA MÉNOPAUSE (SUITE)

- Les options thérapeutiques de deuxième ligne incluent les préparations vaginales d'estrogènes, le MSRE oral (ospe-mifene), et l'ovule intravaginal de DHEA (Prasterone).
  - Les estrogènes vaginaux à faible dose sont des traitements sûrs et efficaces pour enrayer les symptômes vulvo-vaginaux secondaires à une carence en estrogènes.
  - Étant donné que les symptômes du SGUM s'aggravent souvent avec l'âge et le temps qui s'écoule depuis la ménopause, il peut être nécessaire de recourir à une préparation vaginale d'estrogène à faible dose et à long terme. L'utilisation concomitante d'un agent protecteur de l'endomètre (progestérone ou progestatif) à l'estrogène vaginal à faible dose n'est pas nécessaire, mais toute femme présentant des saignements vaginaux doit faire l'objet d'une investigation approfondie. Les données de sécurité de l'endomètre reliée à l'utilisation d'estrogènes vaginaux pour plus d'un an ne sont pas disponibles.
  - Les femmes chez qui les estrogènes vaginaux sont contre-indiqués ou qui ne souhaitent pas utiliser d'estrogène vaginal peuvent soulager la douleur lors des rapports sexuels par l'utilisation de lubrifiants vaginaux avant les rapports sexuels. Les hydratants vaginaux ou les traitements à l'acide hyaluronique par voie vaginale peuvent aider à contrôler la sécheresse vaginale et la douleur lors des rapports sexuels, mais ne permettent pas de rétablir l'anatomie et les fonctions normales.
- L'estrogénothérapie vaginale à faible dose peut être

## IMPACT DE LA MÉNOPAUSE (SUITE)

bénéfique pour les symptômes urinaires, notamment l'hyperactivité vésicale et l'incontinence d'urgence, et peut aider à prévenir les infections urinaires récurrentes.

- Les symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale sont fortement associés à un dysfonctionnement sexuel chez les femmes ménopausées. Les estrogènes vaginaux à faible dose améliorent la fonction sexuelle chez ces femmes. L'absorption systémique étant minimale, les contre-indications habituelles de l'hormonothérapie systémique ne s'appliquent pas à l'estrogénothérapie par voie vaginale.
- L'utilisation d'estrogènes vaginaux n'est pas contre-indiquée chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein, mais il est recommandé de consulter leur oncologue. Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et traitées par un inhibiteur de l'aromatase, la décision d'utiliser des estrogènes vaginaux à faible dose doit être prise, en consultation avec leur oncologue, uniquement après l'échec des méthodes non-hormonales.

## ESSENTIELS DE LA PRISE EN CHARGE

### *Symptômes vasomoteurs*

**Bouffées de chaleur légères:** stratégies de mode de vie uniquement

- Maintien de la température corporelle: vêtements légers, air climatisé, ventilation
- Exercice régulier
- Éviter la consommation d'alcool et le tabagisme

## ESSENTIELS DE LA PRISE EN CHARGE (SUITE)

- Diète
- Modification du comportement (éviter les situations stressantes)

**Bouffées de chaleur modérées à sévères:** le THM est le traitement de choix et le meilleur traitement contre les SVM (tables 1-6), suivis des médicaments non hormonaux sur ordonnance (table 7) en second choix.

### *Traitement hormonal de la ménopause (THM)*

- Les femmes sans utérus peuvent utiliser un traitement systémique aux estrogènes seuls (TE).
- Les femmes avec utérus en place peuvent utiliser un estrogène systémique associé à un progestatif (TEP) ou le complexe d'estrogènes sélectifs pour les tissus (estrogènes conjugués et bazédoxifène) (CEATS), ou le tibolone.
- Les contraceptifs oraux combinés à faible dose peuvent être utilisés chez les femmes en péri ménopause.
- Les progestatifs seuls peuvent être utilisés chez les femmes présentant des contre-indications au traitement par estrogènes.

### **Contre-indications (CI) au THM**

- Estrogènes
  - Saignements vaginaux inexpliqués
  - Dysfonctionnement hépatique aigu
  - Cancer hormono-dépendant (estrogènes)
  - Maladie coronarienne
  - Antécédents d'accident vasculaire cérébral
  - Antécédents de maladie thromboembolique

## ESSENTIELS DE LA PRISE EN CHARGE (SUITE)

- Début du traitement après 60 ans ou 10 ans après la ménopause (CI relative)
- Progestatifs
  - Saignements vaginaux inexpliqués
  - Cancer du sein
  - Hypersensibilité aux arachides / à l'huile d'arachide (utilisée dans certaines préparations de progestérone micronisée)

### Médecine complémentaire et alternative

- Produits sans prescription: produits de santé naturels
  - Phytestrogènes: soja, trèfle rouge, suppléments d'isoflavones, graines de lin
  - actée à grappes noires
  - dong quai
  - huile d'onagre
  - le ginseng
  - le ginkgo
- Thérapie comportementale cognitive
- Thérapie de réduction du stress par la pleine conscience
- Acupuncture

### Santé urogénitale

- THM systémique pour le traitement des SVM est généralement suffisante pour soulager les symptômes urogénitaux; d'autres options peuvent être ajoutées au THM systémique ou utilisées seules
  - Maintenir l'activité sexuelle
  - Lubrifiants: base d'eau; base de silicone; base d'huile

## ESSENTIELS DE LA PRISE EN CHARGE (SUITE)

- Hydratants
  - acide hyaluronique
  - polymère polycarboophile adhésif
- Estrogènes vaginaux à faible dose (aucun progestatif requis)
  - comprimés
  - crèmes
  - anneau
- Ovule vaginal de DHEA (Prasterone)
- Ospemifene – comprimé oral

### ***Ostéoporose***

- Exercices de mise en charge et à fort impact (marche rapide, monter des escaliers, danser, etc.)
- Nutrition et suppléments
  - Calcium: 1200 mg de combinaison d'apport quotidien dans la diète et de suppléments, de préférence principalement issus de la diète (soit 3 portions de lait / produits laitiers)
  - Vitamine D: plus de 50 ans: 800-2000 UI par jour
- Hormonothérapie (TE ou TEP)
- Bisphosphonates
  - Alendronate oral (quotidien, hebdomadaire),  
Risédronate (quotidien, hebdomadaire, mensuel)
  - Acide zolédronique (IV annuel)
- Inhibiteur de RANKL
  - denosumab (injection sous-cutanée tous les 6 mois)

## ESSENTIELS DE LA PRISE EN CHARGE (SUITE)

- Traitement hormonal : hormone parathyroïdienne (HPT)
  - tériparatide (injection sous-cutanée quotidienne)
- Inhibiteur de la sclérostine
  - romosozumab (injection sous-cutanée mensuelle)
- Modulateur sélectif des récepteurs d'estrogène (MSRE)
  - raloxifène (oral)

## CHOISIR LE TRAITEMENT

### *Indications cliniques pour l'initiation du THM systémique*

- Symptômes vasomoteurs et sueurs nocturnes
- Prévention de la perte osseuse
- Réduction du risque de fracture chez les femmes exposées à un risque augmenté d'ostéoporose ou de fracture
- Ménopause précoce (<45 ans) ou insuffisance ovarienne prématurée
- Trouble du sommeil
- Symptômes d'allure dépressive: THM souvent utilisé en association avec ISRS / IRSN

### *Objectif thérapeutique: pour chaque femme, choisir le traitement optimal qui atténuera les symptômes avec des effets secondaires minimales*

- Le choix approprié du traitement initial constitue la première étape de la prévention des maladies.
  - Le choix du traitement dépendra des contre-indications possibles, des symptômes de la femme, de son âge, du le
- choix du traitement dépendra des contrindications, des

## CHOISIR LE TRAITEMENT (SUITE)

symptômes, de l'âge, du temps écoulé depuis la ménopause, des risques médicaux, des antécédents familiaux, des préférences personnelles et de la couverture d'assurance pour les médicaments.

### ***Options thérapeutiques pour le THM systémique (tables 1-6)***

- Femmes avec utérus
  - Estrogènes et progestatifs (TEP);
  - CEATS (complexe estrogénique à action tissulaire sélective) contenant estrogène conjugué et bazedoxifène (MSRE)
  - Tibolone
- Femme sans utérus : estrogène seul
- Options d'estrogènes systémiques: comprimés oraux, timbres transdermiques et gels transdermiques
- Progestatifs: comprimés oraux, timbre transdermique (associé à des estrogènes) ou système intra-utérin
- Calendriers:
  - TEP continu: estrogène et progestatif continu
  - TEP cyclique: estrogène continu et progestatif cyclique (12-14 jours / mois)
  - TE: estrogènes continus
- CEATS : dose unique quotidienne
- Tibolone : dose unique quotidienne

### ***Principes généraux***

- Des doses élevées d'estrogènes nécessitent des doses plus élevées de progestatifs pour la protection de l'endomètre, et des doses plus élevées entraînent plus d'effets secondaires.

## CHOISIR LE TRAITEMENT (SUITE)

- Les femmes plus jeunes (insuffisance ovarienne prématurée) ont besoin de doses d'estrogènes plus élevées pour la protection des os.
- Des doses plus faibles d'estrogènes et de progestatifs réduisent l'inconfort au niveau des seins et les saignements vaginaux.

### *Décisions pour opter pour un régime particulier*

- Le régime TEP continu chez les femmes ménopausées induit habituellement l'aménorrhée en 3-6 mois.
- Le régime cyclique TEP chez les femmes ménopausées provoque des saignements de retrait à la fin du cycle progestatif.
- Les femmes symptomatiques en péri ménopause (c'est-à-dire dont les cycles menstruels se poursuivent) auront moins de saignements imprévus avec l'utilisation de contraceptifs oraux combinés, d'estrogènes par voie orale ou transdermique associés à un stérilet libérant un progestatif ou d'estrogènes avec progestatif cyclique.
- Un traitement progestatif cyclique produit généralement des saignements de retrait réguliers.

### *Voie d'administration*

- Une estrogénothérapie par voie transdermique peut être préférable pour les femmes qui fument ou les travailleuses avec horaire variable, ou celles qui souffrent de migraines, d'hypertriglycémie, de syndrome de malabsorption, d'hypertension, de syndrome métabolique, de diabète mellitus, de maladie de la vésicule biliaire ou sont à risque élevé de thromboembolie veineuse ou de

# HORMONOTHÉRAPIE ET CANCER

maladies cardiovasculaires.

## ***THM ET cancer du sein***

Chez les femmes, la mortalité par cancer du sein est beaucoup moins importante que la mortalité par maladie cardiovasculaire.

- TE (pour les femmes sans utérus) a un effet minimal sur le risque de cancer du sein. Des études d'observation suggèrent une légère augmentation du risque pour TE à long terme. Dans l'étude WHI, le traitement TE pour les femmes sans utérus a entraîné une réduction significative du risque de cancer du sein.
- Le TEP (EC + AMP) dans les études d'observation et WHI ont entraîné une légère augmentation du risque de cancer du sein après 5 ans d'utilisation (le risque absolu est très faible). Les femmes utilisant le TEP pour la première fois n'ont montré aucune augmentation de leur incidence de cancer. Dans l'étude WHI, le TEP représentait moins de 1 diagnostic supplémentaire de cancer du sein pour 1 000 femmes par année d'utilisation.
- Différents progestatifs peuvent exercer des effets différents sur le sein, mais il n'existe aucune preuve concluante suggérant un effet différent sur le risque de cancer du sein.
- Le CEATS récemment introduit associe des estrogènes conjugués à un second agent (bazédoxifène) qui bloque tout effet stimulant sur le sein. Les données à plus long terme sur le risque de cancer du sein ne sont pas encore disponibles.

## HORMONOTHÉRAPIE ET CANCER (SUITE)

### *Antécédents familiaux de cancer du sein*

- Il y a une faible augmentation du risque personnel chez un seul parent qui développe un cancer du sein après la ménopause.
- Une femme ayant deux parents au premier degré qui développent un cancer du sein après l'âge de 50 ans ou un parent au premier degré qui développe un cancer du sein avant l'âge de 50 ans présente un risque environ deux fois plus élevé à vie.
- Le risque à vie est multiplié par quatre chez les femmes dont les deux parents au premier degré sont atteints avant l'âge de 50 ans (leur mutation génétique devrait être évaluée).
- Des études d'observation n'ont montré aucune augmentation supplémentaire du risque associé à l'utilisation du THM chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein.
- La mutation BRCA augmente le risque de cancer du sein et de l'ovaire et la chirurgie pour enlever les trompes et les ovaires est fréquente chez ces femmes. Par la suite, le THM peut être nécessaire pour soulager les symptômes vasomoteurs; aucune augmentation du risque du THM n'a été identifiée dans plusieurs études d'observation.

### *THM après traitement du cancer du sein*

- La plupart des études d'observation n'ont pas montré d'augmentation du nombre de récurrences du cancer du sein associées à l'utilisation du TH (probablement en raison d'un biais de sélection).

## HORMONOTHÉRAPIE ET CANCER (SUITE)

- Deux ERC ont abouti à des conclusions opposées concernant l'effet du THM systémique après traitement du cancer du sein. Les deux essais ont été terminés prématurément en raison des conclusions inquiétantes de l'un d'entre eux.
- Tibolone ne devrait pas être utilisé chez les femmes avec cancer du sein en raison de l'augmentation du taux de récurrence dans les études.
- Si la qualité de vie est affectée de manière significative et que le cancer du sein a un pronostic favorable, les femmes peuvent choisir d'utiliser le THM après un conseil avisé concernant l'incertitude des données disponibles. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein plus avancé, il est prudent d'éviter l'utilisation du THM.
- Les données provenant des études d'observation suggèrent que l'estrogénothérapie à faible dose par voie vaginale n'a aucun effet sur la récurrence du cancer du sein.
- Les femmes prenant des inhibiteurs de l'aromatase doivent utiliser l'estrogénothérapie par voie vaginale avec prudence.

### ***THM ET cancer de l'endomètre***

- La TH chez les femmes avec utérus en place exerce un effet stimulant sur l'endomètre et augmente le risque de cancer de l'endomètre. L'ajout d'un progestatif (TEP) contrecarrera cet effet.
- Le traitement avec CEATS ou tibolone n'augmente pas le risque de cancer de l'endomètre.

## HORMONOTHÉRAPIE ET CANCER (SUITE)

- L'utilisation du THM chez les femmes après le traitement 22 de cancer de l'endomètre à un stade précoce (grades 1 et 2 avec récepteurs négatifs d'estrogènes et de progestérone) n'augmente pas le risque de récurrence ou de mortalité.

### ***THM et cancer de l'ovaire***

- L'étude WHI n'a montré aucun effet significatif du THM sur le risque de cancer de l'ovaire.
- Quelques études d'observation suggèrent un risque accru de cancers épithéliaux et endométriaux de l'ovaire avec le THM à long terme; le risque absolu est rare (<1/1 000).
- Il n'a pas été prouvé que l'utilisation du THM après un traitement contre le cancer de l'ovaire affecte les taux de récurrence ou de survie.

### ***THM et cancer colorectal***

- Un effet protecteur du THM a été démontré sur l'incidence du cancer colorectal dans certaines observations précliniques et études d'observation; ceci a également été observé dans le volet estrogène-progestérone de l'étude WHI.
- Cependant, le suivi des sujets de l'étude WHI n'a pas mis en évidence de bénéfice en faveur de l'utilisation du THM pour réduire le risque de cancer colorectal.

### ***THM et cancer du poumon***

- Chez les non-fumeurs, le THM peut réduire ou n'avoir aucun effet sur le risque de cancer du poumon.

## HORMONOTHÉRAPIE ET CANCER (SUITE)

- Dans le volet œstrogène-progestérone de l'étude WHI, il a été démontré que le risque de décès par cancer du poumon (non à petites cellules) augmentait légèrement chez les fumeurs actuels et les fumeurs âgés de plus de 60 ans (4/10 000 par an).

## QUAND RÉFÉRER AU SPÉCIALISTE

Un certain nombre de défis peuvent survenir à propos des symptômes ressentis lorsque les femmes approchent de la ménopause. Bien que le professionnel de santé en soins primaires (infirmière, médecin de famille, pharmacien) aborde facilement de nombreuses situations, il est parfois nécessaire de faire référence à un spécialiste :

### *Saignements vaginaux en périménopause*

Bien que fréquents et connus, une évaluation plus approfondie est nécessaire pour certains problèmes :

- Saignements abondants et prolongés : des examens initiaux tels qu'une formule sanguine complète, une inspection vulvo-vaginale, un test de Papanicolaou, un examen bi-manuel, une échographie pelvienne / transvaginale et une biopsie de l'endomètre doivent être effectués. Si les antécédents sont évocateurs, la maladie de von Willebrand devrait être exclue.

## QUAND RÉFÉRER AU SPÉCIALISTE (SUITE)

### *Saignements postménopausiques*

- Les saignements plus d'un an après la dernière menstruation nécessitent un examen comprenant une inspection vulvo-vaginale, un frottis cervical, un examen bi-manuel, une échographie pelvienne / endovaginale et une biopsie de l'endomètre si l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 4 mm.
- S'il n'y a pas d'anomalie mais que le saignement réapparaît, il faut obtenir une évaluation par hystérocopie. Les saignements non cycliques plus de 6 mois après le début de l'THM doivent être évalués.

### *Questionnement à propos de THM*

- Une référence peut être utile en cas de questionnement ou d'incertitude sur le THM concernant les comorbidités associées, les facteurs de risque dus à des antécédents personnels ou familiaux, ou si les schémas thérapeutiques du THM prescrits sont mal tolérés.
- Une référence peut également être utile en cas d'incertitude quant à la durée du THM, de l'utilisation du THM à un âge avancé ou en cas de difficulté par les femmes à cesser le traitement.

## QUAND RÉFÉRER AU SPÉCIALISTE (SUITE)

### *Syndrome prémenstruel / trouble dysphorique prémenstruel*

- Lorsque les recommandations relatives au mode de vie (régime, exercice, consommation de caféine ou d'alcool, sommeil) contre le syndrome prémenstruel (SPM) / trouble dysphorique (TDPM) échouent pour le soulagement du SPM et / ou les traitements à base de plantes ou pharmaceutiques sont inefficaces, une évaluation plus poussée sur la cyclicité des symptômes doit être documentée et une référence demandée.

### *Changements mammaires*

- Les changements au niveau des seins qui deviennent plus fibreux ou qui présentent des modifications kystiques récidivantes peuvent être évalués de façon plus approfondie par mammographie ± échographie.
- Une douleur mammaire inexplicée, une éruption cutanée ou une masse palpable persistante doivent être soumises à une évaluation clinique, car la mammographie (rarement) peut ne pas détecter une tumeur maligne.

### *Dysparéunie*

- Un SGM entraînant une dyspareunie peut être diagnostiqué au moment d'une inspection vulvo-vaginale attentive. Ce problème peut être traité par des lubrifiants / hydratants, des estrogènes vaginaux, de l'ospémifène

## QUAND RÉFÉRER AU SPÉCIALISTE (SUITE)

et de la DHEA intravaginale.

- La douleur qui ne s'améliore pas avec le traitement nécessite une évaluation plus approfondie afin d'exclure le vaginisme, les douleurs profondes liées à une pathologie pelvienne ou un traitement chirurgical antérieur, les infections et les affections cutanées telles que le lichen scléreux, l'eczéma ou la maladie de Behçet. Une référence à un spécialiste pour l'évaluation des lésions cutanées est appropriée. La référence à un physiothérapeute du plancher pelvien peut être utile en cas de douleur myofasciale ou d'incontinence.

### *Insomnie*

- Les perturbations du sommeil sont fréquentes chez les femmes en péri ménopause ou en ménopause. Les habitudes de sommeil s'améliorent souvent avec le traitement des symptômes vasomoteurs et la progestérone micronisée améliore l'efficacité du sommeil.
- Si persistants, des troubles tels que l'apnée du sommeil, la fibromyalgie et le syndrome des jambes sans repos doivent être exclus ou gérés au moyen d'une étude du sommeil et / ou d'une référence à un spécialiste.

## QUAND RÉFÉRER AU SPÉCIALISTE (SUITE)

### *Antécédents familiaux pertinents*

- La référence peut être appropriée pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de thrombophilies telles que le déficit en protéine C et en protéine S ou la mutation du facteur V Leiden.

### *Ostéoporose*

- L'évaluation du risque fracturaire est essentielle chez les femmes ménopausées. L'orientation vers une clinique d'ostéoporose pour les femmes à risque élevé est souvent utile.

# SUGGESTIONS DE SOLUTIONS AUX PROBLÈMES FRÉQUENTS

## *Saignements vaginaux*

- Les saignements non programmés sont le problème le plus fréquent chez les femmes sous THM. Certains saignements pouvant survenir jusqu'à 6 mois après le début de l' THM sont acceptables. Si les saignements sont abondants ou fréquents, des investigations plus poussées doivent être effectuées plus tôt.
- L'incidence du cancer de l'endomètre chez les femmes prenant une TEP avec un progestatif en continu n'est pas supérieure à l'incidence dans la population générale. Les femmes sur le TEP avec un progestatif cyclique ont une légère augmentation du risque de cancer de l'endomètre.
- Les investigations devraient inclure les antécédents, l'examen physique, l'inspection vulvaire et vaginale, le test de Papanicolaou, les cultures dirigées et l'examen bi-manuel. Il faut s'assurer que le saignement est vaginal et non urétral ou rectal.
- Une échographie pelvienne / transvaginale pour vérifier l'épaisseur de l'endomètre peut être réalisée avant de pratiquer une biopsie de l'endomètre. Une épaisseur de l'endomètre  $\leq 4-5\text{mm}$  est rassurante.
- Si le saignement réapparaît, une biopsie de l'endomètre, une hystérocopie diagnostique ou une hystérosonographie doivent être réalisés.

## SUGGESTIONS DE SOLUTIONS AUX PROBLÈMES FRÉQUENTS (SUITE)

- Les options thérapeutiques sont de passer de l'utilisation continue de progestatif à un progestatif cyclique, de réduire la dose d'œstrogène ou la voie d'administration ou de passer à l'utilisation d'un CEATS ou tibolone.

### *Mastalgie*

- Les symptômes mammaires sont moins susceptibles de se produire avec les doses les plus faibles de THM.
- Les femmes qui ont utilisé un CEATS pendant 2 ans n'ont pas eu d'augmentation de la densité mammaire ni d'inconfort.

### *Changement d'humeur*

- Les femmes souffrant de dépression ou d'irritabilité lors de l'utilisation de progestatifs peuvent bénéficier d'un changement de type de progestatif ou de schéma posologique (cyclique ou continu).
- En cas d'échec, il peut être nécessaire d'arrêter l'utilisation du progestatif. Si vous continuez avec une ET non opposée, une surveillance de l'endomètre avec échographie ou biopsie est nécessaire.
- L'utilisation d'un CEATS évite l'utilisation d'un progestatif et tout changement d'humeur associé.

# SUGGESTIONS DE SOLUTIONS AUX PROBLÈMES FRÉQUENTS (SUITE)

## *Céphalés*

- Les céphalées chez les femmes sous THM peuvent être des céphalées de tension, des migraines avec ou sans aura ou des céphalées en grappes.
- Les céphalées de tension vont souvent réagir aux modifications du mode de vie, à la gestion du stress et à l'utilisation d'analgésiques non narcotiques.
- Les migraines sont généralement traitées avec l'utilisation de triptans, de bêta-bloquants, d'antidépresseurs ou d'anticonvulsivants. Cependant, la fréquence et la sévérité de la migraine pouvant être affectées par les fluctuations des niveaux hormonaux, un traitement hormonal peut être utile. La fréquence de la migraine peut augmenter pendant la péri ménopause et diminuer après la ménopause.
- La migraine menstruelle peut s'améliorer avec l'utilisation de l'estradiol transdermique dès la semaine précédant les règles et jusqu'à la fin de celles-ci.
- Les femmes qui ont des migraines sans aura peuvent ressentir une amélioration avec le THM. L'estradiol transdermique et la progestérone micronisée peuvent être préférés car les estrogènes par voie orale entraînent des taux d'estradiol sériques moins stables et les progestatifs de synthèse peuvent aggraver les maux de tête.
- Les femmes souffrant de migraine avec aura peuvent être

## SUGGESTIONS DE SOLUTIONS AUX PROBLÈMES FRÉQUENTS (SUITE)

négativement affectées par le THM. Si les aurass' aggravent, les doses de THM doivent être réduites et éventuellement interrompues.

- La migraine avec aura est associée à un risque deux fois plus élevé d'AVC.
- En cas de doute, un expert en céphalées doit être consulté (neurologue).

### *Intolérance aux progestatifs*

- Certaines femmes peuvent présenter une intolérance spécifique à un progestatif, avec des symptômes tels que ballonnements, sensibilité des seins et changements d'humeur. La progestérone micronisée peut également causer une somnolence excessive chez certains sujets.
- Ces symptômes peuvent s'améliorer en changeant l'utilisation cyclique par une utilisation continue de progestatif, d'un changement de progestatif, de l'administration de progestérone micronisée par voie vaginale, de l'insertion d'un stérilet libérant un progestatif, d'une réduction des doses d'estrogène et de progestatif ou de l'utilisation d'un CEATS.
- Si ces options ne sont pas efficaces et qu'un traitement à base d'estrogènes est nécessaire, les effets d'un traitement à base d'estrogènes non opposés sur l'endomètre doivent être surveillés au moyen d'une échographie transvaginale et d'une biopsie de l'endomètre.

# SUGGESTIONS DE SOLUTIONS AUX PROBLÈMES FRÉQUENTS (SUITE)

## *Symptômes vaginaux*

- L'estrogénothérapie systémique à faible dose peut ne pas soulager les symptômes de l'atrophie de la muqueuse vaginale et peut nécessiter l'addition d'estrogène par voie vaginale (crèmes, comprimés ou anneau silastique libérant de l'estradiol), ou le DHEA intravaginal.
- Si les symptômes persistent avec le traitement vaginal, envisagez d'appliquer une crème vaginale sur l'introïtus et les tissus vulvaires non pileux.
- Les rapports sexuels en présence d'une atrophie de la muqueuse peuvent entraîner un vaginisme secondaire.
- Chez les femmes atteintes de brûlements vulvovaginaux persistants et de démangeaisons chroniques, on doit exclure les dermatoses vulvaires, notamment le lichen scléreux, la dermatite chronique, le psoriasis et le cancer.
- Les femmes souffrant de douleur vulvaire persistante peuvent présenter un dysfonctionnement sexuel. Une consultation en sexologie peut être appropriée.

## CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

### *Hypertension*

- L'hypertension n'est pas une contre-indication à l'utilisation du THM.
- L'hypertension chez les femmes ménopausées (y compris les antécédents d'hypertension induite par la grossesse) indique une augmentation du risque futur de complications cardiovasculaires. L'étude INTERHEART a révélé que le risque de maladie cardiovasculaire chez les femmes hypertendues augmentait de 97% par rapport à celui des femmes normotendues.
- Les risques réversibles d'hypertension (obésité, mauvaises habitudes alimentaires, forte consommation de sodium, mode de vie sédentaire et forte consommation d'alcool) doivent être soigneusement évalués et réduits si possible lors de l'évaluation de la femme nouvellement ménopausée.
- Les essais de thérapie hormonale combinée de l'étude WHI ont montré que les EC par voie orale, avec ou sans AMP supplémentaire, étaient associées à un risque accru d'hypertension chez les femmes ménopausées plus âgées; par contre, un rapport de 2014 a révélé que le THM oral avait un effet largement neutre sur la pression artérielle chez les femmes normotendues et un effet neutre chez les femmes hypertendues.
- L'administration chronique mais non ponctuelle d'estradiol par voie transdermique a permis de réduire la pression artérielle ambulatoire chez les femmes ménopausées normotendues.

## CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (SUITE)

- L'utilisation d'estradiol transdermique peut donc être préférable à l'estrogène par voie orale chez les femmes ménopausées hypertendues.

### **Endométriose**

- Des antécédents d'endométriose ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation du THM chez les femmes ménopausées symptomatiques, mais la dose d'estrogène efficace la plus faible doit être utilisée.
- Il n'existe aucune preuve évidente que les femmes avec des antécédents d'endométriose et ayant subi une hystérectomie devraient être systématiquement traitées avec un TEP plutôt que seulement de l'estrogène.
- De même, chez les femmes ayant subi une intervention chirurgicale pour l'endométriose, rien n'indique qu'un traitement subséquent à base de progestatif seul, ou un retard de l'utilisation d'estrogènes pendant 6 mois réduit le risque de récurrence d'endométriose ou de développement d'un cancer dans les foyers d'endométriose résiduels ou récidivants.
- L'utilisation de progestatifs chez les femmes ménopausées sans utérus et ayant des antécédents d'endométriose reste une question de jugement clinique et de choix éclairé.

### **Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)**

- Les femmes sans contre-indications doivent recevoir un

## CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (SUITE)

THM jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (51 ans).

- Les femmes atteintes d'IOP chirurgicale ont des symptômes plus sévères et plus aigus.
- Les doses quotidiennes typiques du THM chez les femmes atteintes de IOP sont de 100 µg d'estradiol transdermique, de 2 mg d'estradiol micronisé par voie orale ou de 1,25 mg de EC, avec 10 mg d'AMP ou de 300 mg de progestérone 12 mois par mois. Les jeunes femmes ont besoin de plus fortes doses d'hormones.
- Des méta-analyses ont montré que l'incidence de décès prématurés, de maladies cardiaques, de la maladie de Parkinson, d'une diminution des fonctions cognitives, d'une augmentation des troubles affectifs, d'un SGUM et d'un dysfonctionnement sexuel est plus fréquente chez les femmes présentant une IOP entre 40 et même 45 ans. Les risques d'ostéoporose peuvent également être augmentés.
- Les ovaires normaux ne doivent pas être enlevés de façon élective chez les femmes de moins de 50 ans subissant une chirurgie gynécologique, sauf si elles présentent un risque élevé de cancer de l'ovaire.

### ***Ablation de l'endomètre***

- Il n'existe pas de recommandation officielle quant à l'utilisation du THM chez les femmes ménopausées symptomatiques ayant des antécédents d'ablation de l'endomètre.

## CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (SUITE)

- Étant donné que les procédures d'ablation de l'endomètre ne permettent pas de retirer de manière fiable la totalité de l'endomètre, le traitement estro- progestatif doit être utilisé chez ces femmes.

### *Thrombophilie*

- L'incidence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) chez les femmes sous TH est généralement estimée à 1 à 2 cas pour 1 000 années-femme. Cette incidence est significativement augmentée chez les femmes atteintes de thrombophilie.
- Les femmes atteintes de thrombophilie à haut risque (déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, mutation du facteur V Leiden) doivent généralement éviter l'utilisation du THM.
- Le risque de TEV augmente avec l'utilisation d'estrogènes par voie orale, mais les études d'observation n'ont révélé aucune augmentation du risque avec l'utilisation d'estradiol par voie transdermique.
- Des études d'observation ont suggéré que l'utilisation de progestatifs de synthèse augmentait le risque de TEV par rapport à l'utilisation de la progestérone micronisée.
- Les femmes ménopausées présentant un risque accru de TEV et nécessitant un THM courront moins de risques avec l'utilisation d'estradiol par voie transdermique et progestérone micronisée.

## CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (SUITE)

- Le dépistage de la thrombophilie dans la population générale avant l'utilisation du THM n'est pas justifié.

### **Diabète**

- Le diabète n'est pas une contre-indication à l'utilisation du THM.
- Les ERC et les études d'observation suggèrent que le THM réduit la prévalence du diabète de 14 à 19% pendant la prise des hormones.
- Quelques ERC à court terme ont montré soit aucun effet, soit un contrôle amélioré des femmes diabétiques sur le THM.
- L'approche thérapeutique doit donc être individualisée - il est préférable d'utiliser de l'estradiol par voie transdermique avec la progestérone micronisée.
- Si le diabète survient avec une maladie CV concomitante, les thérapies non hormonales pour les symptômes de la ménopause sont préférables.

### **Fibromes utérins**

- Le THM n'est pas contre-indiquée chez les femmes avec des fibromes.
- Les fibromes peuvent augmenter de volume ou demeurer stables sous THM.
- La localisation des fibromes (sous-muqueux, intramural, séreux) peut affecter l'incidence des saignements ou tâchetures avec THM à long terme.

## CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (SUITE)

### *THM à long terme*

- THM ne devrait généralement pas être initié plus de 10 ans après la ménopause ou après 60 ans, en raison du risque accru de maladie coronarienne, de TEV et d'AVC.
- L'utilisation à long terme doit être individualisée pour traiter les symptômes vasomoteurs persistants, la prévention de la perte de densité osseuse ou prévention de fracture et maintien de la qualité de vie.
- Avec l'âge, il est conseillé aux femmes d'utiliser la dose de THM la plus faible possible pour contrôler les symptômes.
- Il n'est pas nécessaire d'arrêter le THM à 65 ans.
- 50% des femmes présenteront des symptômes lorsqu'elles cesseront le THM. Parmi elles, 50% recommenceront le THM. Lors des arrêts, rien n'indique qu'un succès plus important soit obtenu avec un arrêt brusque ou une diminution progressive du traitement.
- Les estrogènes vaginaux à faible dose peuvent être utilisés à vie.
- La perte osseuse et le SGUM continueront d'augmenter avec le vieillissement.
- L'incidence du cancer du sein peut augmenter avec l'utilisation prolongée du THM, en particulier avec l'association estrogéno-progestative continue.
- L'incidence de TEV et d'EP augmente avec l'âge.

## CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (SUITE)

- Il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves sur les avantages et les risques du THM pour les utilisatrices à long terme. Une grande base de données finlandaise a mis en évidence un risque accru de mortalité cardiovasculaire, de maladie coronarienne et de décès par accident vasculaire cérébral dans l'année suivant l'arrêt du THM.

Les associations professionnelles recommandent actuellement une plus grande flexibilité pour une utilisation plus longue du THM s'il n'y a pas de contre-indications et si la balance risque / bénéfice est évaluée à chaque année.

## MÉDECINE COMPLÉMENTAIRE ET ALTERNATIVE

- Plus de 50% des femmes en péri ménopause et en ménopause ont recours à une forme de médecine alternative et complémentaire, y compris des produits de santé naturels, des modifications alimentaires, des massages, de l'acupuncture et des thérapies du stress pour la gestion des symptômes de la péri ménopause et de la ménopause.
- Les produits de santé naturels sont réglementés par la Direction des produits de santé naturels (DPSN), une division de la Direction générale des produits de santé et des aliments de Santé Canada, et, après approbation, reçoivent un numéro NPN. Il est donc conseillé de choisir des produits avec un numéro NPN.

## MÉDECINE COMPLÉMENTAIRE ET ALTERNATIVE (SUITE)

- Parmi les produits «naturels» et «alternatifs», les phytestrogènes (en particulier les suppléments de phytestrogènes) ont été les plus largement étudiés. Les phytoestrogènes comprennent deux catégories principales:  
(1) les isoflavones (en particulier la génistéine), qui ont montré des avantages dans le traitement des symptômes vasomoteurs légers, et (2) les graines de lin, qui n'ont démontré aucune efficacité.
- On prétend que les régimes à base de soja riches en isoflavones présentent certains avantages pour la gestion des symptômes vasomoteurs légers et du SGUM, ainsi que pour la protection des os et des seins, mais les résultats ne sont pas définitifs.
- On a démontré que le millepertuis améliore le sommeil et la qualité de vie des femmes ménopausées.
- L'acupuncture et les techniques corps-esprit (yoga, relaxation, tai-chi, méditation) ne se sont pas révélées efficaces pour réduire les symptômes vasomoteurs et autres symptômes de la ménopause.
- La thérapie cognitivo-comportementale et, dans une moindre mesure, l'hypnose clinique, se sont révélés efficaces pour diminuer les symptômes vasomoteurs.

# NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

## *Tibolone*

- Tibolone (Tibella®), un comprimé quotidien de 2,5 mg, est approuvé pour le traitement des symptômes vasomoteurs chez les femmes ménopausées.
- La tibolone est un analogue synthétique du progestatif norethynodrel. Tibolone est converti en trois métabolites actifs, dont deux ont une activité oestrogénique et le troisième un mélange d'effets progestatifs et androgéniques.
- Un traitement progestatif supplémentaire (pour la protection de l'endomètre) n'est pas nécessaire.
- Les effets indésirables comprennent la fatigue, sensibilité des seins, rétention d'eau, maux d'estomac/nausées, et l'augmentation de l'appétit. L'utilisation de Tibolone est associée à plus de saignements vaginaux que le placebo, mais moins qu'à l'utilisation de la thérapie d'oestrogène-progestatif.
- Dans la monographie de produit, en raison de ses effets de classe estrogénique, Tibolone présente le même encadré noir et les mêmes contre-indications.

# NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES (SUITE)

## *Prasterone (DHEA intravaginal)*

- La prastérone (Intrarosa®), un ovule vaginal de 6,5 mg, est un précurseur de stéroïdes sexuels qui est converti dans les cellules vaginales en œstrogènes et androgènes.
- L'efficacité de la prastérone dans la réduction de la dyspareunie modérée à sévère et de la sécheresse vaginale a été démontrée dans deux essais d'efficacité contrôlés de 12 semaines, et l'innocuité de l'endomètre a été démontrée dans une étude ouverte de 52 semaines.
- La prastérone est administrée en insérant un ovule par jour, de préférence le soir, dans le vagin à l'aide d'un doigt ou de l'applicateur réutilisable fourni.
- La thérapie progestative concomitante n'est pas exigée.
- La thérapie de prastérone est bien tolérée dans l'ensemble ; les pertes vaginales, probablement attribuables à la fonte de l'excipient de graisse dure dans l'ovule représente l'effet indésirable le plus fréquent.

# NOUVELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES (SUITE)

## *Ospemifene*

- L'ospemifene (Osphena®), un comprimé oral de 60 mg, est un modulateur sélectif de récepteur d'oestrogène avec l'activité spécifique d'agoniste sur les récepteurs d'oestrogène (RE) dans le vagin. Il a également l'activité agoniste sur les RE dans l'os et l'activité partielle d'agoniste des RE dans l'endomètre.
- Plusieurs essais contrôlés randomisés ont démontré des réductions significatives de la sécheresse vaginale et de la dyspareunie. Des essais d'innocuité allant jusqu'à 52 semaines n'ont révélé aucun cas de cancer de l'endomètre.
- La dose est d'un comprimé une fois par jour.
- La thérapie progestative concomitante n'est pas exigée.
- Les études sur des femmes avec cancer du sein et traitées avec ospemifene sont limitées et aucune conclusion ne peut en être tirée.

## ABRÉVIATIONS

AMP	Acétate de médroxyprogestérone
AVC	Accident vasculaire cérébral
CEATS	Complexe estrogéniques à action tissulaire sélective
CV	Cardiovasculaire
DHEA	Déhydroépiandrostérone
EC	Estrogènes conjugués
EP	Embolie pulmonaire
ERC	Essai randomisé contrôlé
ET	Estrogénothérapie
FDA	Food and Drug Administration
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
ISRN	Inhibiteur sélectif de la recapture de la norépinéphrine
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MC	Maladie coronarienne
MSRE	Modulateur sélectif des récepteurs d'estrogènes
SGUM	Syndrome génito-urinaire de la ménopause
SIU	Système intra-utérin (stérilet)
SPM	Syndrome prémenstruel
SVM	Symptômes vasomoteurs
TDPM	Trouble dysphorique prémenstruel
TEP	Traitement estrogène-progestatif
TEV	Thromboembolie veineuse
THM	Traitement hormonal de la ménopause
WHI	Women's Health Initiatives

# Produits disponibles au Canada – Traitements hormonaux

Table 1: Estrogènes par voie systémique disponibles au Canada

Type d'estrogène	Nom commercial	Dosages disponibles	Commentaires
<b>Estrogènes par voie orale</b>			
estrogènes conjugués (EC)	Premarin®	Comprimés 0.3, 0.625, 1.25 mg	1 comprimé par jour
17β estradiol	Estrace®	Comprimés 0.5, 1, 2 mg	1 comprimé par jour
<b>Timbres d'estrogènes transdermiques</b>			
timbre - 17β estradiol	Estradot®, génériques	Timbres 25, 37.5, 50, 75, 100 µg	Application 2 fois / semaine
	Sandoz Estradiol Derm® (génériques)	Timbres 50, 75, 100 µg	Application 2 fois / semaine
	Oesclim®	Timbres 25, 50 µg	Application 2 fois / semaine
	Climara®	Timbres 25, 50, 75 µg	Application 1 fois / semaine
<b>Gel d'estrogène transdermique</b>			
gel - 17β estradiol	Estrogeol®	0.75 mg estradiol par 1.25 g dose calibre (= 1 pression)	Application quotidienne, même site (ne pas changer de site)
	Divigel®	Sachets individuels 0.25, 0.5, 1 mg	Application quotidienne

# Produits disponibles au Canada – Traitements hormonaux (suite)

Table 2: Progestatifs disponibles au Canada

Type de progestatifs	Nom commercial	Dosages disponibles	Commentaires
<b>Progestogènes par voie orale</b>			
progestérone micronisée	Prometrium®, génériques	Capsule 100 mg	Prendre au coucher en raison de l'effet sédatif. Note: génériques peuvent contenir de l'huile d'arachide
acétate de médroxyprogestérone	Provera®, génériques	Comprimés 2.5, 5, 10 mg	
acétate de noréthindrone	Norlutate®	Comprimés 5 mg	
<b>Système intrautérin de lévonorgestrel (SIU)</b>			
Système intrautérin de lévonorgestrel (LNG-SIU)	Mirena®*	52 mg/SIU, pour 5 ans	Utilisation hors monographie

\*Mirena est le seul LNG-SIU commercialisé au Canada avec évidence scientifique pour la protection de l'endomètre

# Produits disponibles au Canada – Traitements hormonaux (suite)

**Table 3: Produits hormonaux combinés disponibles au Canada**

Type	Nom commercial	Dosages disponibles	Commentaires
<b>Produits combinés d'estrogènes et de progestatifs par voie orale</b>			
17B estradiol/ acétate de noréthindrone	Activelle® Activelle® LD	Comprimé 1 mg estradiol/0.5 mg noréthindrone Comprimé LD - 0.5 mg/0.1 mg	1 comprimé / jour
17B estradiol/ drospirénone	Angeliq®	Comprimé 1 mg estradiol/1 mg drospi- rénone	1 comprimé / jour
<b>Produits par voie transdermique – Estrogènes et progestogènes combinés</b>			
17B estradiol/ acétate de noréthindrone	Timbre Estalis® 140/50	140/50 (50 µg estradiol/140 µg noré- thindrone) 250/50 (50 µg estradiol/250 µg noré- thindrone)	Application 2 fois / semaine

## Produits disponibles au Canada – Traitements hormonaux (suite)

Table 4: THM : produits qui ne nécessitent pas l'ajout de progestatif

Type	Nom commercial	Dosages disponibles	Commentaires
<b>CEATS</b>			
estrogène conjugués (EC)/ bazedoxifene	Duavive®	Comprimé 0.45 mg EC/20 mg bazedoxifene	Un comprimé par jour
<b>Régulateur sélectif de l'activité estrogénique tissulaire</b>			
tibolone	Tibella®	Comprimé 2.5 mg	Un comprimé par jour

# Produits disponibles au Canada – Traitements hormonaux (suite)

Table 5: options pharmacologiques pour le SGUM

Type d'estrogène	Nom commercial	Dosages disponibles	Commentaires
<b>Traitement hormonal vaginal</b>			
estrogènes conjugués (EC)	Premarin® crème vaginale	0.625 mg/gramme, crème vaginale Applicateur rechargeable	0.5 gm (0.3 mg) vaginal, chaque jour x 14 jours, puis 0.5 gm (0.3 mg) 2 – 3 fois / semaine
17β estradiol	Vagifem® comprimés vaginaux	Comprimés vaginaux de 10 µg avec applicateur	1 comprimé vaginal chaque jour x 14 jours, puis 1 comprimé vaginal 2 fois / semaine
17β estradiol	Estring® anneau vaginal	2 mg/anneau	Insertion q 3 mois
estrone	Estragyn® 0.1% crème vaginale	1 mg/gm crème vaginale Applicateur rechargeable	0.5 – 4 gm (0.5 – 4 mg) cyclique (3 semaines die ET 1 semaine congé) ou 2 – 3 fois / semaine*
DHEA (Prasterone)	Intrarosa® ovule vaginal	Ovule 6,5 mg	Un ovule intavaginal par jour
<b>Modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques (MSRE)</b>			
ospemifene	Osphena® comprimé oral	Comprimé 60 mgh	Un comprimé oral par jour

\* note: la monographie du produit Estragyn® recommande l'application cyclique (3 semaines die ET 1 semaine congé) ET l'ajout d'un progestatif

## Table 6: Doses suggérées pour les régimes d'hormonothérapie

Type de produit	Doses de départ
<b>Estrogènes*</b>	
<b>Estrogène par voie orale:</b> estrogène conjugués (EC) 17 $\beta$ -estradiol oral	Comprimé 0.3 - 0.625 mg die Comprimé 0.5 – 1 mg die
<b>Estrogène par voie transdermique:</b> Timbre 17 $\beta$ -estradiol Gel 17 $\beta$ -estradiol	Timbre 25 – 50 $\mu$ g 1 à 2 fois / semaine (référer aux produits d'estrogènes transdermiques) 1 - 2 doses calibrées/pression par jour (Estrogel®) 0.5 – 1 mg sachet par jour (Divigel®)
<b>Progestogènes</b>	
<b>Progestogènes par voie orale:</b> progestérone micronisée acétate de médroxyprogesterone	100 mg die en régime continu* 200 mg die pour 12 – 14 jours / mois en régime cyclique* 2.5 mg die en régime continu* 5 mg die en régime cyclique (12 -14 jours/mois)*
<b>Timbres combinés:</b> 17 $\beta$ -estradiol/acétate de noréthindrone	Timbres 50/140 $\mu$ g 2 fois / semaine en régime continu

\*doses plus élevées de progestogènes requises si des doses plus élevées d'estrogènes sont utilisées

# Produits non-hormonaux disponibles pour la ménopause au Canada

Table 7: Produits non-hormonaux pour les symptômes vasomoteurs de la ménopause (SVM)

Produit	Noms commerciaux/Dosages disponibles	Doses	Commentaires
<b>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine – norépinéphrine (IRSN)</b>			
venlafaxine*	Effexor XR®, génériques Capsules 37.5, 75, 150 mg	37.5 mg – 150 mg	Débuter à 37.5 mg die x 1 semaine, puis augmenter à 75 mg die. Diminuer progressivement.
desvenlafaxine*	Pristiq®, génériques Comprimés 50, 100 mg	100 - 150 mg die	Débuter avec 50 mg, puis augmenter à 100 mg sur quelques jours. Diminuer progressivement.
<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</b>			
paroxétine*	Paxil CR®, génériques Comprimés 12.5, 25 mg	12.5 – 25 mg die	Diminuer progressivement.
citalopram*	Celexa®, génériques Comprimés 20, 40 mg	20 mg die	Diminuer progressivement.
escitalopram*	Ciprallex®, génériques Comprimés 10, 20 mg	10 – 20 mg die	Diminuer progressivement.

\*Utilisation hors monographie (non approuvé par Santé Canada pour cette indication)

**Table 7: Produits non-hormonaux pour les symptômes vasomoteurs de la ménopause (SVM) (suite)**

Produit	Noms commerciaux/Dosages disponibles	Doses	Commentaires
<b>Agonistes alpha-adrénérgiques</b>			
clonidine	génériques Comprimé 0,025 mg	0,05 mg bid	Quelques femmes peuvent nécessiter une dose plus élevée (ie 0,05 mg tid), effets secondaires limitent l'utilisation. Diminuer progressivement pour cesser.
<b>Gabapentinoïdes</b>			
gabapentin*	Neurontin®, génériques Capsules 100, 300, 400 mg Comprimé 600, 800 mg	Débuter à 300 mg die, puis augmenter à 300 mg tid sur un intervalle de 3 – 4 jours **	Peut prendre 1 – 2 semaines avant de voir un effet sur les symptômes vasomoteurs.
pregabalin*	Lyrica®, génériques Capsules 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg	150 – 300 mg die	Moins bien évalué en ménopause.
<b>Agent anticholinergique</b>			
oxybutynin*	Générique Comprimé 2,5 mg, 5mg	2,5 à 5 mg 2 fois / jour	Diminution des SVM aussi démontrée avec dose de 15 mg / jour à libération prolongée; dose non disponible au Canada

\*Utilisation hors monographie (non approuvé par Santé Canada pour cette indication)

\*\* Gabapentin peut aussi être utilisé comme dose au coucher pour aider le sommeil. Il est recommandé de débuter avec une dose de 300 mg au coucher et augmenter de 100 mg par dose jusqu'à 600 ou 900 mg au coucher.

# REMERCIEMENTS

Canadian Menopause Society/Société Canadienne de Ménopause (CMS/SCM) tient à remercier les experts suivants pour l'élaboration de ce guide de poche:

## Développement de la première édition (2019)

Denise Black, MD, FRCSC  
Céline Bouchard, MD, FRCSC  
Christine Derzko, MD, FRCSC  
Michel Fortier, MD, FRCSC  
Susan Goldstein, MD, CCFP, FCFP, NCMP  
Vicki Holmes, MD  
Elaine Jolly, MD, FRCSC  
Robert Reid, MD, FRCSC  
Timothy Rowe, MB BS, FRCSC, FRCOG  
Wendy Wolfman, MD, FRCSC, FACOG, NCMP  
Chui Kin Yuen, MD, FRCSC, FACOG, MBA  
Nese Yuksel, BScPharm, PharmD, FCSHP, NCMP

## Révision 2<sup>ième</sup> édition 2023

Céline Bouchard, MD, FRCSC  
Timothy Rowe, MB BS, FRCSC, FRCOG  
Nese Yuksel, BScPharm, PharmD, FCSHP, NCMP

CMS/SCM souhaite également remercier nos lecteurs pour leur soutien et leur distribution.

Mise en page et design: Lini Qiao

Éditeur: CMS/SCM