

Extrait de :

Philippe Chanson, Jacques Orgiazzi, Jean-Louis Thomas

***MISES AU POINT CLINIQUES
D'ENDOCRINOLOGIE, NUTRITION
ET MÉTABOLISME 2018***

Traitement hormonal de la ménopause :
où en est-on en 2018 ?

Par Anne GOMPEL (Paris)

TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE : OÙ EN EST-ON EN 2018 ?

par **Anne GOMPEL** (Université Paris Descartes)

- *Le traitement hormonal de la ménopause (THM) a été l'objet d'un recul de prescription sans précédent dans l'histoire moderne de la médecine. Ce recul a été lié aux publications de deux essais randomisés américains publiés à grand renfort de publicité négative sur les résultats. Ce sont les deux essais randomisés de la Women Health Initiative, l'un randomisé entre le traitement actif par estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone et placebo, l'autre chez les femmes hystérectomisées, entre estrogènes conjugués et placebo. Cette population incluse était en moyenne beaucoup plus âgée que la population susceptible de bénéficier d'un THM et a montré un « indice global de morbidité » en défaveur du THM. Des publications ultérieures ont permis d'affiner ces résultats montrant que, finalement, dans la population candidate à un THM, 10 ans suivant la ménopause, la mortalité était réduite dans le groupe traité, ce qu'ont confirmé deux métaanalyses d'essais randomisés. De plus, dans l'essai estrogènes seuls, le nombre de cancers du sein était diminué. Des études observationnelles, notamment françaises et anglaises, ont également montré que thromboses veineuses et accidents vasculaires cérébraux étaient évités avec des traitements différents (estradiol extra-digestif et progestérone ou dérivés proches). Enfin les mêmes cohortes françaises ont permis de montrer que la progestérone micronisée ou la dydrogestérone était associée à un risque plus faible de cancer du sein que les progestatifs de synthèse. D'autres données montrent aussi que les femmes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée doivent être traitées sous peine de voir leur risque d'accidents cardio-vasculaires augmenter. De tous ces résultats il résulte que les femmes symptomatiques proches de la ménopause devraient pouvoir bénéficier des traitements « à la française » avec un bénéfice possible en mortalité (non démontré avec les traitements français), mais certain en qualité de vie et en prévention de l'ostéoporose. Actuellement seules 10% des femmes françaises sont traitées (!) et seulement 5% reçoivent des estrogènes topiques alors que plus de la moitié en auraient besoin ! Ce domaine médical n'a pas su raison garder !*

Mots-clés : Risque cardio-vasculaire, cancer du sein, estrogènes, progestatifs, thrombose veineuse.

INTRODUCTION

L'utilisation du traitement hormonal de la ménopause (THM) a été profondément affectée par les publications américaines dont la première date de l'été 2002. Moins de 10 % des femmes ménopausées sont traitées en France malgré une demande beaucoup plus importante et des indications potentielles non prises en charge chez des femmes très symptomatiques. La plupart des Agences du Médicament [FDA, EMEA, HAS, (1, 2)] ont édité des recommandations stipulant que le THM devrait être administré aux doses minimales pendant une durée la plus brève possible en fonction des symptômes chez les

femmes symptomatiques pour les troubles climactériques, et qu'une réévaluation régulière de l'utilité des traitements devait être pratiquée. Les sociétés scientifiques de Ménopause (European Menopause Andropause Society, International Menopause Society) et d'Endocrinologie (American Society of Endocrinology and European Society of Endocrinology) ont régulièrement réévalué la balance risque/bénéfice avec des conclusions différentes de celles des Agences du Médicament. En plus d'être le traitement le plus efficace pour traiter les signes climactériques et prévenir l'ostéoporose, le THM offre un bénéfice en survie globale chez les femmes de 50-60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause (3-5). Les bénéfices peuvent diminuer après 60 ans, mais, chez des femmes encore symptomatiques sans facteurs de risque particuliers sur les plans cardio-vasculaire et mammaire, la poursuite du traitement peut être discutée. La plupart de ces recommandations stipulent qu'après information de la patiente sur les risques et bénéfices, si elle souhaite poursuivre le THM celui-ci doit lui être prescrit (3).

Sur quelles informations sont basées ces recommandations ?

LES RÉSULTATS DES ESSAIS AMÉRICAINS RANDOMISÉS TIRÉS DE LA WOMEN HEALTH INITIATIVE (WHI)

Avant 2002, année de la première publication de la WHI (6), le THM était considéré comme bénéfique sur les signes climactériques, l'ostéoporose et le risque de maladies cardio-vasculaires (c-v). L'opinion était que les estrogènes sont protecteurs via de nombreux mécanismes décrits dans des modèles in vitro ou animaux. De plus, l'épidémiologie comparée hommes/femmes des maladies c-v et des études observationnelles sur le THM suggéraient fortement le bénéfice du THM dans la prévention c-v. Mais, les publications successives de la WHI, soit l'essai randomisé du THM combiné associant estrogènes conjugués équinés (CEE) et acétate de medroxyprogestérone (MPA), essai CHT, soit le deuxième essai estrogènes seuls (ET) chez les femmes hystérectomisées (7), ont remis en cause l'hypothèse du bénéfice c-v. Ces essais ont inclus des femmes relativement âgées - en moyenne 63 ans dans l'essai CHT - à distance de la ménopause pour réduire le nombre de perdues de vue dans le groupe placebo dont 30 % (essai CHT) et 40 % (essai ET) étaient obèses, et avec des facteurs de risque c-v non négligeables. La dose de CEE était fixe de 0,625 mg/j et le MPA à 2,5 mg/j en continu. Les résultats ont été évalués avec comme premier objectif les pathologies coronariennes (CHD) (infarctus du myocarde fatal et non fatal) et comme principal effet adverse le cancer du sein (CS). Un index global de morbidité, incluant CS, embolie pulmonaire, cancer colorectal, cancer endométrial, fractures de hanche et décès d'autres causes faisaient aussi partie des critères secondaires (6). Dans le CHT, 16608 femmes d'un âge moyen de 63,3 ans ont été incluses et suivies en moyenne 5,2 ans (au lieu des 10 ans prévus). L'étude a été stoppée en raison d'une balance bénéfice-risque négative (6). Seulement 33 % de la population avait moins de 60 ans et plus de 20 % avaient plus de 70 ans ! Plus de 30 % étaient obèses et 43 % hypertendues. L'essai ET a inclus 10739 femmes hystérectomisées d'un âge moyen de 63,3 ans avec un suivi moyen de 6,8 ans (7). 30 % des femmes avaient moins de 60 ans mais plus de 25 % avaient plus de 70 ans. Une plus grande proportion de femmes étaient obèses (40 %) et hypertendues (53 %). Le principal résultat du CHT a été une augmentation des maladies c-v (CHD, AVC), du risque thromboembolique (VTE) et de l'incidence du CS. Une diminution du cancer colorectal et des fractures ostéoporotiques a cependant été observée (Tableau 1).

Tableau 1. - **Évènements dans l'essai WHI CHT pendant le traitement** (d'après Manson et al. 2013) exprimés en différences du nombre d'évènements par 10 000 années-femmes.

	CEE+MPA		CEE	
	total	50-59 ans	total	50-59 ans
CHD	6	5	-3	-11
CS	9	6	-7	-5
AVC	9	5	11	-1
EP	9	6	4	3
TV	12		7	
Cancer colorectal	-6	-1	2	3
Cancer Endométrial	-1	0	NA	NA
Fracture de hanche	-6	-3	-6	3
Mortalité toutes causes	-1	-10	3	-11

CHD : coronaropathies ; CS : cancer du sein ; EP : embolie pulmonaire ; TV : thrombose veineuse.

En fait, ces effets secondaires n'étaient plus significatifs après ajustement sur les facteurs de risque, à l'exception du risque de VTE qui était le seul significatif (6). Dans l'essai ET, il y avait plus d'AVC et de VTE mais pas de CS.

Cependant, des publications ultérieures, très nombreuses, de la WHI ont ré-analysé ces résultats en fonction des catégories d'âge et du temps écoulé depuis la ménopause.

- **Les publications récentes de la WHI montrent une baisse de la mortalité globale chez les femmes 50-59 ans** (8). De plus, exprimé en termes de bénéfice-risque, - 1,45 (-6,6 to +4,2) évènements / 1000 femmes sont survenus pendant 5 ans de traitement dans l'essai ET et +3,9 (0,15-8,0) évènements / 1000 / 5 ans dans l'essai CHT (9). Moins de cancers du sein dans l'essai ET. Dans l'essai CHT, le hazard ratio (HR) pour le CS était de 1,24 (1,01-1,53), augmentant avec la durée alors que dans l'essai ET le HR était de 0,79 (0,61-1,02) sans effet lié à la durée (8).
- **Les évènements c-v n'étaient significativement augmentés que pour les femmes de plus de 70 ans.** Les évènements c-v étaient observés uniquement chez les femmes en cours d'utilisation, plus fréquents la première année comme les VTE liés aux effets pro-coagulants du THM à l'américaine. Les femmes ayant des facteurs de risque c-v étaient plus à risque (10).
- **Le risque de CS** était augmenté après au moins 7 ans d'utilisation, augmentant avec la durée et diminuant progressivement à l'arrêt (essai CHT). Ces résultats sont interprétés comme un effet promoteur sur des lésions préexistantes (11). Il est connu depuis longtemps que ce sont les cancers hormonodépendants ayant des récepteurs à l'œstrogène (RE) positifs et les lobulaires qui sont surtout induits par le traitement. Selon des données plus modernes, ce sont les cancers de type luminal A, riches en RE, et un peu moins les luminaux B, et moins encore les CS HER2+ et les triples-négatifs, qui sont associés au traitement hormonal, comme l'ont montré deux études récentes (12,13). Seulement les femmes (30 %) qui avaient utilisé auparavant un THM au moins 2 ans ont eu un sur-risque de cancer du sein avec une utilisation d'au moins 3/5 ans, soit 5/7 ans au total (14). Le risque de CS était augmenté chez les femmes ayant

préalablement, ou développant sous traitement, des mastodynies et une forte densité mammaire (15, 16).

- Par ailleurs, la WHI a permis de montrer qu'il y avait une prévalence significativement plus faible de diabète de type 2 chez les femmes traitées en accord avec l'effet positif de l'estradiol sur l'insulinorésistance, la préservation des îlots beta et de l'insulinosecrétion (8). Une étude randomisée précédente avait pu observer le même effet bénéfique (17). La lithiase vésiculaire et l'incidence de l'incontinence urinaire étaient augmentées par le traitement systémique (8). Plus de démences, très vraisemblablement d'origine vasculaire, ont été également observées (19, 20).

LE TRAITEMENT AMÉRICAIN DIFFÈRE PAR PLUSIEURS ASPECTS DES TRAITEMENTS FRANÇAIS

La voie d'administration des œstrogènes est d'importance primordiale

Des études cas-contrôles et observationnelles de larges cohortes Françaises, Anglaises et Américaines ont permis de montrer que l'utilisation d'estradiol (E2) par voie extradiigestive n'est pas associée à une activation de la coagulation contrairement à la voie orale (20, 21) et qu'il n'y avait pas de sur-risque veineux ni d'AVC, d'autant que l'on combine le traitement avec la progestérone micronisée, la rétroprogestérone (dydrogestérone) ou un pregnane proche (20, 22–27). Les CEE, sont connus comme thrombogéniques depuis longtemps. L'activation de la coagulation est cependant dose-dépendante. Ainsi dans l'étude tirée d'une base de données anglaise sur l'AVC, l'utilisation d'un patch dosé à plus de 50 µg était associée à un risque plus élevé (28). Dans la genèse des AVC, l'activation de la coagulation joue sans doute un rôle plus marqué que dans la survenue des infarctus du myocarde, et l'activation de la coagulation est très dépendante du niveau œstrogénique. Par ailleurs, dans la très large cohorte française E3N des femmes de la MGEN, l'E2 a également des effets favorables sur la survenue de DT2 aussi bien par voie extradiigestive que par voie orale (29). Concernant le risque de CS, les deux voies d'administration confèrent un risque équivalent, le type de progestatif étant la variable associée au risque (30, 31).

Le type de progestatif et le schéma d'administration sont importants pour diminuer les risques du THM : risques de VTE, métaboliques, de cancer endométrial et de CS

Les progestatifs sont des stéroïdes non sélectifs pour le récepteur de la progestérone (RP) et, selon les molécules, peuvent se lier comme agonistes ou antagonistes aux récepteurs des androgènes, glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes. Les norstéroïdes ont des métabolites œstrogéniques. La progestérone, la dydrogestérone ou des progestatifs de synthèse peuvent être utilisés dans le THM chez les femmes non hystérectomisées pour diminuer le risque de cancer de l'endomètre.

En ce qui concerne le risque métabolique et d'activation de la coagulation, la progestérone et la dydrogestérone ainsi que l'acétate de chlormadinone et sans doute la medrogestone (mais peu de données sont disponibles sur ce dernier progestatif) sont neutres. L'étude PEPI, ayant randomisé contre placebo CEE, CEE+MPA ou CEE+progestérone, a pu montrer la neutralité de la progestérone sur les lipides et la glycorégulation (32). Dans les études françaises sur la VTE et l'AVC, seuls les dérivés norpregnanes sont à plus fort risque de VTE et d'AVC (21, 33).

En ce qui concerne le cancer de l'endomètre, plusieurs études ont montré que le traitement séquentiel (estrogènes jours 1-25 ou continu + progestatif 12/14 jours/mois) était associé à un risque plus élevé que le traitement combiné continu. Ainsi dans la WHI, il n'y a pas eu d'augmentation du risque de cancer de l'endomètre malgré la prévalence élevée de l'obésité. Il a d'ailleurs été montré qu'un des bénéfices du THM chez les femmes obèses/ou en surcharge pondérale était de diminuer le risque de cancer de l'endomètre et ceci du fait de l'administration de progestatifs dans le THM (34). Les progestatifs de synthèse sont équivalents en terme de protection endométriale (35). Cependant, un risque plus important de cancer endométrial a été rapporté dans la cohorte E3N avec la progestérone (35, 36). Nous avons publié récemment une revue sur ce thème où le lecteur pourra trouver plus de détails (37). L'une des explications possibles est un **problème de compliance** car la progestérone est commercialisée pour l'instant seule, et est associée à une voie transdermique ou orale, alors qu'il existe plusieurs associations progestatifs + estradiol oral ou en patches. Notre expérience clinique est, effectivement, que certaines femmes oublient volontiers le comprimé... Ce qui va dans ce sens est le fait qu'il existe deux études randomisées ayant utilisé la progestérone dans le THM et n'ayant pas vu plus d'hyperplasies avec la progestérone que le MPA dans l'étude PEPI (38) et que l'acétate de chlormadinone dans une étude française (39). Il est donc très important d'informer les femmes traitées de l'importance et du rôle joué par la progestérone et les progestatifs (40). Il est aussi possible que la posologie habituellement prescrite en continu de 100 mg soit insuffisante chez certaines femmes notamment obèses. Dans des études relativement anciennes, c'était la posologie de 200 mg qui était recommandée mais en séquentiel (41) et de 300 mg en traitement séquentiel de 10 jours (durée trop courte !) en combinaison avec 1,25 mg de CEE une dose double de celle utilisée maintenant (42). Il est donc difficile de conclure sur une posologie insuffisante, mais on peut conseiller d'augmenter celle-ci chez les femmes obèses. On peut aussi proposer une surveillance endométriale chez les femmes traitées par E2 + progestérone. Enfin, l'effet sur le risque endométrial est rémanent de manière durable après l'arrêt du traitement à l'inverse de ce qui se passe avec le cancer du sein.

Cancer du sein. Plusieurs études françaises et d'autres pays (*tableau 2*) ont montré un plus faible risque avec la progestérone et la dydrogesterone que les progestatifs de synthèse de CS au moins jusqu'à > 5 ans de traitement (31, 43-46). L'effet cesse à l'arrêt du traitement comme l'a montré l'étude E3N et plus rapidement qu'avec les progestatifs de synthèse sans doute car beaucoup plus faible. Cet aspect est discuté en détail dans la publication récente (47).

COMMENT DIMINUER LE RISQUE DE CANCER DU SEIN, FINALEMENT LE SEUL VRAI RISQUE DE CE TRAITEMENT ?

Bien connaître les facteurs de risque du cancer du sein (*tableau 3*) permettrait sans doute d'être prudent en cas de risque élevé, ou de pratiquer un suivi mammaire plus fréquent. Il existe également des scores accessibles gratuitement en ligne dont certains sont utiles pour évaluer le risque oncogénétique avec l'histoire familiale mais aussi deux scores plus utilisés par les cliniciens. Le score de Gail (actuellement modifié) a été le premier à être utilisé. Il inclut certains facteurs cliniques et une partie de l'histoire familiale. Il est accessible à l'adresse <https://www.mdcalc.com/gail-model-breast-cancer-risk> Un autre score est plus complet incluant plus de données cliniques et familiales, c'est le score d'IBIS, construit à partir d'une grande étude de prévention en Angleterre. Il est chargeable à l'adresse <http://www.ems-trials.org/friskevaluator/> Cependant, bien qu'il soit plus complet incluant depuis peu la densité mammaire, la c-statistique reste inférieure à 70 %. Ce score peut aider,

Tableau 2. - **Risque de cancers du sein (CS) avec la progestérone et la dydrogesterone**

Études	Population	Suivi moyen (ans)	Risque de CS
Fournier et al (43)	Cohorte 80 377 femmes françaises ménopausées moyenne âge : 53,1 ans	8,1	E2: RR 1,29 (95% CI : 1,02–1,65) E2 + P: RR 1,00 (95% CI : 0,82–1,22) E2 + DYD: RR 1,16 (95% CI : 0,94–1,43) E2 + progestatifs de synthèse : RR 1,69 (95% CI : 1,50–1,91)
Espié et al (79)	Cohorte 4 949 femmes françaises ménopausées moyenne âge : 64,2 ans (groupe THM) 60,6 ans (groupe sans THM)	8,2	sans THM : 0,70% (incidence du CS) sans E2 seul : 0,28 E2 + P : 0,40% E2 + progestatifs de synthèse : 0,94% Pas d'augmentation du risque
Cordina-Duverger et al (80)	Cas–contrôle 1 555 femmes françaises 739 cas, 816 contrôles âge des cas : 35–54 ans (16,5%) 55–64 ans (47,0%) > 65 ans (36,5%) âge des contrôles : 35–54 ans (17,6%) 55–64 ans (43,6%) > 65 ans (38,7%)		E2 seul : OR 1,19 (95% CI : 0,69–2,04) E2+P : OR 0,80 (95% CI : 0,44–1,43) E2 + progestatifs de synthèse : OR 1,57 (95% CI : 0,99–2,49) E2 + norstéroïdes : OR 3,35 (95% CI : 1,07–10,4)
Schneider et al (81)	Cas–contrôles 1 261 cas et 7 566 contrôles Moyenne d'âge : 51,3 ans	6	E2 + DYD: OR 0,68 (95% CI : 0,38–1,20) CEE + norgestrel - 2–4 ans : OR 1,50 (95% CI : 1,11–2,04) - 5 ans : OR 1,34 (95% CI : 0,71–2,54) E2+NET - 2–4 ans : OR 1,19 (95% CI : 0,86–1,63) - 5 ans : OR 2,85 (95% CI : 1,87–4,36) CEE + MPA: OR 0,78 (95% CI : 0,50–1,20) Significativement moins de CS avec DYD
Lyytinen et al (82)	221 551 femmes finlandaises ménopausées THM à partir de registres de pharmacie et de cancers 6 211 cas de CS		E2 transdermique vs. oral : pas de différence E2 + NET: augmente avec la durée - 3 –<5ans, RR 1,34 (95% CI : 1,17–1,51) - 5–10 ans, RR 2,03 (95% CI : 1,88–2,18) - > 10 ans, RR 3,15 (95% CI : 2,44–4,00) E2 + MPA: effet de la durée - 3–10 ans, RR 1,27 (95% CI : 1,09–1,48) - 5–10 years, RR 1,64 (95% CI : 1,49–1,79) - > 10 ans, RR 1,90 (95% CI : 1,07–3,07) E2 + DYD: effet de la durée - 3–5 ans, RR 1,22 (95% CI : 0,83–1,72) - 5 ou plus, RR 1,13 (95% CI : 0,49–2,22) - > 10 ans, pas de cas et peu de contrôles dans le groupe NET : Risque avec le traitement continu > séquentiel

NET, noréthisterone; MPA, medroxyprogestérone acetate ; DYD, dydrogesterone ; CEE, estrogènes conjugués équinés ; E2,estradiol ; OR, odd ratio ; RR, risque relatif.

nous semble-t-il, à discuter avec les patientes, certaines pensant avoir un risque élevé à tort, ou l'inverse. Connaître les facteurs de risque et leur amplitude peut suffire pour évaluer correctement le niveau du risque, faible, modéré ou élevé (tableau 3). L'importance de la densité mammaire en particulier est à prendre en compte. Les femmes qui ont une densité mammaire élevée à la ménopause, alors que le devenir normal est l'involution fibro-adipeuse du sein, sont plus à risque de cancer. Il est également possible que cette forte densité contribue à retarder le diagnostic par rapport à des seins moins denses, plus facilement analysables en mammographie (48, 49). Les femmes ayant eu une biopsie montrant des lésions prolifératives, surtout avec atypies, sont plus à risque de CS (50). Comme nous l'avons déjà signalé, les mastodynies constituent un facteur de risque. Elles surviennent souvent sur des seins denses et doivent donc être prises en compte pour adapter le traitement, voire arrêter les estrogènes. Il n'est pas rare que ce type de seins expose à une intolérance aux estrogènes faisant choisir un autre type de traitement. De manière intéressante, dans la WHI ET, les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein ou un antécédent de mastopathie n'ont pas bénéficié de la baisse du risque de CS (51). Plusieurs études de modélisation à partir de cohortes de femmes ménopausées ont montré que le contrôle des facteurs de risque de cancer liés au comportement et donc modifiables (IMC, alcool, exercice physique, nutrition, tabac) pouvaient contribuer à diminuer le risque de CS (52, 53). Les femmes ayant un IMC élevé ne sont pas plus à risque si elles prennent un THM que leur risque de base déjà élevé (54). Une étude très récente ayant porté sur la cohorte « Diet, Cancer and Health » au Danemark, a tenté de calculer les interactions des différents facteurs de risque pour les différents cancers. Elle confirme que chez les femmes obèses, le risque n'est pas majoré par le THM (55). En revanche elle montre un effet additif de l'alcool et du THM tant sur le cancer du sein que le cancer de l'endomètre (55).

Tableau 3. - Facteurs de risque du cancer du sein

Haut risque (multiplié par ≥ 4)
Mutation BRCA, haut risque familial sans mutation (cancers surtout préménopausiques) <ul style="list-style-type: none"> • Biopsie avec une hyperplasie atypique, carcinome lobulaire in situ, carcinome canalaire in situ • Radiothérapie thoracique à un âge jeune • Densité mammaire élevée (Birad 4) (4 catégories BIRAD selon l'ACR)
Risque intermédiaire (multiplié par ≤ 2)
<ul style="list-style-type: none"> • Histoire familiale à un âge plus tardif • Obésité (post-ménopausique) (x 1,2-2,5) • Diabète (x 1,2-2,0) • Birad 3 (x 2) • Facteurs de la vie reproductive : <ul style="list-style-type: none"> o Jeune âge à la menarche (cancer pré-ménopausique > post-ménopausique) (x 1,20-1,50) o Age à la première grossesse menée à terme ≥ 35 ans (pré- > post-ménopausique) (x 1,36) o Nulliparité (x 1,3) • Sédentarité • Alcool (x 1,05-1,4)

AUTRES CANCERS

Le cancer de l'ovaire est rapporté dans des études observationnelles et une métaanalyse comme augmenté par le THM (56). Le niveau de risque est très variable d'une étude à l'autre et le facteur principal d'ajustement, la prise de contraception orale, manque parfois (57). Dans la plupart des études observationnelles, ce sont les estrogènes plutôt que le traitement combiné qui est le facteur de risque, mais ceci n'est pas retrouvé dans la métaa-

analyse ainsi que dans une minorité d'études (58). Certaines études trouvent un effet de la durée mais pas toutes (56, 58). Cet effet disparaît à l'arrêt du traitement, mais toutes ces observations suggèrent un possible biais de sélection ou de suivi (58). De manière nouvelle et intéressante, trois essais randomisés, comportant il est vrai un nombre relativement faible de femmes, ont montré que le THM chez des femmes ayant été traitées pour un cancer de l'ovaire de haut grade était associé à une meilleure survie globale et sans récurrence (59–61).

Cancers gastro-intestinaux (GI)

Outre le cancer colorectal, les cancers du haut appareil digestif et du foie auraient une plus faible prévalence comme le rapporte pour la première fois une étude de cohorte en population suédoise chez les femmes sous THM (62). Cette étude trouve un risque standardisé (SIR) de 0,81 (0,64-1,00) pour le cancer de l'œsophage, de 0,81 (0,65-0,99) pour le foie et de 0,90 (0,84-0,95) pour le colon. S'agit-il d'un biais lié à une prévalence plus faible de tabac et d'alcool chez les femmes sous THM ? Malheureusement, ces informations ne sont pas disponibles dans cette étude. Dans l'étude danoise précitée, il est observé que le THM n'aurait un effet protecteur sur le colon qu'en cas d'absence des autres facteurs de risque (55). Concernant l'effet sur le colon, il semble aussi que les risques varient en fonction des politiques de dépistage des pays. Ainsi dans l'étude française E3N, chez des femmes ayant eu des coloscopies, il n'est pas retrouvé d'effet bénéfique sur le cancer du côlon ni sur les adénomes, mais l'utilisation d'estrogènes seuls était associée à plus d'adénomes coliques et moins de cancers (62).

LA PLACE DE LA TIBOLONE

La tibolone est un progestatif du groupe des norstéroïdes ayant des métabolites avec des propriétés androgéniques et estrogéniques. Elle est efficace (un peu plus faiblement ?) sur les signes climatériques et la prévention des fractures (63, 64). Elle est aussi associée à un risque d'AVC dans cette population de femmes âgées et ostéoporotiques (64). Chez des femmes atteintes de cancer du sein, un essai randomisé a montré plus de récurrences chez les femmes traitées par tibolone (65). On considère donc qu'elle expose à un risque de CS analogue à celui du THM. Elle n'est pas associée à des mastodynies, et sa potentialité androgénique peut aider les femmes ne retrouvant pas une libido sous THM classique. C'est donc un traitement de seconde ligne pour des femmes relativement jeunes sans facteurs de risque *c-v* et ayant une intolérance mammaire ou des saignements sous THM classique.

EN PRATIQUE

Lors de la première consultation, il faut évaluer les risques familiaux et individuels *c-v*, d'ostéoporose, de cancers et de VTE, tout comme l'importance des troubles climatériques, génito-urinaires et sexuels. Un risque *c-v* élevé ou de CS peut contraindre le THM (*tableaux 4 et 5*). C'est l'occasion de délivrer une information diététique, sur les prises quotidiennes de calcium, le bénéfice de l'exercice physique, de l'arrêt du tabac, de la consommation modérée d'alcool, etc... ainsi que sur le suivi gynécologique et mammaire. Un bilan métabolique est conseillé en raison des modifications périménopausiques. La mesure de la densité minérale osseuse est recommandée en France seulement en fonction des facteurs de risque. Aux USA, la recommandation est de la pratiquer après 65 ans en dehors de facteurs de risque particuliers (66). Le score de FRAX développé par l'OMS et adapté à de nombreux pays permet de prédire le risque de fracture à 10 ans et le niveau

Table 4. - **Contreindications absolues ou relatives au THM**

1) Facteurs de risque cardio-vasculaire : calculé selon les scores
- si >10%, haut risque, contreindication absolue
- 5-10% risque modéré (à discuter)
- Diabète (à discuter en fonction de l'état c-v)
- Syndrome métabolique (idem)
2) Antécédents de VTE ou à risque de VTE : E2 oral contreindiqué, discussion d'expert/réunions de concertation pluridisciplinaires (RCPS) voie extradiigestive
3) CS
Haut risque (x 4 fois le risque de la population générale)
si risque moyen (à discuter)
4) Cancer endométrial (en fonction du stade)
5) Méningiome

Table 5. - **Alternatives au THM et posologies quotidiennes**

Paroxetine: 7,5-25 mg
Venlafaxine : 65-150 mg
Desvenlafaxine:100-150 mg
Citalopram: 10-20 mg
Gabapentin: 900-2400 mg
Pregabalin: 150-300 mg

d'intervention thérapeutique (67). Il existe aussi des scores de prédiction d'accidents c-v (68–70). Seul le "SCORE" est validé en Europe. En cas de risque élevé, une exploration c-v par des moyens à disposition et variant avec les équipes et un avis spécialisé sont conseillés avant d'introduire le THM (71). Le consensus actuel, à partir des résultats de la WHI et les données précliniques, est que le THM prescrit avant l'apparition de plaques athéromateuses est bien toléré voire protecteur, mais en présence d'athérosclérose les estrogènes sont proapoptotiques sur les plaques instables favorisant un accident c-v. Concernant le risque de CS, il peut être aussi stratifié comme nous l'avons vu précédemment (tableau 3). L'information complète doit être délivrée à la patiente. Notre Société de Ménopause, le GEMVI, met à disposition une fiche d'information téléchargeable sur le site en accès ouvert (gemvi.org).

Cas particuliers

- **Si la patiente souhaite le traitement**, nous privilégions l'E2 par voie transdermique (en patchs de 37,5 µg/j) ou percutanée (en gel : 0,75 mg-1 mg/j) et la progestérone micronisée 100/200 mg/j) ou la dydrogesterone (10 mg/j) (36, 37, 47, 71). L'adaptation de la posologie se fera lors de la consultation ultérieure avec surveillance annuelle et réévaluation de la nécessité du traitement et des doses. La durée des signes climactériques est variable mais parfois très prolongée.
- **En cas d'intolérance aux estrogènes** (mastodynies, kystes mammaires, adénomyose), la progestérone, les progestatifs ou la tibolone peuvent être efficaces sur les bouffées de chaleur. De plus, la progestérone a un effet favorable sur les troubles du sommeil et l'anxiété (72, 73).
- **Pour les patientes ne souhaitant pas de THM ou ayant des contreindications**, des alternatives existent. Ceci concerne en particulier les femmes ayant eu un CS.
 - o Les plus étudiées sont les « Selective Serotonin Receptor Inhibitors » (SSRI) et les « Selective Noradrenaline Receptor Inhibitors » (Table 5). Ils sont moins efficaces sur

les bouffées de chaleur que l'estradiol mais supérieurs au placebo. Venlafaxine, Fluoxetine, Paroxetine, Citalopram ou Gabapentin, un ligand du récepteur GABA, ont été évalués dans des essais randomisés (3). Leur efficacité est relativement lente et prend parfois 2 à 3 mois pour atteindre son efficacité optimale, et ils ne sont pas dénués d'effets secondaires.

- o Les phytoestrogènes sont commercialisés en vente libre. Leur efficacité est souvent médiocre. Les contreindications sont les mêmes que pour le THM, notamment en cas de cancers du sein.
- o Des produits à base de plante, d'homéopathie (Serelys[®], Actheane[®] et autres...) sont disponibles sans contreindication après avoir vérifié qu'il ne contiennent pas de phytoestrogènes.
- o Des traitements non médicamenteux ont été évalués, parfois dans des essais randomisés, et peuvent être tentés comme le yoga, l'acupuncture, la relaxation, la méditation, en particulier chez les femmes ayant eu un cancer du sein (74,75). L'injection du ganglion stellaire semble très efficace mais avec peu de recul (76).

Enfin, il ne faut pas oublier que, si on **contre indique ou interrompt le THM, les troubles génito-urinaires doivent être traités par des estrogènes vaginaux**. Il n'existe aucun risque de cancer du sein (77) associé à ces traitements et l'administration de progestérone n'est pas nécessaire, donc sans contreindications, sauf peut-être chez les femmes sous inhibiteur de l'aromatase. Il existe deux nouveaux traitements des troubles vulvo-vaginaux : le laser mais dont l'efficacité et la tolérance à long terme restent à évaluer (78) et l'administration intra-vaginale de DHEA à 0.50% (6.5 mg de DHEA ; PRASTERONE[®]), en cours de développement.

Une situation particulière que nous n'aborderons pas ici est celle des femmes ayant une insuffisance ovarienne prématurée : les risques c-v et ostéoporotiques importants dans cette population font indiquer un THM jusqu'à l'âge normal de la ménopause même en cas de risque mammaire élevé. C'est notamment le cas des femmes porteuses de mutations de BRCA ayant subi une ovariectomie prophylactique que l'on traite sous surveillance mammaire jusqu'à l'âge d'environ 50 ans.

CONCLUSION

Le THM est le traitement le plus efficace pour les troubles climactériques et contribue à la prévention de l'ostéoporose postménopausique. Le choix des produits administrés peut conditionner la présence ou l'absence de complications thromboemboliques et mammaires. Il est indispensable d'évaluer les risques individuels avant sa prescription. Des alternatives au THM existent mais d'efficacité moindre. La consultation de ménopause est une occasion précieuse pour délivrer une information et une éducation de prévention des risques à cette période de la vie afin d'améliorer les comportements pour diminuer les risques c-v et de cancers.

**Université Paris Descartes,
Gynécologie Endocrinienne,
123 bd du Port Royal, Paris, 75014.**

Adresse pour la correspondance : Professeuse Anne Gompel (adresse ci-dessus)
Email : anne.gompel@parisdescartes.fr

MENOPAUSE HORMONE THERAPY : WHERE DO WE STAND IN 2018 ?

by **Anne GOMPEL** (Paris - France)

ABSTRACT

The use of menopause hormone therapy (MHT) has been dramatically challenged these last years. This alteration was due to the publication of two randomized trials from the Women Health Initiative. The initial publication of the WHI, in the summer of 2002, reported more severe events in women treated than in the control group. Those women were actually older than the usual population candidate to MHT to treat their climacteric symptoms. Subsequent publications from the WHI reported however that cardio-vascular events were not increased in women closer to menopause, in the ten years following it. Furthermore two metaanalyses as well as the WHI reported that mortality was lower in women treated than in the control group at the age of 50-60 years or ten years after menopause. In the estrogen only trial, the number of breast cancers was decreased. Observational studies from France and UK showed that by using transdermal estradiol the risk of thromboembolic events and stroke could be alleviated. Furthermore, micronized progesterone and dydrogesterone were associated with a lower risk of breast cancer than with synthetic progestin. Other studies strongly argue for treating women with premature ovarian failure in order to prevent c-v risk. Given that, only 10% of postmenopausal women are treated in France. In addition, only 5% of postmenopausal received topical estrogens (not associated with any risk) despite the fact that more than a half should benefit from it. The drastic decrease does not appear to be scientifically justified.

Key-words: Breast cancer, cardio-vascular risk, estrogens, progestins, venous thrombosis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Commissioner O of the. For Women - Menopause and Hormones: Common Questions [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/ucm118624.htm>
2. Haute Autorité de Santé - Traitements hormonaux de la ménopause [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause
3. **Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al.** Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100**: 3975-4011.
4. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017.
5. **Baber RJ, Panay N, Fenton A,** IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; **19**: 109-50.
6. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; **288**: 321-33.
7. **Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al.** Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; **291**: 1701-12.
8. **Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al.** Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013; **310**: 1353-68.
9. **Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al.** Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; **297**: 1465-77.
10. **Bassuk SS, Manson JE.** Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem.* 2014; **60**: 68-77.
11. **Gompel A, Santen RJ.** Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric.* 2012; **15**: 241-9.
12. **Sisti JS, Collins LC, Beck AH, Tamimi RM, Rosner BA,**

Eliassen AH. Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies. *Int J Cancer*. 2016; **138**: 2346-56. - **13. Ellingjord-Dale M, Vos L, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, Ursin G.** Parity, hormones and breast cancer subtypes - results from a large nested case-control study in a national screening program. *Breast Cancer Res*. 2017; **19**: 10. - **14. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, et al.** Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*. 2006; **55**: 103-15. - **15. Crandall CJ, Aragaki AK, Cauley JA, McTiernan A, Manson JE, Anderson G, et al.** Breast tenderness and breast cancer risk in the estrogen plus progestin and estrogen-alone women's health initiative clinical trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; **132**: 275-85. - **16. Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D, et al.** Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst*. 2017; **109**. - **17. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al.** Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; **138**: 1-9. - **18. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al.** Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; **289**: 2651-62. - **19. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al.** Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; **291**: 2947-58. - **20. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M.** Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; **17**: 3071-8. - **21. Canonico M.** Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas*. 2015; **82**: 304-7. - **22. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al.** Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; **115**: 840-5. - **23. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y.** Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; **336**: 1227-31. - **24. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al.** Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; **30**: 340-5. - **25. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S.** Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010; **8**: 979-86. - **26. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, et al.** Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke*. 2016; **47**: 1734-41. - **27. Simon JA, Laliberté F, Duh MS, Pilon D, Kahler KH, Nyirady J, et al.** Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause*. 2016; **23**: 600-10. - **28. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S.** Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010; **340**: c2519. - **29. de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, et al.** Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009; **52**: 2092-100. - **30. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O.** Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol*. 2006; **108**: 1354-60. - **31. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F.** Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005; **114**: 448-54. - **32. Fineberg SE.** Glycaemic control and hormone replacement therapy: implications of the Postmenopausal Estrogen/Progestogen Intervention (PEPI) study. *Drugs Aging*. 2000; **17**: 453-61. - **33. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, et al.** Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke*. 2016; **47**: 1734-41. - **34. Beral V, Bull D, Reeves G,** Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005; **365**: 1543-51. - **35. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al.** Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010; **172**: 1394-403. - **36. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, et al.** Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol*. 2014; **180**: 508-17. - **37. Gompel A.** Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2018; **21**: 321-5. - **38.** Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1996; **275**: 370-5. - **39. Jondet M, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Pélissier C.** Comparative endometrial histology in postmenopausal

women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. *Maturitas*. 2002; **41**: 115-21. - **40. Gompel A**. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric*. 2012; **15 Suppl 1**: 18-25. - **41. King RJ, Whitehead MI**. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril*. 1986; **46**: 1062-6. - **42. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJ, Whitehead MI**. Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; **287**: 1241-5. - **43. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F**. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; **107**: 103-11. - **44. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O**. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009; **113**: 65-73. - **45. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al**. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS ONE*. 2013; **8**: e78016. - **46. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, Gionfriddo MR, Vargas OLM, Prokop LJ, et al**. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016; **5**: 121. - **47. Gompel A, Plu-Bureau G**. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric*. 2018; **21**: 326-32. - **48. Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DSM, Cummings SR, Vachon C, Vacek P, et al**. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol*. 2010; **28**: 3830-7. - **49. Hou N, Hong S, Wang W, Olopade OI, Dignam JJ, Huo D**. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst*. 2013; **105**: 1365-72. - **50. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K**. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015; **372**: 78-89. - **51. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, et al**. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; **13**: 476-86. - **52. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koehlin A, Boniol M, Boyle P, et al**. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016; **52**: 138-54. - **53. Rosner B, Eliassen AH, Toriola AT, Chen WY, Hankinson SE, Willett WC, et al**. Weight and weight changes in early adulthood and later breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2017; **140**: 2003-14. - **54. Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, et al**. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2012; **14**: R76. - **55. Holm M, Olsen A, Kyro C, Overvad K, Kroman N, Tjønneland A**. The Influence of Menopausal Hormone Therapy and Potential Lifestyle Interactions in Female Cancer Development--a Population-Based Prospective Study. *Horm Cancer*. 2018; **9**: 254-64. - **56. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, et al**. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015; **385**: 1835-42. - **57. Trémollières F, Lopès P, Gompel A**, Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement hormonal. Hormone therapy and ovarian cancer. *Lancet*. 2015; **386**: 1038. - **58. Reid BM, Permut JB, Sellers TA**. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017; **14**: 9-32. - **59. Guidozzi F, Daponte A**. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 1999; **86**: 1013-8. - **60. Li L, Pan Z, Gao K, Zhang W, Luo Y, Yao Z, et al**. Impact of post-operative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Oncol Lett*. 2012; **3**: 244-9. - **61. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, et al**. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2015; **33**: 4138-44. - **62. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C**. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol*. 2012; **27**: 439-52. - **63. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al**. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; **10**: CD008536. - **64. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al**. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; **359**: 697-708. - **65. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al**. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009; **10**: 135-46. - **66. Shifren JL, Gass MLS**, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014; **21**: 1038-62. - **67. FRAX tool** [Internet]. 2017 [cité 24 août 2017]. Disponible sur: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=fr> - **68. HeartScore France** [Internet]. [cité 23 août 2017]. Disponible sur: http://www.heartscore.org/fr_FR/access - **69. Framingham Coronary Heart Disease Risk Score** [Internet]. MDCalc. [cité 23 août 2017]. Disponible sur: <https://www.mdcalc.com/framingham-coronary-heart-disease-risk-score> - **70. Reynolds Risk Score** [Internet]. [cité 23 août 2017]. Disponible sur: <http://www.reynoldsriskscore.org/> - **71. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al**. Treatment

of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100**: 3975-4011. - **72. Prior JC, Hitchcock CL.** Progesterone for hot flush and night sweat treatment--effectiveness for severe vasomotor symptoms and lack of withdrawal rebound. *Gynecol Endocrinol.* 2012; **28 Suppl 2**: 7-11. - **73. Hitchcock CL, Prior JC.** Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms--a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2012; **19**: 886-93. - **74. Koch AK, Rabsilber S, Lauche R, Kümmel S, Dobos G, Langhorst J, et al.** The effects of yoga and self-esteem on menopausal symptoms and quality of life in breast cancer survivors--A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Maturitas.* 13 mai 2017. - **75. Chien T-J, Hsu C-H, Liu C-Y, Fang C-J.** Effect of acupuncture on hot flush and menopause symptoms in breast cancer- A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017; **12**: e0180918. - **76. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM.** Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause.* 2014; **21**: 807-14. - **77. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, et al.** Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2017. - **78. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S.** Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017; **103**: 78-88. - **79. Espié M, Daures J-P, Chevallier T, Mares P, Micheletti M-C, De Reilhac P.** Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. *Gynecol Endocrinol.* 2007; **23**: 391-7. - **80. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al.** Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS ONE.* 2013; **8**: e78016. - **81. Schneider C, Jick SS, Meier CR.** Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric.* 2009; **12**: 514-24. - **82. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O.** Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol.* 2009; **113**: 65-73.

TRENTE-NEUVIÈMES

JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 22 ET SAMEDI 23 NOVEMBRE 2019

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)