



Santé
Canada

Health
Canada

La ménopause

Canada

La ménopause

Rapport du
Comité consultatif spécial sur la
physiologie de la reproduction
présenté à la Direction des médicaments
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada

Les opinions exprimées dans la présente publication
sont celles du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la
reproduction et ne sont pas nécessairement endossées par
Santé Canada.

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes
à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES

- ... Vous voulez savoir comment mettre sur le marché un nouveau médicament?
- ... Vous aimeriez connaître les exigences en matière d'étiquetage des médicaments?
- ... Vous souhaitez obtenir de l'information sur le processus d'approbation des médicaments?
- ... Vous voulez savoir quels sont les médicaments les plus nouveaux sur le marché?

Pour obtenir tous ces renseignements et pour en connaître davantage
sur la **Direction des médicaments**, communiquez par télécopieur au (613) 941-0825.
Nous nous ferons un plaisir de vous faire parvenir une copie gratuite
du guide d'accès au RÉSEAU D'INFORMATION SUR LA SANTÉ.

Publication autorisée par le ministre de la
Santé nationale et du Bien-être social

©Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1995
Cat. H42-2/67-1995F
ISBN 0-660-94914-8

Also available in English under the title:
Menopause



Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction

Président

D^r Robert F. Casper, Toronto (Ontario)

Vice-présidente

D^r Mariette Morin-Gonthier, Montréal (Québec)

D^r Marilynne Bell, Halifax (Nouvelle-Écosse)

D^r Cedric J. Carter, Vancouver (Colombie-Britannique)

D^r Lindsay Edouard, Saskatoon (Saskatchewan)

D^r Yves Lefebvre, Montréal (Québec)

D^r André Lemay, Québec (Québec)

D^r Nadia Z. Mikhael, Ottawa (Ontario)

D^r T.M. Roulston, Winnipeg (Manitoba) (décédé en juin 1994)

D^r A. Albert Yuzpe, London (Ontario)

Secrétaire administratif

D^r André-Marie Leroux, Direction générale de la protection de la santé

Remerciements

Nous remercions de leur aide les anciens membres suivants du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction : D^r Janice M. Boxall, D^r Mary Ellen Kirk, D^r Betty J. Poland (décédée), D^r Earl R. Plunkett, et D^r Jack H. Walters (ancien président).

Nous avons également bénéficié de l'aide des experts-conseils suivants : D^r John D. Gay, D^r Anthony B. Miller, D^r Greg O'Connell (au nom de la Société des gynécologues oncologues du Canada), D^r Carl E. Boyd (ancien secrétaire administratif du Comité) et D^r Peter Grosser (conseiller à la rédaction), Terry Chernis (bibliothécaire) et Adèle Boulais-Thomas (secrétaire). Nous sommes enfin redevables à la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, qui a révisé le document.

Avant-Propos

L'objectif de cette publication est de procurer aux médecins et aux autres professionnels de la santé de l'information importante sur les médicaments qui peuvent être utilisés comme partie d'un programme de soins accordés aux femmes atteignant ou vivant la ménopause. Cette publication est le résultat de l'enthousiasme et du travail d'équipe soutenu d'experts médicaux en physiologie de la reproduction recrutés comme consultants par le Bureau des médicaments humains prescrits. Ce document contient leurs opinions sur les médicaments qui pourraient être utilisés lorsqu'un médecin juge qu'un tel traitement est approprié.

Ce n'est pas l'intention du Bureau d'encourager ou de réfuter l'utilisation de médicaments dans le traitement des symptômes de la ménopause. Cette décision devrait être prise seulement après un examen physique complet suivi d'une discussion entre la femme et son médecin des avantages et des risques associés à l'utilisation de ces médicaments ainsi que les autres interventions non-pharmaceutiques possibles.

Je désire remercier les membres du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction ainsi que tous les autres collaborateurs pour leur dévouement ayant permis la réalisation de ce projet.

Claire A. Franklin, Ph.D.
Directrice
Bureau des médicaments humains prescrits

Table des matières

1.	Introduction	9
2.	Endocrinologie de la ménopause	14
3.	Ovaire postménopausique et métabolisme des stéroïdes	18
	Morphologie de l'ovaire	18
	Corrélation entre la structure et la fonction ovariennes	19
	Production d'oestrogènes en postménopause	19
	Biodisponibilité : Liaison et transport des hormones	20
	Globuline liant les hormones sexuelles	20
	Réservoir de sulfate d'oestrone	21
	Mécanismes cellulaires ou de liaison aux récepteurs chez les femmes ménopausées	21
4.	Modifications physiologiques lors de la ménopause	23
	Bouffées de chaleur	23
	Modifications de l'appareil génito-urinaire	27
	Modifications dermatologiques	27
	Changements dans le métabolisme lipidique	29
	Changements dans le métabolisme glucidique	30
	Changements psychologiques associés à la ménopause	31
	Changements sexuels associés à la ménopause	35
	Métabolisme des os et des substances minérales	39
	Modifications du système cardio-vasculaire	41
5.	Prise en charge de la patiente	43
	Counseling	43
	Contraception à la périménopause	49
	Hormonothérapie substitutive : Pharmacologie des oestrogènes et des progestatifs	53
	Traitement des bouffées de chaleur	61
	Traitement des troubles génito-urinaires	62
	Traitement et prévention des troubles dermatologiques	63
	Conduite à tenir devant les troubles psychologiques	64
	Conduite à tenir devant les changements d'ordre sexuel	64
	Prévention de l'ostéoporose	66
	Prévention des maladies cardio-vasculaires	75

6.	Risques de l'hormonothérapie substitutive	82
	Néoplasies	82
	Modifications du système vasculaire	90
7.	Lignes directrices pour l'hormonothérapie substitutive	94
	Schémas d'administration des oestrogènes	94
	Schémas d'administration du progestatif	94
	Candidates à l'hormonothérapie substitutive	95
	Contre-indications possibles de l'oestrogénotherapie substitutive	96
8.	Conclusion	98
	Avantages et risques associés à l'hormonothérapie substitutive	98
9.	Étiquetage	100
	Lignes directrices relatives au mode d'emploi des médicaments administrés par voie orale, transdermique et parentérale, qui contiennent des oestrogènes à de faibles doses indiquées pour l'hormonothérapie substitutive	101
	Notice d'emballage à l'intention des patientes utilisant des oestrogènes dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive	104

1. Introduction

Au cours des deux dernières décennies, l'approche thérapeutique de la ménopause et de la postménopause s'est grandement transformée. Soucieux de retarder la progression de l'ostéoporose et de prévenir les maladies cardio-vasculaires, on a eu de plus en plus recours à l'hormonothérapie substitutive (HTS) de longue durée.

Certaines publications non scientifiques, telles que *The Silent Passage* de Gail Sheehy¹ ont récemment contribué à sensibiliser la population à la ménopause. De même, la presse non spécialisée a informé le grand public, bien que pas toujours avec exactitude, et a créé des attentes chez les patientes face à la thérapie. Les rapports sur les effets secondaires et les complications d'un traitement de longue durée ont connu une large diffusion et n'ont pas toujours fait ressortir les avantages du traitement substitutif.

L'éventail des symptômes dont peuvent se plaindre les femmes pérимénopausées et les inquiétudes au sujet de l'hormonothérapie enferment la relation médecin-patient dans un dilemme épineux face au traitement. La présente publication vise à passer brièvement en revue certaines des connaissances et opinions médicales les plus récentes, dans l'espoir de clarifier quelque peu la situation.

Un counseling adéquat constitue une partie importante de toute thérapie. C'est à chaque praticien et à chaque patiente de décider, après avoir bien saisi les avantages et les risques qui sont associés au traitement, de la médication, de courte ou de longue durée, la plus indiquée.

La ménopause

La ménopause est habituellement définie comme l'arrêt physiologique des règles. Elle devrait toutefois être considérée comme une étape de la vie gynécologique féminine marquant une transition de la période reproductrice à la période non reproductrice, le climatère. La pérимénopause englobe les premières années du climatère et l'année qui suit l'arrêt définitif des règles. L'âge moyen de l'apparition de la ménopause se situe aux alentours de 50 ans et ne semble pas être lié à la race, au statut socio-économique, aux caractéristiques physiques ou à la date de la dernière grossesse. Lorsque les menstruations cessent spontanément avant l'âge de 45 ans, la ménopause est dite prématurée. Contrairement à la ménopause naturelle, la ménopause artificielle résulte de l'extinction de la fonction ovarienne déclenchée par une intervention chirurgicale ou des irradiations. Étant donné que l'espérance de vie moyenne des femmes au Canada atteint maintenant environ 80 ans, la durée de la période postménopausique sera presque égale à la durée de la période reproductrice.

Cause

Bien que le mécanisme exact de la ménopause normale n'ait pas encore été complètement élucidé, le principal facteur étiologique réside dans l'ovaire et est associé à la déplétion des follicules primordiaux par atresie et à la perte de sensibilité de ces derniers aux stimuli des gonadotrophines hypophysaires. Durant la périménopause, les cycles ovulatoires perdent leur régularité et les cycles anovulatoires subséquents entraînent des saignements irréguliers et parfois abondants. À mesure que le nombre et la sensibilité des follicules diminuent, malgré l'élévation des taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) sériques, les taux d'oestrogènes s'abaissent et après des menstruations irrégulières de plus en plus espacées s'instaure une aménorrhée permanente qui s'accompagne d'une atrophie de l'endomètre. Il arrive à l'occasion que la ménopause s'installe de façon abrupte après des menstruations régulières sans être précédée par les signes caractéristiques de la préménopause.

On peut poser un diagnostic de ménopause lorsqu'il y a absence de règles pendant un an à la fin de la période reproductrice. Ce diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence de taux élevés de FSH sériques, soit des taux supérieurs à 40 IU/L.

Il convient de rappeler que tout au long de la période climatérique et après la ménopause, pendant que l'appareil génital et d'autres appareils et systèmes se transforment, le processus de vieillissement et ses effets sur l'organisme et le psychisme se poursuivent. En outre, le climatère coïncide souvent avec des changements importants à l'intérieur de la famille et au travail de même que dans le statut socio-économique de la femme, autant de facteurs qui peuvent influencer sur les manifestations dont se plaint la patiente lorsqu'elle consulte le médecin.

Jusqu'à 85 p. 100 des femmes présenteront des symptômes associés à une carence oestrogénique, bien que le nombre qui consultent soit beaucoup plus faible. L'acceptation des symptômes de la ménopause et de la postménopause varie d'une culture à l'autre.

Manifestations cliniques

Les principaux groupes de symptômes dont souffrent les femmes sont attribuables en grande partie à une carence oestrogénique.

Bouffées de chaleur

De 75 à 85 p. 100 des femmes ménopausées se plaindront de bouffées de chaleur. Ce symptôme se manifeste au début de la ménopause et persiste pendant quelques années. Cinq ans et plus après la ménopause, 50 p. 100 des femmes peuvent souffrir de bouffées de chaleur occasionnelles. Certaines patientes peuvent en outre éprouver ce problème à la périménopause, avant l'installation de l'aménorrhée.

Les bouffées de chaleur sont épisodiques et durent moins de cinq minutes; la sensation de chaleur, d'abord localisée au niveau du thorax, du cou et du visage, s'étend rapidement pour se généraliser. Ces bouffées vasomotrices sont parfois accompagnées de palpitations ou de vertiges et par des sueurs souvent profuses et gênantes, surtout la nuit. Le sommeil est fréquemment perturbé, ce qui explique les symptômes de fatigue, de léthargie, de difficulté à se concentrer et de dépression occasionnelle dont se plaignent les patientes.

Modifications et symptômes génito-urinaires

On retrouve des récepteurs oestrogéniques dans le vagin, la vulve, l'urètre, le trigone vésical et dans les réseaux vasculaire et neuronal présents dans ces zones. La privation oestrogénique entraîne des changements importants, notamment : tarissement des sécrétions vaginales et sensation de brûlure au niveau du vagin, dyspareunie, écoulements et diminution de l'irrigation sanguine du vagin qui peuvent nuire aux relations sexuelles.

L'utérus s'atrophie et son prolapsus est plus fréquent après la ménopause. Cela peut être dû en partie à une carence oestrogénique accompagnée d'une perte de l'élasticité et des tissus de soutien pelviens. L'hormonothérapie substitutive chez la femme ménopausée avant une chirurgie de reconstruction vaginale et après une telle intervention entraîne une régénération des tissus vaginaux qui améliore la cicatrisation postopératoire.

La ménopause s'accompagne également de certains troubles urinaires : dysurie, besoin impérieux d'uriner, fréquence des mictions et nycturie. L'incontinence d'urine à l'effort peut devenir importante.

Ostéoporose

L'ostéoporose est une raréfaction anormale de la masse osseuse qui résulte d'une balance négative entre la résorption et la formation osseuses et qui peut aboutir à des fractures. Il existe de nombreux facteurs étiologiques, mais nous nous limiterons dans le présent rapport à l'ostéoporose postménopausique.

On observe dès l'âge de 50 ans une perte osseuse généralisée chez les hommes et les femmes. Le squelette masculin possédant des réserves minérales plus importantes, les hommes sont relativement protégés, à tout le moins jusqu'à l'âge de 70 ou 80 ans. Chez les femmes, la perte osseuse après la ménopause ou une ovariectomie bilatérale précoce peut atteindre 4 p. 100 de la masse osseuse par année pendant les six premières années.

L'ostéoporose n'est donc pas un trouble dont se plaint la patiente au moment de la ménopause naturelle. Son caractère insidieux est mis en évidence lors de fractures des membres ou de la colonne vertébrale, dont la fréquence augmente après l'âge de 60 ans. Nous discuterons plus loin dans la section réservée à l'ostéoporose de l'effet de la carence oestrogénique sur le métabolisme des os et des substance minérales (Chapitre 4).

Au nombre des patientes à haut risque de souffrir d'une ostéoporose sévère figurent les femmes qui ont perdu tôt leur fonction ovarienne à la suite d'une intervention chirurgicale, d'une irradiation ou à cause d'anomalies génétiques. Les femmes minces, de race blanche, qui ont une ossature fine, une faible masse osseuse et celles qui ont des antécédents familiaux d'ostéoporose sévère sont également fortement exposées.

Il convient de noter que l'hormonothérapie substitutive ne peut ni guérir ni prévenir l'ostéoporose chez toutes les femmes ménopausées. Elle ne peut que ralentir la progression de l'affection, qui continue d'évoluer avec l'âge. L'oestrogénothérapie peut être complétée par d'autres mesures importantes. Un régime alimentaire bien équilibré comportant un apport calcique adéquat, l'exercice des articulations portantes et une consommation modérée de caféine et d'alcool devraient en effet être prescrits. Enfin, on doit décourager l'usage du tabac.

Maladies cardio-vasculaires

On a observé que les hommes de moins de 55 ans risquaient huit fois plus de souffrir d'une coronaropathie que les femmes. Toutefois, après la ménopause, la fréquence des maladies cardio-vasculaires chez les femmes augmente rapidement et commence à se rapprocher des taux enregistrés chez les hommes. L'athérosclérose et l'instabilité vasculaire, qui sont à l'origine de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux, constituent la principale cause de mortalité et de morbidité chez les femmes ménopausées, dépassant de loin le cancer et les fractures ostéoporotiques combinés. L'oestrogénothérapie substitutive protège la patiente contre l'athérosclérose et les maladies cardio-vasculaires et peut contribuer à réduire de 50 p. 100 la mortalité chez les femmes ménopausées. La prévention des maladies cardio-vasculaires est donc l'un des principaux facteurs à considérer lorsqu'on traite la ménopause.

Cancer de l'endomètre

Un des risques potentiels associés à l'oestrogénothérapie est le développement d'un cancer de l'endomètre, dont la fréquence peut tripler, voire quintupler. Ces cancers sont bien différenciés et l'on enregistre, après traitement, un taux de survie de cinq ans chez 95 p. 100 des patientes. Il existe des données probantes montrant que l'administration combinée d'oestrogènes et de progestatifs protège la patiente contre le cancer de l'endomètre.

Cancer du sein

Il existe actuellement suffisamment de données suggérant un risque accru de cancer du sein suite à une hormonothérapie substitutive de longue durée. Toutefois, les données existantes ne permettent pas d'évaluer les différences entre les divers types d'hormonothérapie, de posologie et de schémas thérapeutiques. Le risque accru est tel qu'il est peu probable qu'il contrebalance les avantages de l'HTS. Les données exposées dans ces études épidémiologiques ne justifient pas pour le moment un changement dans les pratiques actuelles de prescription de

l'hormonothérapie substitutive, mais il importe de souligner la nécessité d'effectuer des études plus approfondies et d'exercer une surveillance permanente.

Résumé

Tout en tenant compte de ce contexte, nous traiterons de façon plus détaillée dans le présent document de la ménopause et de son traitement. L'objectif est de fournir des renseignements et des suggestions au médecin qui traite les femmes ménopausées. Notre intention n'est pas de produire des lignes directrices ou des critères qui aient des ramifications médico-légales. Chaque médecin doit décider s'il faut personnaliser le traitement en fonction des besoins et des désirs de la patiente de même que des connaissances ou des produits nouveaux.

Bibliographie

1. Sheehy G., «The Silent Passage: Menopause» Random House of Canada Ltd., Toronto : 1992.

2. Endocrinologie de la ménopause

La ménopause est associée à des phénomènes dispersés sur une longue période précédant l'arrêt des règles. Plusieurs années avant la ménopause, on observe une augmentation des taux sériques d'hormone folliculo-stimulante (FSH) circulante et une diminution des taux d'oestradiol et de progestérone¹. La FSH est particulièrement élevée au début de la phase folliculaire; bien que le taux de FSH sérique diminue avec le développement folliculaire associé à la sécrétion d'oestradiol, il demeure plus élevé que chez les femmes plus jeunes, même à la fin de la phase lutéale, alors que la concentration d'hormone lutéinisante (LH) reste en revanche normale.

Souvent, tous ces changements surviennent même s'il y a encore ovulation. La sensibilité de l'ovaire aux gonadotrophines s'estompe graduellement au cours des années précédant l'arrêt des règles, ce qui peut déclencher la ménopause². Les follicules peu nombreux qui restent sont probablement les moins sensibles à la stimulation des gonades et ont moins de chances de parvenir à maturation complète. Avec l'âge, le nombre de follicules diminue et leur résistance à la stimulation augmente. Cette réduction de l'activité des follicules ovariens entraîne une diminution de la production d'oestradiol et d'inhibine par l'ovaire, enlevant ainsi le rétrocontrôle négatif des gonadotrophines, en particulier la sécrétion de la FSH par l'antéhypophyse.

Les taux de FSH sérique sont ainsi décuplés alors que les taux de LH sont quadruplés par rapport à ceux observés chez les femmes plus jeunes³. Cette élévation des taux est associée à une augmentation du rythme de sécrétion hypophysaire, le taux de clairance métabolique de la FSH et de la LH sériques ne variant pas beaucoup avant et après la ménopause⁴. La sécrétion de LH et de FSH demeure épisodique. Les décharges sécrétoires de FSH sérique sont plus importantes chez les femmes ménopausées que chez les femmes ayant un cycle menstruel. La fréquence des décharges demeure inchangée, soit à intervalle de 60 à 90 minutes. C'est la différence dans l'ampleur des décharges sécrétoires qui explique l'élévation des taux de base durant la ménopause⁵.

Les facteurs responsables de l'augmentation sélective des taux de FSH sérique avant la ménopause demeurent mystérieux. La présence simultanée d'un taux élevé de FSH sérique et d'un taux normal de LH peut témoigner de l'existence de mécanismes différents de régulation de la sécrétion des gonadotrophines; il se peut également que l'inhibine, hormone ovarienne qui inhibe la sécrétion de FSH sérique et qui est produite par les cellules de la granulosa, soit sécrétée en moins grande quantité avec l'âge¹. L'action folliculaire sur la régulation de la sécrétion de FSH est objectivée par l'élévation du taux de FSH plasmatique en l'absence de follicules ovariens, comme dans le cas du syndrome de Turner. Cette élévation

sélective du taux de FSH sérique est si caractéristique que cette hormone a été choisie comme marqueur de la ménopause. La limite normale supérieure a été établie à 40 IU/L⁶ et tout résultat au-delà de cette limite est diagnostique d'une insuffisance ovarienne.

Les taux élevés de FSH et de LH sont également associés à une hypersécrétion de gonadolibérine (GnRH) par l'hypothalamus, qui est aussi privé du rétrocontrôle négatif des oestrogènes. L'activité sécrétoire des neurones à GnRH est pulsatile. Les catécholamines et les neuropeptides semblent jouer un rôle dans la régulation de l'amplitude et de la fréquence des décharges, qui sont cependant modulées également par l'action des stéroïdes ovariens, l'oestradiol et la progestérone⁷. Les chercheurs n'ont pas encore réussi à établir si durant la ménopause, il se produit un changement dans la sensibilité de l'hypothalamus et de l'hypophyse au rétrocontrôle négatif et positif des oestrogènes. On ignore si la capacité de liaison aux oestrogènes du cerveau et de l'hypophyse s'altère avec l'âge.

Les peptides opioïdes jouent un rôle prépondérant dans la régulation de la fonction hypothalamo-hypophysaire. Durant la période reproductrice, les b-endorphines opioïdes exercent une inhibition tonique sur la sécrétion de GnRH, qui se manifeste par un effet suppressif sur la sécrétion de LH⁸. Toutefois, l'effet suppressif de même que l'effet antagoniste de la naloxone ne se manifestent que dans un milieu riche en oestrogènes et en progestérone. Comme cette action inhibitrice est stéroïdo-dépendante, l'administration durant la ménopause de b-endorphine ou de naloxone n'a aucun effet sur les taux de LH⁹. On suppose donc que l'élévation des taux de gonadotrophines, en l'absence de rétrocontrôle des stéroïdes gonadiques, serait associée à une réduction de l'inhibition de la sécrétion de GnRH par les peptides opioïdes.

L'hormone GnRH exerce son action en se liant à des récepteurs spécifiques dans les cellules gonadotropes de l'hypophyse, stimulant ainsi la synthèse et la sécrétion de FSH et de LH. L'ovaire postménopausique est insensible aux gonadotrophines, alors que l'axe hypothalamo-hypophysaire demeure intact chez la femme ménopausée¹⁰.

Les catécholamines jouent également un rôle important dans la régulation de la sécrétion de GnRH. L'hypothalamus est traversé de nombreuses fibres nerveuses catécholaminergiques. Parmi les nombreux neurotransmetteurs identifiés dans le cerveau, les plus connus sont la noradrénaline et la dopamine (catécholamines), et la sérotonine (indolamine). On croit que ces neurotransmetteurs sont ceux qui influent le plus sur la fonction hypothalamo-hypophysaire. Leur libération et leur action sont régies par divers mécanismes, tels que le degré de recaptage par les terminaisons présynaptiques, l'inhibition par la monoamine-oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) ainsi que la présence de récepteurs au niveau synaptique et postsynaptique¹¹. Ce système de régulation semble être modulé par diverses hormones, dont l'oestrogène et la progestérone. Selon l'action modulatrice exercée, la sécrétion hypothalamique de GnRH augmentera ou diminuera.

Les catécholoestrogènes sont formés par suite de modifications de l'anneau A du noyau stéroïde et d'une hydroxylation à la position 2 ou 4. Le principal métabolite, le 2-hydroxyoestrone, serait le catécholoestrogène le plus abondant chez l'humain. Les catécholoestrogènes sont faiblement oestrogéniques et ont une demi-vie très brève. Comme leur vitesse de clairance est exceptionnellement rapide, il est peu probable qu'ils produisent un effet physiologique sur les récepteurs des oestrogènes ou les catécholamines; leur rôle est en outre limité comme oestrogène circulant¹². Ils peuvent toutefois exercer une influence très importante localement, là où ils sont produits, dans l'hypothalamus, par inhibition compétitive de la tyrosine hydroxylase et de la COMT. Ils modulent la synthèse et la dégradation des catécholamines, influant ainsi sur le taux de production de la GnRH¹³.

Le mécanisme responsable de l'apparition des symptômes du climatère, comme les bouffées de chaleur et les troubles du sommeil, n'a pas encore été élucidé. On a toutefois émis l'hypothèse que des facteurs neuro-endocrinologiques, tels que des changements au niveau des catécholamines (découlant peut-être de la baisse du taux d'oestrogènes) ou une baisse d'activité des neurotransmetteurs, peuvent jouer un rôle¹⁴. On croit que les catécholamines sont d'importants modulateurs de la fonction hypothalamo-hypophysaire. On ignore encore si le vieillissement est associé à une altération ou à une déficience du métabolisme des catécholamines. Les hormones ovariennes peuvent par ailleurs influencer sur les catécholamines dans le système nerveux central. Il a été démontré que la castration induit dans l'hypothalamus une élévation de la concentration de noradrénaline et une diminution du taux de dopamine de même qu'un regain d'activité de la tyrosine hydroxylase (enzyme qui limite la vitesse de synthèse de la catécholamine) et une augmentation de la vitesse de renouvellement de la noradrénaline^{15,16}. En résumé, les changements observés au niveau de l'hypothalamus qui sont associés à la privation oestrogénique sont l'indice d'un relèvement du rapport noradrénaline / dopamine, lui-même indépendant du processus du vieillissement³.

Bibliographie

1. Sherman B.M., West J.H., Korenman S.G. «The menopausal transition : analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women» *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 42 : 629-636.
2. Sherman B.M., Korenman S.G. «Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life», *J. Clin. Invest.*, 1975, 55 : 699-706.
3. Yen S.S.C. «The biology of menopause», *J. Reprod. Med.*, 1977, 18 : 287-296.
4. Scaglia H., Medina M., Pinto-Ferreira A.L. et coll. «Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age», *Acta. Endocrinol.*, 1976, 81 : 673-679.
5. Yen S.S.C., Tsai C.C., Naftolin F. et coll. «Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function», *J. Clin. Endocrinol.*, 1972, 34 : 671.
6. Goldenberg R.L., Grodin J.M., Radbard D. et coll. «Gonadotropins in women with amenorrhea», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 116 : 1003-1012.

7. Yen S.S.C., «Neuroendocrine regulation of gonadotropin and prolactin secretion in women: disorders in reproduction», Vaitukaitis J.L. (éd) : *Clinical Reproductive Neuroendocrinology*, Elsevier Biomedical Press, New York, 1982 : 137-175.
8. Ropert J.F., Quigley M.E., Yen S.S.C. «Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 52 : 583-585.
9. Reid R.L., Quigley M.E., Yen S.S.C. «The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57 : 1107-1110.
10. Wentz A.C., Jones G.S., Rocco L. «Gonadotropin responses following luteinizing hormone releasing hormone administration in normal subjects», *Obstet. Gynecol.*, 1975, 45 : 239-246.
11. Yen S.S.C. «Neuroendocrine control of hypophyseal function», Yen S.S.C., Jaffe R.B. (éds) : *Reproductive Endocrinology; Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*, 2^e éd, Saunders, Philadelphia, 1986 : 33-74.
12. Merriam G.R., Brandon D.D., Kone S. et coll. «Rapid metabolic clearance of the catechol estrogen 2-hydroxyestrone», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 1211-1213.
13. Fishman J., Norton B. «Brain catecholestrogens: formation and possible function», *Adv. Biosci.*, 1975, 15 : 123-131.
14. Finch C.E. «Neuroendocrine mechanisms and aging», *Fed. Proc.*, 1973, 38 : 178-183.
15. Donoso A.O., Stefano F.J.E., Biscardi A.M. et coll. «Effects of castration on hypothalamic catecholamines», *Am. J. Physiol.*, 1967, 212 : 737-739.
16. Anton-Tay F., Wurtman R.J. «Norepinephrine turnover in the rat brain after gonadectomy», *Science*, 1968, 159 : 1245.

3. Ovaire postménopausique et métabolisme des stéroïdes

L'ovaire de la femme exerce deux fonctions intimement liées durant la période reproductrice :

- libération cyclique des ovocytes
- production des hormones stéroïdes

Durant cette période, les changements cycliques et répétitifs dans la sécrétion des oestrogènes et de la progestérone sont intégrés à la maturation des follicules, à l'ovulation ainsi qu'à la formation et l'involution du corps jaune.

Au cours du climatère et de la ménopause, des changements morphologiques graduels s'opèrent à l'intérieur de l'ovaire. Il en résulte un déclin de la gamétogenèse et de la stéroïdogénèse.

Morphologie de l'ovaire

L'ovaire adulte comprend une couche extérieure prédominante ou cortex recouvert d'un épithélium de surface (mésothélium) et contenant du tissu conjonctif, du tissu folliculaire, des cellules stromales, de gros vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs.

Durant la période climatérique, la morphologie ovarienne est dominée par des cycles anovulatoires et une atrophie des follicules, l'ovaire étant constitué principalement par le stroma cortico-médullaire. En postménopause, le poids d'un ovaire est réduit de moitié, tombant à 5 g ou moins, par suite de la diminution de volume, des modifications vasculaires involutives, d'un dépôt de pigments, d'une fibrose corticale et d'un déclin de la stéroïdogénèse^{1,2}. Les ovaires demeurent cependant actifs durant la postménopause malgré une déplétion de leur capital folliculaire. Des follicules atrophiques, des follicules kystiques de même que des kystes folliculaires lutéinisés peuvent persister 10 ans après la ménopause³. Un corpus albicans fibreux avec une vascularisation bien préservée peut être observé jusqu'à la huitième et neuvième décennies⁴.

Après la ménopause, on note une augmentation de l'incidence de la sclérose corticale et des kystes de l'épithélium de surface de même qu'une prédominance des cellules du hile dans 83 p. 100 des ovaires, particulièrement chez les femmes de plus de 70 ans. La lutéinisation et la prolifération du stroma sont associées à des signes cliniques d'hypersécrétion androgénique⁵ et semblent être fonction de la parité, ce qui donne à penser que les gonadotrophines pourraient avoir un effet pathogène.

Corrélation entre la structure et la fonction ovariennes

Les signaux envoyés aux ovaires par le cerveau et l'hypophyse stimulent la production d'oestrogènes. Ces derniers exercent une action essentielle sur les tissus du tractus génital féminin et influent sur le métabolisme au niveau du foie, des lipides, des os, et du système vasculaire. Des substances telles que la progestérone, les globulines qui lient les protéines, les glucocorticoïdes et les androgènes participent à la régulation de l'activité des oestrogènes.

Production d'oestrogènes en postménopause

Durant la période reproductrice, les oestrogènes proviennent de deux sources : la principale étant la sécrétion de 17 β -oestradiol par les cellules de la granulosa des follicules ovariens, et l'autre source étant l'aromatase extra-glandulaire de l'androstènedione plasmatique. Par suite de la baisse de la sensibilité et du nombre de cellules de la granulosa à la ménopause, la sécrétion d'oestradiol et de progestérone perd son caractère cyclique. Toutefois, une petite quantité de testostérone et d'androstènedione continue d'être produite par l'ovaire après la ménopause. En situation d'hypoestrogénie, ces androgènes peuvent entraîner un hirsutisme. La sécrétion surrénalienne d'androstènedione ne diminue pas avec l'âge. L'androstènedione est transformé en oestrone dans le stroma et les tissus périphériques, tels que les os, le tissu adipeux, les muscles, le cerveau et la peau. C'est grâce à cette conversion que la plupart, sinon la totalité, des oestrogènes sont produits durant la ménopause⁶. Bien que la production d'androstènedione passe à la ménopause de 3 à 1,5 mg/jour, cette baisse est due presque exclusivement à une diminution de la sécrétion d'androstènedione par l'ovaire ménopausique.

L'oestrone est un faible oestrogène qui est converti en oestradiol dans de nombreux tissus. La production habituelle d'oestrone chez la femme ménopausée non obèse a été établie à 40 mg/jour. Le taux de conversion est d'environ 2,8 p. 100 et cette voie constitue la source principale d'oestradiol chez les femmes ménopausées^{6,7}. L'oestrone ne se lie pas à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et se lie de façon plus labile à l'albumine^{8,9}. Sa vitesse de clairance est donc plus rapide que celle de l'oestradiol. Un saignement utérin peut survenir lorsque le taux quotidien de production d'oestrone dépasse 75 mg en raison de nombreux facteurs tels que l'âge, l'obésité, une maladie hépatique, l'hyperthyroïdie, une insuffisance cardiaque congestive compensée, l' inanition, des tumeurs non endocrines et des tumeurs endocrines de l'ovaire¹⁰.

Il existe une corrélation entre la quantité d'oestrogènes produite par les femmes ménopausées et le gain pondéral. De nombreuses études ont démontré que le tissu adipeux et les adipocytes contiennent de l'aromatase, l'enzyme responsable de la conversion de l'androstènedione en oestrogènes, mais cette conversion est également liée à des facteurs alimentaires, métaboliques et génétiques. L'hyperplasie et le cancer de l'endomètre ont depuis longtemps été associés à l'hyperestrogénie et à l'obésité¹¹. On observe fréquemment une ostéoporose sévère chez les femmes maigres qui produisent moins d'oestrogènes. On a comparé les

concentrations d'androgènes et d'oestrogènes chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer de l'endomètre (obèses) avec celles qui souffraient d'ostéoporose (maigres). Aucune différence dans les taux d'androstènedione et de testostérone n'a été relevée, mais les concentrations totales d'oestrone et d'oestradiol chez les sujets obèses étaient beaucoup plus élevées que chez les femmes maigres; la quantité d'oestradiol libre était en outre 2,5 à 3 fois supérieure chez les femmes obèses¹¹.

Biodisponibilité : Liaison et transport des hormones

À la ménopause, le principal oestrogène circulant est l'oestrone, qui possède une affinité plus faible pour les récepteurs oestrogéniques que l'oestradiol. Les taux sériques d'oestrone varient en moyenne entre 20 et 60 pg/mL (70-200 pmol/L). L'oestradiol demeure toutefois présent dans le sang à une concentration de 15 à 25 pg/mL (de 50 à 90 pmol/L) ou moins. Le taux de progestérone se situe à 0,5 ng/mL (1,5 nmol/L) ou moins, cette dernière étant entièrement produite par les surrénales (tableau 1).

Seule la fraction libre du stéroïde plasmatique serait capable de pénétrer dans les cellules cibles et d'exercer des effets biologiques. Le 17 β -oestradiol est produit par conversion de l'oestrone dans les tissus mais seulement 5 p. 100 entreront finalement dans la circulation sanguine. Le taux de SHBG et d'albumine constitue le principal mécanisme de régulation de la concentration d'oestrogènes libres.

Tableau 1 :
Concentrations stéroïdiennes plasmatiques durant la préménopause et la postménopause*

Concentration hormonale	Préménopause		Postménopause
	Minimum	Maximum	
Oestradiol (pg/mL)	50-60	300-500	5-25
Oestrone (pg/mL)	30-40	150-300	20-60
Progestérone (ng/mL)	0,5-1,0	10-20	0,5
Androstènedione (ng/mL)		1,0-2,0	0,3-1,0
Testostérone (ng/mL)		0,3-0,8	0,1-0,5

* Mishell, D.R. J^r (éd.), «*Menopause: Physiology and Pharmacology*», Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1987, p.48.

Globuline liant les hormones sexuelles

L'oestradiol, la testostérone et la 5 α -dihydrotestostérone se lient à la SHBG de façon compétitive, les rapports d'affinité étant d'environ 0,4 : 1 : 3^{12,13}. L'androstènedione, la déhydroépiandrostérone, l'oestrone, le sulfate d'oestrone et l'oestriol se lient faiblement à la SHBG. L'albumine a des affinités plus grandes

pour l'oestrone, le sulfate d'oestrone et l'oestriol^{14,15}. Environ 38 p. 100 de l'oestradiol est lié à la SHBG, 60 p. 100 à l'albumine et 2 à 3 p. 100 est libre dans la circulation¹⁶. La SHBG influe donc sur la quantité d'hormones disponibles, leur métabolisme et leur exposition aux récepteurs des organes cibles. La concentration de SHBG peut être très réduite chez les femmes ménopausées obèses¹⁷. On observe ainsi une élévation du pourcentage d'oestradiol libre¹⁷⁻¹⁹ et des quantités d'oestrogènes plasmatiques disponibles dans les tissus cibles.

Réserveur de sulfate d'oestrone

Le sulfate d'oestrone est formé par conjugaison au niveau du foie. Dans le sang, le sulfate d'oestrone est lié faiblement à l'albumine et joue le rôle d'un réservoir inactif d'oestrogènes précurseurs pour la formation d'oestradiol et d'oestrone. Il peut être hydrolysé en oestrone à un taux de 21 p. 100 et être converti en oestradiol à un taux de 1,4 p. 100.

Mécanismes cellulaires ou de liaison aux récepteurs chez les femmes ménopausées

Les stéroïdes pénètrent dans les cellules cibles par diffusion et réagissent avec certains sites de régulation du gène au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire pour moduler la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) messager (mRNA).

Il n'existe aucun mécanisme spécial de liaison intracellulaire aux récepteurs chez les femmes ménopausées. La coopérativité positive dans la liaison de l'oestradiol aux récepteurs pourrait toutefois expliquer pourquoi de très faibles doses de divers médicaments à base d'oestrogène peuvent provoquer des effets biologiques disproportionnés chez certaines femmes ménopausées. Le dosage de l'oestradiol plasmatique total ne peut à lui seul traduire de façon exacte l'impact sur les tissus cibles vu que parfois de minimales augmentations des concentrations intracellulaires d'oestradiol suffisent à activer les récepteurs des oestrogènes.

Bibliographie

1. Nicosia S.V. «Morphological changes of the human ovary throughout life», In Serra G.B. (éd) : *The Ovary*, Raven Press, New York, 1983 : 57-82.
2. Lang W.R., Aponte G.E. «Gross and microscopic anatomy of the aged female reproductive organs», *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1967, 10 : 454-465.
3. Boss J.H., Scully R.E., Wegner K.H. et coll. «Structural variations in the adult ovary – clinical significance», *Obstet. Gynecol.*, 1965, 25 : 747-764.
4. Thung P.J. «Aging changes in the ovary», Bourne G.H. (éd): *Structural Aspects of Aging*, Hafner, New York, 1961 : 109-142.
5. Laffargue P., Benkoël L., Laffargue F. et coll. «Ultrastructural and enzyme histochemical study of ovarian hilar cells in women and their relationships with sympathetic nerves», *Hum. Pathol.*, 1978, 9 : 649-659.

6. Grodin J.M., Siiteri P.K., Macdonald P.C. «Source of estrogen production in postmenopausal women», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1973, 36 : 207-214.
7. Vermeulen A. «The hormonal activity of postmenopausal ovary», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 42 : 247-253.
8. Longcope C. «Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1971, 111 : 778-781.
9. Longcope C., Tait J.F. «Validity of metabolic clearance and interconversion rates of estrone and 17 β -estradiol in normal adults», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, 32 : 481-490.
10. Macdonald P.C., Grodin J.M., Siiteri P.K., «The utilization of plasma androstenedione for estrone production in women», Gual C., Ebling F.J.G. (éds): *Progress in Endocrinology: Proceedings of the Third International Congress of Endocrinology*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969 : 770-776.
11. Laufer L.R., Davidson B.J., Ross R.K. et coll. «Physical characteristics and sex hormone levels in patients with osteoporotic hip fractures or endometrial cancer», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 145 : 585-590.
12. Anderson D.C. «The role of sex hormone binding globulin in health and disease» James V.H.T., Serio M., Giusti G. (éds)», *The Endocrine Function of the Human Ovary*, Academic Press, London, 1976 : 141-158.
13. Moll G.W., Rosenfield R.L., Helke J.H. «Estradiol-testosterone binding interactions and free plasma estradiol under physiological condition», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 52 : 868-874.
14. Rosenthal H.E., Pietrzak E., Slaunwhite W.R. et coll. «Binding of estrone sulfate in human plasma», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 34 : 805-813.
15. Murphy B.P. «Protein binding and radioassays of estrogens and progestins», Greep R.O., Astwood E.B. (éds) : *Handbook of Physiology*, Section 7: Endocrinology, Vol. 2, Female reproductive system, part 1, American Physiological Society, Washington, DC, 1973 : 631-642.
16. Wu C.-H., Motohashi T., Abdel-Rahman H.A. et coll. «Free and protein-bound plasma estradiol-17 during the menstrual cycle», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 43 : 436-445.
17. Nisker J.A., Hammond G.L., Davidson B.J. et coll. «Serum sex hormone-binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial carcinoma», A new biochemical basis for the association between obesity and endometrial carcinoma, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138 : 637-642.
18. Siiteri P.K. «Review of studies on estrogen biosynthesis in the human», *Cancer Res.*, 1982, 42(suppl) : 3269s-3273s.
19. Siiteri P.K., Murai j.T., Hammond G.L. et coll. «The serum transfer of steroid hormones», *Recent Prog. Horm. Res.* 1982, 38 : 457-510.

4. Modifications physiologiques lors de la ménopause

Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur sont considérées comme l'un des signes de la ménopause, bien qu'elles puissent être observées en péri-ménopause. Jusqu'à 80 p. 100 des femmes ménopausées naturellement ou après une intervention chirurgicale présentent ce symptôme. Dans la majorité des cas, les bouffées de chaleur persisteront pendant plus d'un an, et chez près de la moitié des femmes, jusqu'à 5 ou 10 ans après l'arrêt des règles¹.

Les bouffées de chaleur ont été très bien décrites². Le premier signe annonciateur est une sensation de pression au niveau de la tête, comparable à une céphalée. Son intensité s'accroît progressivement et culmine pour laisser place à la bouffée de chaleur comme telle, qui débute au niveau de la tête et du cou et envahit en nappe l'organisme entier. La sensation de chaleur ou de brûlure est habituellement suivie par une crise sudorale plus ou moins intense, qui est plus marquée au niveau de la tête, du cou et de la partie supérieure du thorax et moins ressentie sur les joues et aux jambes. L'épisode peut durer en tout de 2 à 5 minutes et se terminer par des tremblements et des frissons.

La physiologie des bouffées de chaleur a surtout été étudiée au cours des quinze dernières années. Molnar a été le premier à décrire les changements de température au niveau des surfaces cutanées et des orifices internes^{3,4}. D'autres études ont fait état des changements caractéristiques dans la température digitale et centrale et dans la résistance cutanée⁵⁻⁷. On a enregistré la température cutanée sur le dos de la phalange proximale de la main non dominante et noté une augmentation moyenne de 2,7°C (de 1,4 à 4,9), la phase ascendante durant en moyenne 8,3 minutes et la phase descendante, 23 minutes, soit une durée totale de 31 minutes. La durée moyenne de la sensation subjective de rougeur était de 2,3 minutes (pouvant varier entre 35 secondes et 5 minutes) et celle de la crise sudorale de 2,1 minutes. Chez deux tiers des sujets, les signes objectifs ont été observés avant que la température ne commence à monter⁴.

On a mesuré une baisse de la température centrale après la bouffée de chaleur à l'aide d'une sonde placée dans le canal auditif externe, baisse qui était de l'ordre de 0,2°C⁶. Celle-ci a débuté 3,1 minutes après que la température des doigts eut commencé à croître¹³. On a évalué la résistance cutanée en faisant passer un courant entre deux électrodes placées sur le sternum à 4 cm de distance et noté une diminution durant la bouffée de chaleur. On estime qu'il s'agit de l'indicateur le plus sensible de la bouffée de chaleur car ce déclin de la résistance a été observé dans presque tous les épisodes⁷; c'est toujours le premier changement enregistré, survient ensuite une élévation de la température digitale, puis un fléchissement de la température centrale. La fréquence du pouls augmente de 9 à 20 battements par minute alors qu'on n'observe aucun changement dans la

pression artérielle⁸. Le débit sanguin dans les mains s'accélère rapidement, phénomène qui peut être observé avant même que le sujet ne perçoive la bouffée⁹. En fait, la bouffée de chaleur n'est sentie que lorsque la température cutanée augmente; elle est en outre disproportionnée par rapport à la hausse de température, qui est relativement minimale. Cela peut être dû aussi bien à la vitesse du changement de température qu'à l'augmentation elle-même⁸.

Comme les bouffées de chaleur typiques surviennent également la nuit, on a observé que les femmes se réveillent avant que les changements caractéristiques associés à la bouffée de chaleur ne se manifestent¹⁰. Le sommeil paradoxal et la latence du sommeil sont réduits chez les femmes ménopausées non traitées par rapport aux patientes sous oestrogénothérapie¹¹. On imagine bien pourquoi les femmes ménopausées qui présentent de fréquentes bouffées de chaleur souffrent d'être privées de sommeil et se plaignent d'être nerveuses, irritables, d'avoir de la difficulté à se concentrer et déplorent, de façon générale, une diminution de leur qualité de vie.

La relation entre les bouffées de chaleur et les changements hormonaux a été examinée dans plusieurs études utilisant une technique d'échantillonnage multiple¹²⁻¹⁵. Les bouffées de chaleur sont toujours associées à une décharge pulsatile d'hormone lutéinisante (LH), alors que les concentrations de *thyroid stimulating hormone* (TSH) et de prolactine (PRL) demeurent inchangées. Il n'existe aucune corrélation, semble-t-il, avec le taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH)¹⁶. La décharge de LH survient en même temps que la bouffée vasomotrice, sans la précéder; on mesure la concentration minimale de LH sérique peu après que la température digitale a atteint son point culminant. La décharge de LH ne peut causer la bouffée vasomotrice, car ce phénomène survient également chez les patientes hypophysectomisées; de plus, les femmes dont l'hypophyse a été désensibilisée à l'aide d'un analogue puissant de la gonadolibérine (GnRH) continuent d'avoir des bouffées : les décharges de LH disparaissent mais les bouffées vasomotrices persistent¹⁷.

Les femmes qui se plaignaient de bouffées de chaleur sévères présentaient des concentrations d'oestradiol beaucoup plus faibles que les femmes asymptomatiques et leur poids moyen était inférieur¹⁹. L'absence de symptômes dans ce dernier groupe a été associée à une plus grande aromatisation périphérique des précurseurs des androgènes. On n'a cependant pas retrouvé de changements notables dans les concentrations d'oestrogènes périphériques lors des bouffées de chaleur¹⁵.

Le taux d'hormone de croissance était beaucoup plus élevé 20 minutes après l'augmentation de la température digitale, et celle de l'hormone adrénocorticotropique (ACTH), 5 minutes après¹⁵. On a observé un pic dans la concentration de cortisol 15 minutes après le début du réchauffement, de même qu'une élévation du taux de DHEA (déhydroépiandrostérone), d'androstènedione, de composé F et de progestérone, qui découlerait d'une hyperactivité de la surrénale après la bouffée de chaleur. La libération d'ACTH par l'hypophyse semble être associée à un refroidissement de l'hypothalamus, un tel phénomène ayant été

observé chez la chèvre²⁰. En effet, une perte de chaleur périphérique durant la bouffée vasomotrice induit une chute de la température centrale 3,1 minutes après que la température a commencé à augmenter⁶.

Bien qu'on n'ait pas complètement élucidé les causes des bouffées de chaleur, il semble qu'elles soient associées à un changement subit dans la thermorégulation centrale. La bouffée vasomotrice serait déclenchée par un abaissement subit de la température de consigne du thermostat central, phénomène qui coïnciderait avec l'aura qui précède d'environ 45 secondes la bouffée⁶. En réponse à cette baisse, une série de changements physiologiques est déclenchée pour favoriser la déperdition thermique et ramener la température du corps à la nouvelle température de consigne. La bouffée de chaleur survient, accompagnée d'une augmentation marquée de la concentration d'hormone de croissance et de LH. La libération de ces deux hormones semble se faire dans l'hypothalamus par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur, la noradrénaline principalement^{21,22}. Certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une augmentation de l'activité de la noradrénaline au niveau de l'hypothalamus privé d'oestrogènes stimulerait la libération de l'hormone de croissance de même que de la LH et activerait en même temps les centres de thermorégulation situés à proximité¹⁴. Un trouble endocrinien sous-jacent et commun de l'hypothalamus expliquerait ces deux phénomènes.

Le rôle étiologique des peptides opioïdes a également été examiné. Chez la femme préménopausée normale, une injection de naloxone a pour effet d'augmenter les décharges pulsatiles et les concentrations de LH²³. On pourrait ainsi penser que les opiacés endogènes inhibent la libération des gonadotrophines. Toutefois, durant la ménopause, la même injection de naloxone n'augmente pas la sécrétion de gonadotrophines ni n'a d'effet sur le nombre de bouffées de chaleur, la concentration de LH ou de FSH, ou sur la variation des décharges de gonadotropines^{24,25}. Il semble que la sécrétion hypothalamique de β -endorphines est oestrogéno-dépendante et que ces peptides peuvent se trouver en concentrations si faibles dans un environnement privé d'oestrogènes et de progestérone qu'ils ne jouent aucun rôle dans la régulation de la sécrétion des gonadotrophines.

En conclusion, la bouffée de chaleur semble prendre sa source dans l'hypothalamus privé d'oestrogènes, où un certain déséquilibre neuro-endocrinien active le centre de thermorégulation; un neurotransmetteur, peut-être la noradrénaline, pourrait agir comme médiateur, mais il faudra recueillir plus de données avant de pouvoir confirmer cette hypothèse.

Bibliographie

1. Anderson E., Hamburger S., Liu J.H. et coll. «Characteristics of menopausal women seeking assistance», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156 : 428-433.
2. Judd H.L. «Menopause and postmenopause», Benson R.C. (éd) : *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, Lange Medical Publications, Los Altos, California, 1984 : 570-589.
3. Molnar G.W. «Body temperatures during menopausal hot flashes», *Am. J. Physiol.*, 1975, 38 : 499-503.

4. Idem, «Investigation of hot flashes by ambulatory monitoring», *Am. J. Physiol.* 1979, 237 : R306-R310.
5. Meldrum D.R., Shamonki I.M., Frumar A.M. et coll. «Elevations in skin temperature of the finger as an objective index of postmenopausal hot flashes: standardization of the technique», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 135 : 713-717.
6. Tataryn I.V., Lomax P., Bajorek J.G. et coll. «Postmenopausal hot flashes: a disorder of thermoregulation», *Maturitas*, 1980, 2 : 101-107.
7. Tataryn I.V., Lomax P., Meldrum D.R. et coll. «Objective techniques for the assessment of postmenopausal hot flashes», *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57 : 340-344.
8. Sturdee D.W., Wilson K.A., Pipili E. et coll. «Physiological aspects of menopausal hot flush», *Br. Med. J.*, 1978, 2 : 79-80.
9. Ginsburg J., Swinhoe J., O'Reilly B. «Cardiovascular responses during the menopausal hot flush», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1981, 88 : 925-930.
10. Erlik Y., Tataryn I.V., Meldrum D.R. et coll. «Association of waking episodes with menopausal hot flushes», *JAMA*, 1981, 245 : 1741-1744.
11. Schiff I., Regestein Q., Tulchinsky D. et coll. «Effects of estrogens on sleep and psychological state of hypogonadal women», *JAMA*, 1979, 242 : 2405-2407.
12. Casper R.F., Yen S.S.C., Wilkes M.M., «Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion», *Science*, 1979, 205 : 823-825.
13. Tataryn I.V., Meldrum D.R., L.U K.H. et coll. «LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 49 : 152-154.
14. Meldrum D.R., Defazio J.D., Erlik Y. et coll. «Pituitary hormones during the menopausal hot flash», *Obstet. Gynecol.*, 1984, 64 : 752-756.
15. Meldrum D.R., Tataryn I.V., Frumar A.M. et coll. «Gonadotropins, estrogens, and adrenal steroids during the menopausal hot flash», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50 : 685-689.
16. Mashchak C.A., Kletzky O.A., Artal R. et coll. «The relation of physiological changes to subjective symptoms in postmenopausal women with and without hot flushes», *Maturitas*, 1984, 6 : 301-308.
17. Casper R.F., Yen S.S.C. «Menopausal flushes: effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53 : 1056-1058.
18. Kronenberg F., Cote L.J., Linkie D.M. et coll. «Menopausal hot flashes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes», *Maturitas*, 1984, 6 : 31-43.
19. Erlik Y., Meldrum D.R., JUDD H.L. «Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes», *Obstet. Gynecol.*, 1982, 59 : 403-407.
20. Williams D.D., Marques P., Illner P. et coll. «Endocrine responses to cooling of the hypothalamus in goats. Drugs, biogenic amines and body temperature», Cooper KE, Lomax P, Schönbaum E (éds): *Proceedings of the Third Symposium on the Pharmacology of Thermoregulation*, Karger, Basel, 1977 : 62-65.
21. Weiner R.F., Ganong W.F. «Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion», *Physiol. Rev.*, 1978, 58: 905-976.
22. Bhattacharya A.N., Dierschke D.J., Yamaji T. et coll. «The pharmacologic blockade of the circhoral mode of LH secretion in the ovariectomized rhesus monkey», *Endocrinology*, 1972, 90 : 778-786.
23. Quigley M.E., Yen S.S.C. «The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 179-181.

24. Defazio J., Verheugen C., Chetkowski R. et coll. «The effects of naloxone on hot flashes and gonadotropin secretion in postmenopausal women», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58 : 578-581.
25. Tulandi T., Kinch R.A., Guyda H. et coll. «Effect of naloxone on menopausal flushes, skin temperature, and luteinizing hormone secretion», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 151 : 277-280.

Modifications de l'appareil génito-urinaire

Le tiers inférieur du vagin, la vulve, l'urètre et le trigone vésical ont une origine embryologique commune. Ils contiennent de grandes quantités de récepteurs oestrogéniques comme le réseau vasculaire irriguant ces zones. En situation de carence oestrogénique, il y a réduction d'environ 60 p. 100 du flux sanguin au niveau de la vulve et du vagin. On observe également dans la partie inférieure du tractus génito-urinaire un amincissement et une atrophie des couches sous-dermiques de la vulve et la disparition des crêtes vaginales. La réduction de l'irrigation sanguine du corps du vagin entraîne une diminution de la lubrification vaginale durant les rapports sexuels. Le vagin perd de son élasticité, raccourcit et se rétrécit, ce qui peut causer une dyspareunie. La muqueuse vaginale devient plus fragile et les saignements après les relations sexuelles ne sont pas rares. L'amincissement et l'aplatissement de l'épithélium vaginal, et la baisse de production d'acide lactique qui en résulte, contribuent à augmenter l'alcalinité des sécrétions vaginales, la fréquence des irritations et des infections.

Des modifications atrophiques similaires au niveau des voies urinaires basses peuvent être à l'origine d'un «syndrome urétral», qui se caractérise par une urétrite abactérienne récurrente. Le symptôme le plus fréquent associé à ce syndrome est la nycturie. Le rétrécissement du segment distal de l'urètre peut entraîner une obstruction de la voie excrétrice. Au nombre des autres symptômes figurent la fuite post-mictionnelle et l'incontinence urinaire d'effort.

Modifications dermatologiques

La privation oestrogénique entraîne des changements au niveau de la peau et du tissu conjonctif. La quantité de liquide intercellulaire diminue¹, ce qui provoque un amincissement et une atrophie des couches sous-cutanées de même qu'une baisse d'activité des glandes sébacées et sudoripares. La peau devient ainsi plus sensible à la température et à l'humidité. On observe une diminution de la pilosité pubienne et axillaire et une perte de cheveux.

Il se produit également des changements dans la teneur en collagène du tissu conjonctif attribuables au vieillissement. Le collagène de type 1 représente 90 p. 100 du collagène corporel; c'est la principale protéine du tissu conjonctif, qui se retrouve dans la peau, les os et d'autres tissus. On a examiné de près si la mesure de la teneur en collagène de la peau pouvait aider à identifier la patiente à risque d'une ostéoporose progressive précoce². Dans une étude prospective portant sur des femmes ménopausées, il a été établi que le collagène cutané diminue, peu importe l'âge de la femme durant la période postménopausique³.

L'hormonothérapie substitutive peut stopper le phénomène. Toutefois, dans une étude plus récente, des chercheurs ont montré qu'un traitement aux oestrogènes induisait une réponse plus marquée chez les femmes dont la peau contenait peu de collagène que chez celles qui possédaient des taux élevés de collagène cutané et qui étaient en outre plus près de la ménopause. Il existe d'ailleurs un niveau optimal à partir duquel le traitement n'apporte que peu d'amélioration².

Une étude a démontré que la peau régulièrement exposée aux rayons ultraviolets perd son hydratation et son élasticité naturelle, changements que l'hormonothérapie ne peut pas toujours résorber⁴.

La présence de tissu adipeux sous-cutané comporte certains avantages chez la femme ménopausée. L'androstènedione est métabolisé en oestrogène dans le tissu adipeux, ce qui peut retarder l'apparition des manifestations de la carence totale en oestrogènes. Le risque de fractures oostéoporotiques est non seulement réduit mais reporté à un âge plus avancé.

Des changements dans la voix ont également été associés à la période postménopausique⁵. On a observé une réduction du registre supérieur et une perte de timbre – deux troubles relativement bénins sauf lorsqu'il s'agit d'une chanteuse. Une étude effectuée à l'Université Marquette à Milwaukee, a permis de recueillir de nombreux renseignements sur le sujet⁶. Les femmes d'âge moyen (de 45 à 55 ans) ont une voix beaucoup plus basse que les jeunes femmes (de 25 à 35 ans) ou les femmes âgées (de 70 à 80 ans). Cette capacité accrue de produire des sons de basse fréquence à l'âge moyen ne persiste pas dans la vieillesse. Les femmes âgées perdent également la capacité de produire des sons de haute fréquence, il y a donc une réduction dans l'étendue de la tonalité. Ce phénomène survient plus tard dans la vie et n'est pas une conséquence immédiate de la ménopause. Ces modifications peuvent résulter du vieillissement normal, de l'usure et des fluctuations hormonales⁶. Ce ne sont que quelques exemples des nombreux changements associés au vieillissement et à la privation oestrogénique qui, s'ils ne minent pas gravement la santé, marquent en revanche le passage du temps.

Bibliographie

1. Branwood A.W. «The fibroblast», *Int. Rev. Connect. Tiss. Res.*, 1963, 1 : 1-28.
2. Brincat M., Yeun T.W., Studd J.W.W. et coll. «Response of skin thickness and metacarpal index to estradiol therapy in postmenopausal women», *Obstet. Gynecol.*, 1987, 70 : 538-541.
3. Brincat M., Moniz C.F., Studd J.W.W. et coll. «Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women», *Br. Med. J.*, 1983, 287 : 1337-1338.
4. Barbo D.M. «The postmenopausal woman», *Med. Clin. N. Am.*, 1987, 71(1) : 1-152.
5. Van keep P.A., Haspel A.A., «Estrogen Therapy During the Climacteric and Afterwards», *Excerpta Medica*, Amsterdam : 1977.
6. Linville S.E., «Maximum phonational frequency range capabilities of women's voices with advancing age», *Folia Phoniatr*, 1987, 39 : 297-301.

Changements dans le métabolisme lipidique

Il importe de noter que la concentration des diverses fractions du cholestérol sérique varie avec l'âge et diffère selon le sexe¹. Chez les jeunes femmes, les concentrations plasmatiques des lipoprotéines de densité faible-cholestérol (LDL-C) et de cholestérol total sont plus faibles que chez les hommes du même âge. Les taux de LDL-C augmentent régulièrement chez les hommes jusqu'à l'âge de 40 ans puis se stabilisent en général. On observe par contre chez la femme une augmentation lente jusqu'à l'âge de 45 ans puis des hausses plus marquées entre 45 et 55 ans, période qui correspond à la ménopause. Après l'âge de 50 ans, les concentrations moyennes des lipoprotéines de densité faible (LDL) sont plus élevées chez la femme que chez l'homme. Les concentrations des lipoprotéines de densité élevée-cholestérol (HDL-C) sont toujours supérieures chez la femme, peu importe l'âge. On note cependant une faible baisse des taux de HDL-C dans la population féminine après 50 ans. Le rapport LDL-C/HDL-C (indice d'athérogénécité) augmente ainsi rapidement à la ménopause.

Qu'elle soit induite chirurgicalement à un âge précoce ou qu'elle survienne naturellement à l'âge moyen, la ménopause est également associée à un changement dans les fractions lipoprotéiques et à une modification des mécanismes de transfert du cholestérol². Les concentrations d'autres lipoprotéines s'élèvent également, notamment celle des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), ce qui constitue un autre facteur athérogène³. Cette redistribution du cholestérol dans la fraction de LDL semble résulter de la chute graduelle des concentrations d'oestrogènes circulants. Plusieurs auteurs (mais pas tous) ont observé une augmentation importante dans la concentration de triglycérides durant la période postménopausique⁴⁻⁸ et certains l'ont associée à l'âge plutôt qu'à la carence ovarienne.

Les opinions divergent quant aux effets du déficit ovarien sur la concentration de chacune des lipoprotéines. Deux études^{9,10} n'ont révélé aucun changement dans les concentrations de lipoprotéines de haute densité mais une élévation des taux de lipoprotéines de faible densité après la ménopause; une autre étude⁶ a fait état d'une réduction des concentrations de lipoprotéines de haute densité. Enfin, on a noté que les concentrations sériques de cholestérol et de triglycérides sont beaucoup plus élevées en postménopause et continuent d'augmenter, plus la femme ménopausée est âgée¹¹. Les oestrogènes peuvent contribuer à augmenter les taux des lipoprotéines de densité élevée-cholestérol (HDL-C) et à abaisser ceux des lipoprotéines de faible densité-cholestérol (LDL-C)^{12,13}. Les HDL accélèrent l'activité de la lécithine-cholestérol acyltransférase, favorisant le transfert du cholestérol du tissu au plasma et facilitant son entrée subséquente dans le foie pour qu'il soit métabolisé et excrété.

Bibliographie

1. Larosa J.C. «Women, lipoproteins and cardiovascular disease risk», *Can. J. Cardiol.*, 1990, 6(suppl B) : 23B-29B.
2. Hjortland M.C., Mcnamara P.M., Kannel W.B. «Some atherogenic concomitants of menopause: the Framingham study», *Am. J. Epidemiol.*, 1976, 103 : 304-311.
3. Canadian Lipoprotein Conference Ad Hoc Committee on Guidelines for Dyslipoproteinemias, «Guidelines for the detection of high-risk lipoprotein profiles and the treatment of dyslipoproteinemias», *Can. Med. Assoc. J.*, 1990, 142: 1371-1382.
4. Lindquist O. «Influence of the menopause on ischaemic heart disease and its risk factors on bone mineral content», *Acta Obstet. Gynecol., Scand.*, 1982, suppl 110: 1-21.
5. Paterson M.E.L. «Sturdee DW, Moore B: The effect of menopausal status and sequential mestranol and norethisterone on serum cholesterol, triglyceride and electrophoretic lipoprotein patterns», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1979, 86: 810-815.
6. Notelovitz M., Gudat J.C., Ware M.D. et coll. «Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to oestrogen therapy», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1983; 90: 171-177.
7. Johansson B.W., Kaij L., Kullander S. et coll. «On some late effects of bilateral oophorectomy in the age range 15-30 years», *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 1975, 54 : 449-461.
8. Hallberg L., Svanborg A. «Cholesterol, phospholipids and triglycerides in plasma in 50 year-old women», *Acta. Med. Scand.*, 1967, 181 : 185-194.
9. Kannel W.B., Hjortland M.C., Mcnamara P.M. et coll. «Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study», *Ann. Int. Med.*, 1976, 85 : 447-452.
10. Robinson R.W., Higano N., Cohen W.D. «Increased incidence of coronary heart disease in women castrated prior to the menopause», *AMA Arch. Int. Med.*, 1959, 104 : 908-913.
11. Bengtsson C., Lindquist O. «Menopausal effects on risk-factors for ischaemic heart-disease», *Maturitas* 1979, 1 : 165-170.
12. Wahl P.W., Warnick G.R., Albers J.J. et coll. «Distribution of lipoprotein, triglyceride and lipoprotein cholesterol in an adult population by age, sex, and hormone use», *Atherosclerosis* 1981, 39 : 111-124.
13. Krauss R.M. «Regulation of high density lipoprotein levels» *Med. Clin. N. Am.*, 1982, 66 : 403-430.

Changements dans le métabolisme glucidique

La tolérance au glucose diminue avec l'âge. On ignore si cette baisse résulte de changements hormonaux ou d'une altération au niveau cellulaire et pancréatique associée à l'âge. La ménopause ne semble pas diabétogène en l'absence de maladie sous-jacente. Chez la femme ménopausée, l'administration d'oestrogènes synthétiques et naturels peut engendrer une tolérance glucidique légèrement anormale, mais il est rare qu'on observe un diabète franc^{1,2}. Il semble que les oestrogènes naturels perturbent moins le métabolisme des glucides et l'insulinémie que les oestrogènes de synthèse^{3,4} même si les doses administrées dépassent celles normalement utilisées pour le traitement des symptômes de la ménopause⁵. Bien qu'il existe des différences importantes à certains points dans la courbe de la tolérance au glucose^{3,4}, il est intéressant de noter que la plupart

des chercheurs ne signalent pas l'apparition d'un diabète clinique franc chez les patientes sous oestrogénothérapie substitutive. L'association oestrogène et progestatif peut avoir un effet synergique sur l'intolérance au glucose⁶. Les oestrogènes ne sont donc pas contre-indiqués chez la patiente diabétique, mais il serait prudent de contrôler la glycémie à intervalles réguliers.

Voici quelques manifestations observées durant la ménopause :

- Un diabète franc de l'adulte est diagnostiqué plus souvent et ne s'accompagne pas des symptômes classiques de polyurie, polydipsie et polyphagie.
- Très souvent, les symptômes dont se plaint la patiente sont la fatigue, la léthargie, l'obésité ou une neuropathie.
- Les complications les plus graves, comme la néphropathie, la rétinopathie ou l'acidocétose, sont moins fréquentes.
- Un coma hyperosmolaire non cétosique apparaît de façon insidieuse et peut résulter de changements dans l'état mental et d'une déshydratation.

Bibliographie

1. Gow S., Macgillivray I. «Metabolic, hormonal and vascular changes after synthetic oestrogen therapy in oophorectomized women», *Br. Med. J.*, 1971, 2 : 73-77.
2. Notelovitz M. «Metabolic effect of conjugated estrogens (USP) on glucose tolerance», *S. Afr. Med. J.*, 1974, 48 : 2599-2603.
3. Thom M., Chakravarti s., Oram D.H. et coll. «Effect of hormone replacement therapy on glucose tolerance in postmenopausal women», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1977, 84 : 776-783.
4. Larson-Cohn U., Wallentin L. «Metabolic and hormonal effects of postmenopausal estrogen replacement treatment. I. Glucose insulin, and human growth hormone levels during oral glucose tolerance tests», *Acta. Endocrinol.*, 1977, 86 : 583-596.
5. Shahmanesh M., Bolton C.H., Feneley R.C. et coll. «Metabolic effects of estrogen treatment in patients with carcinoma of the prostate. A comparison of stilboestrol and conjugated equine estrogens», *Br. Med. J.*, 1973, 2 : 512-514.
6. Spellacy W.H., Buhi W.B., Burk S.A. «The effects of estrogens on carbohydrate metabolism: glucose, insulin and growth hormone studies on 171 women ingesting Premarin, mestranol and ethinyl estradiol for 6 months», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1972, 114 : 378-392.

Changements psychologiques associés à la ménopause

La ménopause est un phénomène complexe qui comporte de nombreuses facettes. Elle constitue une étape du vieillissement et elle résulte de modifications du fonctionnement hormonal qui ont un retentissement sur le plan physiologique; c'est aussi le temps où la femme fait le bilan de sa vie, de ses rapports avec sa famille, avec son milieu de travail, réévalue ses buts dans la vie et sa sexualité. Une grande partie des émotions et des sentiments que les femmes éprouvent durant cette période découlent des changements dans leur vie personnelle avec lesquels elles doivent composer alors que d'autres émotions et sentiments sont plus généralement associés à des réalités nord-américaines. L'imminence de la

vieillesse peut susciter certaines craintes : solitude (veuvage), perte de revenu, perte d'autonomie, réduction des possibilités d'emploi, abandon d'aspirations personnelles jamais réalisées¹.

Dans les publications médicales, on a défini la ménopause sur le plan des attitudes comme étant une période de dysfonction et de déclin, assimilant le phénomène à une maladie qui doit être traitée plutôt qu'à un processus physiologique de vieillissement. Les études sont également biaisées parce qu'elles portent surtout sur des femmes blanches de la classe moyenne.

Notre société occidentale de consommation valorise la jeunesse, l'apparence extérieure, la fécondité et la conformité. Les réalisations et l'apport des femmes ménopausées peuvent être dénigrés, voire considérés comme négligeables, à l'intérieur d'une profession ou d'un milieu de travail, particulièrement si la femme travaille à la maison. Si le climat social est défavorable à la ménopause, il importe de déterminer, lors du counseling, le degré de satisfaction et de contentement de la patiente eu égard aux divers aspects de sa vie afin de mieux comprendre ses réactions psychologiques.

La population canadienne est aujourd'hui formée de groupes raciaux et ethniques divers, qui ont chacun leur façon de faire face aux difficultés, qui abordent les différents cycles de la vie avec leur approche philosophique du vieillissement, laquelle respecte une tradition et des rites particuliers. Dans certaines cultures où le vieillissement confère une certaine valeur, un statut et des privilèges, les femmes sont perçues comme des confidentes, des conseillères, des meneuses et des décideuses. Dans bien des groupes, le mitan de la vie est considéré comme une période d'équilibre où la femme ménopausée est libérée de la crainte de la grossesse, des problèmes de contraception et a plus de temps pour ses loisirs et sa vie privée². Il est intéressant de noter que dans les pays où les femmes ménopausées occupent une position spéciale et importante, les plaintes associées à la ménopause sont moins nombreuses³.

Les symptômes psychologiques associés à la ménopause sont nombreux et variés. Nervosité, anxiété, irritabilité, fatigue, céphalées, dépression et troubles du sommeil constituent des malaises courants. On ignore jusqu'à présent dans quelle mesure ces symptômes psychologiques sont imbriqués et résultent d'une privation oestrogénique, du stress lié à l'environnement et du processus naturel de vieillissement. Il est clair que les bouffées de chaleur sont associées aux troubles du sommeil, qui à leur tour peuvent entraîner de la fatigue, de l'irritabilité et d'autres symptômes liés à la privation de sommeil. Dans une étude effectuée à l'UCLA, on a mis en évidence l'existence d'une relation significative entre l'apparition de bouffées vasomotrices et des épisodes de réveil⁴. Dans une autre étude, la diminution des concentrations d'oestrogènes était accompagnée de troubles du sommeil et d'insomnie⁵. Faisant suite à ces observations, des chercheurs ont effectué une étude contrôlée à double insu portant sur l'effet de l'administration d'oestrogènes exogènes sur le sommeil; ils ont ainsi observé une réduction significative de l'insomnie, de la fréquence des réveils nocturnes et une augmentation du sommeil paradoxal total⁶. Bien que les interruptions de sommeil causées par les bouffées de chaleur soient inévitables, toutes les femmes traitées

aux oestrogènes ont noté une baisse considérable du nombre d'épisodes de réveil. Il semble qu'une perturbation de la qualité du sommeil durant la ménopause soit un facteur de stress qui puisse déclencher d'autres formes de troubles psychologiques chez la femme prédisposée.

Les femmes issues d'un milieu plus aisé sont généralement en meilleure santé et reçoivent des services de santé plus adéquats. Les différences d'ordre socio-économique influent sur divers aspects de la vie de la femme âgée : qualité du logement, de l'alimentation, participation sociale, aide pour les tâches ménagères et soins médicaux. Certains facteurs psychologiques comme la classe sociale et le fait d'occuper un emploi sont de meilleurs prédicteurs de l'apparition de symptômes psychologiques et somatiques connexes que le fait d'être ménopausée (changements hormonaux)⁷. Le départ d'un enfant de la maison n'est pas nécessairement une source de stress⁸, alors que les deuils et les pertes constituent des prédicteurs plus puissants de symptômes somatiques^{9,10}. Durant la périménopause ou la postménopause, la femme peut perdre son mari, divorcer ou se séparer.

On aurait tort de présumer que l'arrêt des règles et la perte de la fécondité sont vécus comme un traumatisme par toutes les femmes. Les études de l'adaptation psychologique des femmes à la ménopause portent sur un échantillon de femmes qui font appel au réseau de soins de santé, alors que la majorité des femmes ne consultent pas le médecin à moins de souffrir d'un éventail de symptômes inquiétants.

Lorsque ses menstruations cessent, la femme prend conscience que son corps vieillit. Elle doit alors modifier la façon dont elle se définit elle-même. De nombreux facteurs influent sur sa capacité de s'adapter à cette nouvelle réalité, notamment ses antécédents professionnels, son origine culturelle, ses enfants, son milieu socio-économique et son niveau d'instruction. Les femmes réagissent différemment à la ménopause selon qu'elles éprouvent des symptômes, ont accès à des systèmes de soutien et à une source d'information qui reflète généralement leur statut social et économique¹¹. L'attitude du médecin qui perçoit la femme comme une ressource utile dans la prise de décisions d'ordre thérapeutique contribue à accroître l'estime de soi de la patiente et à la responsabiliser. Le partenaire sexuel de cette dernière, sa famille et sa communauté peuvent également apporter un précieux soutien.

Des états anxieux et dépressifs caractéristiques ont été signalés par des membres d'un mouvement d'entraide qui ont décrit comment elles ont vécu la transition de la ménopause¹². Cinq manifestations types se dégagent :

- La femme éprouve régulièrement à chaque jour un sentiment de tristesse, de désenchantement, une baisse de dynamisme et un certain pessimisme. Il est bon de reconnaître ces émotions. Un traitement médicamenteux n'est pas indiqué cependant.
- Deuil — La ménopause est souvent associée à une perte objective (statut, emploi, aspirations personnelles) ou à la perte d'êtres chers (parents, amis), accompagnée de sentiments de culpabilité, de troubles du sommeil et de

pleurs faciles. Le counseling est dans ce cas utile. Un traitement médicamenteux n'est pas indiqué.

- Tableau clinique de la dépression comportant notamment les symptômes suivants : insomnie, perte d'appétit et de poids, sentiment d'impuissance, piètre estime de soi, auto-condamnation, perte de dynamisme, fatigue, indécision, désespoir, idées suicidaires, attention accaparée par des problèmes de santé réels ou imaginaires. Une aide psychologique ou psychiatrique est indiquée et peut être complétée par un traitement médicamenteux.
- Explosions d'humeur, anxiété, tension et irritabilité. La labilité de l'humeur peut refléter des changements dans la dynamique familiale. Un counseling portant sur la façon de réduire le stress peut s'avérer utile.
- Troubles de la mémoire — Ils peuvent être associés à la privation de sommeil de même qu'à des facteurs familiaux et sociaux de stress. Un counseling sur la façon de réduire le stress peut s'avérer utile.

Le terme dépression est souvent utilisé pour désigner une humeur, un symptôme ou un syndrome. La tristesse ou la déception sont des sentiments qui font partie de l'expérience de vie normale. Lorsque l'intensité, le caractère envahissant et la durée de ces malaises perturbent le fonctionnement physiologique ou social normal, une intervention est alors justifiée. Les anciennes théories médicales liant ménopause et dépression sévère (mélancolie d'involution) reposaient sur des études publiées par des médecins éminents qui avaient fondé leur analyse sur des opinions subjectives et des croyances socio-culturelles^{13,14}. Des études plus récentes font état d'une baisse de la prévalence de la dépression dans ce groupe d'âge (de 45 à 64 ans) et notamment l'absence d'aggravation des symptômes dépressifs associés au deuil comparativement à d'autres groupes d'âge¹⁵. Une étude prospective britannique fait ressortir l'importance des problèmes de santé préexistants, des croyances stéréotypées et des facteurs sociaux pour comprendre les symptômes du climatère¹⁶. Les critères diagnostiques du DSM IV pour la dépression ne sont pas différents dans le cas des femmes ménopausées. La justesse de ce diagnostic découle d'une évaluation soigneuse des symptômes décrits par la patiente et du respect des critères diagnostiques.

Bibliographie

1. «Women and Mental Health in Canada: Strategies for Change», *CMHA National Office*, 1987, 2160 Yonge Street, Toronto, ON, M4S 2Z3.
2. De Souza M. «The Colours of Menopause» *Health Sharing*, Winter 1990; 11(4): 14-17.
3. Flint M. «Cross-cultural factors that affect age of menopause», Van Keep P.A., Greenblatt R.B., Albeaux-Fernet M. (éds): *Consensus in Menopausal Research. A Summary of International Opinion*, University Park Press, Baltimore, 1985: 73-85.
4. Erlik Y., Tataryn I.V., Meldrum D.R. et coll. «Association of waking episodes with menopausal hot flushes», *JAMA*, 1981, 245 : 1741-1744.
5. Ballinger C.B. «Subjective sleep disturbance at the menopause», *J. Psychosom. Res.*, 1976, 20 : 509-513.
6. Thomson J., Oswald I. «Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women», *Br. Med. J.*, 1977, 2 : 1317-1311.

7. Hunter M., Battersby R., Whitehead M. «Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status», *Maturitas* 1986, 8 : 217-228.
8. Glenn N.D. «Psychological well being in the post parental stage: some evidence from national surveys» *J. Marriage Family*, 1975, 37 : 105-110.
9. Greene J.G., Cooke D.J. «Life stress and symptoms at the climacterium», *Br. J. Psychiatry*, 1980, 136 : 486-491.
10. Greene J.G. «Bereavement and social support at the climacteric», *Maturitas* 1983, 5 : 115-124.
11. Koster A. «Change-of-life anticipations, attitudes, and experiences among middle-aged Danish women», *Health Care for Women International* 1991, 12 : 1-13.
12. Planned Parenthood, «Facing the Change of Life - A Resource Kit on Menopause», Newfoundland, 1984, Session IV, 5-7.
13. Youngs D. «Some misconceptions concerning the menopause», *Obstet. Gynecol.*, 1990, 75 : 881-883.
14. Weissman M.M. «The myth of involuntal melancholia», *JAMA*, 1979, 242 : 742-744.
15. Myers J.K., Weissman M.M., Tischler G.L. «Six month prevalence of psychiatric disorders in three communities», *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984, 41 : 959-967.
16. Hunter M. «The south-east England longitudinal study of the climacteric and post menopause», *Maturitas* 1992, 14 : 117-126.

Changements sexuels associés à la ménopause

La sexualité humaine est une suite d'expériences vécues tout au long de la vie, un long processus de maturation caractérisé par l'adaptation, l'innovation et le changement. La sexualité englobe l'intimité, le plaisir sexuel, la réactivité physique et psychologique ainsi que la satisfaction. Chez la femme, les bases d'une sexualité épanouissante sont les suivantes : sentiment de sa propre valeur, établissement d'une relation saine et d'une bonne communication fondée sur une affection mutuelle et sentiment de plaisir exempt de culpabilité.

En 1975, l'Organisation mondiale de la Santé a défini la santé sexuelle comme étant «l'intégration des aspects somatiques, affectifs, intellectuels et sociaux de l'être sexué, réalisée selon des modalités épanouissantes qui valorisent la personnalité, la communication et l'amour»¹. On cite dans ce rapport trois conditions fondamentales de la santé sexuelle :

- être capable de jouir, en ayant la pleine maîtrise d'un comportement sexuel et reproducteur en harmonie avec une éthique sociale et personnelle;
- être exempt de sentiments de crainte, de honte et de culpabilité, de fausses croyances et d'autres facteurs psychologiques qui inhibent la réaction sexuelle et perturbent la relation sexuelle;
- être exempt de troubles, maladies et déficiences organiques qui interfèrent avec les fonctions sexuelles et reproductrices.

Si ces conditions sont réunies, les changements physiques qui se produisent à la ménopause ainsi que l'âge ne sont pas nécessairement des obstacles à une sexualité épanouissante².

Si l'activité sexuelle peut se maintenir tout au long du processus de vieillissement, le comportement sexuel change par contre graduellement. De nombreux facteurs étiologiques entrent en jeu. L'inconfort ou la dyspareunie que ressentent les femmes ménopausées sont dus à des changements anatomiques et physiologiques au niveau des tissus génitaux et extra-génitaux. L'épiderme s'amincit, le vagin raccourcit et perd de son élasticité³. On observe une perte du tonus musculaire et une diminution des sécrétions cervicales. La circulation joue un rôle important au cours de chacune des phases de la réponse sexuelle, allant de l'excitation à la résolution⁴. Une diminution du débit sanguin entraîne une décoloration graduelle de la vulve et une diminution de la vaso-congestion du clitoris et des lèvres lors de l'excitation sexuelle. Cette ischémie est associée à une privation oestrogénique et s'estompe sous oestrogénothérapie^{5,6}.

Il semble que la carence en oestrogènes influe également sur le fonctionnement du système nerveux périphérique. Au nombre des symptômes cliniques résultant de ce changement, citons la paresthésie et une intolérance au toucher⁷. Une altération des perceptions sensorielles peut mener à une perte de sensation au niveau du clitoris et peut abaisser la réponse orgasmique à la stimulation sexuelle. On note une diminution dans la durée et l'intensité du plateau orgasmique, dans la réponse orgasmique à la stimulation et dans l'intensité du spasme pubo-coccygien et des contractions des muscles vésicaux et anaux. Il faut également augmenter la stimulation pour obtenir une réponse maximale. La capacité d'obtenir une réponse maximale ou d'avoir un ou plusieurs orgasmes demeure inchangée. Les changements observés sont des transitions associées à l'âge qui surviennent surtout à la postménopause. Des femmes de 40 à 55 ans sont moins nombreuses à signaler de tels symptômes (rappelons qu'il existe des variations dans la situation hormonale d'une femme à l'autre).

Kinsey et ses collaborateurs⁸ ont étudié la sexualité féminine aux différentes périodes de la vie, examinant un éventail assez large de sujets dans la population. Ils ont relevé une diminution de la fréquence des relations sexuelles et du nombre de rapports menant à l'orgasme chez les femmes durant la période périménopausique et postménopausique. Selon Kinsey, cette baisse ne serait pas attribuable à une réduction de la capacité sexuelle des femmes mais plutôt à des changements d'ordre physiologique et psychologique dans la relation sexuelle homme-femme, et surtout à un déclin dans le fonctionnement sexuel chez l'homme. Pfeiffer et ses collègues⁹ ont également observé un ralentissement de l'activité sexuelle associée à l'âge. La catégorie «pas d'intérêt pour le sexe» a été retenue par 7 p. 100 des sujets âgés de 40 à 55 ans et par 31 p. 100 des femmes de 56 à 60 ans. Les résultats de cette étude corroborent les conclusions de Kinsey.

La présence d'un partenaire réactif est un important facteur d'activité sexuelle. Au moment où la femme aborde la période ménopausique, son partenaire masculin, alors dans la cinquantaine, peut également vivre des changements sexuels, notamment : retard dans l'érection ou érections partielles (artériosclérose et réduction de l'élasticité du tissu conjonctif), diminution du volume et de la

force de l'éjaculat, allongement de la phase du plateau (maintien de l'érection), détumescence plus rapide après l'orgasme et période réfractaire plus longue avant le prochain cycle érection-éjaculation.

Hällström a effectué une étude fouillée de l'activité sexuelle chez les femmes ménopausées depuis un an¹⁰. Il a observé une baisse de l'activité sexuelle chez les femmes étudiées, seulement 20 p. 100 d'entre elles signalant un aminuement de l'intérêt ou un désintéressement sexuel total à l'âge de 38 ans. La proportion passait à 52 p. 100 à l'âge de 54 ans. Ce changement est associé à une baisse de la capacité orgasmique, à une augmentation de la dyspareunie et à une réduction de l'activité coïtale. Grâce à une meilleure connaissance des changements physiologiques survenant chez la femme à la ménopause et aux traitements recommandés, on a assisté à une diminution de la dyspareunie associée à l'atrophie génito-urinaire et aux modifications ischémiques. Il reste à explorer la question de l'intérêt sexuel, de l'excitation et du plaisir durant les périodes périménopausique et postménopausique.

Dans une étude prospective portant sur des Nord-Américaines de classe moyenne en période de transition périménopausique et âgées de 44 à 52 ans, la majorité des sujets présentaient des changements dans la durée de leur cycle menstruel, leurs pertes sanguines, ainsi que des bouffées de chaleur, des crises sudorales nocturnes et une labilité de l'humeur. Il est intéressant de noter l'absence d'une relation linéaire entre l'âge et la concentration d'oestradiol, ce qui illustre bien les particularités temporelles du cycle menstruel de chaque femme. La diminution de la fréquence des rapports sexuels et les modifications atrophiques de la partie inférieure du tractus génital étaient associées à de très faibles concentrations d'oestradiol sérique (moins de 35 pg/mL), quel que soit l'âge. Des relations sexuelles hebdomadaires régulières semblaient contribuer à maintenir ou à accroître la lubrification vaginale, à retarder l'atrophie génito-urinaire et à réduire le risque de dyspareunie. L'abaissement des concentrations d'oestrogènes avait peu ou pas d'effet sur la libido, la réponse ou la satisfaction sexuelles dans ce groupe¹¹.

Une autre étude prospective intéressante menée au Danemark a révélé que les femmes qui avaient une perception culturelle stéréotypée de la ménopause comme étant une période de déclin (extinction prévue de la sexualité et augmentation présumée de la morbidité) étaient celles qui signalaient une baisse de la libido et de la fréquence des relations sexuelles dans la cinquantaine. Comme on n'a découvert aucune corrélation entre l'état hormonal et la diminution du désir ou de l'activité sexuelle, il semble que les attitudes vis-à-vis de la ménopause influent grandement sur la façon dont la femme vit subjectivement cette étape de la vie¹².

L'atrophie de l'appareil génito-urinaire féminin peut entraîner des problèmes, notamment une dyspareunie d'insertion, une lubrification inadéquate lors des phases d'excitation et d'orgasme de même qu'un saignement post-coïtal. Avec le temps, il peut en résulter une peur du coït, un vaginisme, et un déclin subséquent de l'activité sexuelle. Les bouffées de chaleur, les transpirations nocturnes et l'insomnie peuvent éteindre le désir sexuel. Chez ces femmes, un traitement

substitutif hormonal, en particulier l'oestrogénothérapie, apporte des bienfaits physiologiques importants qui peuvent favoriser la pratique d'une activité sexuelle normale¹³. La femme qui se sent moins désirable peut être moins encline à avoir des relations sexuelles et sa réponse sexuelle peut s'en trouver diminuée. Les couples qui ont une vie sexuelle satisfaisante, établie depuis longtemps peuvent éprouver des difficultés d'ordre sexuel pour la première fois, alors que les couples aux prises depuis des années avec des dysfonctions verront leurs problèmes s'aggraver⁶. Les attitudes socio-culturelles vis-à-vis de la sexualité féminine après la ménopause ont toujours été négatives. Des données récentes portant sur des femmes de 39 à 65 ans ont montré que la majorité des femmes qui envisageaient la ménopause avec un certain optimisme avaient un fonctionnement sexuel satisfaisant¹⁴. Certaines femmes signalaient cependant un désintéressement sexuel ou une baisse de libido même si elles recevaient un traitement substitutif hormonal adéquat. La testostérone peut jouer un rôle capital dans le désir sexuel chez les femmes dont la ménopause a été induite chirurgicalement.

Le médecin devrait au départ discuter des questions de sexualité en privé avec sa patiente. Idéalement, le partenaire sexuel de cette dernière devrait être invité à participer à des séances d'éducation, d'information et de counseling pratique qui traitent des réactions physiologiques et psychologiques à la ménopause, réactions qui sont normales durant cette période de transition.

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé «Formation des professionnels de la santé aux actions d'éducation et de traitement en sexualité humaine». *Série de rapports techniques*, n° 572, OMS, Genève, 1975, p. 6.
2. Renshaw D.C. «Sex, age and values», *J. Am. Geriat. Soc.*, 1985, 33(9) : 635-643.
3. Lang W.R., Aponte G.E. «Gross and microscopic anatomy of the aged female reproductive organs», *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1967, 10 : 454-465.
4. Masters W., Johnson V. *Les mésententes sexuelles et leur traitement*, Paris, Laffont : 1971.
5. Semmens J.P., Wagner G. «Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women», *JAMA*, 1982; 248: 445-448.
6. Sarrel L.J., Sarrel P.M. *Sexual Turning Points*, MacMillan, New York, 1984 : 239-248.
7. Sarrel P.M. «Laser doppler measurement of peripheral blood flow», Notelovitz M, Van Keep P.A. (éds): *The Climacteric in Perspective*, MTP Press, Lancaster, 1986 : 161-175.
8. Kinsey A.C., Pomeroy W.B., Martin C.E. et coll. : *Sexual Behaviour in the Human Female*, WB Saunders, London, 1953 : 734-736.
9. Pfeiffer E., Verwoerd A., Davis G.C. «Sexual behavior in middle life», *Am. J. Psychiatry*, 1972, 128 : 1262-1267.
10. Hällström T. *Mental Disorder and Sexuality in the Climacteric. A Study in Psychiatric Epidemiology*, Esselte Studium, Goetbord, Sweden, 1973 : 90-97.
11. Cutler W.B., Garcia C.R., McCoy N. «Perimenopausal sexuality» *Arch. Sex. Behav.*, 1987, 16(3) : 225-234.
12. Koster A., Garde K. «Sexual desire and menopausal development. A prospective study of Danish women born in 1936» *Maturitas* 1993, 16 : 49-60.

13. Walling M.A., Anderson B., Johnson S.R. «Hormonal replacement therapy for postmenopausal women. A review of sexual outcomes and related gynecological effects», *Arch. Sex. Behav.*, 1990, 19 : 119-137.
14. Bachman G.A., Leiblum S.R. «Sexuality in sexagenarian women» *Maturitas* 1991, 13: 43-50.

Métabolisme des os et des substances minérales

Remaniement osseux

Le tissu osseux est le siège de remaniements constants essentiels au maintien de la force du squelette et de ses fonctions physiologiques. Il est renouvelé par un processus cyclique appelé remaniement ou remodelage, qui comprend l'ensemble des processus cellulaires continus qui assurent le remplacement constant du vieux tissu osseux par du tissu nouveau tout au long de la vie. L'os est constitué d'un certain nombre d'unités de remodelage, dont la majorité sont quiescentes ou inactives à un moment donné. Dans le squelette adulte normal, une nouvelle unité de remodelage est activée toutes les secondes environ et à peu près 10 unités de remodelage sont actives à la fois. On croit que l'activation d'une unité de remodelage est déclenchée par un signal chimique provenant des ostéoblastes; les ostéoclastes sont ensuite attirés à la surface de l'os et commencent le processus de résorption. L'activité ostéoclastique se traduit par une résorption osseuse et la formation d'une cavité ou lacune le long de la surface osseuse. Cette phase de résorption dure de 10 à 15 jours, puis la lacune est envahie par les ostéoblastes. On pense que ces derniers sont attirés par des signaux chimiques envoyés par la trame osseuse durant la résorption ostéoclastique, principalement le facteur de croissance de type I proche de l'insuline (IGF-1).

Lorsque le remaniement osseux s'effectue normalement, les ostéoblastes comblent toute la lacune creusée par les ostéoclastes. La durée totale du cycle de remodelage est d'environ 4 mois chez l'adulte normal. Les activités de résorption et de formation sont habituellement couplées de façon constante et assurent le maintien de la masse osseuse. Tout au long de la vie, on observe une perte et un remplacement normaux des tissus osseux. Jusqu'à l'âge de 35 ans, la formation osseuse est plus importante que la perte de substance osseuse. La masse osseuse corticale et trabéculaire atteint un pic au milieu de la trentaine et demeure stable jusqu'au milieu de la quarantaine environ, si le sujet n'est pas malade, s'il s'alimente bien ou ne souffre pas de certains troubles hormonaux. À cet âge, l'activité ostéoclastique commence à prédominer, initiant le début de la perte d'os trabéculaire. L'os cortical ne commence à se raréfier qu'à la cinquantaine. La personne qui possède la plus grande masse osseuse sera la mieux protégée contre l'ostéoporose.

Au cours des cinq à dix années qui suivent la ménopause, la perte osseuse s'accélère pendant un certain temps. L'atrophie progressive du squelette avec l'âge est plus marquée chez la femme que chez l'homme de race blanche, en particulier chez celle de faible corpulence. Les femmes finissent par perdre environ 35 à 40 p. 100 de leur masse osseuse corticale et de 55 à 60 p. 100 d'os trabéculaire. Les hommes perdent environ les deux tiers de cette quantité. Après

70 ans, on note un ralentissement de la perte osseuse et la vitesse de déperdition dans les dernières années de la vie est à peu près la même dans les deux sexes.

On utilise l'expression ostéoporose de type I pour distinguer l'ostéoporose qui survient après la ménopause de la diminution de la masse osseuse attribuable à diverses maladies (ostéoporose secondaire) et de l'atrophie du tissu osseux associée au vieillissement (ostéoporose de type II). L'ostéoporose postménopausique est due en grande partie à la baisse des concentrations d'oestrogènes et peut-être de la progestérone. Le mécanisme par lequel les oestrogènes exercent un effet protecteur contre l'ostéoporose et les fractures n'a pas été complètement élucidé mais il est probablement multifactoriel. La carence en oestrogènes accroît la sensibilité des ostéoclastes à la parathormone et entraîne une augmentation de la profondeur des lacunes de résorption. Elle peut en outre perturber la fonction ostéoblastique puisqu'on a retrouvé des récepteurs des oestrogènes sur les ostéoblastes¹. Troisièmement, les oestrogènes exerceraient, selon certains auteurs, un effet sur la synthèse rénale de la vitamine D. Enfin, le déficit oestrogénique entraînerait une augmentation du renouvellement osseux par une activation plus fréquente des unités de remodelage osseux. Or, comme la reconstruction ostéoblastique prend plus de temps que la résorption ostéoclastique, une activation plus fréquente ne permet pas aux ostéoblastes de rattraper les ostéoclastes et l'on assiste à une diminution de la masse osseuse.

On ne connaît pas bien le mécanisme d'augmentation de la fréquence d'activation des unités de remodelage osseux en réaction à une carence en oestrogènes ni l'effet protecteur du traitement substitutif aux oestrogènes, qui ralentirait le renouvellement osseux, mais ce mécanisme pourrait être modulé par les cytokines telles que l'interleukine-1 (IL-1) ou IL-6. Des données indirectes viennent appuyer cette hypothèse étant donné que les monocytes activés produisent de l'IL-1 et que cette dernière peut activer les unités de remodelage osseux. La ménopause ou la carence oestrogénique de toute origine est associée à une augmentation de la production d'IL-1 par les monocytes associés aux os. Pacifici et ses collègues² ont montré que l'oestrogénothérapie substitutive est liée à une diminution de la production d'IL-1; c'est ce qui pourrait expliquer la diminution de la fréquence d'activation des unités de remodelage osseux sous hormonothérapie.

La production ovarienne de progestérone peut également jouer un rôle important dans le maintien de la masse osseuse chez les femmes préménopausées. Ericksen et ses collaborateurs¹ ont signalé la présence de récepteurs de la progestérone sur les cellules ostéoblastiques et il est possible que la progestérone ou les progestatifs stimulent la formation ostéoblastique³. Récemment, Prior et ses collègues à Vancouver, ont émis l'hypothèse que la carence en progestérone associée à des cycles anovulatoires ou même un léger déficit en progestérone, observé notamment dans les insuffisances lutéales, pourraient être à l'origine d'une réduction importante de la masse osseuse chez les femmes préménopausées⁴. Cette observation doit être confirmée mais, si elle est juste, il y aurait lieu de croire que la progestérone joue un rôle important dans la prévention de l'ostéoporose.

Facteurs de risque d'ostéoporose

Parmi les facteurs de risque établis pour l'ostéoporose figurent la ménopause prématurée, la ménopause, des antécédents familiaux d'ostéoporose, l'appartenance à la race blanche ou jaune, la petitesse de la taille, le faible poids, un apport calcique insuffisant, l'inactivité physique ou une activité physique suffisamment intense pour causer une oligoménorrhée ou une aménorrhée, la nulliparité, l'usage de tabac, l'abus d'alcool, la consommation excessive de caféine, de protéines, de vitamines A ou D, les troubles de l'alimentation, une gastrectomie ou une résection de l'intestin grêle, des antécédents d'hyperthyroïdie et l'usage de corticostéroïdes, d'anticonvulsivants, d'héparine et éventuellement d'autres types d'anticoagulants, de cyclosporine, d'azathioprine et de méthotrexate.

Mesure de la masse osseuse

La radiographie classique offre un intérêt limité. Le contenu minéral osseux (CMO) est étroitement corrélé avec la solidité de l'os⁵ et, en fin de compte, avec le risque de fracture⁶. On peut mesurer le CMO au moyen de l'absorptiométrie monophotonique et biphotonique, de la tomodensitométrie et, plus récemment, de l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA).

Bibliographie

1. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J., et coll. «Evidence of estrogen-receptors in normal human osteoblast-like cells», *Science*, 1988, 241 : 84-86.
2. Pacifici R., Brown C., Puschek E. et coll. «Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells», *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1991, 88 : 5134-5138.
3. Christiansen C., Nilas L., Riis B.J. et coll. «Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis», *Lancet*, 1985, ii : 800-801.
4. Prior J.C., Vigna Y.M., Schechter M.T. et coll. «Spinal bone loss and ovulatory disturbances», *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323 : 1221-1227.
5. Mazess R.B. «On aging bone loss», *Clin. Orthop.*, 1982, 165 : 239-252.
6. Melton L.J., Wahner H.W., Richelson L.S. et coll. «Osteoporosis and the risk of hip fracture», *Am. J. Epidemiol.*, 1986, 124 : 254-261.

Modifications du système cardio-vasculaire

L'incidence des maladies cardio-vasculaires augmente avec l'âge. Avant la ménopause, le risque de maladies cardio-vasculaires est dans l'ensemble relativement plus faible chez les femmes que chez les hommes. Cette protection relative diminue après la ménopause, qu'elle soit chirurgicale ou naturelle, mais est partiellement rétablie par l'oestrogénothérapie substitutive. Les maladies cardio-vasculaires constituent la principale cause de mortalité chez les femmes. Nous discuterons en détail un peu plus loin du rôle de l'hormonothérapie substitutive.

L'étude de Framingham et bien d'autres montrent que dans la société occidentale, les femmes présentent toujours un taux plus faible de cardiopathie ischémique que les hommes. Ce taux est assez constant jusqu'à l'âge de 40 ans. Après 40 ans, le taux augmente au même rythme que celui des hommes du même âge mais, dans l'ensemble, il demeure plus bas¹. Les différences relatives dans les taux de cardiopathie ischémique selon le sexe varient grandement d'une région géographique à l'autre, bien que la tendance soit constante. En plus d'être une source importante de morbidité, les maladies cardio-vasculaires constituent la principale cause de mortalité chez les femmes de 50 à 80 ans². Des statistiques américaines récentes révèlent que le risque de décès par maladie cardio-vasculaire tout au long de la vie atteint presque 60 p. 100 chez les femmes, soit un risque dix fois plus grand que pour toute autre maladie, y compris le cancer du sein. Avant la ménopause, environ le même nombre de femmes meurent d'un infarctus du myocarde que d'un cancer du sein. Après la ménopause, le taux de mortalité par infarctus du myocarde dépasse de loin celui attribuable au cancer du sein³. Les maladies cardio-vasculaires sont responsables d'un plus grand nombre de décès chez les femmes américaines que tous les types combinés de cancer.

Après avoir constaté que l'apport d'oestrogènes exogènes contribuait à améliorer le profil lipidique (cholestérol et lipoprotéines), on a émis l'hypothèse que les oestrogènes endogènes protégeraient contre les maladies cardio-vasculaires en modifiant favorablement le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. On peut extrapoler à partir de ces observations en disant que l'administration d'oestrogènes exogènes à des femmes ménopausées peut retarder l'apparition de l'athérosclérose. Il se peut également que les oestrogènes exercent des effets protecteurs directs contre les maladies cardio-vasculaires au niveau des parois des vaisseaux sanguins; nous discuterons des données sur le sujet dans la section «Hormonothérapie substitutive : Pharmacologie des oestrogènes et des progestatifs» (Chapitre 5).

Bibliographie

1. Castelli W.P. «Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study», *Am. J. Med.*, 1984, 76(2A) : 4-12.
2. The National Center for Health Statistics, *Vital Statistics of the United States 1981. Mortality Part A, 1981*, Hyattville, MD, 1986.
3. Grimes D.A. «Prevention of cardiovascular disease in women: role of the obstetrician-gynecologist», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 158(suppl) : 1662-1668.

5. Prise en charge de la patiente

Counseling

La ménopause n'est pas une maladie mais une étape dans la vie par laquelle toute femme normale doit passer. C'est un changement physiologique causé par l'extinction de la fonction ovarienne; elle s'accompagne d'une diminution graduelle des hormones ovariennes et de signes de plus en plus évidents de carence oestrogénique dans les tissus cibles. Cette période de la vie des femmes est mal comprise, occultée par les mythes et souvent crainte par les femmes et leur famille.

Beaucoup de femmes confondent la ménopause, le dernier épisode de saignement utérin physiologique (menstruation) et le climatère, qui marque le passage de la période reproductrice à la période non reproductrice. Pour qu'elles puissent s'adapter à ces changements, il est essentiel qu'elles aient accès à du counseling efficace et attentif. Le conseiller doit présenter l'information de manière que la femme comprenne les changements physiologiques qui se produisent dans son organisme, et qu'elle puisse parler sans gêne de ses inquiétudes. Idéalement, le counseling en milieu médical devrait commencer à l'occasion d'un examen périodique, appelé souvent consultation gynécologique de dépistage, lors du test de Papanicolaou (frottis cervical), lorsque la femme est encore dans la trentaine; il devrait se poursuivre pendant la périménopause (au cours de la quarantaine), pendant la ménopause (la cinquantaine) et la postménopause (la soixantaine). Une attention spéciale et des conseils particuliers sont nécessaires pour la femme qui a subi une ménopause artificielle (chirurgicale ou iatrogénique).

Counseling dans la trentaine

La consultation à la préménopause est peut-être la plus importante sur le plan du counseling. Le médecin peut profiter de l'occasion pour renseigner sa patiente sur la ménopause et les changements physiologiques qu'elle entraîne. Il doit répondre à ses questions et examiner avec elle les mythes qui entourent la ménopause, de même que sa réalité. Les attitudes négatives à l'endroit de la ménopause sont plus fréquentes chez les jeunes femmes que chez celles qui sont en périménopause ou en postménopause; ce sont donc les jeunes femmes qu'il faut bien informer¹.

Toutes les femmes souffriront un jour d'ostéoporose, à des degrés divers. Au cours de l'examen médical de la période préménopausique, le médecin devrait mettre l'accent sur ce que peut faire la femme pour retarder l'ostéoporose, en adoptant de bonnes habitudes alimentaires et en faisant de l'exercice physique. La masse osseuse commence à diminuer vers le milieu de la trentaine. Il importe que les femmes atteignent leur masse osseuse optimale avant que ne débute la perte osseuse et qu'elles maintiennent le plus possible leur masse osseuse. Il existe

plusieurs facteurs de risque bien documentés d'ostéoporose : race blanche, antécédents familiaux d'ostéoporose, petite ossature, nulliparité. La femme elle-même peut réduire trois importants facteurs de risque, à savoir un apport alimentaire insuffisant en calcium, le manque d'exercice des articulations portantes et une consommation excessive d'alcool. Le tabac ou la caféine en grande quantité, les régimes alimentaires à forte teneur en protéines, en sodium ou en phosphate et un déficit en vitamine D d'origine alimentaire sont aussi des facteurs de risque. La formation des os dépend d'un apport calcique adéquat et de l'exercice physique, car l'utilisation du calcium par les os augmente proportionnellement au stress mécanique subi par les os pendant l'exercice².

On sait que l'exercice physique augmente la densité osseuse. La croissance osseuse est stimulée par le travail mécanique de l'exercice, par l'activité musculaire et par la gravité. C'est pour ces raisons que les exercices doivent viser les articulations portantes; les exercices à l'horizontale ne sont pas bénéfiques. On n'a cependant pas encore réussi à déterminer avec exactitude la fréquence et la durée des exercices requis pour protéger la femme contre l'ostéoporose postménopausique³. L'alimentation et les suppléments, chez les sujets de ce groupe d'âge, doivent, au total, fournir entre 1 000 et 1 500 mg de calcium par jour⁴. Malheureusement, bien des adultes cessent de boire du lait à l'adolescence, alors que les os continuent de croître jusqu'à l'âge de 35 ans. Il faut donc examiner le régime alimentaire de la femme et l'informer de ses besoins en matière de calcium. Quatre tasses de lait (300 mg par portion de 8 onces) par jour, ou leur équivalent en produits laitiers ou alimentaires, sont recommandées. Lorsque l'apport alimentaire est insuffisant, un supplément de calcium devrait être prescrit. Il faut cependant être attentif à la quantité de calcium élément plutôt qu'aux sels de calcium que l'on trouve dans les suppléments vendus dans le commerce. Comme pour tout autre médicament, on peut encourager la femme à se conformer au traitement en prenant en considération le coût de ce dernier, son acceptabilité et sa commodité. L'excrétion calcique est stimulée par l'alcool, la caféine et le tabac. On doit donc conseiller la modération et encourager les femmes à cesser de fumer.

On recommande aux femmes d'avoir un régime alimentaire riche en céréales de grains entiers, en fruits et en produits laitiers à faible teneur en gras. Les femmes très minces devraient essayer de prendre du poids car il semble que leur production oestrogénique naturelle soit plus faible après la ménopause (les tissus adipeux peuvent produire de l'oestrone), ce qui peut accroître le risque d'ostéoporose.

Counseling dans la quarantaine

Au cours de l'examen périménopausique, le médecin doit insister sur les changements que peuvent produire l'âge et la carence oestrogénique. Chez la majorité des femmes, la baisse de la production oestrogénique ne produit pas de symptômes graves, mais la croyance dans la capacité des oestrogènes de guérir tous les maux est malheureusement de plus en plus répandue. Il faut donc veiller à

ce que les attentes soient réalistes. En règle générale, l'oestrogénothérapie n'est pas indiquée pour les sujets de ce groupe d'âge, à moins que des tests de laboratoire appropriés aient permis de détecter une carence oestrogénique. La ménopause est souvent précédée de règles irrégulières. Le médecin doit donc renseigner la patiente sur ce qui est normal et ce qui est anormal, toujours en mettant l'accent sur les changements physiologiques normaux.

Ces entretiens sont l'occasion d'explorer le domaine de l'activité sexuelle. Ils offrent à la femme une chance de poser des questions et de parler des inquiétudes qu'elle pourrait avoir au sujet de l'évolution de la fonction sexuelle avec les années. Une fois qu'on lui a expliqué ce qu'est la ménopause, il faut l'informer des manifestations cliniques que peut entraîner l'insuffisance de production oestrogénique, comme les bouffées de chaleur, l'atrophie génito-urinaire, l'ostéoporose et les troubles cardio-vasculaires.

Une attention particulière doit être accordée à la femme castrée chirurgicalement. Dans ces cas, les manifestations du déficit oestrogénique sont plus graves et plus soudaines que dans la ménopause naturelle; il est particulièrement important de soumettre la jeune femme à une oestrogénothérapie substitutive, afin de prévenir la morbidité et la mortalité dues à l'ostéoporose et aux maladies cardio-vasculaires au cours d'une période postménopausique prolongée. Les femmes qui sont ainsi ménopausées plus jeunes que la normale peuvent avoir besoin de counseling et d'information.

Les femmes qui ont subi une hystérectomie sans ovariectomie bilatérale ne consulteront pas pour des irrégularités menstruelles. Il faut donc les suivre de près, leur poser des questions au sujet des symptômes de la ménopause et vérifier si elles ne souffrent pas d'une carence en oestrogènes.

Bouffées de chaleur

Le chapitre sur les Bouffées de chaleur (chapitre 4) décrit la physiologie de ces symptômes et le rôle des oestrogènes. Toutefois, la femme qui est aux prises avec ces symptômes a besoin qu'on lui propose des solutions simples qui vont contribuer à son bien-être. Des vêtements frais, en coton et à encolure ouverte, peuvent l'aider. Elle peut aussi porter des vêtements dont une partie peut être discrètement retirée lorsque nécessaire. Pour ce qui est du sommeil, une douche rafraîchissante avant le coucher, des draps de coton et un broc d'eau contenant de la glace à portée de la main sur la table de chevet pourront l'aider à mieux dormir. Parmi les facteurs qui déclenchent les bouffées de chaleur, on compte la caféine, l'alcool et les aliments épicés.

Ostéoporose

Idéalement, la question de l'ostéoporose aura été abordée lors d'un examen médical à la préménopause, lorsque la femme est dans la trentaine. Les mesures préventives déjà établies pour ce qui est de l'apport calcique, des exercices et des habitudes alimentaires devraient être passées en revue et renforcées. Si la question

de l'ostéoporose est abordée pour la première fois, des explications plus complètes s'imposent et il faut également instituer un régime préventif, tel que nous l'avons déjà décrit.

Atrophie génito-urinaire

Le maintien de l'endomètre requiert moins d'oestrogènes que le maintien des muqueuses vaginale et urétrale. Des symptômes d'atrophie génito-urinaire peuvent donc se manifester avant l'arrêt des menstruations⁵. Les principaux symptômes sont ceux de l'urétrite (dysurie, mictions fréquentes, mictions impérieuses et nycturie, malgré une culture d'urine négative) et la dyspareunie.

L'hormonothérapie substitutive élimine les symptômes avec beaucoup d'efficacité. Des méthodes générales de soulagement doivent être enseignées, à savoir un apport hydrique adéquat, les exercices de Kegel et des analgésiques urinaires comme la phénazopyridine. Dans certains cas, la dilatation urétrale peut être nécessaire. Pour les tissus vulvaires friables, on peut conseiller les lubrifiants chirurgicaux hydrosolubles, la lanoline et l'huile minérale, qui peuvent servir de lubrifiants lors des relations sexuelles; les crèmes de beauté ne doivent pas être utilisées. Les savons peuvent irriter ou déshydrater les tissus, surtout s'ils contiennent un détergent; il est préférable de les éviter.

Sexualité

Il faut détruire le mythe selon lequel la perte de la fonction ovarienne signale la fin de la vie sexuelle. Ni l'âge, ni la carence oestrogénique n'entraîne de dysfonction sexuelle chez la personne âgée en santé qui est restée sexuellement active. Les problèmes sexuels les plus courants dont se plaignent les femmes à la ménopause sont la sécheresse vaginale et l'atrophie des muqueuses qui y est associée, la diminution de la libido et du plaisir sexuel. Bien que l'hormonothérapie substitutive permette de soulager les manifestations génito-urinaires locales et qu'elle augmente de ce fait le plaisir sexuel, il n'est pas certain que les oestrogènes aient un effet direct sur le désir et le plaisir sexuels. Idéalement, tout traitement devrait donc s'accompagner d'entrevues sur la sexualité, au cours desquelles on apportera à la femme et à son partenaire, de l'aide et de l'information sur la sexualité des hommes et des femmes qui avancent en âge. Il peut être nécessaire d'insister sur le fait que les relations sexuelles sont non seulement normales à la ménopause, mais qu'elles sont également saines et qu'elles contribuent à maintenir en santé les tissus génito-urinaires. Toutefois, s'il y a eu interruption de l'activité sexuelle à la suite d'une séparation ou d'une maladie, la reprise de cette activité pourrait s'accompagner de certains malaises.

Il importe donc de passer en revue les causes possibles de la dysfonction sexuelle et distinguer l'atrophie génito-urinaire physiologique de la perte de libido causée par une relation sexuelle insatisfaisante ou une dépression concomitante.

Counseling dans la cinquantaine

Pendant les années qui suivent l'arrêt des menstruations, d'ennuyeux symptômes ménopausiques se manifestent. La gravité de ces symptômes varie considérablement d'une femme à l'autre. On estime à 25 p. 100 seulement la proportion des femmes dont les symptômes sont suffisamment graves pour qu'elles demandent à être traitées. L'atrophie génito-urinaire et l'ostéoporose peuvent être cliniquement muettes pendant 5 à 10 ans. La décision d'avoir recours à l'hormonothérapie ne devrait pas être uniquement basée sur la présence de symptômes, car bien des femmes peuvent bénéficier de l'hormonothérapie substitutive à titre préventif ⁶.

Au cours de l'entrevue avec la femme ménopausée, le médecin doit énumérer les avantages et les inconvénients de l'hormonothérapie substitutive, ainsi que les autres traitements qui s'offrent à elle, afin qu'elle puisse prendre une décision éclairée. Il doit aussi discuter avec elle de son régime alimentaire et de son activité physique. Un apport calcique de 1 500 mg par jour est recommandé. Le counseling sur la sexualité doit porter sur les questions susmentionnées. À ce stade, la femme peut présenter des symptômes ou des problèmes clairement définis. Lors de la visite au médecin, ce dernier procédera à un examen physique complet afin de recueillir des données qui serviront de référence à la période postménopausique.

Dépistage du cancer

- Cancer du sein

Le Groupe d'étude canadien sur la mammographie (GECM) a recommandé l'examen clinique annuel des seins (ECS) chez les femmes de plus de 40 ans effectué dans le cadre d'une évaluation complète des seins par un professionnel de la santé dûment formé ⁷. Les seins doivent être examinés en position assise et en position couchée; l'examen doit aussi porter sur les ganglions lymphatiques régionaux, soit les loges antérieure, cervicale, sus-claviculaire et axillaire. La position couchée permet le meilleur accès au prolongement axillaire de la glande mammaire. Chez environ 13 p. 100 des femmes de 40 à 49 ans et 6 p. 100 de celles qui ont plus de 50 ans, l'examen clinique des seins permet de détecter le cancer du sein passé inaperçu à la mammographie.

L'auto-examen des seins (AES) a fait l'objet d'une intense controverse chez les médecins car il est difficile de le normaliser et de l'évaluer. En général, ce sont les femmes elles-mêmes qui découvrent la tumeur. Celles qui ont été initiées à l'AES peuvent détecter les petites tumeurs. À partir de l'âge de 40 ans, les femmes devraient pratiquer régulièrement l'AES. Les femmes dans la trentaine et celles de tous les âges qui ont des antécédents de cancer du sein chez une parente au premier degré devraient apprendre la technique de l'AES. ^{8,9}

Pour ce qui est du dépistage précoce du cancer du sein, le Groupe d'étude canadien sur la mammographie a recommandé des tests de dépistage chez les femmes asymptomatiques de 50 à 69 ans. Le Groupe a proposé une première

mammographie à l'âge de 50 ans, suivie d'une autre tous les deux ans. L'*American Cancer Society* est en faveur du dépistage précoce à partir de 40 ans.¹⁰

Tous les groupes de concertation recommandent maintenant, sans équivoque, la mammographie de dépistage pour les femmes asymptomatiques de plus de 50 ans, bien que se poursuive le débat sur la valeur de ces tests chez les femmes de moins de 50 ans et chez celles de plus de 70 ans. Ces groupes conviennent toutefois que les femmes qui présentent des symptômes ont besoin d'une mammographie de diagnostic, quel que soit leur âge. En outre, les femmes qui ont de graves antécédents familiaux de cancer du sein, surtout celles dont la mère ou une soeur a été frappée par la maladie avant la ménopause, devraient commencer à subir des mammographies de dépistage cinq à dix ans avant l'âge où le cas de cancer le plus précoce s'est déclaré dans la famille. De plus, l'examen clinique des seins, une ou deux fois par année, est indiqué à compter de 30 ans.

- Cancer du col utérin

Dans son rapport, le Groupe d'étude national sur le dépistage du cancer du col propose un premier test de Papanicolaou à l'âge de 18 ans, suivi d'un second test l'année suivante¹¹. Après deux frottis satisfaisants, ne montrant aucune anomalie épithéliale significative, le test de Pap devrait être répété tous les trois ans jusqu'à l'âge de 69 ans. Cette recommandation dépend de l'existence d'un registre standard pour le test de Papanicolaou. Comme on n'a pas encore normalisé les registres provinciaux d'anatomo-pathologie, chaque province fait ses propres recommandations fondées sur les besoins de la région.

Lorsque le test de Pap permet de détecter des anomalies, la fréquence des examens devrait être dictée par les besoins de la patiente en matière de surveillance, de diagnostic, de traitement et de suivi. La présence d'une néoplasie intraépithéliale du col utérin (CIN) grade I à III ou d'une lésion plus invasive requiert une consultation pour colposcopie.

Counseling dans la soixantaine

Bien des femmes ne savent pas que l'examen annuel après la ménopause est aussi important qu'avant la ménopause; il est donc important de le leur faire comprendre. Au cours de l'entrevue avec la femme ménopausée, on doit examiner les symptômes de la ménopause et les questions qui s'y rattachent, et insister sur l'importance de l'exercice physique et du régime alimentaire pour retarder l'apparition de l'ostéoporose. On doit aussi aborder la question des effets de la carence oestrogénique (bouffées de chaleur, problèmes causés par l'atrophie génito-urinaire). Si la femme bénéficie d'une hormonothérapie substitutive (HTS), il convient de passer en revue le traitement, de s'enquérir de tout saignement vaginal anormal et de prendre des mesures pour examiner le problème s'il y a lieu.

Il est également sage, au cours de cet examen, de discuter avec la patiente de ses projets de retraite. Dans bien des collectivités, il existe d'excellentes ressources, telles que les groupes d'entraide, pour aider les personnes à trouver des solutions à leurs problèmes tant sur le plan médical que sur le plan social (la solitude, par exemple). Les femmes doivent être mises au courant de toutes les ressources qui existent dans leur collectivité. Les séances de counseling sur la ménopause commencées tôt au cours de la vie d'une femme permettent d'atténuer les angoisses associées à cette période de transition, de réduire le risque d'ostéoporose et de maintenir la santé à un niveau optimal. Ces séances doivent se tenir une fois par année. Les médecins devraient essayer d'introduire le counseling sur la ménopause dans l'examen médical périodique.

Bibliographie

1. Greene J.G., *Social and Psychological Origins of the Climacteric Syndrome*, Gower Publishing Ltd., Aldershot, Hants, England, 1984.
2. Martin A.D., Houston C.S. «Osteoporosis, calcium and physical activity», *Can. Med. Assoc. J.*, 1987, 136 : 587-593.
3. Smith E.L. Jr, Smith P.E., Ensign C.J. et coll. «Bone involution decreases in exercising middle-aged women», *Calcif. Tissue Int.*, 1984, 36(suppl 1) : S129-S138.
4. Consensus Conference, *Osteoporosis*, *JAMA*, 1984, 252 : 799-802.
5. Semmens J.P., Semmens E.C. «Sexual function and the menopause», *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1984, 27 : 717-723.
6. Utian W.H. «Current Status of the menopause and post-menopausal estrogen therapy» *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1977, 32 : 193-204.
7. «Reducing deaths from breast cancer in Canada», Workshop report, *Can. Med. Assoc. J.*, 1989, 141 : 199-201.
8. Chart P.L., Taylor G.A. «Ensuring detection of breast cancer», *Can J Diagnosis*, 1991, no. 7 : 54-73.
9. Yaffe M. «Programme ontarien de dépistage du cancer du sein», exposé de position, 1990.
10. Buring J.E., Hennekens C.H., Lipnick R.J. et coll. «A prospective study of postmenopausal hormone use and risk of cancer in US women», *Am. J. Epidemiol.*, 1987, 125(6) : 939-946.
11. Miller A.B., Anderson G., Brisson J. et coll. «Report of a national workshop on screening for cancer of the cervix», *Can. Med. Assoc. J.*, 1991, 145: 1301-1325.

Contraception à la périménopause

Au Canada, environ la moitié des femmes en périménopause ne risquent pas de devenir enceintes car l'un des deux partenaires a choisi de se faire stériliser. Selon la Fédération CECOS¹, le taux de fécondité baisse avec l'âge, surtout après 45 ans. En règle générale, cependant, il faut considérer que toute femme qui a des menstruations régulières ovule régulièrement.

Le tabac, l'obésité, l'hypertension, les changements cardio-vasculaires et le diabète sont des facteurs de risque de complications de la grossesse à la pérимénopause. En outre, les risques pour le fœtus sont en rapport avec la fréquence des anomalies chromosomiques, comme les trisomies autosomiques et les anomalies liées à un chromosome sexuel (XXY et XXX), l'avortement spontané et la mortalité périnatale².

L'avortement spontané est trois fois plus fréquent chez les femmes âgées de 40 à 44 ans et cinq fois plus fréquent chez celles de 45 ans et plus que chez les femmes plus jeunes. Une grossesse sur trois entre l'âge de 40 et de 44 ans se termine par un avortement spontané, et une sur deux, après 45 ans³.

À 35 ans, le risque de donner naissance à un enfant vivant porteur d'une anomalie chromosomique importante est d'environ 1 pour 200. Ce risque passe à 1 pour 20 à l'âge de 45 ans. Le taux d'anomalie chromosomique selon l'âge de la mère est 30 p. 100 plus élevé dans les études portant sur le diagnostic prénatal que parmi les naissances vivantes; cela tient en partie aux taux accrus d'avortement spontané associés aux trisomies^{13, 18, 21} et au syndrome de Turner (45, X)⁴.

Les femmes en pérимénopause qui n'utilisent pas de contraceptifs devraient savoir que la mortalité et la morbidité maternelles et fœtales sont plus fréquentes au cours de cette période. À cet âge, le choix d'un mode de contraception devrait faire l'objet d'une discussion approfondie portant sur les difficultés associées à l'usage d'un contraceptif, notamment les risques accrus de troubles cardio-vasculaires que présentent les contraceptifs oraux ou l'incertitude quant aux périodes de fécondabilité dans le cycle menstruel (abstinence périodique). Lorsque la femme a des cycles irréguliers et anovulatoires, ce qui est fréquent pendant la pérимénopause, l'utilisation irrégulière d'un contraceptif peut réduire son efficacité. Au cours de la discussion générale qui précède le choix d'une méthode de contraception, il est donc recommandé de dire à la patiente qu'en raison de sa fécondité réduite et d'une baisse du risque d'infection pelvienne, le stérilet, le spermicide, le condom ou le diaphragme constituent un meilleur choix et peuvent remplacer la stérilisation chirurgicale.

Méthodes de contraception

Stérilet

Récemment, Kozuh-Novak et Andolsek⁵ ont indiqué que le stérilet constitue l'une des méthodes de contraception les plus indiquées pour les femmes de plus de 40 ans. On constate moins d'infections, de retraits et d'effets secondaires chez les femmes plus âgées. Par conséquent, les stérilets, chez les sujets de ce groupe d'âge, sont plus efficaces, mieux tolérés et entraînent moins d'infections pelviennes. Le Gyne-T 380[®] et Le Nova T[®] peuvent rester en place pendant sept ans, surtout à cet âge, vu la baisse de la fécondité chez la femme et la longue période d'efficacité du stérilet^{6,7}.

*Méthodes naturelles
(abstinence périodique, Billings, température basale, sympto-thermique)*

En raison du raccourcissement de la phase folliculaire qui se produit souvent après 40 ans, et en particulier après 45 ans⁸, ces méthodes de contraception peuvent avoir une efficacité réduite, à moins qu'elles ne soient associées à des méthodes chimiques ou à des méthodes de barrière.

Méthodes chimiques et méthodes de barrière

Les diaphragmes, condoms, éponges et spermicides sont efficaces et bien acceptés pendant cette période de la vie; les taux de morbidité et de mortalité qui y sont associés sont plus faibles que pour tous les autres moyens de contraception⁹.

Contraceptifs hormonaux

On continue d'accumuler des données concernant l'innocuité des contraceptifs oraux à faible dose prescrits aux femmes âgées de plus de 35 ans qui sont en bonne santé et qui ne présentent aucune contre-indication à ce type de contraceptif. Le tabagisme est toujours le principal facteur de risque pour les femmes de plus de 35 ans. Les femmes qui fument ne devraient pas prendre de contraceptifs oraux passé cet âge. Selon l'opinion scientifique actuellement acceptée, l'innocuité relative des contraceptifs oraux à faible dose, alliée à tous leurs effets bénéfiques sur l'organisme des femmes de plus de 35 ans qui sont en bonne santé et qui ne fument pas, compense les risques qu'ils pourraient présenter¹⁰. Chez les sujets de ce groupe, l'usage des contraceptifs oraux pourrait entraîner un risque accru de maladies cardio-vasculaires. Cependant, ce risque pourrait être moins grave que ceux que présenteraient une grossesse et les interventions chirurgicales et médicales qu'elle pourrait entraîner. Il importe donc que l'on prescrive la dose à la fois la plus faible et la plus efficace possible, ainsi que le produit qui entraîne le moins d'effets secondaires et qui assure une bonne régulation du cycle.

Progestatifs en injections et en implants

Ces préparations peuvent remplacer les contraceptifs oraux. Elles sont efficaces mais elles peuvent entraîner un gain de poids, de l'aménorrhée et une irrégularité menstruelle. Elles ne provoquent cependant aucune modification importante du métabolisme des lipides ni de l'incidence des accidents thromboemboliques ou cardio-vasculaires^{11,12}. Elles peuvent aussi contribuer à prévenir l'épithélioma de l'endomètre.

Stérilisation

Cette méthode est presque parfaitement efficace, mais elle comporte un risque chirurgical et n'empêche pas les problèmes menstruels de plus en plus marqués dont souffrent bien des femmes de cet âge. Il faut se demander si la courte période d'utilité de la stérilisation après 45 ans compense le risque qui est lié à la méthode chirurgicale.

Âge où l'on peut arrêter la contraception

Lorsqu'il y a absence de règles depuis six mois et que le taux d'hormone folliculo-stimulante (FSH) plasmatique s'élève au-dessus de 40 IU/L, le risque que la patiente devienne enceinte est inférieur à 1/100 et on peut raisonnablement cesser la contraception.

Bibliographie

1. Fédération C.E.C.O.S., Schwartz D., Mayaux M.F. «Female fecundity as a function of age. Results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands», *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306 : 404-406.
2. Schreinemachers D.M., Cross P.K., Hook E.B. «Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20,000 prenatal studies compared with estimated rates in live births», *Hum. Genet.*, 1982, 61 : 318-324.
3. Warburton D. «Outcome of cases of de novo structural rearrangements diagnosed at amniocentesis», *Prenat. Diagn.*, 1984, 4(spec. no.) : 69-80.
4. Hook E.B. «Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age», *Am. J. Hum. Genet.*, 1983, 35 : 110-116.
5. Kozuh-Novak M., Andolsek L. «IUD use after 40 years of age», *Adv. Contracep.*, 1988, 4 : 85-94.
6. Sivin I., Stern J., Coutinho E. et coll. «Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of Levonorgestrel 20 mcg/day and the Copper T 380 Ag IUDs», *Contraception*, 1991, 44 : 473-480.
7. Mishell D.R. Jr «Editor's comments», *Yearbook of Obstetrics and Gynecology* 1993 : 45.
8. Vessey M., Lawless M., Yeates D. «Efficacy of different contraceptive methods», *Lancet*, 1982, i : 841-842.
9. Tietze C., Lewit S. «Life risks associated with reversible methods of fertility regulation», *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1978-1979, 16 : 456-459.
10. Godsland I.F., Crook D., Wynn V. «Clinical and metabolic considerations of long-term oral contraceptive use», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166 : 1955-1963.
11. Singh K., Viegas O.A.C., Loke D.F.M. «Ratnam SS: Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism», *Contraception*, 1992, 45 : 141-153.
12. Sivin I., Stern J., Diaz S. et coll. «Rates and outcomes of planned pregnancy after use of Norplant capsules, Norplant II Rods, or Levonorgestrel-Releasing or Copper TCU 380 Ag Intrauterine contraceptive devices», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166 : 1208-1213.

Hormonothérapie substitutive : Pharmacologie des oestrogènes et des progestatifs

Introduction

L'oestrogène est une hormone stéroïde qui, par l'intermédiaire d'une protéine fixatrice spécifique (récepteur), stimule la croissance des tissus formés à partir des canaux de Müller ainsi que le développement des caractères sexuels secondaires de la femme. Les oestrogènes peuvent aussi agir sur les tissus «non reproductifs», soit directement par l'entremise de récepteurs (comme le cerveau, les ostéoblastes), soit indirectement par d'autres mécanismes hormonaux (comme le métabolisme calcique). L'oestrogène agit aussi comme inducteur des récepteurs des oestrogènes et de la progestérone pour accroître l'efficacité des deux stéroïdes dans les tissus cibles^{1,2}. On appelle progestatif tout analogue de la progestérone qui produit des effets biologiques par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques de la progestérone, lesquels sont généralement induits par les récepteurs oestrogéniques et se trouvent dans les mêmes tissus. Les progestatifs peuvent aussi agir sur les lieux de fixation d'autres hormones, ce qui leur permet d'avoir une action à la fois anti-oestrogénique^{2,3} et, selon le type de progestatif, androgénique ou anti-androgénique.

Mécanisme d'action des oestrogènes et des progestatifs

Les hormones stéroïdes commencent leur activité biologique en se fixant aux récepteurs protéiques intracellulaires qui semblent relativement (mais non exclusivement) spécifiques à chaque hormone. Jusqu'à récemment, on croyait que les récepteurs des stéroïdes étaient situés dans le cytoplasme, et qu'une fois lié par une hormone stéroïde, le complexe hormone-récepteur était déplacé dans le noyau (translocation) où il entraînait en interaction avec l'acide désoxyribonucléique (ADN)⁴. Mais dans des études récentes^{5,6} où l'on a évité la rupture cellulaire et utilisé des anticorps monoclonaux hautement spécifiques dirigés contre les récepteurs protéiques, on a montré que les récepteurs stéroïdiens libres sont surtout localisés dans le noyau et non dans le cytoplasme. Il est probable que les hormones stéroïdes, qui sont liposolubles, se diffusent dans le noyau où elles se fixent aux récepteurs qui interagissent avec l'ADN. L'acide ribonucléique (ARN) messenger (mRNA) est ainsi synthétisé, puis transporté hors du noyau vers les ribosomes cytoplasmiques. Activés par le mRNA, les ribosomes fabriquent les protéines spécifiques de la cellule cible.

Métabolisme des oestrogènes et des progestatifs

L'activité biologique de l'oestradiol est associée au stéroïde libre qui constitue 2 ou 3 p. 100 de l'oestradiol circulant⁷. Le reste de l'oestradiol circulant est lié aux protéines plasmatiques telles que la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (38 p. 100) et l'albumine (60 p. 100). Sous l'action de la 17- β -hydroxystéroïde déshydrogénase l'oestradiol est métabolisé en une hormone moins biologiquement active, soit l'oestrone⁸. L'oestrone à son tour est transformé en

oestriol par hydroxylation en 16⁹ et en catéchol-oestrogènes par hydroxylation en 2¹⁰. Les métabolites d'oestradiol sont conjugués au niveau du foie sous forme de glucuronides et de sulfates, lesquels sont excrétés dans l'urine ou la bile.

La progestérone est liée à l'albumine et, à un degré moindre, à la transcortine dans la circulation, ce qui accélère sa clairance hors du sang¹¹. La progestérone est métabolisée sous forme de 20 α -dihydroprogestérone¹¹, dont l'activité progestative est faible; toutes deux sont transformées en prégnandiol. Le prégnandiol est conjugué sous forme de glucuronide et excrété dans l'urine.

Oestrogènes

Classification des oestrogènes

Comme on peut le voir au tableau 2, les oestrogènes peuvent être classés selon leur structure biochimique (stéroïde ou non stéroïde) ou selon leur provenance (naturelle ou de synthèse).

Tableau 2 : Classification des oestrogènes

- A. Oestrogènes stéroïdes naturels
 - Oestradiol
 - Oestrone et sulfate d'oestrone
 - Oestriol
 - Oestrogènes conjugués
 - Oestrogènes équins
- B. Oestrogènes stéroïdes de synthèse
 - Esters de l'oestradiol
 - 17 α -éthynyl oestrogènes
- C. Oestrogènes non stéroïdes
 - Diéthylstilbestrol
 - Diénoestrol
 - Chlorotrianisène

Pharmacologie des oestrogènes

- A. Oestrogènes stéroïdes naturels

Oestradiol : Administré par voie orale, l'oestradiol est mal absorbé, sauf sous forme de préparation micronisée dans laquelle les cristaux d'oestradiol ont été réduits à une taille allant de un à trois microns. La plus grande partie de l'oestradiol micronisé qui est administré par voie orale est convertie en sulfate d'oestrone au niveau de la muqueuse intestinale¹², ce qui se traduit par un important rapport oestrone/oestradiol dans la circulation. L'administration par voie nasale¹³ et par voie sublinguale¹⁴ entraîne également une hausse marquée

des taux sériques de sulfate d'oestrone. Toutefois, l'oestradiol micronisé est rapidement absorbé au niveau de la muqueuse vaginale, sans être métabolisé, ce qui entraîne une forte augmentation des concentrations sériques d'oestradiol¹³. On a récemment mis au point une voie percutanée d'administration de l'oestradiol; cette voie court-circuite la circulation porte et permet à l'oestradiol d'être absorbé sans avoir subi une conversion majeure en oestrone¹⁵. Cette méthode peut être utile lorsque les patientes ont des problèmes d'absorption gastro-intestinale, tolèrent mal les oestrogènes oraux ou lorsqu'il est préférable d'éviter le passage hépatique premier de l'oestradiol.

Oestrone et sulfate d'oestrone : À l'instar de l'oestradiol, l'oestrone administré par voie orale est mal absorbé; pour être utile sur le plan clinique, le sulfate d'oestrone doit être stabilisé à l'aide de la pipérazine. L'administration de sulfate d'oestrone et de pipérazine produit des concentrations sériques prédominantes de sulfate d'oestrone et un rapport oestrone : oestradiol sérique qui ressemble à celui qui est produit par l'oestradiol per os¹⁶.

Oestrogènes conjugués d'origine équine : L'oestrogène oral le plus généralement prescrit est une combinaison d'oestrogènes conjugués d'origine équine (composés de 70 p. 100 de sulfate d'oestrone, 20 p. 100 de sulfate d'équiline et sulfate d'équilénine et 10 p. 100 d'autres oestrogènes). L'absorption des sulfates d'oestrone et des oestrogènes équins se fait oralement; ces derniers sont relativement actifs car ils sont difficilement métabolisés par l'organisme humain. C'est probablement à cause des oestrogènes équins que cette préparation est de deux à trois fois plus active comme inductrice d'enzymes hépatiques et de globulines que les préparations contenant des oestrogènes (sulfate d'oestrone, oestradiol) produits naturellement par l'organisme humain^{17,18}.

B. Oestrogènes de synthèse

Esters de l'oestrogène : On peut obtenir des esters de l'oestradiol qui peuvent être administrés par voie intra-musculaire sous forme de solutions huileuses ou de suspensions aqueuses. Ce sont, par exemple, le cypionate d'oestradiol et le valérate d'oestradiol. Lorsqu'ils sont administrés par voie intramusculaire, ces formes d'oestrogène ont une action progressive dont la durée est relativement longue. Certains esters, comme le benzoate et le valérate d'oestradiol sont aussi actifs per os.

17 α -éthynyl oestradiol : Ces préparations d'oestrogènes contiennent de l'éthynyl-oestradiol et du mestranol, les composés oestrogéniques des contraceptifs oraux. L'ajout du groupe éthynyl à la position 17 rend ces oestrogènes actifs per os et retarde leur métabolisme, ce qui accroît leur activité¹⁹. Ces oestrogènes sont cliniquement les plus actifs, mais à cause de leur action oestrogénique relativement grande, ils ne sont généralement pas utilisés pour le traitement substitutif oestrogénique à la ménopause.

C. Oestrogènes non stéroïdes

Le diéthylstilbestrol est le plus important oestrogène de ce groupe; il était largement prescrit dans les années 40 et 50. On ne l'emploie cependant presque plus, à cause des effets tératogènes observés récemment chez les enfants de mères traitées avec cette hormone pendant la grossesse²⁰. Actuellement, elle n'est pas utilisée comme hormone de substitution.

Progestatifs

Classification des progestatifs

Les progestatifs peuvent être naturels ou de synthèse. Les progestatifs de synthèse, à leur tour, peuvent être classés en dérivés à 21C ou à 18C (19 nortestostérone) (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification des progestatifs

- A. Progestatifs naturels
 - Progesterone
- B. Progestatifs de synthèse
 - Dérivés à 21C
 - Acétate de médroxyprogesterone
 - Acétate de cyprotérone
 - Dérivés à 18C (19 nortestostérone)
 - Noréthindrone
 - Lévonorgestrel
 - Désogestrel
 - Gestodène
 - Norgestimate

Pharmacologie des progestatifs

A. Progestatifs naturels

Progesterone : La progesterone naturelle per os est difficilement absorbée; on peut toutefois la microniser, comme on le fait pour l'oestradiol, dans le but d'améliorer son efficacité lorsqu'elle est administrée par voie orale. La progesterone micronisée (200 mg) en dose quotidienne produit des taux de progesterone plasmatique stables qui se situent aux environs de 8 ng/mL²¹. À cette dose physiologique, la progesterone naturelle a de faibles effets tranquillisants²² et elle agit comme antagoniste de l'oestrogène de substitution au niveau de l'endomètre²³.

B. Progestatifs de synthèse

Dérivés à 21C

- Acétate de médroxyprogestérone

Ce progestatif est bien absorbé per os. C'est actuellement celui dont on se sert le plus pour contrer la prolifération des cellules de l'endomètre induite par l'oestrogénothérapie substitutive. Une dose quotidienne de 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone provoque, chez les femmes traitées aux oestrogènes, des transformations biochimiques et histologiques de l'endomètre semblables à celles qui se produisent à la phase sécrétoire du cycle menstruel²³. À cette dose, l'acétate de médroxyprogestérone n'a pas d'effets indésirables détectables sur le métabolisme des lipoprotéines de faible densité – cholestérol (LDL-C) et des lipoprotéines de densité élevée – cholestérol (HDL-C)²⁴.

- Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone a une forte activité progestative lorsqu'il est administré per os, mais c'est aussi l'un des anti-androgènes les plus efficaces actuellement. On l'a étudié pour le traitement de l'hirsutisme²⁵; de plus, comme il est un antagoniste de l'activité androgène, il peut avoir un effet bénéfique sur le métabolisme des lipides lorsqu'il est associé à des oestrogènes de substitution.

Dérivés à 18C (19 nortestostérone)

Ces progestatifs puissants, que l'on trouve dans les contraceptifs oraux, agissent sur les récepteurs tant de la progestérone que des androgènes. À fortes doses (10 mg de noréthindrone, 0,5 mg de lévonorgestrel), ces progestatifs nuisent considérablement au métabolisme des lipides en diminuant la concentration plasmatique du HDL-cholestérol²⁴, probablement à cause de leur activité androgène. Pour chacun de ces deux progestatifs, la dose quotidienne propre à susciter une transformation de l'endomètre sécrétoire semblable à celle de la phase lutéale du cycle menstruel est de 0,35 mg et de 0,075 mg respectivement²³. Il est probable qu'à ces doses, ces progestatifs n'entraînent aucun effet indésirable sur le HDL-cholestérol.

Les nouveaux progestatifs de la troisième génération, comme le désogestrel, le gestodène et le norgestimate, sont aussi des dérivés de la 19 nortestostérone, tout comme le norgestrel. Cependant, contrairement à la noréthindrone et au norgestrel, ils ont une affinité relativement faible pour les récepteurs des androgènes tout en conservant une forte activité progestative. Par conséquent, ces progestatifs ne devraient pas avoir beaucoup d'effets négatifs sur le métabolisme des lipoprotéines et pourraient très bien convenir à l'HTS.

Pharmacodynamie des oestrogènes et des progestatifs

Oestrogènes

Au Canada, le traitement substitutif hormonal comprend l'administration d'oestrogènes naturels, tels qu'oestrogènes conjugués, estropipate (pipérazino-

sulfate d'oestrone), oestradiol micronisé ou oestradiol avec système thérapeutique transdermique, à des doses équivalant aux taux d'oestrone et d'oestradiol circulants pendant la phase folliculaire du cycle menstruel. On peut voir au tableau 4, les concentrations d'oestrogènes au début de la phase folliculaire chez la femme préménopausée, ainsi qu'à la postménopause, avant et après 25 jours d'administration de diverses doses d'oestrogènes naturels per os.

Tableau 4 :

Taux sérique moyen (\pm erreur type de la moyenne) d'oestradiol, d'oestrone et d'oestradiol libre, en pg/mL, à la préménopause (début de la phase folliculaire) et à la postménopause avant et après oestrogénothérapie per os*

	Oestradiol	Oestradiol libre	Oestrone
Préménopause (p. folliculaire)	63 \pm 15	17 \pm 2	56 \pm 5
Postménopause (témoin non traité)	10 \pm 1	4 \pm 1	37 \pm 4
Oestrogènes conjugués			
0,3 mg	19 \pm 2	4 \pm 1	76 \pm 14
0,625 mg	39 \pm 11	11 \pm 4	153 \pm 31
Sulfate d'oestrone			
0,6 mg	34 \pm 7	12 \pm 2	125 \pm 25
1,2 mg	42 \pm 7	11 \pm 2	285 \pm 52
Oestradiol micronisé			
1,0 mg	30 \pm 7	9 \pm 2	266 \pm 64

* Adapté de Lobo R.A. et coll. ²⁶

Au cours d'études chez les femmes postménopausées utilisant un système transdermique libérant quotidiennement 0,025, 0,05 et 0,1 mg d'oestradiol-17 β exogène, les concentrations sériques moyennes d'oestradiol-17 β furent augmentées respectivement de 16, 32 et 67 pg/mL au-dessus de leur niveau initial. Simultanément, les augmentations des concentrations sériques d'oestrone furent respectivement d'environ 0,3, 9 et 27 pg/mL au-dessus des valeurs enregistrées avant traitement²⁷.

Comme on peut le voir sur ce tableau, les taux d'oestrone sont beaucoup plus élevés que les taux d'oestradiol chez les femmes ménopausées qui prennent des oestrogènes naturels. L'oestrone ayant une activité biologique quelque dix fois moindre que l'oestradiol, on conclut donc que les doses de 0,625 mg d'oestrogènes conjugués, de 0,75 mg d'estropipate et de 1,0 mg d'oestradiol micronisé ainsi que le timbre transdermique qui libère 50 μ g d'oestradiol par jour s'approchent tous des taux d'oestrogènes circulants au début de la phase folliculaire du cycle menstruel.

Progestatifs

On a tenté de comparer l'activité des progestatifs utilisés en association avec des oestrogènes naturels ou dans le cadre du traitement substitutif de la ménopause²³. On a étudié les effets de différentes doses de progestatifs sur quatre différents paramètres biochimiques au niveau de l'endomètre et sur l'induction de transformations histologiques en endomètre sécrétoire; puis on a comparé les résultats avec les données contenues dans les publications. On peut voir au tableau 5 les doses généralement recommandées pour chaque progestatif qui sont requises pour produire après six jours de traitement un effet sécrétoire sur l'endomètre sensibilisé par les oestrogènes.

Tableau 5 :
Doses de progestatifs per os requises pour produire des modifications équivalentes à l'endomètre sécrétoire chez la femme ménopausée sous oestrogénothérapie*

Progestatif	Dose (mg)
Progestérone	200
Acétate de médroxyprogestérone	5
Noréthindrone	0,35
Levonorgestrel	0,075

* Adapté de King R.J. et Whitehead M.I. ²³

Conclusions

Tous les oestrogènes naturels administrés per os produisent des taux sériques équivalents d'oestrone et d'oestradiol; par conséquent, aucun ne présente un avantage par rapport à l'autre. Administrés par voies parentérale, vaginale et transdermique, les oestrogènes évitent le métabolisme rapide au niveau de l'intestin ou le passage hépatique premier. L'oestradiol naturel est probablement l'oestrogène de choix pour ces voies d'administration. Pour le moment, il semble que tous les oestrogènes naturels, quelle que soit leur voie d'administration, ont les mêmes effets bénéfiques sur les tissus cibles qui sont sensibles aux oestrogènes; la préparation d'oestrogène est donc au choix de la patiente et de son médecin.

À l'oestrogénothérapie substitutive, on associe généralement un progestatif et ce, dans le but d'empêcher la stimulation excessive de l'endomètre par les oestrogènes et l'hyperplasie endométriale. Les plus faibles doses de progestatifs propres à rendre l'endomètre sécrétoire, comme on l'a vu au tableau 5, devraient probablement être utilisées, car il est probable qu'à ces faibles doses, aucun des progestatifs actuellement sur le marché exerce une influence importante néfaste sur les changements dans le métabolisme des lipides induits par les oestrogènes.

Bibliographie

1. Bayard F., Damilano S., Robel P. et coll. «Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 46 : 635-648.
2. Whitehead M.I., Townsend P.T., Pryse-Davies J. et coll. «Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium», *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305 : 1599-1605.
3. Leavitt W.W., Okulicz W.C., Mccracken J.A. et coll. «Rapid recovery of nuclear estrogen receptor and oxytocin receptor in the ovine uterus following progesterone withdrawal», *J. Steroid Biochem.*, 1985, 22 : 687-692.
4. Katzenellenbogen B.S. «Dynamics of steroid hormone receptor action», *Ann. Rev. Physiol.*, 1980, 42: 17-36.
5. Welshons W.V., Lieberman M.A., Gorski J. «Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors», *Nature*, 1984, 307 : 747-749.
6. King W.J., Green G.L. «Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells», *Nature*, 1984, 307 : 745-747.
7. Wu C.H., Motohashi T., Abdel-Rahman H.A. et coll. «Free and protein-bound plasma estradiol-17- β during the menstrual cycle», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 43 : 436-445.
8. Neumannova M., Kauppila A., Kivinen S. et coll. «Short-term effects of tamoxifen, medroxyprogesterone acetate, and their combination on receptor kinetics and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in human endometrium», *Obstet. Gynecol.*, 1985, 66 : 695-700.
9. Barlow J.J., Logan C.H. «Estrogen secretion, biosynthesis and metabolism; their relationship to the menstrual cycle», *Steroids*, 1966, 7 : 309-320.
10. Fishman J. «Role of 2-hydroxyestrone in estrogen metabolism», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1963, 23 : 207-210.
11. Lin J.T., Billiar R.B., Little B. «Metabolic clearance rate of progesterone in the menstrual cycle», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 35 : 879-886.
12. Ryan K.J., Engell L.L. «The interconversion of estrone and estradiol by human tissue slices», *Endocrinol.* 1953, 52 : 287-291.
13. Rigg L.A., Milanes B., Villaneuva B. et coll. «Efficacy of intravaginal and intranasal administration of micronized estradiol-17- β », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1977, 45 : 1261-1264.
14. Casper R.F., Yen S.S.C. «Rapid absorption of micronized estradiol 17- β following sublingual administration», *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57 : 62-64.
15. Padwick M.L., Endacott J., Whitehead M.I. «Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 152 : 1085-1091.
16. Anderson A.B.M., Sklovskye A., Sayers L. et coll. «Comparison of serum oestrogen concentrations in post-menopausal women taking oestrone sulphate and oestradiol», *Br. Med. J.*, 1978, i : 140-142.
17. Mashchak C.A., Lobo R.A., Dozano-Takano R. et coll. «Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 144 : 511-518.
18. L'Hermite M. «Risks of estrogens and progestogens», *Maturitas*, 1990, 12 : 215-246.

19. Stanczyk F.Z., Mroszczak E.J., Gocbelmann U. et coll. «Plasma levels and pharmacokinetics of norethindrone and ethinylestradiol administered in solution and tablets to women», *Contraception*, 1983, 28 : 241-252.
20. Herbst A.L. «Diethylstilbestrol and other sex hormones during pregnancy», *Obstet. Gynecol.*, 1983, 58(suppl) : 35S-40S.
21. Sitruk-Ware R., Delignieres B., Mauvais-Jarvis P. «Progestogen treatment in postmenopausal women», *Maturitas*, 1986, 8 : 95-100.
22. Holzbaucar M. «Physiological aspects of steroids with anaesthetic properties», *Med. Biol.*, 1976, 54 : 227-242.
23. King R.J.B., Whitehead M.I. «Assessment of the potency of orally administered progestins in women», *Fertil. Steril.*, 1986, 46 : 1062-1066.
24. Hirvonen E., Malkonen M., Manninen V. «Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy», *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304 : 560-563.
25. Kuttann F., Rigaud C., Wright F. et coll. «Treatment of hirsutism by oral cyproterone-acetate and percutaneous estradiol», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 1107-1111.
26. Lobo R.A., Brenner P., Mishell D.R. JR «Metabolic parameters and steroid levels in postmenopausal women receiving lower doses of natural estrogen replacement», *Obstet. Gynecol.*, 1983, 62 : 94-98.
27. «Product Monograph for Estraderm^R», Ciba-Geigy Canada Ltd., February 1992.

Traitement des bouffées de chaleur

On sait que les bouffées de chaleur sont les manifestations d'un déficit ovarien et de la carence oestrogénique qui s'ensuit. À ce titre, le meilleur traitement des bouffées de chaleur consiste à rétablir le taux oestrogénique physiologique, ce qui devrait être la norme pour toutes les autres thérapies. Il semble toutefois que les doses d'oestrogènes nécessaires pour éliminer les bouffées de chaleur sont généralement plus élevées que celles qu'exige la normalisation du métabolisme calcique ou l'atténuation de l'atrophie génito-urinaire¹. Pour cette raison, les doses d'oestrogènes utilisées pour le traitement de toutes les carences oestrogéniques dues à la ménopause sont calculées de manière à éliminer les bouffées de chaleur. En général, les doses d'oestrogènes requises pour atténuer les bouffées de chaleur sont de 0,625 mg à 1,25 mg d'oestrogènes équins conjugués ou leurs équivalents dans d'autres préparations d'oestrogènes.

Les bouffées de chaleur et les épisodes d'interruption du sommeil qui les accompagnent ont été clairement démontrées dans des tracés polygraphiques illustrant les différentes phases du sommeil². Il n'est donc pas surprenant que Campbell et Whitehead³ aient observé que le traitement par les oestrogènes des bouffées de chaleur graves avait aussi pour effet d'améliorer la mémoire et de diminuer l'insomnie, l'irritabilité et l'anxiété.

Dans les cas où l'oestrogénothérapie substitutive est contre-indiquée, d'autres agents peuvent atténuer considérablement les bouffées de chaleur, bien qu'aucun d'entre eux ne soit aussi efficace que les oestrogènes. Les traitements comprennent des progestatifs comme l'acétate de médroxyprogestérone, de 10 à 20 mg par jour⁴; la clonidine, de 0,1 à 0,2 mg par jour⁵; et le Bellerгал-S, deux fois par jour⁶.

Bibliographie

1. Geola F.L., Frumar A.M., Tataryn I.V. et coll. «Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 620-625.
2. Erlik Y., Tataryn I.V., Meldrum D.R. et coll. «Association of waking episodes with menopausal hot flushes», *JAMA*, 1981, 245 : 1741-1744.
3. Campbell S., Whitehead M. «Estrogen therapy and the post-menopausal syndrome», *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1977, 4 : 31-47.
4. Albrecht B.H., Schiff I., Tulchinsky D. et coll. «Objective evidence that placebo and oral medroxyprogesterone acetate therapy diminish menopausal vasomotor flushes», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981, 139 : 631-635.
5. Edington R.F., Chagnon J.P., Steinberg W.M. «Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing», *Can. Med. Assoc. J.*, 1980, 123 : 23-26.
6. Leberherz T.B., French L.T. «Nonhormonal treatment of the menopausal syndrome. A double-blind evaluation of an autonomic system stabilizer», *Obstet. Gynecol.*, 1969, 33 : 795-799.

Traitement des troubles génito-urinaires

L'oestrogénothérapie substitutive a un effet des plus spectaculaires sur les troubles des voies génito-urinaires inférieures associés à la carence oestrogénique. Des doses quotidiennes d'oestrogènes pendant au moins six semaines assurent la maturation de l'épithélium pavimenteux de l'urètre^{1,2}. Il en résulte une prolifération et une meilleure vascularité de l'épithélium et, habituellement, un soulagement rapide des symptômes associés au besoin impérieux d'uriner, à la nycturie et aux fuites post-mictionnelles. Ce traitement contribue également à l'épaississement de la muqueuse vaginale et diminue le pH et la sécheresse du vagin. Des mesures générales peuvent être prises soit avant le début de l'hormonothérapie, soit en association avec ce traitement, comme il est expliqué dans le chapitre consacré au counseling (Chapitre 5). Enfin, si le rétrécissement de l'urètre nuit à l'écoulement de l'urine, il faut procéder à une dilatation urétrale.

Le traitement substitutif hormonal peut s'appuyer sur les oestrogènes oraux ou sur les crèmes vaginales, surtout si les principaux symptômes dont se plaint la patiente impliquent l'appareil génito-urinaire. Le traitement per os ou par une autre voie systémique des symptômes associés à l'appareil génito-urinaire requiert généralement des doses plus faibles que celles qui sont nécessaires pour soulager les symptômes vasomoteurs ou pour prévenir l'ostéoporose. Par conséquent si l'hormonothérapie a été instituée pour soulager d'autres symptômes postménopausiques, la dose suffira pour traiter ou prévenir les symptômes au

niveau des voies génito-urinaires inférieures. On peut aussi procéder de la façon suivante : l'application quotidienne de 2 g (1/2 réglette) de crème vaginale d'oestrogènes conjugués (1,25 mg d'oestrogènes conjugués) pendant deux à trois semaines soulage les symptômes de l'atrophie vaginale ou du syndrome urétral. On peut réduire la dose à une ou deux applications par semaine, au besoin. Il importe de se rappeler que l'oestrogène est rapidement absorbé par la muqueuse vaginale et que le traitement devient par conséquent général. On peut cependant associer, pendant une courte période, l'application locale aux oestrogènes oraux, si l'on veut obtenir une correction rapide de l'atrophie génito-urinaire. Il n'y a pas d'autres façons efficaces de traiter les symptômes de l'atrophie vaginale. Pour les femmes dont l'utérus est intact, l'oestrogène doit être accompagné d'un progestatif.

Bibliographie

1. Smith P. «Age changes in the female urethra», *Br. J. Urol.* 1972, 44 : 667-676.
2. Walter S., Wolf H., Barlebo H. et coll. «Urinary incontinence in post-menopausal women treated with estrogens», *Urol. Int.* 1978, 33 : 135-143.

Traitement et prévention des troubles dermatologiques

La peau des femmes ménopausées a tendance à devenir sèche, squameuse et mince. Ces changements sont liés à la sénescence et à la carence oestrogénique; ils sont cependant réversibles. Des études prospectives ont démontré que l'hormonothérapie substitutive peut contribuer à accroître le collagène dermique chez les femmes ménopausées¹. Cependant, l'efficacité du traitement dépend de sa durée et de l'ancienneté de la ménopause. La peau réagit rapidement à l'oestrogénothérapie avec ou sans progestatif. On peut restaurer le collagène dermique si le traitement est entrepris dès le début de la période postménopausique et poursuivi pendant environ deux ans. Passé cette période, aucune autre amélioration ne se produit^{2,3}. On vérifie l'efficacité du traitement en mesurant l'indice métacarpien (région du cortex d'un os métacarpien)¹.

Comme pour toutes les autres modifications associées à la période postménopausique, toute hormonothérapie devrait s'accompagner de mesures générales. Une peau en santé est le résultat d'une bonne alimentation, c'est-à-dire d'un régime alimentaire équilibré et d'un apport adéquat de vitamines et de minéraux essentiels. De bons hydratants (qui ne coûtent pas nécessairement cher) devraient être utilisés pour traiter les peaux sèches et squameuses. Enfin, la femme ménopausée devrait être attentive à ne pas trop s'exposer au soleil et à utiliser des filtres solaires lorsqu'elle le fait.

Bibliographie

1. Brincat M., Versi E., Moniz C.F. et coll. «Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy», *Obstet. Gynecol.*, 1987, 70 : 123-127.

2. Punnonen R. «Effect of castration and peroral estrogen therapy on the skin», *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 1973, (suppl)21 : 1-44.
3. Shahrads P., Marks R. «A pharmacological effect of oestrone on human epidermis», *Br. J. Dermatol.*, 1977, 97 : 383-386.

Conduite à tenir devant les troubles psychologiques

L'évaluation psychologique des femmes en postménopause n'a fait ressortir aucune différence significative entre celles qui prenaient des oestrogènes et celles qui n'en prenaient pas¹, bien qu'une relation positive ait été signalée entre les symptômes de tension, d'anxiété et d'irritabilité et les taux plasmatiques d'oestrogènes. Les études qui ont été faites sur le sujet présentaient de graves lacunes sur le plan méthodologique, dont une, et non la moindre, concerne les facteurs socio-culturels, lesquels sont difficiles à contrôler.

Il n'y a pas de doute que l'oestrogénothérapie atténue l'instabilité vasomotrice et les symptômes génito-urinaires, ce qui contribue à améliorer la qualité du sommeil et à réduire la fatigue et l'irritabilité; la femme peut ainsi vaquer plus facilement à ses activités sociales. Cependant, on ne peut affirmer aussi clairement que les oestrogènes ont un effet direct sur les troubles somatiques, comme l'anxiété, les céphalées, la faiblesse et la fatigue. Le recours à l'hormonothérapie substitutive est controversé; il peut s'agir d'un traitement tout à fait inapproprié pour un trouble affectif majeur qui est exacerbé par la ménopause.

La multiplicité des symptômes de la ménopause peut rendre le diagnostic très difficile. Seule une grande attention portée aux symptômes que présente la patiente et aux critères diagnostiques des états dépressifs peut permettre d'établir le diagnostic. Une pharmacothérapie de courte durée peut améliorer le sommeil et la libido, et atténuer l'anxiété, l'irritabilité et les autres symptômes subjectifs. Par une psychothérapie de soutien, réalisée par le médecin de première ligne ou par des conseillers dans la collectivité, on peut aider la patiente à accroître son estime de soi, l'informer sur la ménopause et confirmer la validité de ses inquiétudes.

Bibliographie

1. Coope J. «Double blind cross-over study of estrogen replacement therapy», Campbell S.J. (éd) : *The Management of the Menopause and the Post-menopausal Years*, University Park Press, Baltimore, 1976 : 159-168.

Conduite à tenir devant les changements d'ordre sexuel

Traitement substitutif hormonal

Le traitement substitutif hormonal peut avoir un effet indirect sur la sexualité. La sécheresse vaginale et les changements qui affectent les sécrétions vaginales, la diminution du désir et du plaisir sexuels font partie des troubles dont se plaignent les femmes en postménopause. Chez les femmes dont l'intérêt sexuel s'est émoussé à cause de ces symptômes de la ménopause, l'hormonothérapie apporte

une amélioration du bien-être général et, par conséquent, un retour du désir sexuel^{1,2}. Il est possible cependant que les progestatifs réduisent les bienfaits que procure l'oestrogène seul³. Il existe maintenant une préparation de progestérone micronisée, un progestatif 21-norstéroïde. Ce dernier produit des taux de progestérone plasmatiques et tissulaires adéquats. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si ce progestatif s'opposera aux effets bénéfiques de l'oestrogène et s'il aura moins d'effets secondaires d'ordre psychologique que les progestatifs 19-norstéroïdes.

On sait que les androgènes sont de puissants stimulateurs du désir sexuel qui porte le sujet à prendre l'initiative; ils sont à l'origine d'une augmentation de la fréquence des coïts ainsi que du plaisir sexuel, tant chez l'homme que chez la femme, bien qu'ils n'aient aucun effet direct sur la lubrification vaginale, la congestion des vaisseaux ou la capacité d'atteindre l'orgasme. Toutefois, l'addition d'un androgène augmente le désir sexuel et accroît la fréquence de l'orgasme ainsi que le plaisir sexuel⁴. La testostérone n'est pas couramment prescrite : on ne la recommande que lorsque les oestrogènes et les progestatifs ne réussissent pas à accroître le désir sexuel et la sensibilité du clitoris. La femme en préménopause sécrète en moyenne environ 7 mg de testostérone par mois. Cette production baisse à la période postménopausique, bien qu'elle reste assez importante chez les femmes dont les ovaires sont intacts. Deux ans après la ménopause, la sécrétion de testostérone s'effondre pour atteindre des taux négligeables. La testostérone est souvent prescrite en doses supérieures aux taux physiologiques, ce qui risque de produire certains effets secondaires, notamment l'hirsutisme, la calvitie, l'abaissement de la voix⁵. Bien que la carence oestrogénique et la sénescence n'affectent pas directement l'activité sexuelle, l'administration d'androgènes et le traitement par les oestrogènes et les progestatifs peuvent aider la femme à reprendre l'activité sexuelle après une période d'abstinence ou après une hystérectomie totale associée à une ablation bilatérale des trompes et des ovaires (hystérectomie et salpingo-ovariectomie). Grâce au dosage des concentrations de testostérone dans le plasma à l'état libre, on peut maintenir le taux de testostérone libre dans les limites de la normale et réduire le risque d'effets secondaires.

Counseling sexuel

Les attentes et les attitudes socio-culturelles jouent un rôle important dans la façon dont chaque femme envisage et aborde la ménopause. Au cours des deux dernières décennies⁶⁻⁹, dans nos sociétés contemporaines développées, les attitudes face à la sexualité féminine et à la place et au sens de la sexualité dans la vie de la femme, ont changé. La ménopause marque le début d'une étape de la vie qui s'échelonne sur quelque trente années, plus du tiers de la vie de la femme. Les femmes s'attendent maintenant à poursuivre une vie sexuelle satisfaisante.

Lorsque des problèmes se présentent, l'intervention thérapeutique va de l'information à la consultation en passant par l'éducation et le soutien. Voici un schéma⁷ qui peut servir à évaluer et à traiter les troubles d'ordre sexuel :

- déterminer les antécédents sexuels de la patiente de même que le sens et l'importance qu'elle accorde à la sexualité,
- déterminer le stade de la ménopause et les effets des modifications dues à la ménopause sur la fonction sexuelle,
- faire un examen physique dans le but de diagnostiquer les modifications dues à la ménopause et de détecter les pathologies qui pourraient être à l'origine de la dysfonction sexuelle,
- renseigner la patiente sur la fonction sexuelle en général et les changements qui se produisent fréquemment au moment de la ménopause,
- entreprendre un traitement substitutif hormonal s'il y a lieu,
- dans le cadre de vos fonctions à titre de médecin de première ligne, faire brièvement du counseling sexuel en faisant, notamment, des suggestions en matière de comportements, et
- diriger la patiente vers les services communautaires qui offrent du counseling sexuel.

Bibliographie

1. Bachmann G.A., Lieblum R. «Sexual expression in menopausal women», *Med. Asp. Hum. Sexual.*, 1981, 15 : 96b-96h.
2. Cutler W.B., Garcia C.R., McCoy N. «Perimenopausal sexuality», *Arch. Sex. Behav.*, 1987, 16 : 225-234.
3. Dennerstein L., Burrows G.D., Wood C. et coll. «Hormones and sexuality: effect of estrogen and progestogen», *Obstet. Gynecol.*, 1980, 56 : 316-322.
4. Sherwin B.B., Gelfand M.M., Brender W. «Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause», *Psychosom. Med.*, 1985, 47 : 339-351.
5. Rittmaster R.S., Wrixon W. «Post-menopausal hormone replacement», *Nova Scotia Med. J.*, 1990, 69 : 83-86.
6. Bachmann G.A., Lieblum S.R., Kemmann E. et coll. «Sexual expression and its determinants in the post-menopausal woman», *Maturitas* 1984, 6 : 19-29.
7. Sarrel P.M., Sarrel L. «Orgasmic difficulties: the role of the gynecologist», *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1978, 21 : 191-203.
8. Hunter M. «Emotional well-being, sexual behaviour and hormone replacement therapy», *Maturitas*, 1990, 12 : 299-314.
9. Walling M.A., Anderson B., Johnson S.R. «Hormonal replacement therapy for postmenopausal women. A review of sexual outcomes and related gynecological effects», *Arch. Sex. Behav.*, 1990, 19 : 119-137.

Prévention de l'ostéoporose

Épidémiologie de l'ostéoporose et ses complications

L'ostéoporose constitue un problème de santé majeur au Canada; elle est la cause de fractures, d'impotence, de douleurs et de déformations chez un nombre sans cesse grandissant de femmes. Souvent, elle est aussi responsable d'une diminu-

tion de la hauteur de la taille chez les femmes plus âgées. Comme l'ostéoporose touche environ une femme sur quatre après la ménopause, on estime à 2,5 millions le nombre de Canadiennes qui risquent de subir des fractures dues à cette maladie au cours de leur vie. Selon les épidémiologistes, le nombre de fractures du col du fémur chez les Canadiens âgés, qui était d'environ 15 000 par année en 1988, pourrait atteindre les 28 000 par année en 2021¹.

Selon une étude, l'ostéoporose serait à l'origine de 1,2 million de fractures chaque année aux États-Unis². Pour sa part, l'*American Arthritis Foundation* considère que l'ostéoporose est la cause de 700 000 fractures par année. Plus de 10 millions d'Américaines ayant passé le cap de la ménopause subissent actuellement une perte suffisante de leur masse osseuse, et par conséquent de leur intégrité squelettique, pour souffrir plus tard d'ostéoporose.

Les fractures du col du fémur sont à l'origine de plus de décès, d'incapacités et de frais médicaux que toutes les autres fractures ostéoporotiques mises ensemble³. Au Canada et aux États-Unis, le taux de fracture du col du fémur se situe entre 150 et 200 par 100 000 personnes âgées de 60 ans et plus. Chez les personnes âgées de 70 ans, ce taux pourrait être de 500 par 100 000¹. Vu le vieillissement de la population, l'incidence des fractures ostéoporotiques devrait s'élever progressivement.

En 1981, on a dénombré, au Canada, 11 102 fractures du col du fémur chez les personnes âgées de 65 ans et plus, ce qui a entraîné, pour cette année-là, des dépenses de plus de 100 millions de dollars pour les traitements de réadaptation et les soins de longue durée¹. Récemment, on a estimé à 6 milliards de dollars ce qu'il en coûte chaque année aux États-Unis pour les soins de santé dus à l'ostéoporose⁴. Les pressions exercées sur le personnel et les établissements hospitaliers vont continuer d'augmenter vu le nombre croissant de personnes qui sont victimes de fractures ostéoporotiques.

Mortalité

Le taux de mortalité dans l'année qui suit une fracture du col du fémur due à l'ostéoporose est de 12 à 20 p. 100 supérieur au taux de mortalité des personnes comparables qui n'ont pas subi ce genre de fracture³. Le degré de perte osseuse tout au long de la vie, jusqu'au moment critique de la fracture du col du fémur, peut déterminer la capacité de survie du sujet. Une étude réalisée en Grande-Bretagne auprès de 195 femmes âgées ayant subi une fracture du col du fémur à la suite d'un traumatisme mineur a démontré que 24 p. 100 d'entre elles sont mortes dans les trois mois qui ont suivi l'accident⁵. Cette étude, présentée lors du Symposium international sur l'ostéoporose, tenu au Danemark en 1987, a démontré que la masse osseuse des femmes qui ont vécu plus de trois mois après la fracture était considérablement plus élevée que la masse osseuse de celles qui sont mortes dans les trois mois suivants.

Les épidémiologistes américains ont associé la survie à l'état fonctionnel de la personne avant la fracture. De 30 à 65 p. 100 de celles qui n'étaient pas autonomes avant la fracture sont mortes dans l'année qui a suivi. L'intégrité osseuse influe considérablement sur l'état fonctionnel et la capacité de survie.

En 1986, on a dénombré, au Canada, 1 023 décès à la suite d'une fracture du col fémoral; 369 de ces décès concernaient des hommes et 654, des femmes. Plus de 90 p. 100 de ces personnes étaient âgées de 70 ans et plus⁶ et un bon nombre des fractures avaient été causées par une chute. Les chutes accidentelles se situaient au dixième rang des causes de décès chez les femmes de 65 ans et plus, alors qu'elles venaient au quinzième rang chez les hommes de ce groupe d'âge.

Prévention de l'ostéoporose

Vu le fardeau considérable qu'impose l'ostéoporose sur le plan de la morbidité et de la mortalité, il est de toute première importance qu'on ne ménage aucun effort pour prévenir la survenue de cette maladie à la ménopause. Les femmes doivent avoir un apport calcique adéquat, tout au long de leur enfance et au début de leur vie adulte. Elles doivent être attentives aux facteurs de risque d'ostéoporose qui peuvent être évités ou atténués. Il importe aussi d'envisager un traitement substitutif hormonal dès le début de la ménopause, afin de limiter la perte osseuse relativement importante qui se produit à ce stade de la vie.

Traitement substitutif hormonal

Des études montrent clairement que le traitement substitutif hormonal réduit le degré de perte osseuse chez les femmes ménopausées et les protège contre les fractures de la colonne vertébrale⁷, du col fémoral et de l'avant-bras⁸⁻¹⁰. Le mécanisme par lequel les oestrogènes protègent les femmes contre l'ostéoporose et les fractures est encore mal compris, mais il est sans doute multifactoriel. La mise en évidence de récepteurs des oestrogènes dans les cellules osseuses^{11,12} laisse croire à une action directe des oestrogènes sur le tissu osseux lui-même. L'oestrogénothérapie substitutive décroît également la sensibilité de la masse osseuse à la parathormone, ce qui réduit la mobilisation du calcium osseux. Certains rapports laissent aussi entendre que l'oestrogénothérapie agit sur la synthèse de la vitamine D et qu'elle favorise directement l'absorption calcique au niveau des voies gastro-intestinales. En outre, l'oestrogène pourrait aussi réduire la production de la cytokine sécrétée par les mononucléaires, comme l'interleukine-1. Il est possible que ces substances chimiques agissent sur le cycle de remodelage osseux pour prévenir l'accélération de l'ostéolyse et l'augmentation de la résorption osseuse qui en découle, comme on l'a vu à la section consacrée au métabolisme des os et des substances minérales (Chapitre 4). Par conséquent, on sait que l'oestrogène ralentit la résorption osseuse¹³. La résorption et la formation osseuses sont couplées, et quelques mois d'oestrogénothérapie substitutive suffisent à stabiliser la masse osseuse.

L'association d'un progestatif à l'oestrogène dans le traitement substitutif pourrait aussi produire un effet synergique sur l'os, induisant une augmentation de la masse osseuse¹⁶⁻¹⁸. Des récepteurs des oestrogènes et de la progestérone ont été mis en évidence dans les cellules ostéoblastiques^{11,12}, et il a été démontré que l'oestrogène stimule les récepteurs de la progestérone dans ces cellules osseuses. Par conséquent, si la progestérone stimule directement la formation de cellules ostéoblastiques, l'association de l'oestrogène et d'un progestatif dans le traitement substitutif pourrait véritablement accroître la masse osseuse.¹⁴ Christiansen et Riis^{15,16} ont montré que c'est apparemment ce qui s'est produit chez un certain nombre de personnes souffrant d'ostéoporose dûment diagnostiquée. Ces chercheurs ont montré que le traitement n'a un effet stabilisateur qu'après au moins deux ans et que la balance entre l'ostéof ormation et la résorption osseuse est positive au moins pendant cette période.

Pour retarder la résorption osseuse à la postménopause, la plupart des auteurs recommandent une dose quotidienne minimale de 0,625 mg d'oestrogènes conjugués ou l'équivalent. Certains croient toutefois que 0,3 mg d'oestrogènes équins conjugués peuvent être suffisants pour certaines femmes, à condition qu'elles prennent de fortes doses de suppléments calciques¹⁷.

Autres mécanismes possibles

Le pouvoir qu'ont les oestrogènes de protéger contre les fractures pourrait s'exercer par l'intermédiaire d'autres mécanismes que l'action sur le contenu minéral osseux. Les oestrogènes peuvent réduire la profondeur des lacunes de résorption et, par conséquent, empêcher la perforation des plaques trabéculaires et la rupture de l'architecture osseuse trabéculaire (interruption). L'oestrogène pourrait aussi agir sur la trame osseuse. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de Brinca et de ses collègues^{18,19} qui ont montré que l'oestrogénothérapie substitutive augmente la teneur en collagène dermique et qu'il pourrait y avoir un lien entre le collagène dermique et la densité osseuse. Il est possible que l'oestrogène augmente la teneur en collagène de la trame osseuse, ce qui aurait pour effet de renforcer le tissu osseux et de le rendre plus élastique, sans qu'il y ait accroissement de la densité osseuse.

Cette dernière hypothèse est étayée par une étude faite en 1959²⁰ par Wallach et Henneman; ces chercheurs ont suivi pendant 30 ans un groupe de femmes ménopausées recevant ou non un traitement oestrogénique. Chez les femmes non traitées, des tassements vertébraux ont entraîné une diminution de la taille pouvant aller jusqu'à cinq pouces, tandis que les femmes qui ont commencé à prendre des oestrogènes dans les trois à cinq ans suivant la ménopause ont conservé la même taille, dans certains cas vingt ans après le début de l'hormonothérapie. Bien plus, lorsqu'on a commencé à traiter les femmes dont la taille avait diminué à cause de l'ostéoporose et des tassements vertébraux, la réduction staturale a cessé, ce qui laisse croire que les oestrogènes ont permis de prévenir les fractures par tassement malgré qu'on n'ait constaté, à ce point, aucune augmentation évidente de la masse osseuse. Il semble bien, d'après cette étude,

que les oestrogènes renforcent l'os, probablement en agissant sur la trame osseuse afin de prévenir les fractures sans nécessairement modifier le contenu minéral osseux.

Enfin, des travaux récents, réalisés à London (Ontario) par Crilly et ses collègues²¹, semblent indiquer que les oestrogènes pourraient agir d'une troisième façon pour prévenir les fractures, soit en améliorant le sens de l'équilibre chez la personne traitée, ce qui aurait pour effet de réduire les risques de chute. Crilly et ses collaborateurs ont en effet constaté un balancement postural plus marqué chez les femmes ménopausées ayant subi une fracture de Colles que chez les femmes du groupe témoin; ils ont conclu que cette diminution apparente du sens de l'équilibre pouvait être contrée par l'oestrogénothérapie.

Supplémentation calcique

On sait qu'au cours de la période de croissance et d'acquisition du capital osseux, c'est-à-dire jusqu'au milieu de la trentaine, un apport calcique adéquat est essentiel pour former la masse osseuse et pour réduire le risque de fractures subséquentes²². La dose quotidienne de calcium élémentaire que devrait contenir le régime alimentaire des Nord-Américaines se situe entre 475 et 630 mg²³. À la suite d'études sur l'équilibre du métabolisme calcique, on a recommandé un apport calcique quotidien d'environ 1 000 mg avant l'installation de la ménopause, pouvant atteindre 1 500 mg après la ménopause²⁴. Pour le moment, il ne semble pas que la supplémentation calcique, même en doses massives, puisse à elle seule prévenir la perte de la masse osseuse lorsque la carence oestrogénique est prononcée. Il est clair, cependant, qu'un apport calcique adéquat est nécessaire pour que l'hormonothérapie substitutive puisse réussir à protéger la masse osseuse des femmes ménopausées.

Les suppléments calciques existent sous plusieurs formes, soit en comprimés à croquer, en capsules de gélatine et en préparations effervescentes. La solubilité des carbonates et des phosphates, qui sont les sels de calcium les plus couramment utilisés, décroît à mesure que le pH s'élève. Il est donc préférable de prendre ces préparations au moment du repas et de les accompagner de 6 à 8 onces d'eau, ou d'un autre liquide, afin d'améliorer leur solubilité. Quant aux autres sels de calcium, comme le citrate, le lactate et le gluconate, ils sont relativement indifférents aux changements de pH²⁵. L'hypochlorhydrie, fréquente chez les personnes âgées, réduit l'absorption du calcium, surtout des sels de carbonate et de phosphate.

Autres agents à l'étude

Fluorure

Malgré le vaste ensemble de données démontrant l'effet de l'oestrogénothérapie substitutive sur les os et le contenu minéral osseux, la minéralisation osseuse pourrait bien ne pas être la seule protection contre les fractures. Cette hypothèse découle de travaux qui ont porté sur les effets des fluorures sur les os, notamment l'étude réalisée par Riggs et ses collaborateurs en 1990²⁶.

Riggs et ses collaborateurs ont observé 202 femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose. Ces femmes ont été réparties au hasard, en deux groupes et ont reçu soit du fluorure, soit un placebo, accompagné d'un supplément calcique. Elles ont ensuite été suivies pendant quatre années, au cours desquelles on a observé leur densité osseuse et le nombre de fractures qu'elles ont subies. Chez celles qui prenaient du fluorure, on a constaté que la densité osseuse avait augmenté de 35 p. 100 dans la colonne lombaire et de 12 p. 100 dans le col du fémur. Ces femmes présentaient toutefois une diminution de l'ordre de 4 p. 100 de la densité osseuse au niveau du corps du radius, où l'os cortical prédomine. Malgré l'augmentation de la densité osseuse au niveau de la colonne vertébrale, on n'a constaté aucune différence quant à l'incidence de fractures entre les femmes traitées au fluorure et celles qui avaient reçu un placebo. Cependant le nombre de fractures autres que celles des vertèbres chez les femmes traitées était beaucoup plus élevé que chez celles qui avaient reçu un placebo. Les femmes ayant reçu du fluorure présentaient, notamment, une augmentation très importante du nombre de fractures incomplètes ou de fractures de marche au niveau des extrémités inférieures, ce qui explique peut-être pourquoi les patientes ainsi traitées se plaignent si souvent de douleurs dans les extrémités inférieures.

Bref, Riggs et ses collègues ont conclu que le traitement fluoré augmente la masse osseuse spongieuse et diminue légèrement la masse corticale, et qu'il en résulte un accroissement de la fragilité des os. Ils n'ont pas constaté de changement pour ce qui est des fractures de vertèbres, mais ils ont noté une incidence accrue de fractures dans les régions formées d'os cortical, ou d'os cortical et d'os spongieux, chez les patientes traitées au fluorure, par rapport aux sujets du groupe témoin. Cependant, d'autres études ont laissé entendre que l'incidence de fractures est moindre lorsqu'on emploie de plus faibles doses de fluorure. Par conséquent, le traitement au fluorure pourrait être utilisé dans les cas d'ostéoporose, mais d'autres études s'imposent avant le verdict final.

Vitamine D

La vitamine D est un stéroïde apporté par l'exposition aux rayons du soleil et par l'alimentation. Elle facilite l'absorption du calcium au niveau de l'intestin, lorsque l'apport calcique est faible. L'absorption du calcium diminue avec l'âge pour deux raisons : parce que la synthèse rénale de la 1,25-dihydroxy vitamine D₃ diminue de même que le nombre de récepteurs de la vitamine D dans l'intestin grêle. Pour ces deux raisons, l'absorption du calcium au niveau des voies gastro-intestinales faiblit et les taux d'hormone parathyroïdienne augmentent.

On croit que l'hyperparathyroïdie secondaire ainsi créée constitue une caractéristique pathogénique majeure de l'ostéoporose associée à l'âge (de type II), mais ce trouble se surimpose souvent à une ostéoporose postménopausique (de type I). Il est en outre fort possible que la 1,25-dihydroxy vitamine D₃ ait un effet direct sur les cellules osseuses. La vitamine D active le remodelage osseux, stimule la différenciation des précurseurs des ostéoclastes et stimule directement l'activité des ostéoblastes.

Un certain nombre d'essais ont été faits sur le traitement de l'ostéoporose par la 1,25-dihydroxy vitamine D₃, notamment une étude prospective contrôlée d'envergure, réalisée récemment, qui a mis en évidence une réduction substantielle des fractures de la colonne vertébrale et des os longs²⁷. Même si le traitement par la vitamine D demeure expérimental, il n'en suscite pas moins beaucoup d'espoir pour l'avenir.

Calcitonine

La calcitonine de saumon (Calcimar®) est vendue au Canada pour le traitement de la maladie de Paget et de l'hypercalcémie. Certains chercheurs y voient un traitement de rechange contre la résorption osseuse lorsque les oestrogènes sont contre-indiqués. La calcitonine est une hormone polypeptidique sécrétée par la glande thyroïde en réponse à une hausse particulièrement marquée du taux de calcium sérique. Il semble qu'elle constitue un inhibiteur spécifique de la résorption ostéoclastique²⁸. Parmi ses principaux désavantages, citons son coût élevé, la constitution d'une résistance biologique et son administration qui doit se faire par voie parentérale. On étudie la possibilité de l'administrer par voie nasale.

Diphosphonates

Des données montrent que les diphosphonates (aussi appelés biphosphonates) pourraient inhiber la résorption osseuse par des mécanismes physique, chimique et cellulaire. Certains composés, comme l'étidronate (EHDP) (Didronel®) sont utilisés pour le traitement de la maladie de Paget et de l'hypercalcémie dans les cas de tumeurs malignes. Les diphosphonates sont des analogues de synthèse des diphosphates, dans lesquels l'atome d'oxygène liant les phosphates est remplacé par un atome de carbone; il en résulte un composé résistant à la dégradation biologique par les phosphatases. À des degrés divers, les diphosphonates sont des composés qui «recherchent le tissu osseux» et qui semblent inhiber la résorption ostéoclastique²⁸. Des études récentes laissent croire que ces composés pourraient augmenter le contenu minéral osseux chez les femmes ménopausées, lorsqu'ils sont administrés de façon cyclique ou interrompue^{29,30}.

Récemment, un diphosphonate de la seconde génération, le pamidronate (APD), a été mis à l'essai chez des patientes recevant une hormonothérapie de longue durée. Au bout de douze mois, on a observé que comparativement à la calcithérapie seule, l'administration conjointe de pamidronate et de calcium était associée à une amélioration de la densité des vertèbres et du tableau histopathologique à la biopsie³¹. Les diphosphonates n'ont pas encore dépassé le stade expérimental; ni

la Direction générale de la protection de la santé ni la Food and Drug Administration aux États-Unis n'ont encore approuvé leur emploi pour le traitement de l'ostéoporose.

Résumé

En conclusion, les données tendent à démontrer que l'hormonothérapie associant oestrogènes et progestatifs confère généralement la meilleure protection possible contre l'ostéoporose et les fractures chez les femmes ménopausées. Ce mécanisme protecteur demeure mystérieux, mais il est probable qu'il comporte plusieurs actions, telles qu'un changement dans l'absorption gastro-intestinale du calcium, une action directe sur le tissu osseux qui a pour effet de réduire l'activité ostéoclastique et d'accroître l'activité ostéoblastique, une augmentation du collagène et de la trame osseuse, et une amélioration de l'équilibre qui a pour effet de réduire le risque de chute. D'autres agents thérapeutiques sont aussi prometteurs et sont actuellement mis à l'essai comme adjuvants ou comme traitements de rechange.

Bibliographie

1. Narod S., Spasoff R.A. «Economic and social burden of osteoporosis», Uthoff H.K., Stahl E. (éds) : *Current Concepts of Bone Fragility*, Springer-Verlag, Berlin, 1986 : 391-401.
2. Riggs B.L., Melton L.J. III «Involutional osteoporosis», *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314 : 1676-1686.
3. Cummings S.R., Kelsey J.L., Nevitt M.C. et coll. «Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures», *Epidemiol. Rev.*, 1985, 7 : 178-208.
4. Holbrook T.L., Grazier K., Kelsey J.L. et coll. *The Frequency of Occurrence, Impact and Cost of Selected Musculoskeletal Conditions in the United States*, American Academy of Orthopedic Surgeons, Chicago, 1984.
5. Aitken J.M. *Relationship between mortality after femoral neck fracture and osteoporosis*, Christiansen C., Johansen J.S., Riss B.J. (éds) : *Osteoporosis 1987. International Symposium on Osteoporosis, Denmark, 1987*, Osteopress, København, Denmark, 1987 : 45-48.
6. Kreiger N. «Osteoporosis in an aging population», *Chron. Dis. in Can.* 1988, 9 : 85-87.
7. Lindsay R., Hart D.M., Forrest C., Baird C. «Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women», *Lancet*, 1980, ii : 1151-1154.
8. Hutchinson T.A., Polansky S.M., Feinstein A. «Post-menopausal estrogens protect against fractures of hip and distal radius», *Lancet*, 1979, ii : 705-709.
9. Paganini-Hill A., Ross R.K., Gerkins V.R. et coll. «Menopausal estrogen therapy and hip fractures», *Ann. Int. Med.*, 1981, 95 : 28-31.
10. Weiss N.S., Ure C.L., Ballard J.H. et coll. «Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen», *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303 : 1195-1198.
11. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J. et coll. «Evidence of estrogen-receptors in normal human osteoblast-like cells», *Science* 1988, 241 : 84-86.
12. Komm B.S., Terpenning C.M., Benz D.J. et coll. «Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells», *Science* 1988; 241: 81-84.

13. Snow G.R., Anderson C. «The effects of 17-beta estradiol and progestagen on trabecular bone remodelling in oophorectomized dogs», *Calcif. Tissue Int.* 1986, 39 : 198-205.
14. Prior J.C. «Progesterone as a bone-trophic hormone», *Endocr. Rev.* 1990, 11 : 386-398.
15. Riis B.J., Nilas L., Christiansen C. et coll. «Effect of oestrogen:progestagen treatment on bone turnover in early post-menopausal women», *Maturitas*, 1984, 6 : 169-170.
16. Christiansen C., Nilas L., Riis B.J. et coll. «Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis», *Lancet*, 1985, ii : 800-801.
17. Ettinger B., Genant H.K., Cann C.E. «Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium», *Ann. Int. Med.*, 1987, 106 : 40-45.
18. Brincat M., Moniz C.F., Studd J.W.W. et coll. «The long term effects of the menopause and of administration of sex hormones on skin collagen and skin thickness», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1985, 92 : 256-259.
19. Brincat M., Moniz C.F., Versi E. et coll. «Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1987, 94 : 126-129.
20. Wallach S., Henneman P.H. «Prolonged estrogen therapy in postmenopausal women», *JAMA*, 1959, 171 : 1637-1642.
21. Crilly R.G., Delaquerriere Richardson L., Roth J.H. et coll. «Postural stability and Colles' fracture», *Age and Ageing*, 1987, 16 : 133-138.
22. Matkovic V., Kostial K., Simonovic I. et coll. «Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia», *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979, 32 : 540-549.
23. Heaney R.P., Gallagher J.C., Johnston C.C. et coll. «Calcium nutrition and bone health in the elderly», *Am. J. Clin. Nutr.*, 1982, 36 : 986-1013.
24. Consensus Conference, «Osteoporosis», *JAMA*, 1984, 252 : 799-802.
25. Shangraw R.F. «Factors to consider in the selection of a calcium supplement», *Public Health Rep.* 1989, (suppl 104) : 46-50.
26. Riggs B.L., Hodgson S.F., O'Fallow W.M. et coll. «Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis», *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322 : 802-809.
27. Tilyard M.W., Spears G.F.S., Thomson J. et coll. «Treatment of postmenopausal osteoporosis with Calcitriol or calcium», *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326 : 357-362.
28. Lindsay R. «Alternative strategies for prevention of postmenopausal osteoporosis», *Public Health Rep.*, 1989, (suppl 104) : 66-70.
29. Storm T., Thamsborg G., Steiniche T. et coll. «Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis», *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322 : 1265-1271.
30. Watts N.B., Harris S.T., Genant H.K. et coll. «Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis», *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323 : 73-79.
31. Reid I.R., King A.R., Alexander C.J. et coll. «Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD)», *Lancet*, 1988, i : 143-146.

Prévention des maladies cardio-vasculaires

Dans la plupart des pays industrialisés, les maladies cardio-vasculaires constituent la principale cause de décès chez les femmes, et le taux de mortalité due à ces maladies augmente de façon spectaculaire après la ménopause. Bien que les jeunes femmes soient beaucoup moins exposées que les hommes à mourir de maladie cardio-vasculaire, ce risque ne cesse de s'élever avec l'âge; en effet, le taux de mortalité par maladie cardio-vasculaire chez les femmes à la période postménopausique est presque égal à celui des hommes. On dispose maintenant d'une importante collection de données démontrant que l'oestrogénothérapie substitutive protège les femmes ménopausées contre les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux¹⁻⁴. Ces données viennent d'études prospectives de cohortes et d'études rétrospectives de cas témoins. En général, ces études démontrent que la mortalité due aux maladies cardio-vasculaires chez les femmes recevant un traitement substitutif oestrogénique se situe entre la moitié et le tiers du taux observé chez les personnes non traitées (R.R.=0,33-0,5). Il a aussi été prouvé que l'oestrogénothérapie substitutive protège également les femmes souffrant d'un trouble cardiaque préexistant¹.

Parmi les risques connus de maladie cardiaque figurent l'âge, le tabagisme, l'hyperlipidémie, les antécédents personnels ou familiaux de cardiopathies, les maladies vasculaires ou le diabète. L'effet protecteur des oestrogènes est évident même chez les femmes présentant un risque cardio-vasculaire^{2,4}.

L'action protectrice de l'oestrogénothérapie substitutive sur le cœur

Les résultats de deux études de cohortes ont été publiés récemment. Dans l'une de ces études, les chercheurs ont analysé les taux de mortalité et d'hospitalisation dues à un infarctus du myocarde dans une collectivité de personnes retraitées. Eu égard à toutes les variables considérées dans les deux études, l'oestrogénothérapie postménopausique avait un effet protecteur⁵. Les chercheurs ont aussi étudié les taux de mortalité par accident vasculaire cérébral chez ces mêmes groupes. Là encore, l'oestrogénothérapie jouait un rôle protecteur⁶. Une seconde équipe de chercheurs a examiné les taux de mortalité par maladie cardio-vasculaire, peu importe la cause, chez des Américaines fréquentant dix cliniques de lipidémie. Les sujets, âgés de 40 à 69 ans, ont été suivis pendant huit ans; encore une fois, le taux de mortalité par maladie cardio-vasculaire était beaucoup moins élevé chez celles qui prenaient des oestrogènes (R.R.=0,34), soit environ le tiers de celui des femmes non traitées³.

Ces études récentes viennent appuyer l'idée généralement admise selon laquelle l'oestrogénothérapie substitutive protège contre le décès causé par une maladie cardio-vasculaire, mais il importe de souligner qu'elles n'étaient pas de nature expérimentale. Comme l'association d'un progestatif aux oestrogènes est une chose plutôt récente, on ne possède vraiment aucune information sur les effets de cette association sur le taux de maladies cardio-vasculaires.

Pour découvrir si l'oestrogénothérapie substitutive postménopausique protège vraiment contre les maladies cardio-vasculaires et pour connaître le degré de protection conférée, il faut effectuer des essais randomisés. Contrairement au protocole utilisé dans la majorité des études précitées, il est important qu'une dose de progestatif soit ajoutée dans les schémas thérapeutiques. Le traitement continu et le traitement cyclique doivent aussi être étudiés. Compte tenu des limites scientifiques susmentionnées, on peut dire que la majorité des études confirment l'effet bénéfique de l'oestrogénothérapie substitutive sur la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des maladies cardio-vasculaires.

Par quel mécanisme l'oestrogénothérapie protège-t-elle l'appareil cardio-vasculaire? Les oestrogènes oraux élèvent le taux des lipoprotéines de densité élevée (HDL) chez les femmes, quel que soit leur âge. Il semble aussi que les oestrogènes de synthèse diminuent l'excrétion et l'élimination des triglycérides, tout en favorisant la synthèse des lipoprotéines de très faible densité (VLDL). L'oestrogénothérapie substitutive postménopausique a pour effet d'abaisser les concentrations de LDL-C et d'élever celles des HDL totales, des HDL2 et de l'apoprotéine A1. La diminution du LDL-C a été initialement attribuée au valérate d'oestradiol⁷; plus tard, il a été confirmé que d'autres préparations orales produisaient aussi cet effet⁸⁻¹⁰. On croit que toutes ces modifications ont pour effet de prévenir les maladies cardio-vasculaires. En général, chez les femmes qui suivent un traitement substitutif hormonal, les taux plasmatiques de cholestérol sont inférieurs de 8 à 20 mg/dL (de 0,2 à 0,5 mmol/L) et la concentration du LDL-C est inférieure de 15 à 30 mg/dL (de 0,4 à 0,8 mmol/L) par rapport aux témoins du même âge. De plus, on constate, chez les femmes qui suivent un traitement substitutif oestrogénique par voie orale, une augmentation constante du HDL-C de l'ordre de 15 à 20 p. 100 par rapport aux témoins¹¹.

Il existe beaucoup d'autres voies d'administration des oestrogènes, notamment les voies vaginale, transdermique et sous-cutanée. La seule étude qui a porté sur les effets généraux des oestrogènes administrés par voie vaginale n'a permis de détecter aucune modification des taux de HDL-C et de LDL-C¹². Des études portant sur de courtes périodes n'ont mis en évidence aucun effet important des oestrogènes par voie transdermique sur les lipoprotéines^{10,13,14}. Une étude plus récente, portant sur l'oestradiol (oestrogel) percutané, a fait ressortir une baisse significative du LDL-C après une période de traitement allant de 9 à 12 mois, mais aucune modification significative du HDL-C¹⁵. Enfin, dans deux études plus récentes, on n'a constaté que des modifications négligeables du LDL-C et du HDL-C après une ou deux années d'hormonothérapie par voie transdermique^{16,17}.

Le plus grand effet du traitement oestrogénique per os, par rapport aux deux autres voies d'administration, serait lié aux fortes concentrations d'oestrogènes qui parviennent au foie par le système porte, le soit-disant effet de «premier passage». Selon certaines études de courte durée, les oestrogènes administrés sous forme de pellets ou d'implants sous-cutanés (qui ne sont pas encore sur le marché canadien) induirait, au niveau des lipoprotéines, des réactions plus marquées que celles obtenues par la voie transdermique^{18,19}. Les raisons de ces réactions ne

sont pas bien connues, mais on sait que les concentrations d'oestradiol produites par les implants sous-cutanés dans la circulation porte sont très élevées et que leurs effets sont similaires à ceux produits par les oestrogènes per os.

Effets de l'adjonction de progestatifs sur le cholestérol

Récemment, on s'est fortement intéressé aux effets que peut avoir sur la propriété cardio-protectrice des oestrogènes l'adjonction d'un progestatif au traitement substitutif oestrogénique. Bien que la progestérone naturelle n'ait aucun effet ni sur le HDL-C ni sur les concentrations de LDL-C, les progestatifs de synthèse (en particulier les dérivés de la 19-nortestostérone) ont tendance à exercer, sur le HDL-C et les TG, des effets opposés à ceux des oestrogènes. Il semble que tous les progestatifs actuellement utilisés en hormonothérapie s'opposent aux effets bénéfiques des oestrogènes sur le métabolisme lipidique, d'une manière proportionnelle à la dose administrée. Il semble que cet effet défavorable sur les lipides soit dû à l'action androgénique des progestatifs, laquelle produit une augmentation de l'activité plasmatique des lipoprotéines lipases hépatiques se traduisant par une accélération du métabolisme du HDL-C²⁰.

Selon certains rapports, l'administration cyclique d'oestrogènes conjugués équins (EC, 0,625 mg par jour), associés à la médroxyprogestérone (MPA, de 5 à 10 mg par jour pendant dix jours, à chaque cycle), produit une baisse du LDL-C de 14 p. 100 en moyenne (intervalle : de 12 à 18 p. 100)^{17,21}. Il semble cependant que l'élévation du HDL-C soit moins constante lorsque le traitement associe l'EC à la MPA (augmentation moyenne : 10 p. 100, intervalle : de -6 p. 100 à +25 p. 100). Par contre, on rapporte que chez les femmes ménopausées qui prennent surtout des oestrogènes conjugués, le taux sérique moyen de LDL-C est inférieur de 11 p. 100 à celui des femmes témoins non traitées, tandis que le taux moyen de HDL-C dépasse de 10 p. 100 celui de ces mêmes témoins²²⁻²⁴.

Récemment, au cours d'études de courte durée (de trois à neuf mois) portant sur de petits groupes de femmes, on a évalué les effets de petites doses d'oestrogènes et de progestatifs en traitement continu²³⁻²⁷. L'administration quotidienne de 0,625 mg d'EC associé à 2,5 mg ou à 5 mg de MPA a diminué en moyenne de 14 p. 100 le taux sérique de LDL-C (intervalle : de +2 à -21 p. 100) et augmenté le HDL-C en moyenne de 6 p. 100 (intervalle : de 3,5 à 12 p. 100). On évalue actuellement les effets de l'adjonction d'un progestatif aux oestrogènes administrés par voie transdermique.

Des données récentes indiquent donc que la diminution du LDL cholestérol est maintenue lorsque la MPA est associée aux oestrogènes; toutefois, d'autres études sont nécessaires pour déterminer avec certitude si la MPA peut apporter des modifications significatives des taux de HDL cholestérol. Des doses mensuelles totales de 65 à 75 mg de MPA (en traitement cyclique ou continu) semblent tout au plus réduire de façon minimale les effets bénéfiques de l'oestrogénothérapie substitutive sur les lipoprotéines (augmentation des HDL et diminution des LDL). D'autres études doivent être faites pour déterminer les doses optimales d'oestrogènes et de progestatifs. Néanmoins, il est probable que les petites

variations des HDL et des LDL ne soient pas cliniquement significatives considérant les nouvelles données sur l'action directe de l'oestrogène sur la paroi vasculaire (voir plus loin).

Importance relative de l'augmentation de la triglycéridémie

Selon plusieurs auteurs, l'hypertriglycéridémie n'est pas un facteur de risque de maladie coronarienne (voir l'étude de Gagné et Brun²⁸). Toutefois, la plupart des études épidémiologiques montrent qu'il y a un lien entre les taux de triglycérides et l'insuffisance coronarienne²⁹. Malgré tout, l'hypertriglycéridémie est associée à de si nombreux phénomènes connexes, tels que la diminution du HDL cholestérol et l'obésité, qu'elle ne semble pas être à elle seule un facteur de risque. Cependant, ces observations ont surtout été faites chez les hommes. Lorsque le HDL cholestérol est bas et le rapport LDL/HDL est supérieur à 3,5 chez la femme, l'hypertriglycéridémie constitue un important facteur de risque. L'élévation du taux sanguin des triglycérides est plus fréquente que l'hypercholestérolémie, tant dans la population en général que chez les personnes atteintes d'une maladie coronarienne.

L'hypertriglycéridémie peut être génétique (primitive) ou secondaire. Les formes primitives, comme l'hyperlipoprotéïnémie et l'hyperlipidémie mixte familiale, sont très rares. Les formes secondaires de l'hypertriglycéridémie sont nombreuses, et plusieurs de ces formes sont associées à des maladies coronariennes. Le diabète et l'obésité, qui sont souvent coexistants, font partie des nombreuses pathologies associées à l'hypertriglycéridémie. Il existe un lien entre les taux de triglycérides et l'adiposité, surtout l'adiposité abdominale.

Les oestrogènes, la pilule contraceptive, les diurétiques, les bêtabloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque et l'isotrétinoïne sont souvent une des causes de l'augmentation du taux de triglycérides. Il est cependant intéressant de constater que l'oestrogénothérapie substitutive, administrée par voie transdermique, n'augmente pas les concentrations sériques de triglycérides^{13,14}. Quant aux progestatifs de synthèse, ils ont tendance à réduire les concentrations de triglycérides circulantes^{15,16}. Cette propriété est probablement due à leur androgénie relative et à leur effet sur le métabolisme des particules de VLDL dans le foie.

Dans la majorité des cas d'hypertriglycéridémie, les taux varient entre 2,5 et 6,0 mmol/L. Des antécédents personnels ou familiaux d'insuffisance coronarienne, la présence d'autres facteurs de risque, l'existence de maladies associées à l'insuffisance coronarienne, d'un HDL cholestérol trop bas, d'un LDL cholestérol trop élevé et d'une tendance athérogène (un rapport LDL/HDL élevé) sont tous des éléments qui doivent être pris en considération avant de débiter l'hormonothérapie substitutive.

Afin d'être en mesure d'évaluer les effets des progestatifs sur les maladies cardiovasculaires, il faut tout d'abord examiner les effets de l'association oestrogènes-progestatifs tant sur le métabolisme des lipoprotéines que sur divers autres

mécanismes par lesquels les oestrogènes semblent exercer leur activité bénéfique. Les effets de l'oestrogénothérapie substitutive sur le métabolisme de l'insuline et du glucose, sur la coagulation et la fibrinolyse, sur les prostaglandines et les thromboxanes et sur la circulation artérielle contribuent tous à protéger l'organisme contre l'insuffisance coronarienne. Il faut de toute urgence entreprendre des études exhaustives visant à démontrer l'action des progestatifs dans ces domaines. Bien qu'il n'y ait pas consensus au sujet du rôle précis des triglycérides dans la pathogenèse de l'insuffisance coronarienne, il est probable que l'association oestrogènes-progestatifs se révélera plus bénéfique que l'oestrogénothérapie isolée³⁰.

En conclusion, nous considérons que, dans l'ensemble, le traitement associant oestrogènes et progestatifs ne réduirait pas nécessairement l'effet bénéfique de l'oestrogénothérapie si un progestatif adéquat était utilisé; il n'annulerait pas non plus les avantages que représente la diminution des concentrations de LDL; et il pourrait avoir un effet bénéfique en réduisant les taux de triglycérides. Dans tous les cas, il serait sage d'utiliser la plus faible dose de progestatif requise pour protéger l'endomètre.

Preuves des effets directs de l'oestrogène sur les vaisseaux sanguins

Des données récentes portent à croire qu'une grande partie de l'effet cardio-protecteur des oestrogènes pourrait être lié à une action directe qu'exerceraient ces stéroïdes hormonaux sur les parois vasculaires. On a trouvé des récepteurs des oestrogènes sur les parois artérielles de singes³¹. Les oestrogènes semblent protéger contre l'athérogénèse par une action directe sur la paroi vasculaire pour prévenir ou inhiber la déposition de LDL-cholestérol³². Il semble que les oestrogènes puissent prévenir les angiospasmes, surtout au niveau des artères coronaires athéroscléreuses³³. Les oestrogènes peuvent aussi agir localement en augmentant la synthèse des prostacyclines dans les cellules endothéliales, ce qui a pour effet d'inhiber l'agrégation plaquettaire et la formation de plaques athéromateuses. Les prostacyclines peuvent favoriser directement la vasodilatation associée à l'oestrogénothérapie³⁴. On mène actuellement une étude approfondie dans ce domaine.

Bibliographie

1. Hammond C.B., Jelovsek F.R., Lee K.L. et coll. «Effects of long-term estrogen replacement therapy», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 133 : 525-536.
2. Ross R.K., Mack T.M., Paganini-Hill A. et coll. «Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease», *Lancet*, 1981, i : 858-860.
3. Bush T.L., Barrett-Connor E., Cowan L.D. et coll. «Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study», *Circulation*, 1987, 75 : 1102-1109.

4. Stampfer M.J., Willet W.C., Colditz G.A. et coll. «A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary artery disease», *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313 : 1104-1049.
5. Henderson B.E., Paganini-Hill A., Ross R.K. «Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 159 : 312-317.
6. Paganini-Hill A., Ross R.K., Henderson B.E. «Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study», *Br. Med. J.*, 1988, 297 : 519-522.
7. Tikkanen M.J., Nikkila E.A., Vartiainen E. «Natural oestrogen as an effective treatment for type-II hyperlipoproteinaemia in postmenopausal women», *Lancet*, 1978, ii : 490-491.
8. Knopp R.H. «The effects of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of arteriosclerotic vascular disease», *Obstet. Gynecol.*, 1988, 72(suppl) : 23S-30S.
9. Barnes R.B., Roy S., Lobo R.A. «Comparison of lipid and androgen levels after conjugated estrogen or depomedroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women», *Obstet. Gynecol.*, 1985, 66 : 216-219.
10. Fahraeus L., Wallentin L. «High density lipoprotein subfractions during oral and cutaneous administration of 17- β estradiol to menopausal women», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56 : 797-801.
11. Wallace R.B., Hoover J., Barrett-Connor E. et coll. «Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and estrogen use», *Lancet*, 1979, ii : 111-115.
12. Mandel F.P., Geola F.L., Meldrum D.R. et coll. «Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1983, 57 : 133-139.
13. De Lignieres B., Basdevant A., Thomas G. et coll. «Biological effects of estradiol-17 β in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 62 : 536-541.
14. Chetkowski R.J., Meldrum D.R., Steingold K.A. et coll. «Biologic effects of transdermal estradiol», *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314 : 1615-1620.
15. Jensen J., Riis B.J., Strom V. et coll. «Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156 : 66-71.
16. Stanczyk F.Z., Shoupe D., Nunez V. et coll. «A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, 159 : 1540-1546.
17. Pang S.C., Greendale G.A., Cedars M.I. et coll. «Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate», *Fertil. Steril.*, 1993, 59 : 76-82.
18. Lobo R.A., March C.M., Goebelsmann U. et coll. «Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy. Effect upon serum estrone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, corticosteroid binding, globulin binding capacity, testosterone-estradiol binding globulin-binding capacity, lipids, and hot flushes», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138 : 714-719.
19. Farish E., Fletcher C.D., Hart D.M. et coll. «The effects of hormone implants on serum lipoproteins and steroid hormones in bilaterally oophorectomised women», *Acta. Endocrinol.*, 1984, 106 : 116-120.
20. Tikkanen M.J., Nikkila E.A., Kuusi T. et coll. «Reduction of plasma high-density lipoprotein-2 cholesterol and increase of postheparin plasma hepatic lipase activity during progestin treatment», *Clin. Chim. Acta.*, 1981, 115 : 63-71.

21. Miller V.T., Muesing R.A., Larosa J.C. «Lipid and lipoprotein changes due to estrogen replacement therapies and their association with prevention of cardiovascular disease in postmenopausal women», Goldstein A.L. (éd) : *Biomedical Advances in Aging*, Plenum Publishing Corp., New York, 1990 : 531-536.
22. Bush T.L., Miller V.T. «Effects of pharmacologic agents used during the menopause: impact on lipids and lipoproteins», Mishell D.R. Jr (éd), *Menopause: Physiology and Pharmacology*, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1987 : 187-208.
23. Wahl P., Walden C., Knopp R. et coll. «Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol», *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308 : 862-867.
24. Rijpkema A.H.M., van der Sanden A.A., Ruijs A.H.C., «Effects of post-menopausal oestrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review», *Maturitas*, 1990, 12 : 259-285.
25. Cano A., Fernandes H., Serrano S. et coll. «Effect of continuous oestradiol-medroxyprogesterone administration on plasma lipids and lipoproteins», *Maturitas*, 1991, 13 : 35-42.
26. Moorjani S., Dupont A., Labrie F. et coll. «Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73 : 373-379.
27. Yancey M.K., Hannan C.J. Jr, Plymate S.R. et coll. «Serum lipids and lipoproteins in continuous or cyclic medroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women treated with conjugated estrogens», *Fertil. Steril.*, 1990, 54: 778-782.
28. Gagné C., Brun D. «Elevated triglycerides: How serious a risk factor?», *Can. J. Cont. Med. Educ.*, 1992, 4 : 21-35.
29. Austin M.A. «Plasma triglyceride and coronary heart disease», *Arterioscl. Thromb.*, 1991, 11 : 2-14.
30. Crook D., Stevenson J.C. «Progestogens, lipid metabolism and hormone replacement therapy», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1991, 98 : 749-750.
31. Adams M.R., Kaplan J.R., Koritnik D.R. et coll. «Pregnancy-associated inhibition of coronary artery atherosclerosis in monkeys. Evidence of a relationship with endogenous estrogen», *Arteriosclerosis*, 1987, 7 : 378-384.
32. Wagner J.D., Clarkson T.B., St. Clair R.W. et coll. «Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys», *J. Clin. Invest.*, 1991, 88 : 1995-2002.
33. Williams J.K., Adams M.R., Klopfenstein H.S. et coll. «Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries», *Circulation*, 1990, 81 : 1680-1687.
34. Silberstolpe G., Enk L., Kallfelt B. et coll. «Effects of exogenous oestrogens on the prostacyclin/thromboxane balance in oophorectomized women», *Maturitas*, 1984, 6 : 184-185.

6. Risques de l'hormonothérapie substitutive

Néoplasies

Hyperplasie et cancer de l'endomètre

L'adénocarcinome de l'endomètre a vu son incidence augmenter considérablement dans les années 70, pour devenir la tumeur maligne du tractus génital féminin la plus fréquente chez les Nord-Américaines¹. Il est reconnu que la stimulation de l'endomètre par les oestrogènes, non modifiée par l'action d'un progestatif, est le plus important facteur de risque d'hyperplasie et de carcinome de l'endomètre. L'hyperoestrogénie peut être d'origine exogène ou endogène. Tandis que l'hyperoestrogénie endogène est liée à des cycles anovulatoires, à des tumeurs ovariennes sécrétant des oestrogènes et à l'obésité, l'hyperoestrogénie exogène est généralement due à la prise d'oestrogènes à des fins thérapeutiques.

Les oestrogènes sans influence progestative, qu'ils soient endogènes ou exogènes, induisent une prolifération désordonnée de l'endomètre, et une telle stimulation prolongée entraîne une hyperplasie endométriale. Cette dernière présente une évolution morphologique, allant de l'hyperplasie simple (ou kystique), en passant par des formations glandulaires (ou adénomateuses) de plus en plus complexes, jusqu'aux stades avancés caractérisés par des anomalies cytologiques et architecturales. Ces anomalies sont à ce point saisissantes que même un pathologiste peut avoir de la difficulté à différencier l'hyperplasie sévère de l'adénocarcinome bien différencié. Le risque que l'hyperplasie évolue vers un carcinome est fonction de la présence ou de l'absence d'anomalies cytologiques dans les cellules épithéliales. Seulement 1,6 p. 100 environ des femmes porteuses d'une hyperplasie simple seront atteintes d'un cancer, comparativement à 23 p. 100 de celles qui ont une hyperplasie atypique². Vingt-cinq pour cent des pièces d'hystérectomie prélevées chez des femmes présentant une hyperplasie atypique diagnostiquée par curetage contenaient de petits foyers superficiels d'adénocarcinomes bien différenciés³.

Plusieurs types d'études épidémiologiques ont mis en évidence une association positive entre la prise d'oestrogènes exogènes et l'apparition d'un cancer de l'endomètre⁴. Des études de cas témoins et des études de cohortes de même que des analyses de tendances ont notamment établi une corrélation entre l'incidence du cancer de l'endomètre et la prescription et la vente d'oestrogènes.

La plupart des études ont évoqué la possibilité que le risque de cancer de l'endomètre augmente avec la durée et la posologie de l'oestrogénothérapie. Les femmes actuellement traitées semblent plus à risque que les anciennes utilisatrices. Le fait que l'augmentation du risque soit décelable après aussi peu que deux ans d'utilisation donne à penser que les oestrogènes seraient plus un facteur promoteur qu'un facteur d'initiation de la carcinogenèse.

La *Cancer and Steroid Hormone Study*⁵ a démontré que le risque relatif de carcinome de l'endomètre passait de 2,1, chez les femmes ayant bénéficié d'une oestrogénothérapie substitutive sans progestatif pendant 2 à 5 ans, à 3,5 chez les femmes traitées depuis plus de 6 ans. Cet excès de risque persistait pendant plus de 6 ans. Toutefois, bien que le nombre de cas ait été peu élevé, les femmes recevant exclusivement des oestrogènes conjugués d'origine équine, à une posologie égale ou inférieure à 0,625 mg, ne couraient pas un plus grand risque de cancer de l'endomètre. Une importante étude de cohortes de longue durée, menée dans une communauté de retraités du sud de la Californie⁶, a démontré que le risque relatif de cancer de l'endomètre était de 10 chez les femmes sous oestrogènes et augmentait à 20 après plus de 15 ans de traitement. Chez les femmes traitées aux oestrogènes il y a plus de 15 ans, le risque demeurait plus élevé, à 5,8. Cette étude n'a établi aucun lien entre le risque et la posologie. Il convient de noter que les patientes participant à ces deux études ne recevaient que des oestrogènes et pas de progestatif.

Le pronostic des cancers de l'endomètre est plus favorable chez les femmes traitées aux oestrogènes que chez les non-utilisatrices⁷. La plupart des cancers de l'endomètre qui surviennent chez les femmes sous oestrogénothérapie sont des lésions bien différenciées de stade I⁸. On n'observe une invasion du myomètre que dans 30 p. 100 des cas, et celle-ci est presque toujours superficielle. La prise prolongée d'oestrogènes à haute dose augmente non seulement le risque de carcinome invasif de l'endomètre limité à la cavité utérine, mais également celui de lésions à un stade avancé^{5,9}.

Les progestatifs peuvent prévenir l'apparition de l'hyperplasie endométriale pendant l'oestrogénothérapie et faire régresser l'hyperplasie établie¹⁰. Il a été démontré que l'adjonction d'un progestatif permettait de réduire le risque d'hyperstimulation de l'endomètre quand l'oestrogène est administré de façon cyclique¹¹. Un suivi de longue durée (5 ans) de patientes recevant 0,625 mg d'oestrogènes conjugués associés de façon cyclique (14 jours par cycle) à 5 mg d'acétate de médroxyprogestérone n'a révélé aucune hyperstimulation de l'endomètre (hyperplasie). En outre, les saignements sont disparus chez environ 70 p. 100 des patientes¹². L'administration d'un progestatif pendant environ 14 jours par mois du calendrier à une posologie minimale permet d'obtenir le maximum de protection tout en réduisant le plus possible les effets secondaires¹³. Étant donné que l'adjonction d'un progestatif pourrait annuler l'effet protecteur de l'oestrogénothérapie sur le plan cardio-vasculaire, les avantages éventuels des nouvelles molécules progestatives, comme le norgestimate, le gestodène et le désogestrel, présentent un grand intérêt¹⁴.

Bibliographie

1. Weiss N.S., Szekely D.R., Austin D.F. «Increasing incidence of endometrial cancer in the United States», *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294 : 1259-1262.
2. Kurman R.J., Kaminski P.F., Norris H.J. «The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients», *Cancer*, 1985, 56 : 403-412.

3. Tavassoli F., Kraus F.T. «Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia», *Am. J. Clin. Pathol.*, 1978, 70 : 770-779.
4. Hunderson, B.E. «The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161 : 1859-1864.
5. Rubin G.L., Peterson H.B., Lee N.C. et coll. «Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer: remaining controversies», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162 : 148-154.
6. Paganini-Hill A., Ross R.K., Henderson B.E. «Endometrial cancer and patterns of use of oestrogen replacement therapy: a cohort study», *Br. J. Cancer* 1989, 59 : 445-447.
7. Collins J., Donner A., Allen L.H. et coll. «Oestrogen use and survival in endometrial cancer», *Lancet*, 1980, ii : 961-964.
8. Silverberg S.G., Mullen D., Faraci J.A. et coll. «Endometrial carcinoma: clinical-pathologic comparison of cases in postmenopausal women receiving and not receiving exogenous estrogens», *Cancer*, 1980, 45 : 3018-3026.
9. Shapiro S., Kelly J.P., Rosenberg L. et coll. «Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens», *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313 : 969-972.
10. WHO «Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Endometrial cancer and combined oral contraceptives», *Int. J. Epidemiol.* 1988, 17 : 263-269.
11. Gelfand M.M., Ferenczy A. «A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium», *Obstet. Gynecol.*, 1989, 74 : 398-402.
12. Gelfand M.M. «Recent advances in the management of the menopause», *Proceedings of the VIIIth World Congress on Human Reproduction Joint IVth World Conference on Fallopian Tube in Health and Disease*, Parthenon Publishing, New York, sur presse 1994.
13. Whitehead M.I., Hillard T.C., Crook D. «The role and use of progestogens», *Obstet. Gynecol.*, 1990, 75(suppl) : 59S-76S.
14. Samsioe G. «Introduction to steroids in the menopause», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166 : 1980-1985.

Cancer du sein

Environ 10 p. 100 des Nord-Américaines seront atteintes d'un cancer du sein¹.

Les principaux facteurs de risque de cancer du sein sont :

- l'âge
- la nulliparité
- une première naissance tardive
- l'apparition précoce des premières règles
- une ménopause tardive
- des antécédents personnels de maladie bénigne du sein ou de biopsie du sein
- des antécédents familiaux de cancer du sein
- l'obésité chez les femmes ménopausées.

Chez les femmes avec antécédents de maladie bénigne du sein, il y a un risque accru de cancer en présence d'hyperplasie atypique. L'ampleur du risque relatif chez ces patientes est de 5,3 par rapport aux femmes ayant des lésions non prolifératives visibles à la biopsie². Les femmes porteuses d'une hyperplasie

atypique en plus d'avoir des antécédents familiaux de cancer du sein étaient 11 fois plus exposées à souffrir d'un cancer du sein que les femmes ne présentant aucune de ces caractéristiques².

Des données récentes donnent à penser que l'âge au moment de la dernière naissance pourrait être un facteur important³. De nombreux autres facteurs de risque ont été évalués⁴. Une étude de cohortes a tenté, sans succès, d'établir que l'apport total en matières grasses ou la consommation de certains types de matières grasses étaient positivement associés au risque de cancer du sein⁵. Une méta-analyse de 12 études de cas témoins a établi un lien positif, en particulier chez les femmes ménopausées, avec le gras alimentaire⁶. Une consommation modérée d'alcool pourrait contribuer à accroître le risque de cancer du sein^{7,8}.

Les oestrogènes exogènes ayant une influence importante sur la prolifération des cellules épithéliales du sein, des études ont été menées afin d'évaluer leur rôle éventuel en tant que facteur d'initiation ou de promotion du cancer du sein. Une étude dans le cadre de laquelle on a comparé des jeunes Chinoises d'Extrême-Orient et de Boston a révélé que des échantillons d'urine prélevés tant à la phase folliculaire qu'à la phase lutéale dans la population à haut risque de Boston contenaient des taux d'oestrone et d'oestradiol beaucoup plus élevés que dans la population à faible risque d'Extrême-Orient⁹. Une concentration plasmatique élevée d'oestrogènes a été observée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, mais on ne possède pas de données concernant leur poids corporel. Il semble probable qu'un bon nombre de ces femmes étaient obèses et avaient un faible taux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) et un taux élevé d'oestradiol libre dérivé de la conversion périphérique de l'androstènedione en oestrone. On a toutefois observé des taux élevés d'oestradiol libre et des taux normaux de SHBG chez certaines femmes non obèses atteintes d'un cancer du sein¹⁰.

L'introduction des contraceptifs oraux (CO) a soulevé des inquiétudes quant au lien éventuel entre les hormones exogènes et le risque de cancer du sein¹¹. Au cours des 20 dernières années, une cinquantaine d'études épidémiologiques ont été consacrées à la question. On a publié dernièrement quelques excellentes analyses épidémiologiques critiques de ces études¹²⁻¹⁵. Les auteurs ont compilé séparément les résultats des études de cas témoins et des études de cohortes, en tenant compte d'un certain nombre de variables différentes, afin de calculer le risque relatif de cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux¹²⁻¹⁴. Ces études portaient sur des échantillons généralement importants de sujets de différents groupes d'âge, ayant utilisé des contraceptifs oraux, pendant des périodes variables et elles ont été menées tant dans des pays industrialisés que dans des pays en voie de développement. L'analyse de ce vaste ensemble de publications épidémiologiques permet de tirer plusieurs conclusions importantes : on reconnaît généralement que la majorité des études n'ont permis d'observer aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes des pays industrialisés ayant à un moment quelconque utilisé des contraceptifs oraux, que l'utilisation ait été prolongée ou que de nombreuses années se soient écoulées depuis^{11,12}. Certaines études laissent entendre toutefois que les contraceptifs

oraux peuvent augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes des pays en voie de développement et chez les jeunes femmes ayant des lésions bénignes du sein. Il y aurait lieu d'étudier plus à fond la question¹². En outre, les données obtenues dans le cadre de quelques études mettent en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein chez les femmes préménopausées ayant utilisé des CO pendant une longue période^{12,13}. Le risque de cancer du sein n'est pas modifié par les diverses formulations de CO¹¹.

Plusieurs études ont été consacrées à l'évaluation du lien éventuel entre la prise prolongée d'oestrogènes à des fins non contraceptives et l'apparition d'un cancer du sein, mais leurs résultats s'avèrent contradictoires¹⁶⁻¹⁸. En outre, on ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer les différences entre les différents oestrogènes. Une étude prospective menée auprès d'une population d'infirmières a démontré que chez les utilisatrices recevant une hormonothérapie substitutive depuis 10 à 15 ans, le risque de cancer du sein était d'un tiers plus élevé¹⁹.

Si une oestrogénothérapie prolongée à haute dose peut entraîner une augmentation significative du risque de cancer du sein, il y a lieu de croire qu'une oestrogénothérapie de courte durée (moins de 5 ans) à faible dose, faisant appel à des oestrogènes conjugués sans progestatif, ne présente aucun danger²⁰. L'excès de risque attribuable au traitement prolongé à faible dose est probablement de l'ordre de 30 p. 100²¹ et devrait être considéré en regard des autres risques et avantages.

Il est possible, et même probable, que certains sous-groupes de femmes soient plus sensibles que d'autres aux effets carcinogènes des oestrogènes. Des rapports préliminaires donnent à penser que le risque de cancer du sein lié à la prise d'oestrogènes pourrait être accru chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque de cancer du sein.

Il est particulièrement important, étant donné la pratique médicale actuelle, de préciser l'impact de l'adjonction d'un progestatif à l'oestrogénothérapie substitutive. Au cours du cycle menstruel normal, l'activité mitotique des cellules épithéliales du sein est plus grande à la fin de la phase lutéale, quand la progestérone et l'oestrogène sont tous deux présents²². Une telle observation soulève de toute évidence des inquiétudes. On a obtenu des résultats contradictoires quant à l'influence de l'hormonothérapie substitutive associant oestrogène et progestatif sur le risque de cancer du sein. Une étude importante a révélé que l'adjonction d'un progestatif à l'oestrogénothérapie de la postménopause diminue de façon significative le risque de cancer du sein²³. En revanche, selon une importante étude de cas témoins représentative, qui a été réalisée au Danemark, le traitement oestroprogestatif pourrait être lié à un risque accru de cancer du sein, comparative-ment à l'oestrogénothérapie isolée²⁴. De même, une étude réalisée en Suède a mis en évidence un risque plus élevé chez les femmes recevant un traitement oestroprogestatif, bien que le sous-groupe étudié n'ait compté qu'un nombre très restreint de patientes¹⁶. Nous concluons donc que l'hormonothérapie substitutive (HTS) pour une période prolongée est liée à une augmentation du risque de cancer du sein, qui pourrait être accru par l'adjonction d'un progestatif.

Les résultats contradictoires des études consacrées à la question sont particulièrement sujets à divers biais sur le plan épidémiologique, étant donné l'absence d'essais cliniques randomisés et l'influence des facteurs de risque connus sur les pratiques en matière de prescription, le diagnostic précoce et l'orientation²⁵. Quoiqu'il en soit, la probabilité d'une faible augmentation du risque de cancer du sein devrait inciter les médecins à encourager la détection précoce, en particulier au moyen de la mammographie de dépistage et de l'examen clinique des seins une fois l'an.

Il peut être particulièrement important d'accroître les mesures de surveillance pour les femmes traitées aux oestrogènes pendant une longue période. Actuellement, au moins deux publications laissent entendre que le pronostic de survie après 5 ans est meilleur chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui prenaient des oestrogènes que chez des témoins appariés selon l'âge ne recevant pas d'hormonothérapie substitutive²⁶⁻²⁷. Ces résultats évoquent une situation analogue à celle observée dans le cas du cancer de l'endomètre : la prise d'oestrogènes pourrait favoriser une émergence clinique plus précoce du cancer du sein, ce qui se traduirait par un dépistage à un stade plus précoce, avant l'invasion.

Compte tenu des données obtenues dans le cadre de ces études épidémiologiques, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier la prescription de l'HTS; il faut cependant insister sur la nécessité de mener des recherches complémentaires à ce sujet et d'exercer une surveillance constante. Si l'on veut réduire le risque le plus possible, il est raisonnable d'utiliser un oestrogène naturel à la plus faible dose, ce qui permettra d'éliminer les bouffées de chaleur et de prévenir les maladies cardio-vasculaires et l'ostéoporose.

Bibliographie

1. Kelsey J.L., Fischer D.B., Holford T.R. et coll. «Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer», *J. Natl. Cancer Inst.* 1981, 67 : 327-333.
2. Dupont W.D., Page D.L. «Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease», *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312 : 146-151.
3. Kalache A., Maguire A., Thompson S.G. «Age at last full-term pregnancy and risk of breast cancer», *Lancet*, 1993, 341 : 33-36.
4. «UK National Case-control Study Group: Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women», *Lancet*, 1989, i : 973-982.
5. Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A. et coll. «Dietary fat and the risk of breast cancer», *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316 : 22-28.
6. Howe G.R., Hirohata T., Hislop T.G. et coll. «Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies», *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, 82 : 561-569.
7. Schatzkin A., Jones D.Y., Hoover R.N. et coll. «Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the first National Health and Nutrition Examination Survey», *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316 : 1169-1173.
8. Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A. et coll. «Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer», *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316 : 1174-1180.

9. Trichopoulos D., Yen S., Brown J. et coll. «The effect of westernization on urine estrogens, frequency of ovulation, and breast cancer risk. A study of ethnic Chinese women in the Orient and the U.S.A.», *Cancer*, 1984, 53 : 187-192.
10. Siiteri P.K., Hammond G.L., Nisker J.A. «Increased availability of serum estrogens in breast cancer: a new hypothesis», Pike MC, Siiteri PK, Welsch CW (eds): *Banbury Report 8, Hormones and Breast Cancer*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1981 : 87-106.
11. Organisation mondiale de la santé, *La contraception par les stéroïdes et le risque de néoplasme*, Série de rapports techniques n° 619, OMS, Genève, 1978.
12. Thomas D.B. «Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature», *Contraception*, 1991, 43 : 597-642.
13. Khoo S.K., Chick P. «Sex steroid hormones and breast cancer: Is there a link with oral contraceptives and hormone replacement therapy?», *Med. J. Austr.*, 1992, 156 : 124-132.
14. Stampfer M.I., Colditz G.A. «The epidemiology of oral contraceptives and breast cancer», *Adv. Contracept.*, 1990, 6(suppl) : 27-34.
15. Romieu I., Berlin J.A., Colditz G. «Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis», *Cancer*, 1990, 66 : 2253-2263.
16. Bergkvist L., Adami H.-O., Persson I. et coll. «The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement», *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321 : 293-297.
17. Brinton L.A., Hoover R., Fraumeni J.F. Jr «Menopausal estrogen and breast cancer risk: an expanded case-control study», *Br. J. Cancer*, 1986, 54 : 825-832.
18. Wingo P.A., Layde P.M., Lee N.C. et coll. «The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy», *JAMA*, 1987, 257 : 209-215.
19. Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C. et coll. «Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women», *JAMA*, 1990, 264 : 2648-2653.
20. Palmer J.R., Rosenberg L., Clarke E.A. et coll. «Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the Toronto Breast Cancer Study», *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 134 : 1386-1395.
21. Steinberg K.K., Thacker S.B., Smith S.J. et coll. «A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer», *JAMA*, 1991, 265 : 1985-1990.
22. Anderson T.J., Ferguson D.J.P., Raab G.M. «Cell turnover in the "resting" human breast», *Br. J. Cancer*, 1982, 46 : 376-382.
23. Gambrell R.D., Maier R.C., Sanders B.I. «Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users», *Obstet. Gynecol.*, 1983, 62 : 435-448.
24. Ewertz M. «Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark», *Int. J. Cancer*, 1988, 42 : 832-838.
25. Barrett-Connor E. «Postmenopausal estrogen and prevention bias», *Ann. Int. Med.*, 1991, 115 : 455-459.
26. Henderson B.E., Paganini-Hill A., ROSS R.K. «Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy», *Arch. Int. Med.*, 1991, 151 : 75-78.
27. Bergkvist L., Adami H.O., Persson I. et coll. «Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy», *Am. J. Epidemiol.*, 1989, 130 : 221-228.

Cancer de l'ovaire

Bien que le cancer de l'ovaire soit moins fréquent que celui de l'endomètre, son pronostic est nettement plus sombre et il constitue la principale cause de décès dû à des tumeurs malignes du tractus génital féminin chez les Nord-Américaines. Les hypothèses voulant que le cancer de l'ovaire soit induit par des taux élevés de gonadotrophines hypophysaires ou par un traumatisme des cellules couvrant la surface de l'ovaire au moment de l'ovulation reposent sur les deux observations suivantes : a) une augmentation du risque chez les femmes qui ovulent fréquemment, par exemple, chez les femmes nullipares et chez celles qui reçoivent un traitement faisant appel à des inducteurs de l'ovulation (1) et b) une diminution du risque chez les femmes ayant enfanté et chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux^{2,3}. En outre, d'autres données ont incriminé des substances cancérigènes d'origine environnementale, comme le talc, et l'on s'interroge sur le rôle des récepteurs de l'oestrogène et de la progestérone, présents dans 52 p. 100 des cancers de l'ovaire⁴.

Des résultats récents faisant état d'une augmentation générale du risque de cancer de l'ovaire induite par un traitement de la ménopause au diéthylstilboestrol⁵ n'ont été corroborés par aucune autre étude⁶. On a conclu plus précisément que la prise d'oestrogènes lors de la ménopause avait à la fois une action protectrice à l'égard des tumeurs épithéliales séreuses de l'ovaire⁶ et un effet néfaste à l'égard des tumeurs endométrioïdes de l'ovaire⁷. Il y a tout lieu de croire que les divers types histologiques de cancer de l'ovaire ont une origine étiologique différente.

On peut difficilement évaluer le lien éventuel entre l'HTS et le cancer de l'ovaire en raison du manque d'études sérieuses portant sur des sujets traités et suivis pendant une assez longue période. En l'absence de données probantes concernant ce lien éventuel, il est probable que l'effet de l'HTS est relativement faible. Seules des études épidémiologiques à grande échelle permettraient d'obtenir des données rigoureuses à cet égard.

Bibliographie

1. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. et le Collaborative Ovarian Cancer Group «Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women», *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 136 : 1184-1203.
2. «The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use», *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316 : 650-655.
3. L'organisation mondiale de la santé, *Acétate de médroxyprogestérone (AMPR) et cancer : Mémoire d'une réunion de l'OMS*, Bulletin, 1986, 64 : 375-382.
4. Kuhnel R., Delemmare J.F.M., Rao B.R. et coll. «Correlation of multiple steroid receptors with histological type and grade in human ovarian cancer», *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1987, 6 : 248-256.

5. Hoover R., Gray L.A., Fraumeni J.F. «Stilboestrol (diethylstilbestrol) and the risk of ovarian cancer», *Lancet*, 1977, ii : 533-534.
6. Hartge P., Hoover R., McGowan L. et coll. «Menopause and ovarian cancer», *Am. J. Epidemiol.*, 1988, 127 : 990-998.
7. Weiss N.S., Lyon J.L., Krishnamurthy S. et coll. «Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer», *J. Natl. Cancer Inst.* 1982, 68 : 95-98.

Modifications du système vasculaire

Coagulation

S'il existe un lien de causalité entre les contraceptifs oraux et la maladie thromboembolique veineuse¹, il n'y a pas d'évidence épidémiologique d'un tel lien entre l'hormonothérapie substitutive et cette maladie. Le fait que l'HTS fait appel à des doses physiologiques d'oestrogènes naturels, comparativement aux contraceptifs oraux qui contiennent des doses supraphysiologiques d'oestrogènes de synthèse, explique sans doute cette différence².

Deux études de cas témoins visaient particulièrement à déterminer si l'oestrogénothérapie substitutive favorise l'apparition de la maladie thromboembolique veineuse. Les auteurs de la première étude, effectuée dans le cadre du *Boston Collaborative Drug Surveillance Program*, ont comparé l'effet de l'HTS à celui de la contraception orale classique³. Alors que la maladie thromboembolique veineuse était associée à la prise d'oestrogènes dans des contraceptifs oraux, on n'a observé aucune augmentation du taux de cette maladie chez les femmes recevant une HTS. Lors de la sélection des cas qui ont participé à cette étude, les auteurs ont exclu les femmes qui semblaient présenter d'autres facteurs de risque de thrombose. Afin de faire la lumière sur la question, une deuxième étude de cas témoins a par la suite été réalisée. Dans cette étude, 5,1 p. 100 des cas de thrombose veineuse avaient reçu des oestrogènes exogènes comparativement à 6,3 p. 100 des témoins, ce qui a confirmé le fait que l'oestrogénothérapie substitutive n'était pas un facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse⁴.

D'importantes études épidémiologiques consacrées aux variables hémostatiques et à leur relation avec la cardiopathie ischémique indiquent que toutes les augmentations du facteur VIIc, du facteur VIIIc et du fibrinogène sont associées tant à la présence qu'au développement d'une cardiopathie ischémique précoce. Ce sont les facteurs VIIc et le fibrinogène qui sont le plus fortement associés à la cardiopathie ischémique⁵. L'examen de femmes ménopausées révèle que leurs taux de facteur VIIc et de fibrinogène dépassent respectivement de 6 p. 100 et de 10 p. 100 ceux de femmes préménopausées du même âge⁶. Certaines des modifications de la coagulation observées après la ménopause pourraient être liées aux taux d'oestrogènes.

Dans une étude croisée à double insu, menée auprès de 22 femmes recevant des oestrogènes conjugués d'origine équine, on a observé une diminution du temps de prothrombine et une légère augmentation du facteur VII et du facteur X⁷. Les

auteurs d'une autre étude ont comparé l'effet des oestrogènes conjugués équins – administrés quotidiennement, par voie orale, à une posologie de 1,25 mg, pendant 3 semaines sur 4 au cours d'une période de 3 mois –, à celui du valérate d'oestradiol (2 mg), du sulfate d'oestrone (3 mg) et d'un contraceptif oral contenant 100 µg d'éthinyl-oestradiol et 2 mg d'acétate de mégestrol⁸. Dans cette étude, l'utilisation de l'un ou l'autre de ces médicaments, à l'exception du contraceptif oral, n'était associée à aucune diminution de l'activité anti-Xa (facteur activé de la coagulation), paramètre qui permet de mesurer l'activité de l'antithrombine III. De même, les temps de prothrombine et de céphaline-kaolin, les concentrations de plasminogène, les numérations plaquettaires et la fonction plaquettaire n'ont subi aucune modification, sauf lors de la prise de contraceptifs oraux⁹.

Dans le cadre d'expériences visant à comparer les effets de l'oestradiol transdermique et des oestrogènes conjugués équins per os, on a évalué les effets de ces médicaments sur le fibrinopeptide A, le fibrinogène à haut poids moléculaire et l'antithrombine III (ATIII), mesurés tant par le biais de dosages fonctionnels que de dosages immunologiques. Le fibrinopeptide A est un fragment de clivage résultant de la conversion du fibrinogène en fibrine et constitue une mesure extrêmement sensible de la génération de la thrombine. On a observé chez certaines patientes prenant la pilule contraceptive une augmentation du fibrinogène à haut poids moléculaire, produit d'activation du fibrinogène; on croit qu'il s'agit d'un facteur prédictif de thrombose. L'oestradiol transdermique, à des doses de 0.025, 0.05, 0.1 ou 0.2 mg par 24 heures, et les oestrogènes conjugués per os (Prémarin) à des doses quotidiennes de 0,625 ou 1,25 mg ne modifient pas les paramètres hémostatiques au point d'accroître le risque thrombotique¹⁰.

En résumé, les doses actuellement prescrites d'oestrogènes conjugués d'origine équine ou de faibles doses d'oestrogènes naturels, administrées par voie transdermique ou par voie orale, induisent toute une gamme de réactions qui diffèrent complètement des principaux effets observés lors de la prise de contraceptifs oraux. C'est ainsi que la majorité des études qui ont examiné les taux de facteur VIIc et de fibrinogène lors de l'administration d'oestrogènes naturels n'ont mis en évidence aucune élévation cliniquement significative. Les autres tests de coagulation précités n'ont pas révélé de forte corrélation avec l'athérosclérose prématurée ni une incidence accrue de la maladie thromboembolique veineuse. Il n'y a donc pas lieu de considérer que les études ayant fait état de légères augmentations des divers facteurs de coagulation offrent des preuves solides d'une tendance accrue à la thrombose.

Il est recommandé d'associer un progestatif à l'oestrogénothérapie substitutive chez les femmes dont l'utérus est intact. À ce jour, aucune étude n'a mis en évidence de modifications significatives de la coagulation imputables à l'administration cyclique d'un progestatif pendant une courte période.

Bibliographie

1. Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction : *Contraceptifs oraux, rapport 1994*, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Ottawa, 1994.
2. Lobo R.A. «Estrogen and the risk of coagulopathy», *Am. J. Med.*, 1992, 92 : 283-285.
3. «Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to post-menopausal estrogen therapy», *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290 : 15-19.
4. Devor M., Barrett-Connor E., Renvall M.S. et coll. «Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis», *Am. J. Med.*, 1992, 92 : 275-282.
5. Meade T.W., Chakrabarti R., Stirling Y. et coll. «Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study», *Lancet*, 1980, i : 1050-1054.
6. Meade T.W., Haines A.P., Imeson J.D. et coll. «Menopausal status and haemostatic variables», *Lancet*, 1983, i : 22-24.
7. Poller L., Thomson J.M., Coope J. «Conjugated equine oestrogens and blood clotting: a follow-up report», *Br. Med. J.*, 1977, 2 : 935-936.
8. Thom M., Dubiel M., Kakkar V.V. et coll. «The effect of different regimens of oestrogens on the clotting and fibrinolytic system of the post-menopausal women», *Frontiers Horm. Res.*, 1978, 5 : 192-202.
9. Meilahn E., Kuller L.H., Kiss J.E. et coll. «Coagulation parameters among pre- and postmenopausal women», *Am. J. Epidemiol.*, 1988, 128 : 908.
10. Chetkowski R.J., Meldrum D.R., Steingold K.A. et coll. «Biologic effects of transdermal estradiol», *N. Engl. J. Med.*, 1986, 314 : 1615-1620.

Hypertension

Dans la majorité des études visant à évaluer les effets des oestrogènes naturels utilisés dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive, on n'a observé aucune modification de la tension artérielle, sinon une diminution de celle-ci¹⁻³.

Deux essais se sont particulièrement attachés à évaluer l'effet de l'oestrogénothérapie substitutive sur la tension artérielle. Dans le cadre du premier essai, réalisé en Grande-Bretagne, on a procédé à la randomisation de 49 femmes ménopausées auparavant non traitées dans un groupe placebo ou dans l'un des six groupes de traitement suivants : administration quotidienne d'oestrogènes conjugués équins (1,25 mg), associés ou non à 5 mg d'acétate de noréthindrone; administration d'estropiate (1,5 mg), associé ou non à la même dose d'acétate de noréthindrone; et administration de valérate d'oestradiol (2 mg), associé ou non au norgestrel (0,5 mg). Chez 75 p. 100 des patientes, on a noté une diminution de la tension artérielle, comparativement à la période précédant le traitement et au groupe recevant un placebo. Cette diminution était faible, mais statistiquement significative⁴. Dans le cadre d'un essai plus complexe mené en Finlande, on a évalué l'effet de l'administration quotidienne d'oestradiol micronisé (2 mg et 4 mg), au moyen d'une étude croisée randomisée à double insu. Les chercheurs ont examiné l'effet de ce médicament sur un groupe normotendu et un groupe

hypertendu comptant chacun dix sujets. Une baisse significative de la tension artérielle a été observée pour chaque cycle de 4 semaines chez les deux groupes de patientes⁵.

En résumé, il n'a pas été établi que l'oestrogénothérapie substitutive prolongée contribuait à élever la tension artérielle. La majorité des études révèlent qu'une légère baisse de la tension artérielle peut survenir. La seule étude qui a également examiné l'effet du progestatif a en outre fait état d'une baisse de la tension artérielle⁴.

Bibliographie

1. Pfeffer R.I. «Estrogen use, hypertension and stroke in post-menopausal women», *J. Chron. Dis.*, 1978, 31 : 389-398.
2. Stern M.P., Brown B.W., Haskell W.L. et coll. «Cardiovascular risk and use of estrogens or estrogen-progestagen combinations: Stanford three-community study», *JAMA*, 1976, 235 : 811-815.
3. Barrett-Connor E., Brown W.V., Turner J. et coll. «Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal women», *JAMA*, 1979, 241 : 2167-2169.
4. Lind T., Cameron E.C., Hunter W.M. et coll. «A prospective controlled trial of six forms of hormone replacement therapy given to postmenopausal women», *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1979, 86(suppl 3) : 1-29.
5. Luotola H. «Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17 β substitution», *Ann. Clin. Res.*, 1983, 15(suppl 38) : 9-121.

7. Lignes directrices pour l'hormonothérapie substitutive

Chez la femme non hystérectomisée, l'hormonothérapie substitutive consiste en général en l'administration d'oestrogènes, à une posologie suffisante pour maintenir une activité biologique analogue à celle du début de la phase folliculaire chez une femme préménopausée normocyclée, et d'un progestatif à une posologie suffisante pour prévenir l'apparition d'hyperplasie endométriale.

Schémas d'administration des oestrogènes

Il convient d'utiliser la posologie minimale efficace pour prévenir les bouffées de chaleur de la ménopause et protéger les os de l'ostéoporose. Il semble qu'une posologie de 0,625 mg d'oestrogènes conjugués d'origine équine soit indiquée, ou une posologie équivalente des autres oestrogènes figurant à la section «Hormonothérapie substitutive : Pharmacologie des oestrogènes et des progestatifs» (Chapitre 5). Voici les posologies équivalentes : environ 0,625 mg d'oestrogènes conjugués équins, 1 mg d'oestradiol-17 β micronisé, 0,75 mg d'estropiate ou 50 μ g/jour d'oestradiol transdermique par timbre. Si une telle posologie ne fait pas disparaître les bouffées de chaleur, il peut s'avérer nécessaire de l'augmenter jusqu'à concurrence de deux fois la dose.

Les oestrogènes devraient être administrés en continu, ce qui est particulièrement souhaitable pour les patientes qui présentent des symptômes les jours où le traitement aux oestrogènes est interrompu. Pour les patientes hystérectomisées, on recommande les oestrogènes seuls, en continu.

Problèmes liés à la prise d'oestrogènes

Si la patiente souffre de maladie hépatique évolutive chronique ou de désordres gastro-intestinaux qui persistent avec l'administration d'oestrogènes par voie orale, on devrait envisager d'avoir plutôt recours à la voie transdermique. Une telle méthode de diffusion permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique au cours du métabolisme de l'oestrogène dans le foie. L'apparition éventuelle de réactions de sensibilité de la peau constitue toutefois l'inconvénient de cette voie d'administration.

Schémas d'administration du progestatif

Au Canada, le progestatif est généralement administré sous la forme d'acétate de médroxyprogestérone, à raison de 5 à 10 mg per os par jour, ou de noréthindrone, à raison de 0,35 à 0,70 mg per os par jour. Le progestatif est généralement administré de façon cyclique. Il semble qu'un traitement progestatif de 12 à 14 jours soit nécessaire si l'on veut prévenir complètement l'apparition de

l'hyperplasie endométriale induite par la stimulation oestrogénique. De façon générale, chez les patientes recevant des oestrogènes en continu, un traitement progestatif est associé entre le 1^{er} et le 14^e jour du mois. Les patientes recevant des oestrogènes de façon cyclique (du 1^{er} au 25^e jour) devraient y associer un progestatif du 12^e au 25^e jour du mois. Il faut s'attendre à ce que des hémorragies de privation surviennent chez 70 p. 100 des patientes dans les jours qui suivent la suppression du progestatif. Tout saignement à un autre moment du mois devrait être considéré comme anormal et appeler des examens complémentaires.

Un autre schéma thérapeutique consiste à associer en continu un progestatif à faible dose (par exemple, l'acétate de médroxyprogestérone à la posologie de 2,5 à 5 mg, ou le noréthindrone à 0,35 mg) à l'oestrogène. Un tel traitement oestroprogestatif semble prévenir l'hyperplasie ou le cancer de l'endomètre, tout en supprimant le saignement de retrait chez la majorité des femmes. Toutefois, des saignements utérins secondaires à l'oestrogénothérapie surviennent de façon irrégulière, en particulier au cours des premiers mois du traitement, ce qui risque d'être déroutant et inquiétant pour la patiente ou pour son médecin; c'est là pour l'instant le principal inconvénient de ce protocole thérapeutique. D'autres systèmes alternatifs d'hormonothérapie substitutive sont actuellement en voie de développement et pourraient être disponibles bientôt.

Candidates à l'hormonothérapie substitutive

Les femmes en période pérимénopausique (entre 45 et 55 ans)

Chez les femmes qui présentent en pérимénopausique une anovulation chronique avant l'arrêt complet de la fonction ovarienne, on observe parfois des menstruations irrégulières, tant sur le plan de la durée que de l'abondance du flux menstruel. Étant donné que la stimulation oestrogénique de l'endomètre n'est plus contrebalancée par la sécrétion de progestérone endogène, le risque d'hyperplasie endométriale ou d'hémorragie utérine fonctionnelle est élevé chez ces patientes. On devrait procéder à une biopsie de l'endomètre et, en l'absence d'hyperplasie, instaurer un traitement progestatif cyclique, comme la prise de 5 à 10 mg par jour d'acétate de médroxyprogestérone ou l'équivalent pendant les 14 premiers jours de chaque mois pour induire une menstruation régulière. Un tel traitement devrait prévenir l'hyperplasie ou le cancer de l'endomètre. L'administration cyclique du progestatif seul devrait se poursuivre jusqu'à la disparition des saignements de retrait ou jusqu'à ce que la patiente ait des bouffées de chaleur. On peut alors y associer une oestrogénothérapie substitutive. La prescription de contraceptifs oraux à faible dose constitue également une option possible pour les femmes en bonne santé et non fumeuses.

Les femmes ménopausées

L'arrêt des menstruations est accompagné de bouffées de chaleur chez 75 p. 100 des femmes. La présence de bouffées de chaleur indique généralement une

carence oestrogénique. Il convient alors d'entreprendre le traitement substitutif aux oestrogènes et aux progestatifs indiqué plus haut.

Chez 25 p. 100 des femmes, l'arrêt des règles n'est pas accompagné de bouffées de chaleur. Il faut procéder à une évaluation du taux d'oestrogènes endogènes de la patiente avant de déterminer si une oestrogénothérapie substitutive est nécessaire.

Si la patiente est mince, on devrait généralement instaurer un traitement oestroprogestatif, tel qu'indiqué précédemment. Si la patiente est obèse, il est possible que la conversion périphérique des androgènes en oestrogènes dans les tissus adipeux soit une source d'oestrogènes endogènes suffisante pour prévenir la survenue de bouffées de chaleur et protéger la masse osseuse de l'ostéoporose. Toutefois, étant donné que la patiente obèse est susceptible de présenter une hyperplasie endométriale puisque sa production d'oestrogènes endogènes n'est pas contrebalancée par un progestatif, un traitement cyclique à l'acétate de médroxyprogestérone est indiqué pour protéger l'utérus. L'acétate de médroxyprogestérone ou un autre progestatif devrait être administré pendant les 14 premiers jours du mois, tant que surviennent des saignements de retrait réguliers. Si la patiente ne présente aucun saignement de retrait après l'utilisation du progestatif en monothérapie, il y a lieu d'y associer une oestrogénothérapie, tel qu'indiqué précédemment.

Chez une patiente hystérectomisée, les bouffées de chaleur surviennent généralement vers l'âge de 50 ans. Elles témoignent d'une carence oestrogénique; il y a lieu d'instaurer une oestrogénothérapie en continu. Si la patiente n'a pas encore eu de bouffées de chaleur à 50 ans, on devrait effectuer une fois l'an un dosage d'hormone folliculo-stimulante (FSH) sérique. Si le taux de FSH est bas et indique que la fonction ovarienne n'est pas interrompue, l'oestrogénothérapie substitutive n'est pas indiquée. Un taux de FSH sérique élevé (supérieur à 40 UI/L) indique que la patiente est ménopausée. Si la patiente est mince, l'oestrogénothérapie substitutive est indiquée. Si elle est obèse et présente un taux élevé de FSH sans toutefois souffrir de bouffées de chaleur, il est sans doute nécessaire d'effectuer un dosage d'oestradiol sérique afin de déterminer l'état oestrogénique de la patiente. Si le taux de 17- β -oestradiol est inférieur à 50 pg/mL (150 pmol/L), un traitement aux oestrogènes devrait être instauré.

Contre-indications possibles de l'oestrogénothérapie substitutive

Cancer du sein

Si la patiente présente un cancer du sein qui a été traité, l'oestrogénothérapie substitutive devrait être évitée. Lorsque des bouffées de chaleur indiquent une carence oestrogénique, la patiente court le risque de souffrir d'ostéoporose. Dans un cas comme celui-là, pour prévenir les bouffées de chaleur désagréables et la réduction rapide de la masse osseuse, on peut remplacer les oestrogènes par

l'utilisation d'un progestatif seul, en continu. Il a été établi que l'acétate de médroxyprogestérone, à une posologie de 5 à 20 mg par jour, permettait de prévenir ou de réduire les bouffées de chaleur et de freiner la perte calcique. Une supplémentation calcique (1 500 mg par jour) est indiquée chez une telle patiente.

Cancer de l'endomètre

En cas de carence oestrogénique, on peut administrer des oestrogènes à une patiente présentant des lésions de stade I, grade I, sans invasion du myomètre ou avec invasion myométriale superficielle, traitées par hystérectomie abdominale et ovariectomie bilatérale.

L'oestrogénothérapie est contre-indiquée pour les patientes atteintes d'un cancer à haut risque, c'est-à-dire celles qui présentent une invasion du myomètre de plus de 50 p. 100, ou une cytologie péritonéale positive, ou une atteinte du col ou encore un cancer à un stade avancé.

Pour atténuer les symptômes d'une patiente qui n'est pas considérée comme une candidate à l'oestrogénothérapie, on peut administrer un progestatif, comme l'acétate de médroxyprogestérone.

Syndrome de type prémenstruel

Chez une patiente ayant souffert d'un syndrome prémenstruel modéré à sévère au cours de la période qui précède l'arrêt des règles à la ménopause, il arrive que l'adjonction cyclique d'un progestatif à l'oestrogénothérapie substitutive entraîne un retour des sentiments de dépression, d'irritabilité, d'anxiété et de tension, de même que de certains malaises physiques, tels que la sensibilité et le gonflement des seins. Dans ce cas, la patiente refusera peut-être toute forme d'oestrogénothérapie pour éviter le retour du syndrome prémenstruel. Étant donné les nombreux avantages de l'oestrogénothérapie en regard du très faible risque d'hyperplasie endométriale, il y a lieu d'offrir des oestrogènes seuls à une telle patiente, et de procéder à une biopsie de l'endomètre au cours de la visite de suivi annuelle ou en cas de métrorragies, afin d'exclure la possibilité de lésions de l'endomètre. Un traitement continu associant oestrogène et progestatif pourrait également être efficace et permettrait d'éviter le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.

8. Conclusion

Avantages et risques associés à l'hormonothérapie substitutive

Dans les sections précédentes du présent rapport, nous avons fait état des manifestations, tant majeures que mineures, liées à l'arrêt de la fonction ovarienne au moment de la ménopause. La réaction des femmes confrontées aux symptômes caractéristiques de la carence en oestrogènes endogènes et leur perception des changements qu'elle entraîne, est influencée par l'éducation, les échanges entre femmes, les articles publiés dans la presse populaire et, dans une certaine mesure, par le contexte culturel. Les bouffées de chaleur et l'atrophie de l'appareil génito-urinaire provoquent des symptômes désagréables et douloureux qui incitent les femmes à consulter un médecin. D'autres manifestations (dépression, anxiété, labilité de l'humeur, insomnie et fatigue) mettent en péril la qualité de vie. Les manifestations plus graves de la carence oestrogénique, telles que l'ostéoporose et l'athérosclérose, sont moins évidentes, et les femmes risquent de ne pas s'en inquiéter tant qu'elles ne sont pas victimes d'une fracture de la hanche ou d'une maladie cardio-vasculaire; il est alors trop tard pour agir.

L'oestrogénothérapie substitutive soulage toutes les manifestations liées à la carence en oestrogènes endogènes, et ses effets secondaires sont peu nombreux. Elle permet notamment d'atténuer l'instabilité vasomotrice et l'atrophie génito-urinaire, d'améliorer la qualité de la peau et de retarder l'apparition de l'ostéoporose. Elle entraîne également une baisse de la morbidité et de la mortalité attribuables à des maladies cardio-vasculaires et vasculaires cérébrales. Lorsqu'on recommande aux femmes d'envisager sérieusement une hormonothérapie substitutive, il importe de souligner les bienfaits préventifs de ce traitement et d'insister sur la nécessité d'une observance rigoureuse et continue.

Les risques associés à l'hormonothérapie substitutive revêtent une grande importance lorsqu'on préconise un traitement de longue durée. On craint notamment qu'un cancer de l'endomètre ne soit induit par une stimulation oestrogénique prolongée non contrebalancée par un progestatif. Les progestatifs peuvent non seulement prévenir l'hyperplasie de l'endomètre, mais également faire régresser certaines lésions après leur apparition. Il a en outre été établi que l'adjonction d'un progestatif aux oestrogènes permettait bel et bien de réduire le risque d'hyperstimulation endométriale. On recommande que les femmes dont l'utérus est intact reçoivent une hormonothérapie substitutive associant oestrogène et progestatif.

Le risque de cancer du sein pose un problème d'un tout autre ordre. Le cancer du sein est une affection multifactorielle dont la fréquence augmente avec l'âge. C'est un cancer courant chez les femmes. Plusieurs études sur l'association entre le cancer du sein et l'hormonothérapie substitutive ont été effectuées. L'utilisation à long terme des oestrogènes semble reliée à une augmentation d'environ 30 p. 100 du risque de cancer du sein après une période de 10 ans. Il n'est pas encore clair si l'utilisation concomitante d'un progestatif augmente ce risque.

Toutefois, il semblerait inapproprié de priver les femmes des autres avantages de l'hormonothérapie substitutive à cause d'une petite augmentation du risque de cancer du sein dans la mesure où elles acceptent de courir ce risque. On devrait toutefois recommander un auto-examen mensuel des seins et effectuer un examen clinique des seins une fois l'an. Il y a lieu d'encourager les femmes de cinquante ans et plus à subir des mammographies de dépistage.

Si le risque de cancer du sein demeure sujet à controverse, la prise d'oestrogènes présente des avantages manifestes pour les femmes ménopausées, puisqu'elle contribue à accroître leur espérance et leur qualité de vie grâce à une diminution des maladies cardio-vasculaires et vasculaires cérébrales. Ces avantages, pris en considération avec le soulagement des symptômes de la ménopause et à la baisse de l'incidence de l'ostéoporose, plaident vigoureusement en faveur de l'hormonothérapie substitutive (HTS) après la ménopause.

9. Étiquetage

Lignes directrices relatives au mode d'emploi des médicaments administrés par voie orale, transdermique et parentérale, qui contiennent des oestrogènes à de faibles doses indiquées pour l'hormonothérapie substitutive

(Ces lignes directrices doivent servir de document de référence pour tout message publicitaire adressé au corps médical par l'industrie pharmaceutique et concernant les produits qui contiennent des oestrogènes utilisés dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive.)

et

Notice d'emballage à l'intention des patientes utilisant des oestrogènes dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive

Conformément aux recommandations du Comité consultatif spécial sur la physiologie de la reproduction

Lignes directrices relatives au mode d'emploi des médicaments administrés par voie orale, transdermique et parentérale, qui contiennent des oestrogènes à de faibles doses indiquées pour l'hormonothérapie substitutive

Pharmacologie clinique

Renseignements à fournir par le fabricant.

Types d'oestrogènes utilisés :

1. Oestrogènes conjugués
2. Oestrogènes estérifiés
3. Oestrogène comme unique ingrédient actif, naturel ou de synthèse, ou une association de deux oestrogènes ou plus
4. Association oestrogène-progestatif
5. Association oestrogène-androgène
6. Oestrogène associé à d'autres médicaments.

Indications et usage clinique

Hormonothérapie substitutive dans les états de carence oestrogénique.

Contre-indications

- Néoplasie oestrogéno-dépendante diagnostiquée ou soupçonnée, sauf dans certaines circonstances particulières
- Saignement vaginal anormal inexpliqué
- Grossesse connue ou soupçonnée
- Maladie ou dysfonctionnement aigu du foie, particulièrement de type obstructif
- Thrombophlébite, thrombose ou troubles thromboemboliques aigus.

Mise en garde

- Avant d'instaurer le traitement, il faut procéder à un examen médical complet de la patiente. Le médecin doit examiner les seins et effectuer une mammographie au besoin. Il procédera à un examen des organes pelviens et effectuera un frottis de Papanicolaou.
- On procédera à un premier examen de contrôle dans les six mois suivant l'instauration du traitement, afin d'évaluer la réponse au traitement. Par la suite, la patiente sera examinée une fois l'an.
- Si des spécimens sont acheminés pour examen après une chirurgie, il faut avertir l'anatomo-pathologiste que la patiente reçoit des oestrogènes.

- En cas de saignement vaginal inattendu ou anormal en cours de traitement, on procédera à une biopsie diagnostique par aspiration ou à un curetage afin d'exclure la possibilité d'un cancer de l'utérus.
- Les patientes présentant une maladie aiguë du foie, particulièrement du type occlusif, ne devraient pas recevoir d'oestrogènes.
- Il faut interrompre le traitement en présence de troubles visuels, de migraine classique, d'aphasie passagère, de paralysie ou de perte de conscience. La présence d'une affection aiguë est une contre-indication, mais non des antécédents d'affection aiguë.
- Tout signe de phlébite ou de complications thromboemboliques exige l'arrêt du traitement. La présence d'une affection aiguë est une contre-indication, mais non des antécédents d'affection aiguë.

Précautions

- Une élévation de la tension artérielle chez des patientes auparavant normotendues ou hypertendues requiert des examens complémentaires, mais non un arrêt du traitement, puisqu'il n'a pas été établi que l'hormonothérapie substitutive entraînait une élévation de la tension artérielle.
- Il y a lieu de surveiller étroitement les patientes diabétiques ou celles qui sont prédisposées au diabète afin de déceler toute modification du métabolisme lipidique, en particulier des triglycérides.
- Si des épreuves fonctionnelles hépatiques ou endocrinologiques sont prescrites, ou une intervention chirurgicale est pratiquée, il faut, avant d'acheminer des spécimens, avertir le laboratoire du fait que la patiente est sous oestrogènes.

Réactions secondaires

Liste des réactions secondaires classées par appareil ou système et par fréquence.

Symptômes et traitement en cas de surdosage

Ces renseignements doivent être fournis par le fabricant.

Posologie et administration

De façon générale, les oestrogènes devraient être administrés en continu et associés à un progestatif à une dose suffisante pour prévenir l'hyperstimulation de l'endomètre. Un saignement vaginal inattendu ou anormal chez ces patientes exige un diagnostic rapide. Il y a lieu d'administrer l'oestrogène et le progestatif à la dose minimale cliniquement efficace.

Renseignements devant être fournis par le fabricant :

1. Dose d'attaque
2. Dose maximale
3. Dose d'entretien habituelle
4. Durée d'utilisation recommandée.

Formes pharmaceutiques disponibles

Une description doit être fournie par le fabricant.

Notice d'emballage à l'intention des patientes utilisant des oestrogènes dans le cadre d'une hormonothérapie substitutive

Les oestrogènes

Chez la femme, les ovaires cessent de sécréter des oestrogènes, principales hormones féminines, au moment de l'arrêt des menstruations (ménopause) vers l'âge de cinquante ans. Il arrive aussi parfois que l'ablation des ovaires entraîne une «ménopause chirurgicale». Étant donné que la carence en oestrogènes est associée à un certain nombre de risques pour la santé, il est recommandé que la majorité des femmes ménopausées reçoivent un traitement substitutif aux oestrogènes. Chez les femmes dont l'utérus est intact, les oestrogènes sont prescrits en association avec la progestérone, autre hormone féminine. Vous trouverez dans le présent dépliant de l'information concernant l'oestrogénothérapie et le traitement oestroprogestatif (associant oestrogène et progestérone).

Indications de l'oestrogénothérapie

1. Prévenir les bouffées de chaleur

Au moment où leur taux d'oestrogènes commence à diminuer, certaines femmes ressentent des symptômes très désagréables, notamment une sensation de chaleur au niveau du visage, du cou et du thorax, ou des crises intenses de chaleur accompagnées de transpiration («bouffées de chaleur»). Ces bouffées peuvent provoquer de fréquents réveils nocturnes et des troubles du sommeil qui sont sources de fatigue, d'irritabilité et de dépression. Le traitement substitutif aux oestrogènes permet de faire disparaître ou de réduire considérablement la survenue des bouffées de chaleur caractéristiques de la ménopause.

2. Prévenir l'ostéoporose (fragilité osseuse)

Chez toutes les femmes, le contenu en calcium des os commence à diminuer à un rythme accéléré après la ménopause. Il en résulte parfois une perte osseuse appelée ostéoporose : les os deviennent plus fragiles et la femme est plus exposée aux fractures des vertèbres, de la hanche et du poignet. La prise d'oestrogènes après la ménopause ralentit la perte osseuse et diminue le risque de fractures. Pour prévenir l'ostéoporose, on peut également associer à l'oestrogénothérapie un régime alimentaire riche en calcium (comme les produits laitiers), des suppléments de calcium et des exercices des articulations portantes.

Les femmes qui risquent de souffrir d'ostéoporose sont celles qui ont des antécédents familiaux importants d'ostéoporose ou de fractures osseuses à un âge avancé, de même que les femmes blanches, minces, qui fument et ne font pas d'exercice physique.

Les femmes qui ont eu une ménopause précoce ou qui ont subi une ablation des ovaires à un âge précoce risquent davantage d'être atteintes d'ostéoporose, et cela plus tôt dans la vie.

3. Prévenir les maladies cardio-vasculaires (crises cardiaques et accidents vasculaires cérébraux)

Après la ménopause, en particulier après une ménopause chirurgicale, il arrive que le profil lipidique (matières grasses présentes dans le sang) des femmes soit modifié, ce qui les expose aux crises cardiaques ou aux accidents vasculaires cérébraux. Il semble que l'oestrogénothérapie permet de ramener le profil lipidique à un niveau de protection supérieur, analogue à celui qui précède la ménopause.

4. Traiter les vaginites atrophiques et l'urétrite

La carence oestrogénique entraîne des modifications à l'intérieur et aux abords du vagin (démangeaisons, sensation de brûlure, sécheresse et rapports sexuels douloureux) et de l'urètre (difficulté à uriner ou sensation de brûlure au moment de la miction et mictions fréquentes). L'oestrogénothérapie permet de faire disparaître ces symptômes.

Contre-indications des oestrogènes

Étant donné que les oestrogènes peuvent stimuler la vitesse de développement de certains cancers, vous ne devez pas prendre d'oestrogènes si vous avez déjà été atteinte d'un cancer du sein ou de l'endomètre (muqueuse de l'utérus). Toutefois, en certaines circonstances, vous et votre docteur pouvez décider que les avantages de la prise d'oestrogènes l'emportent sur les risques.

Dangers des oestrogènes

Cancer de l'utérus – Le risque de cancer de l'endomètre augmente avec la durée d'utilisation d'oestrogènes sans progestatif (progestérone) et avec la dose. Il importe donc que vous preniez la dose minimale d'oestrogènes permettant de supprimer vos symptômes. L'adjonction d'un progestatif aux oestrogènes de remplacement semble éliminer complètement le risque de cancer de l'utérus lié à la prise d'oestrogènes. La majorité des femmes qui prennent un progestatif de façon cyclique auront des menstruations régulières, ce qui est prévisible.

Vous risquez davantage d'être atteinte d'un cancer de la muqueuse de l'utérus si vous êtes obèse, diabétique ou si vous souffrez d'hypertension artérielle. Si vous avez subi une hystérectomie totale (ablation de l'utérus), le danger d'un cancer de l'utérus est complètement écarté. Il n'est donc pas nécessaire d'ajouter un progestatif au traitement substitutif par les oestrogènes.

Cancer du sein – Certaines études récentes concernant l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (oestrogènes seuls ou en association avec un progestatif) donnent à penser qu'un traitement de longue durée augmente le risque de cancer du sein. D'autres études récentes n'ont pas corroboré ces résultats. Nous ne disposons pas de données adéquates permettant d'évaluer les différences de risque selon les oestrogènes utilisés. Les données obtenues dans le cadre de ces différentes études épidémiologiques ne justifient pas que l'on modifie pour l'instant les pratiques actuelles en ce qui concerne la prescription du traitement hormonal substitutif, mais il convient d'insister sur la nécessité de mener d'autres études complémentaires et d'effectuer une surveillance constante.

Maladies de la vésicule biliaire – Le risque d'affection de la vésicule biliaire est légèrement plus élevé chez les femmes qui prennent des oestrogènes après la ménopause que chez celles qui n'en prennent pas.

Effets secondaires

Outre les dangers des oestrogènes énumérés plus haut, des utilisatrices ont signalé les effets secondaires suivants :

- nausées et vomissements
- sensibilité et gonflement des seins
- développement de tumeurs bénignes de l'utérus (fibromes).

Surveillance de la santé au cours d'un traitement hormonal substitutif

Consultez votre médecin régulièrement – Lorsque vous suivez un traitement associant oestrogènes et progestatif, il importe que vous rendiez visite à votre médecin au moins une fois l'an pour subir un examen médical. Il est recommandé qu'un examen des seins soit effectué régulièrement par un professionnel de la santé et que vous procédiez vous-même à un auto-examen des seins. Il serait bon qu'à partir de cinquante ans, vous subissiez une mammographie (radiographie des seins) tous les deux ans. Si des membres de votre famille ont déjà souffert d'un cancer du sein ou si vous avez déjà eu des nodules dans les seins ou une mammographie anormale, vous aurez peut-être besoin d'examens mammaires plus fréquents.

Si vous prenez des oestrogènes seuls, non associés à un progestatif, votre médecin prélèvera peut-être un fragment de la muqueuse de l'utérus afin de s'assurer qu'elle est normale. Toute femme traitée aux oestrogènes qui présente des saignements irréguliers devrait subir des examens complémentaires.

Soyez attentive aux symptômes inquiétants – Signalez immédiatement ces symptômes ou tout autre effet secondaire inhabituel à votre médecin :

- saignement vaginal irrégulier ou inattendu
- présence de nodules dans les seins.

Autres renseignements

Un régime alimentaire équilibré, des exercices des articulations portantes et des suppléments de calcium contribuent de façon notable à la prévention de l'ostéoporose. Parlez-en à votre médecin.

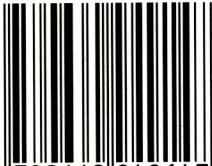
Conservez ce médicament, comme tout médicament, hors de la portée des enfants.

Présentation

Le fabricant doit fournir une description du produit particulier.



ISBN 0-660-94914-8



9 780660 949147



Groupe	Canada
Communication	Communication
Canada	Group